

**Dossiê ANS – ALECENSA® (alectinibe) para o  
tratamento em primeira linha do câncer de pulmão  
de não pequenas células localmente avançado ou  
metastático, ALK positivo.**

**Dr. Renan Orsati Clara**

**Gerente Geral**

**Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica**

**SBOC**

São Paulo

2019

Dr. Renan Orsati Clara

**Revisão Sistemática – ALECENSA® (alectinibe) para o tratamento em primeira linha do câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, ALK positivo.**

Revisão sistemática apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do Alecensa® (alectinibe) para o tratamento em primeira linha do câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, ALK positivo. Este presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo

2019

## SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	3
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	5
LISTA DE TABELAS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	9
1. RESUMO EXECUTIVO .....	10
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	13
1.1 Visão geral da doença .....	13
1.2 Epidemiologia e fatores de risco .....	14
1.3 Manifestações clínicas.....	16
1.4 Diagnóstico.....	17
1.4.1 Estadiamento.....	17
1.5 Impacto da doença .....	20
1.5.1 Qualidade de vida.....	20
1.5.2 Impacto econômico.....	21
1.6 Abordagem terapêutica .....	23
1.6.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais.....	23
1.6.2 Limitações com o tratamento atual .....	25
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	26
3.1. Posologia e modo de administração .....	27
3.2. Mecanismo de ação.....	27
3.3. Recomendações de Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde	28
3.4. Preço do medicamento.....	29
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	30
4.1. Questão do estudo .....	30
4.1.1. Intervenção.....	30
4.1.2. População .....	31
4.1.3. Comparador .....	31
4.2. Estratégia de busca .....	31
4.2.1. Fontes de dados.....	31
4.2.2. Vocabulário controlado .....	31
4.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos .....	32
4.4. Critérios de qualidade .....	32
4.4.1. Avaliação crítica .....	32
4.4.2. Qualidade da evidência .....	32

4.5.	Resultados da busca realizada .....	33
4.5.1.	Seleção dos artigos .....	33
4.5.2.	Descrição dos estudos selecionados .....	34
4.5.3.	Análise da qualidade da evidência.....	50
4.5.4.	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos clínicos incluídos.....	52
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	56
6.	REFERÊNCIAS .....	57
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	66
	ANEXO 2. ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	67
	ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i> .....	74
	ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS .....	75
	ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	81

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ALK	Quinase do linfoma anaplásico
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
AVG	Anos de vida ganhos
BCRP	<i>Breast cancer resistance protein</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CPNPC	Câncer de pulmão de não pequenas células
CPCP	Câncer de pulmão de células pequenas
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do câncer de pulmão
DF	<i>Degrees of freedom</i>
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
EAS	Evento adverso sério
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>

HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre a circulação de mercadorias e medicamentos
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ITT	Intenção-de-tratar
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLST	<i>National Lung Screening Trial</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PF	Preço Fábrica
PS	<i>Performance status</i>
QALY	<i>Quality Adjusted Life-years</i>
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>
RET	<i>Rearranged during transfection</i>
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SNC	Sistema Nervoso Central

SSS	Sistema de saúde suplementar
TC	Tomografia computadorizada
TNM	Tumor, linfonodo, metástase
TPPT	Tempo para o próximo tratamento
VI	Variância inversa

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estadiamento segundo o sistema TNM. MOC, 2018. (30) .....	18
Tabela 2. Agrupamento TNM simplificado. Adaptado de MOC, 2018. (30).....	20
Tabela 3. Características de Alecensa® (cloridrato de alectinibe). Bula. (52) .....	27
Tabela 4. Custos de tratamento com alectinibe e crizotinibe .....	29
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.....	30
Tabela 6. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ....	34
Tabela 7. Risco de progressão no SNC, de progressão fora do SNC e morte em pacientes com e sem metástase no SNC no <i>baseline</i> . Gadgeel, 2018. (61) .....	43
Tabela 8. Custo médio total de metástase no SNC por paciente tratado com alectinibe e crizotinibe. Burudpakdee, 2018. (38) .....	46
Tabela 9. Resultados da análise de custo-efetividade. Carlson, 2018. (62).....	49
Tabela 10. Classificação da qualidade da evidência.....	51
Tabela 11. Estudos clínicos incluídos para análise. ....	52
Tabela 12. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....	67
Tabela 13. Estratégias de busca. ....	71



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, com exceção do câncer de pele não melanoma. INCA, 2018. (1)	15
Figura 2. Expectativa de vida dos pacientes com CPNPC por locais de metástase. Roughley, 2014. (26)	16
Figura 3. Custos diretos para os três meses após a primeira progressão entre os pacientes com CPNPC avançado que tiveram progressão da doença e custos alinhados temporalmente para os pacientes que não relataram progressão da doença. Fox, 2008. (35)	21
Figura 4. Primeira linha de tratamento de pacientes com CPNPC <i>ALK</i> positivo. NCCN, 2017. (41)	24
Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos	33
Figura 6. SLP na população ITT. Peters, 2017. (60)	36
Figura 7. Incidência cumulativa de progressão de metástase do SNC na população ITT. Peters, 2017. (60)	37
Figura 8. SG na população ITT. Peters, 2017. (60)	39
Figura 9. SLP na população ITT. Camidge, 2018 (63)	40
Figura 10. SLP em (A) pacientes com metástase no SNC no <i>baseline</i> ; (B) pacientes sem metástase no SNC no <i>baseline</i> ; (C) pacientes com metástase no SNC no <i>baseline</i> e que receberam radioterapia prévia; (D) pacientes com metástase no SNC no <i>baseline</i> e que não receberam radioterapia prévia. Gadgeel, 2018. (61)	42
Figura 11. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade univariada para alectinibe <i>versus</i> crizotinibe. Carlson, 2018. (62)	50

## 1. RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo
<p><b>Título/pergunta:</b> Alectinibe (Alecensa®) é eficaz, seguro e custo-efetivo para a primeira linha de tratamento de câncer de pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático, ALK-positivo?</p> <p><b>Recomendação quanto ao uso da tecnologia:</b> (x) Favor ( ) Incerta ( ) Contra</p> <p><b>Breve justificativa para a recomendação:</b> Atualmente, o crizotinibe é o padrão de tratamento em primeira linha para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, ALK positivo no sistema de saúde suplementar brasileiro. O crizotinibe é um inibidor oral seletivo da ALK e de c-MET, de primeira geração. A sua ação resulta na inibição da proliferação celular e indução de apoptose. Entretanto, seu uso vem sendo associado a eventos adversos graves, especialmente no aumento de enzimas hepáticas e toxicidade gastrointestinal, levando a frequentes reduções de dose e interrupções do tratamento. Adicionalmente, observa-se que os pacientes progridem no primeiro ano de tratamento ou desenvolvem intolerância ao tratamento com crizotinibe, sendo o sistema nervoso central (SNC) o sítio de metástase mais comum.</p> <p>Nesse cenário, destaca-se o desenvolvimento inibidores de ALK de segunda geração, como o alectinibe. Em geral, esses inibidores são mais potentes, ultrapassando a barreira hematoencefálica, e podem superar as mutações em ALK que conferem resistência.</p> <p><b>População-alvo:</b> Pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático, ALK-positivo.</p> <p><b>Tecnologia:</b> Alectinibe (Alecensa®).</p> <p><b>Comparador:</b> Crizotinibe.</p> <p><b>Local de utilização da tecnologia:</b> medicamento oncológico de administração oral.</p> <p><b>Processo de busca e análise de evidências científicas:</b> Revisão sistemática foi conduzida até agosto de 2018 nas bases <i>The Cochrane Library</i>, MEDLINE via Pubmed, LILACS, CRD e Embase. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de</p>

estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** De acordo com o estudo ALEX, a taxa de sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador foi significativamente maior no grupo alectinibe versus crizotinibe [taxa de sobrevida livre de evento em 12 meses: 68,4%; intervalo de confiança (IC) 95%: 61,0 a 75,9] com alectinibe versus 48,7% (IC 95%: 40,4 a 56,9) com crizotinibe; hazard ratio (HR) para progressão da doença ou morte: 0,43 (IC 95%: 0,32 a 0,58);  $p < 0,001$ ). A mediana da SLP com alectinibe foi de 34,8 meses (IC 95%: 17,7-não atingido) versus 10,9 meses (IC 95%: 9,1 a 12,9) com crizotinibe.

O tempo até progressão das metástases do sistema nervoso central (SNC) foi significativamente maior com o alectinibe versus crizotinibe na população por intenção de tratar (ITT) (HR causa-específico: 0,16; IC 95%: 0,10 a 0,28;  $p < 0,001$ ). Adicionalmente, 18 pacientes (12%) no grupo alectinibe tiveram um evento de progressão das metástases do SNC, em comparação com 68 pacientes (45%) no grupo crizotinibe. A taxa de incidência cumulativa da progressão das metástases do SNC, com ajuste para os riscos de progressão de metástases fora do SNC e morte, foi consistentemente menor ao longo do tempo com alectinibe na comparação versus crizotinibe. A taxa de incidência cumulativa em 12 meses da progressão de metástases do SNC foi de 9,4% (IC 95%: 5,4 a 14,7) versus 41,4% (IC 95%: 33,2 a 49,4).

Os eventos adversos (EAs) sérios foram reportados em 28% dos pacientes tratados com alectinibe e em 29% dos pacientes tratados com crizotinibe. EAs fatais ocorreram em 3% e 5% dos pacientes, respectivamente. Duas mortes com crizotinibe e nenhuma com alectinibe foram reportadas e relacionadas ao tratamento. Adicionalmente, os EAs que levaram à redução de dose, interrupção ou descontinuação foram reportados em 16%, 19% e 11%, respectivamente, dos pacientes tratados com alectinibe e em 21%, 25% e 13%, respectivamente, dos pacientes tratados com crizotinibe.

**Qualidade da evidência:**

Sobrevida Livre de Progressão

( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( )  
Muito baixa

Sobrevida Global	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Taxa de resposta objetiva	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Duração de resposta	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Taxa de resposta objetiva no SNC	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Duração de resposta no SNC	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Tempo até a progressão para o SNC	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

## 2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

### 1.1 Visão geral da doença

O câncer de pulmão é o tipo de câncer mais frequente em todo o mundo e possui uma razão mortalidade/incidência de aproximadamente 90%. (1,2) Uma estimativa mundial mostrou, para o ano de 2012, uma incidência de 1,8 milhão de novos casos de câncer de pulmão, correspondendo a 12,9% de todos os novos casos de câncer, e 1,6 milhão de óbitos (19,4%). (1) No Brasil, são esperados 18.740 novos casos da doença em homens e 12.530 em mulheres para cada ano, segundo a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o biênio 2018-2019. (1) Estes valores conferem a doença a posição de segundo tumor mais incidente dentre os homens e quarto entre as mulheres. (1,3)

O câncer de pulmão é classificado em dois subtipos distintos: câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) e câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). (1,4) O primeiro corresponde aos casos de carcinoma de células pequenas, com evolução clínica mais agressiva. O segundo agrega os demais tipos histológicos principais e distintos: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células, carcinoma adenoescamoso e carcinoma indiferenciado. (4,5) Estudos da última década demonstram maior frequência do subtipo CPNPC no Brasil. (6,7)

A doença é geralmente detectada em estágios avançados, uma vez que não são observados sintomas nos estágios iniciais, e, de modo geral, apresenta uma evolução agressiva. (1) Em casos mais avançados de CPNPC, a taxa de sobrevida e prognóstico em cinco anos é extremamente baixa, sendo de 36% (estágio IIIA), 26% (estágio IIIB) e 13% (estágio IIIC). (8,9) Para doença metastática, esse parâmetro varia entre 10% a 1%. (9)

Alguns potenciais marcadores oncogênicos foram identificados no CPNPC, incluindo o fator de crescimento epitelial (EGFR), homólogo B1 do oncogene *V-RAF* do sarcoma murino viral (*BRAF*), homólogo do oncogene viral do sarcoma de Kirsten murino (*KRAS*), proto-oncogene codificador do fator de crescimento de hepatócitos (*MET*), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (*HER2*) e quinase do linfoma anaplásico (*ALK*). (10)

O ALK, um receptor de tirosina quinase, é um membro da superfamília do receptor de insulina, que participa do desenvolvimento do sistema nervoso. Sua ação ocorre devido

à ligação com diversos fatores neuronais responsáveis pelo efeito na maturação neuronal, crescimento de neurites e regulação da plasticidade sináptica. (11)



A fusão de *ALK* está associada com várias características clínico patológicas distintas, sendo a mais importante a ausência de tabagismo: entre os pacientes com câncer de pulmão *ALK* positivo, mais de 90% nunca fumou ou são tabagistas leves ( $\leq 10$  maços-ano). Outras características associadas aos carcinomas pulmonares *ALK* positivos são: baixa idade ao diagnóstico, histologia de adenocarcinoma e ausência de outros marcadores oncogênicos. (10,12)

Em relação ao prognóstico, comparado com pacientes com CPNPC diagnosticados com outras mutações pró-oncogênicas, como *EGFR* positivo, os pacientes com CPNPC *ALK* positivo apresentam um pior prognóstico, com maior risco de desenvolvimento de metástases secundárias (28,3% *versus* 10,0%), especialmente em relação a metástase extratorácica (34% *versus* 8%). (13,14)

## **1.2 Epidemiologia e fatores de risco**

Conforme previamente evidenciado, foi estimado para o ano de 2012 uma incidência de 1,8 milhão de novos casos de câncer de pulmão no mundo. (1) De acordo com a *American Cancer Society*, estima-se, para o ano de 2018, 234.030 novos casos de câncer de pulmão nos Estados Unidos, correspondendo a 121.680 novos casos da patologia em homens e 112.350 novos casos em mulheres. (15) Adicionalmente, cerca de 80% dos pacientes com câncer de pulmão no mundo são diagnosticados como CPNPC. (16)

Segundo dados do INCA, foram estimados 18.740 novos casos de câncer de pulmão em homens e 12.530 em mulheres ao ano, no biênio de 2018-2019. Estes dados representam uma incidência de 18,16 e 11,81 novos casos a cada 100 mil habitantes, respectivamente (Figura 1). (1) No Brasil, em um estudo retrospectivo observou-se que 85% dos pacientes apresentavam doença avançada, sendo 46% com doença em estágio IIIB e 39% em estágio IV. (17)

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%			Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.890	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

Números arredondados para múltiplos de 10.

**Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, com exceção do câncer de pele não melanoma. INCA, 2018. (1)**

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de pulmão é o segundo mais frequente em homens nas regiões Sul (36,27/100 mil) e Centro-Oeste (16,98/100 mil). Nas regiões Sudeste (19,22/100 mil), Nordeste (10,37/100 mil) e Norte (9,03/100 mil), ocupa a terceira posição. Para as mulheres, é o terceiro mais frequente nas regiões Sul (20,59/ 100 mil) e Sudeste (12,72/ 100 mil), e o quarto mais frequente nas regiões Centro-Oeste (11,52/ 100 mil), Nordeste (7,82/100 mil) e Norte (5,83/ 100 mil). (1)

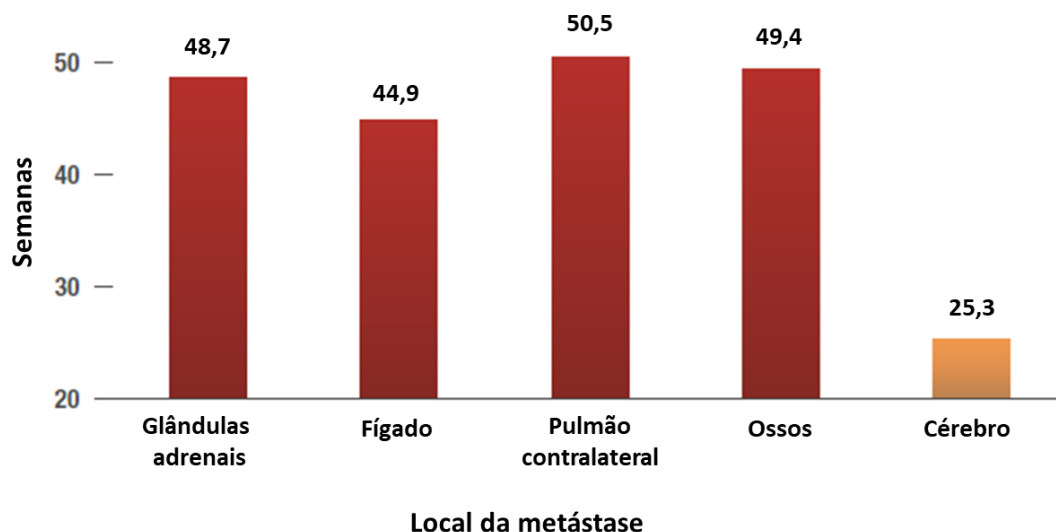
Um estudo realizado no Brasil em 2014 (18), apontou sobrevida mediana de 19 meses para pacientes com CPNPC, sendo de 99,7 meses para pacientes em estágio I, 32,5 meses para aqueles em estágio II, 20,2 meses para aqueles em estágio III e apenas 13,3 meses para os pacientes em estágio IV.

Adicionalmente, dados globais indicam que a frequência de CPNPC *ALK* positivo varia entre 1,6 e 11,6%. (19) No Brasil, segundo Lopez *et al.*, 2012 (20), a prevalência de CPNPC *ALK* positivo é de 3,2%, sendo que apenas 16% dos pacientes são testados. (21) No Sistema de Saúde Suplementar, um estudo retrospectivo demonstrou que, entre 2011 e 2014, 25% dos pacientes com CPNPC avançado foram testados para o *status* de *ALK* e, destes, 15,8% apresentaram resultados positivos. Perfazendo, então, 3,95% do total de pacientes incluídos no estudo. (22)

### 1.3 Manifestações clínicas

O carcinoma pulmonar é, na maior parte das vezes, detectado em estágios avançados, dado que não é comum a apresentação de sinais da doença nos estágios iniciais. (5,23) Os sintomas mais frequentes do câncer de pulmão são a tosse e o sangramento pelas vias respiratórias. Em indivíduos fumantes, ocorrem alterações no ritmo habitual da tosse e as crises respiratórias incidem em horários incomuns para o paciente. (23) Outros sintomas podem ocorrer devido aos danos neurais, como paralisia unilateral do diafragma, síndrome de Pancoast, ou metástases que normalmente ocorrem no fígado, osso, cérebro e glândulas adrenais (Figura 2). (24,25)

Dispneia, fadiga, tosse, dor e deterioração da capacidade funcional e da qualidade de vida (QV) global estão entre os sintomas mais comuns do CPNPC. (5) Adicionalmente, vale ressaltar que aproximadamente 10% dos pacientes com CPNPC apresentam metástases cerebrais, e até 40% dos pacientes desenvolve este tipo de metástase durante o curso da doença. O prognóstico destes pacientes é associado a uma baixa expectativa de vida (25,3 semanas) (Figura 2). (25,26)



**Figura 2. Expectativa de vida dos pacientes com CPNPC por locais de metástase. Roughley, 2014. (26)**

CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células.



Destaca-se que o prognóstico em pacientes com CPNPC com metástase no sistema nervoso central (SNC) é particularmente desfavorável, com morbidade grave e redução da QV. A sobrevida de pacientes após o diagnóstico de metástase no SNC normalmente não ultrapassa seis meses, principalmente devido à falta de terapias efetivas. (27)

## **1.4 Diagnóstico**

Segundo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia, o diagnóstico presuntivo de câncer de pulmão é feito na investigação de sintomas respiratórios, como dispneia, tosse, dor torácica e hemoptise, e sintomas constitucionais, como fadiga e emagrecimento. Além disso, o diagnóstico presuntivo pode ocorrer por meio de achados radiológicos atípicos em exames realizados com outros propósitos. (28)

O diagnóstico definitivo é firmado pelo exame histopatológico ou citológico de espécime tumoral obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural ou biópsia pleuropulmonar a céu aberto ou vídeo-assistida. Eventualmente, o diagnóstico será feito após estudo anatomopatológico de peça cirúrgica - segmento, lobo pulmonar ou pulmão. A citologia de escarro não é recomendada rotineiramente, porém pode ser útil no diagnóstico de tumores de localização central. (28)

No caso do CPNPC, é importante diferenciar minimamente os subtipos escamoso e não escamoso, bem como identificar a presença de mutações específicas como mutações no gene do receptor do EGFR ou rearranjo genômico do gene *ALK*. Adicionalmente, deve-se avaliar o nível de expressão do ligante da proteína de morte programada-1 (PD-L1). A identificação destes fatores possui importante valor terapêutico, sendo preditivos para a resposta a terapias específicas. (28)

Para detectar os rearranjos do gene *ALK*, podem ser utilizados os testes baseados em imuno-histoquímica, FISH e reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa. (24,29)

### **1.4.1 Estadiamento**

Após a confirmação da malignidade e do tipo histopatológico tumoral, é realizado o estadiamento clínico através da TC de tórax e abdome superior, com contraste. A cintilografia óssea com Tecnécio-99m é indicada para doentes com CPNPC e, nos

demais casos, quando há queixa de dor óssea. A investigação por TC ou ressonância magnética (RM) do cérebro não é indicada rotineiramente como parte do estadiamento clínico do CPNPC, devendo ser empregado para doentes com CPCP e nos demais casos, quando houver suspeita clínica de metástase no SNC. (4)

Para a descrição da classificação TNM, forma padrão de estadiamento da doença, utilizou-se a publicação do Manual de Oncologia Clínica (MOC) (30), publicado em 2018 (Tabela 1 e Tabela 2) e baseado no Estadiamento de câncer de pulmão da *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), 8ª edição (31). O estadiamento do tumor no câncer de pulmão é essencial para delimitar a melhor abordagem terapêutica a ser empregada no tratamento.

**Tabela 1. Estadiamento segundo o sistema TNM. MOC, 2018. (30)**

Código	Descrição
<b>TUMOR</b>	
<b>Tx</b>	Tumor primário não avaliável.
<b>T0</b>	Sem evidências de tumor primário.
<b>Tis</b>	Tumor <i>in situ</i>
<b>T</b>	<p>Tumor <math>\leq 3</math> cm circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar.</p> <p><b>T1mi</b>: adenocarcinoma minimamente invasivo;</p> <p><b>T1a</b>: tumor <math>\leq 2</math> cm.</p> <p><b>T1b</b>: tumor <math>&gt; 2</math> e <math>\leq 3</math> cm.</p>
<b>T2</b>	Tumor $> 3$ e $\leq 5$ cm e/ou envolvimento do brônquio principal independente da distância da carina e sem invasão desta e/ou invasão da pleura visceral e/ou associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, que envolve ou não todo o pulmão.

	<b>T2a:</b> tumor > 3 e ≤ 4 cm.
	<b>T2b:</b> tumor > 4 e ≤ 5 cm.
<b>T3</b>	Tumor > 5 e ≤ 7 cm ou de qualquer tamanho que diretamente invade a parede torácica (incluindo tumor de sulco superior), nervo frênico, pericárdio parietal ou nódulos tumorais separados no mesmo lobo.
<b>T4</b>	Tumor > 7 cm e/ou que invade diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, carina, corpo vertebral ou nódulos tumorais separados em lobo ipsilateral e diferente do tumor primário.
<b>LINFONODO</b>	
<b>Nx</b>	Linfonodos não podem ser avaliados.
<b>N0</b>	Sem metástase em linfonodos regionais.
<b>N1</b>	Metástases em linfonodos peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares.
<b>N2</b>	Metástases em mediastino ipsilateral e/ou linfonodos subcarinais.
<b>N3</b>	Metástases em mediastino contralateral, hilo contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral ou linfonodos supraclaviculares.
<b>METÁSTASE</b>	
<b>M0</b>	Ausência de metástases à distância.
<b>M1</b>	<p>Metástase à distância.</p> <p><b>M1a:</b> Nódulos tumorais separados em lobos contralaterais, nódulos pleurais, ou derrame pleural ou pericárdico maligno.</p> <p><b>M1b:</b> Metástase extratorácica única em um único órgão.</p> <p><b>M1c:</b> Múltiplas metástases extratorácicas em um ou mais órgãos.</p>

**Tabela 2. Agrupamento TNM simplificado. Adaptado de MOC, 2018. (30)**

<b>Estágio</b>	<b>Características TNM</b>
<b>Carcinoma oculto</b>	T0N0M0
<b>0</b>	TisN0M0
<b>IA1</b>	T1mi-T1aN0M0
<b>IA2</b>	T1bN0M0
<b>IA3</b>	T1cN0M0
<b>IB</b>	T2aN0M0
<b>IIA</b>	T2bN0M0
<b>IIB</b>	T2bN1M0 ou T3N0M0
<b>IIIA</b>	T2bN2M0, T3N1M0, T4N0-1M0
<b>IIIB</b>	T1a-T2bN3M0, T3-T4N2M0
<b>IIIC</b>	T3-T4N3M0
<b>IVA</b>	qqTqqNM1a-M1b
<b>IVB</b>	qqTqqNM1c

## **1.5 Impacto da doença**

### **1.5.1 Qualidade de vida**

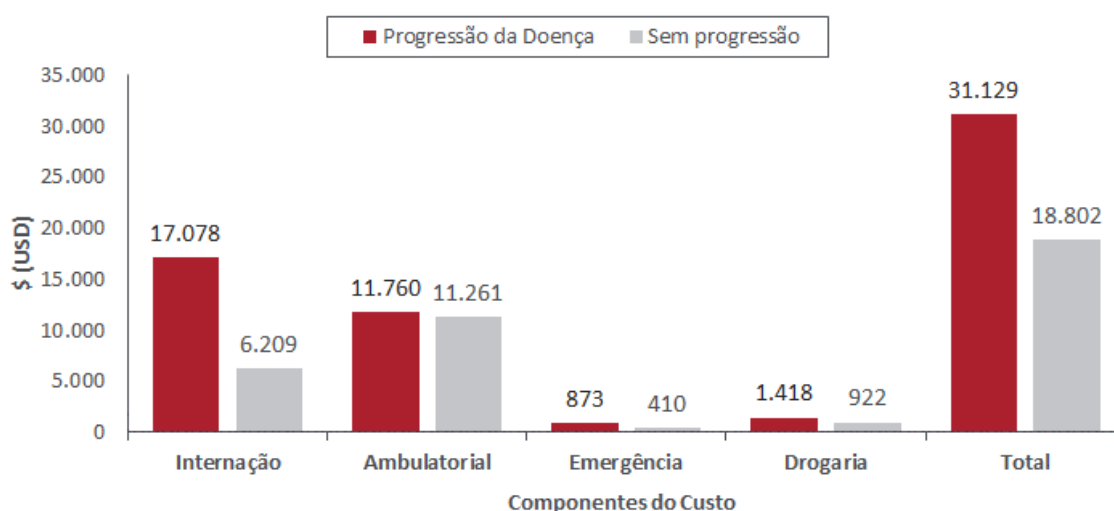
Pacientes com câncer de pulmão geralmente vivenciam uma depreciação da QV, evoluindo a óbito devido à doença. (32) Eventos associados à doença também podem ter profundos impactos negativos na QV do paciente, como a dispneia que induz um alto nível de ansiedade, gerando impacto no bem-estar físico, social e psicológico. (32)

Em pacientes com metástases cerebrais, o estudo de Taylor-stokes *et al.*, 2017 (33) observou que a presença de tumor cerebral secundário ao CPNPC avançado levou a piora significativa do *status* de saúde ( $p=0,0273$ ), QV ( $p=0,0130$ ) e a produtividade dos pacientes ( $p=0,0008$ ), na comparação com pacientes sem metástase cerebral.

### 1.5.2 Impacto econômico

O câncer de pulmão também gera impacto econômico significativo para os sistemas de saúde e para a sociedade. Nos Estados Unidos, entre 1998 e 2000, um estudo retrospectivo estimou que os pacientes acometidos pela doença apresentaram grande utilização dos serviços de saúde, além de apresentar impacto econômico considerável relacionado à falha do tratamento inicial. O custo total foi estimado em US\$ 45.953 para os indivíduos que receberam apenas tratamento inicial, enquanto o custo total foi de US\$ 120.650 para pacientes que precisaram ser novamente tratados. (34)

Adicionalmente, os pacientes diagnosticados com CPNPC localmente avançado que apresentaram progressão da doença possuem um custo significativamente maior quando comparado com aqueles que apresentam doença estável. De acordo com o estudo de Fox *et al.*, 2008 (35), o custo médio total da primeira progressão da doença até o óbito ou final do estudo foi de US\$ 42.066, sendo os custos de hospitalização e ambulatorial os principais componentes do custo total (Figura 3) (35).



**Figura 3. Custos diretos para os três meses após a primeira progressão entre os pacientes com CPNPC avançado que tiveram progressão da doença e custos**

**alinhados temporalmente para os pacientes que não relataram progressão da doença. Fox, 2008. (35)**

No cenário nacional, um estudo econômico retrospectivo avaliou os custos médicos diretos associados à assistência de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático (IIIB ou IV), registrados no INCA. A coorte de 227 pacientes representou um custo de R\$ 2.473.559,91 em 18 meses de observação. Cerca de 71,5% deste valor foi relacionado à atenção ambulatorial, enquanto 28,5% foi associado às internações. O custo individual para cada paciente foi, em média, de R\$ 8.929,82. (36)

No Sistema de Saúde Suplementar, a partir de uma análise realizada com 155 pacientes, o custo total mensal de tratamento do CPNPC avançado foi de mais de R\$ 13 milhões. Os custos relacionados à aquisição de medicamentos para tratamentos de indução e manutenção corresponderam a 86% do total, seguidos de radioterapia (7%), exames (5%) e hospitalização (2%). Por paciente, o custo mediano de tratamento foi de aproximadamente R\$ 78 mil, sendo o custo com a primeira linha de tratamento o mais elevado. (37)

Com relação às metástases no SNC, Burudpakdee *et al.*, 2018 (38), realizaram uma análise retrospectiva com o objetivo de estimar o impacto econômico destas metástases a partir do diagnóstico inicial até o período de acompanhamento de 24 meses de pacientes com CPNPC *ALK* positivo.

A análise demonstrou que o número médio de internações foi de 0,30 em pacientes com metástase no SNC comparado a 0,19 em pacientes sem esta progressão ( $p=0,001$ ). Durante o período de acompanhamento, 77,5% dos pacientes tiveram pelo menos um dia de internação, sendo este número maior nos pacientes com metástase (83,8% *versus* 71,5%;  $p=0,003$ ). Adicionalmente, pacientes com metástase cerebral reportaram maior número de visitas à emergência (0,68 *versus* 0,40;  $p=0,011$ ), procedimentos de imagem radiológica (4,02 *versus* 3,11;  $p=0,001$ ), e sessões de terapia com radiação (0,64 *versus* 0,33;  $p<0,001$ ). A utilização de tratamento medicamentoso não direcionado para câncer de pulmão também foi maior nos pacientes com metástase no SNC (4,34 *versus* 3,40 prescrições por paciente por mês;  $p=0,001$ ). (38)

O custo médio total não-ajustado por paciente por mês para aqueles com metástase no SNC foi de US\$ 29.497 (desvio padrão [DP]:  $\pm$  US\$ 22.646), enquanto o de pacientes sem metástase foi de US\$ 22.791 (DP:  $\pm$  US\$ 20.116). O custo médio não-ajustado foi

1,3 vezes maior em pacientes com metástase cerebral, representando uma diferença de US\$ 6.707 (IC 95%: US\$ 2.527 a US\$ 10.887;  $p=0,002$ ) ou aumento de 29,4% em relação aos pacientes sem metástase. Aproximadamente dois terços desta diferença foi referente aos custos de internação (US\$ 4.226 maior em pacientes com metástase cerebral; IC 95%: US\$ 567 a US\$ 7.885;  $p=0,024$ ), embora os custos relativos a pacientes não internados também tenham sido maiores no grupo com metástase (diferença de US\$ 2.772; IC 95%: US\$ 1.378 a US\$ 4.165;  $p<0,001$ ). (38)

Quando ajustadas as diferenças nas características dos pacientes, a diferença de custo entre pacientes com e sem metástase no SNC se mantiveram similares às estimadas na análise não-ajustada. O custo por paciente por ano ajustado de pacientes com metástase no SNC foi de US\$ 24.707 (IC 95%: US\$ 23.682 a US\$ 25.866) *versus* US\$ 18.678 (IC 95%: US\$ 17.187 a US\$ 19.569) de pacientes sem metástase, uma diferença de US\$ 6.029 (32,3% maior). (38)

## **1.6 Abordagem terapêutica**

### **1.6.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais**

#### **Recomendações nacionais**

##### **Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica**

Para pacientes com CPNPC positivo para a mutação *ALK*, a SBOC recomenda, em sua publicação de 2017, o uso em primeira linha do inibidor de ALK crizotinibe 250 mg via oral uma vez ao dia, uma vez que esta era a única terapia-alvo aprovada para este perfil de pacientes no Brasil no momento do desenvolvimento da recomendação. (39)

##### **Manual de Oncologia Clínica (MOC)**

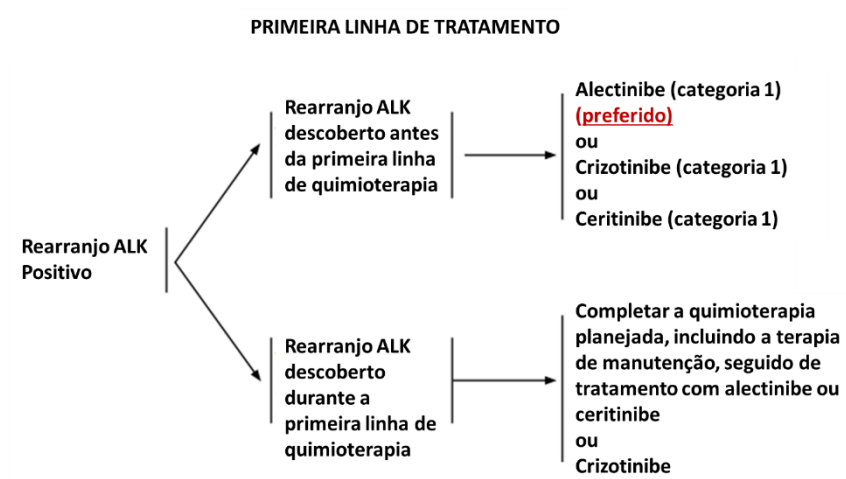
Entre as opções terapêuticas aprovadas para uso no Brasil, o MOC recomenda, para o tratamento de pacientes com CPNPC ALK-positivos, em primeira linha de tratamento, o uso de alectinibe e crizotinibe (40).

## Recomendações internacionais

### **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**

Na versão 2.2018 do *Guideline* da NCCN é recomendado o uso de alectinibe, crizotinibe ou ceritinibe em primeira linha de tratamento de pacientes com CPNPC *ALK* positivo em caso de descoberta de rearranjo *ALK* antes do início da quimioterapia. Adicionalmente, para o tratamento de pacientes que descobrem o rearranjo *ALK* durante o tratamento quimioterápico, recomenda-se a finalização do tratamento, incluindo terapia de manutenção, seguido de tratamento com alectinibe, ceritinibe ou crizotinibe. (41)

O padrão atual para o tratamento de CPNPC *ALK* positivo em primeira linha está representado nas Figura 4. (41)



**Figura 4. Primeira linha de tratamento de pacientes com CPNPC *ALK* positivo. NCCN, 2017. (41)**

CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; *ALK*: quinase do linfoma anaplásico.

### **European Society of Medical Oncology (ESMO)**

Em sua diretriz de 2018 (42), a ESMO recomenda o uso de alectinibe ou crizotinibe em primeira linha de tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, *ALK* positivo.



### 1.6.2 Limitações com o tratamento atual

Atualmente, o crizotinibe é o padrão de tratamento em primeira linha para pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, *ALK* positivo no sistema de saúde suplementar brasileiro, sendo a única terapia direcionada para *ALK* inclusa no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. (43) O crizotinibe é um inibidor oral seletivo da *ALK* e de *c-MET*, de primeira geração. (10,24,44) A sua ação resulta na inibição da proliferação celular e indução de apoptose. (44) Entretanto, seu uso vem sendo associado a eventos adversos (EAs) sérios (EASs), especialmente no aumento de enzimas hepáticas e toxicidade gastrointestinal, levando a frequentes reduções de dose e interrupções do tratamento. Adicionalmente, observa-se que os pacientes progridem no primeiro ano de tratamento ou desenvolvem intolerância ao tratamento com crizotinibe, sendo o SNC o sítio de metástase mais comum. (45,46) A propensão de recidiva da doença no SNC reflete, provavelmente, a fraca penetração de crizotinibe através da barreira hematoencefálica e a incapacidade de atingir soluções com concentrações terapêuticas no SNC do paciente (46). Crizotinibe atravessa, de maneira passiva, a barreira hematoencefálica e é ativamente transportado de volta como um substrato de glicoproteína P (47,48), uma bomba de efluxo que confere multirresistência as células neoplásicas por meio do bombeamento do medicamento para fora dessas células, limitando a capacidade de vários agentes antineoplásicos em permanecer no SNC. (49) Essa exposição inadequada ao fármaco pode estar relacionada com a alta taxa de metástases no SNC, sendo de até 60% após o tratamento com crizotinibe. (50,51) Como destacado anteriormente, o impacto econômico do CPNPC no sistema de saúde é significativo. O estabelecimento de novas estratégias terapêuticas que reduzam as hospitalizações e/ou previnam ou atrasem a falha do tratamento poderiam atenuar o impacto econômico associado a essa doença. (34)

Nesse cenário, destaca-se o desenvolvimento inibidores de *ALK* de segunda geração, como o alectinibe. Em geral, esses inibidores são mais potentes, ultrapassando a barreira hematoencefálica, e podem superar as mutações em *ALK* que conferem resistência. (46,52)

### 3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Alecensa® (cloridrato de alectinibe) é um inibidor de segunda geração, altamente seletivo e potente dos receptores tirosina quinase ALK e RET, sendo responsável pela indução de apoptose e morte tumoral. (23,46)

O medicamento está indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático positivo para mutação no gene *ALK*. (52) Adicionalmente, o uso de Alecensa® (cloridrato de alectinibe) também é recomendado no tratamento em segunda linha 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. (52)

Em dezembro de 2015, Alecensa® (cloridrato de alectinibe) recebeu *accelerated approval* nos Estados Unidos pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, *ALK* positivo, que apresentaram progressão da doença durante o tratamento com crizotinibe ou fossem intolerantes ao mesmo e, em novembro de 2017, Alecensa® (cloridrato de alectinibe) foi aprovado para o tratamento da indicação de pacientes com CPNPC metastático *ALK* positivo. (53)

A *European Medicines Agency* (EMA) aprovou, em 2017, o uso de alectinibe para o tratamento em primeira linha de pacientes com CPNPC avançado, *ALK* positivo, e em segunda linha para pacientes com CPNPC avançado *ALK* positivo que tenha sofrido progressão da doença após tratamento com crizotinibe. (54)

Alecensa® (cloridrato de alectinibe) recebeu, em agosto de 2018, a recomendação incorporação como tratamento em primeira linha de CPNPC avançado, *ALK* positivo, no Reino Unido pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (55), e em julho de 2018, o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (56) recomendou Alecensa® (cloridrato de alectinibe) para a mesma indicação.

A Tabela 3 apresenta as principais características de bula de Alecensa® (cloridrato de alectinibe).

**Tabela 3. Características de Alecensa® (cloridrato de alectinibe). Bula. (52)**

<b>Tipo</b>	Medicamento.
<b>Nome do princípio ativo</b>	Cloridrato de alectinibe.
<b>Nome comercial</b>	Alecensa®.
<b>Apresentação</b>	Cápsulas duras de 150 mg.
<b>Forma de Administração</b>	Via oral.
<b>Composição</b>	150 mg de alectinibe (equivalente a 161,33 mg de cloridrato de alectinibe).
<b>Posologia</b>	600 mg (quatro cápsulas de 150 mg) de alectinibe administradas duas vezes ao dia com alimentos; dose diária total de 1200 mg.

### **3.1. Posologia e modo de administração**

A dose recomendada de Alecensa® (cloridrato de alectinibe) é de 600 mg (quatro cápsulas de 150 mg) administradas via oral duas vezes ao dia com alimentos (dose diária total de 1.200 mg). O tratamento dos EAs pode exigir interrupção temporária, redução da dose ou descontinuação do tratamento. (52)

A dose de Alecensa® (cloridrato de alectinibe) pode ser reduzida em 150 mg duas vezes ao dia, com base na tolerabilidade. O tratamento com Alecensa® (cloridrato de alectinibe) deve ser definitivamente descontinuado se os pacientes não conseguirem tolerar a dose de 300 mg duas vezes ao dia. (52)

### **3.2. Mecanismo de ação**

Alectinibe é um inibidor altamente seletivo e potente dos receptores de tirosina quinase ALK e RET. A inibição da atividade de tirosina quinase ALK acarreta em um bloqueio de vias de sinalização *downstream* que incluem o transdutor de sinal e ativador da

transcrição 3 (STAT 3) e inibidores de fosfatidilinositol-3-quinase/proteína quinase B (PI3K/AKT), e induz morte celular tumoral por apoptose. (52)

Adicionalmente, Alecensa® (cloridrato de alectinibe) não é um substrato da glicoproteína P ou da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), que são bombas de efluxo na barreira hematoencefálica, e, portanto, é capaz de se distribuir e ser retido no SNC. (52)

### **3.3. Recomendações de Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

#### **NICE: *National Institute for Health and Care Excellence***

Em agosto de 2018, o NICE publicou a recomendação de incorporação de Alecensa® (alectinibe) para o tratamento de pacientes com CPNPC ALK positivo em primeira linha de tratamento, no sistema de saúde do Reino Unido (57).

A agência embasou sua decisão nos dados reportados pelo estudo ALEX, os quais demonstraram superioridade de eficácia de Alecensa® (alectinibe), comparado ao crizotinibe, no aumento da sobrevida livre de progressão, inclusive no SNC (57).

Além disso, comparado ao crizotinibe, o Alecensa® (alectinibe) foi considerado custo-efetivo, com uma razão de custo-efetividade incremental estimada entre £20 e 30 mil por QALY ganho (57).

#### **CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health***

Em julho de 2018, a agência também recomendou a incorporação de Alecensa® (alectinibe) para o tratamento de CPNPC ALK positivo em primeira linha. A recomendação foi baseada na melhora da sobrevida livre de progressão, perfil de segurança manejável, sem detrimento de qualidade de vida, comparado ao crizotinibe. Foi solicitado que a custo-efetividade de Alecensa® (alectinibe) fosse melhorada até o limiar aceito pela agência (58).

## **PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee***

Até novembro de 2018 o PBAC não havia publicado nenhuma avaliação sobre o uso de Alecensa® (alectinibe) no tratamento de CPNPC ALK positivo em primeira linha.

### **3.4. Preço do medicamento**

O Preço Fábrica com alíquota de ICMS de 18% de Alecensa® (alectinibe) é de R\$ 25.489,66 para uma apresentação com 224 cápsulas.

Para Alecensa® (alectinibe), são administradas diariamente 8 cápsulas de 150 mg, totalizando 1200 mg. Ainda, o custo mensal de tratamento de Alecensa® (alectinibe), considerando o preço fábrica apresentado acima, é de R\$ 27.310,35.

Para crizotinibe, a posologia diária é 500 mg, o que corresponde a duas cápsulas de 250 mg. Mensalmente, isto equivale a R\$ 29.720,40 por paciente, custo 8,8% maior do que o custo de tratamento com Alecensa® (alectinibe).

**Tabela 4. Custos de tratamento com alectinibe e crizotinibe**

<b>Tratamento</b>	<b>PF 18% (apresentação)</b>	<b>Preço por cápsula</b>	<b>Custo mensal de tratamento</b>
Crizotinibe	R\$ 29.720,40	R\$ 495,34	R\$ 29.720,40
Alectinibe	R\$ 25.489,66	R\$ 113,79	R\$ 27.310,35

## 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 4.1. Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de cloridrato de alectinibe no tratamento de CPNPC localmente avançado ou metastático, *ALK* positivo em primeira linha de tratamento.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

**Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.**

<b>P – População</b>	Pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, <i>ALK</i> positivo em primeira linha de tratamento.
<b>I – Intervenção</b>	Cloridrato de alectinibe (Alecensa®).
<b>C – Comparador</b>	Crizotinibe ou outro comparador.
<b>O – Desfechos</b>	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
<b>Desenho de Estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas.

CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; *ALK*: quinase do linfoma anaplásico.

**Pergunta:** O uso de Alecensa® (cloridrato de alectinibe) no tratamento de primeira linha de CPNPC localmente avançado ou metastático, *ALK* positivo é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis?

#### 4.1.1. Intervenção

Alecensa® (cloridrato de alectinibe) em primeira linha de tratamento.

#### 4.1.2. População

Pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, *ALK* positivo.

#### 4.1.3. Comparador

Crizotinibe ou outro comparador.

### 4.2. Estratégia de busca

#### 4.2.1. Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas que avaliaram o cloridrato de alectinibe (Alecensa®) em primeira linha de tratamento para pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, *ALK* positivo. As buscas eletrônicas foram realizadas até agosto de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

#### 4.2.2. Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 12**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 13**Erro! Fonte de referência não encontrada.**, no Anexo 2 deste documento.

### **4.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos**

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, *ALK* positivo, que utilizassem cloridrato de alectinibe em primeira linha de tratamento;
- Sem restrição de comparadores ou desfechos, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

### **4.4. Critérios de qualidade**

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

#### **4.4.1. Avaliação crítica**

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

#### **4.4.2. Qualidade da evidência**

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (59), sugere-se a ponderação de outros aspectos que



podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

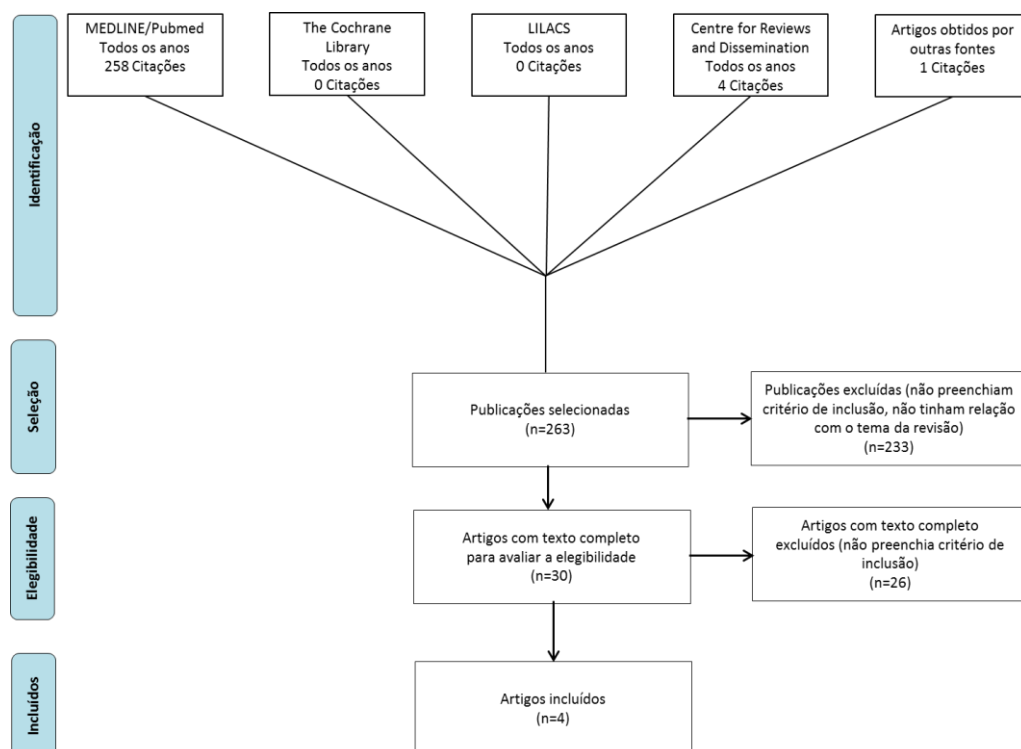
## 4.5. Resultados da busca realizada

### 4.5.1. Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 263 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 30 estudos para leitura na íntegra. Desses, 3 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 5; Tabela 6).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados na Tabela 11.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.



**Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos.**

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 6. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.**

<b>Autores</b>	<b>Publicação</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>
<b>ESTUDOS CLÍNICOS</b>			
<b>Peters <i>et al.</i></b>	<i>The New England Journal Of Medicine</i>	2017	(60)
<b>Gadgeel <i>et al.</i></b>	<i>Annals of Oncology</i>	2018	(61)
<b>ESTUDOS ECONÔMICOS</b>			
<b>Carlson <i>et al.</i></b>	<i>PharmacoEconomics</i>	2018	(62)
<b>Burudpakdee <i>et al.</i></b>	<i>Lung Cancer</i>	2018	(38)

#### **4.5.2. Descrição dos estudos selecionados**

##### **ESTUDOS CLÍNICOS**

##### **Peters 2017 (60)**

Peters *et al.*, 2017 (60), realizaram um ensaio clínico randomizado, aberto, de fase III com objetivo de comparar a eficácia e a segurança de alectinibe *versus* crizotinibe em pacientes com CPNPC avançado *ALK* positivo, não tratados previamente.

Os critérios de elegibilidade consideraram pacientes com  $\geq 18$  anos, com CPNPC avançado confirmado histologicamente ou citologicamente, *ALK* positivo, com ECOG *performance status* (PS) entre 0 e 2, *naive* (sem tratamento sistêmico prévio) e com função hepática, renal e da medula óssea adequada. Pacientes com metástases cerebrais ou leptomeníngeas assintomáticas foram considerados elegíveis.

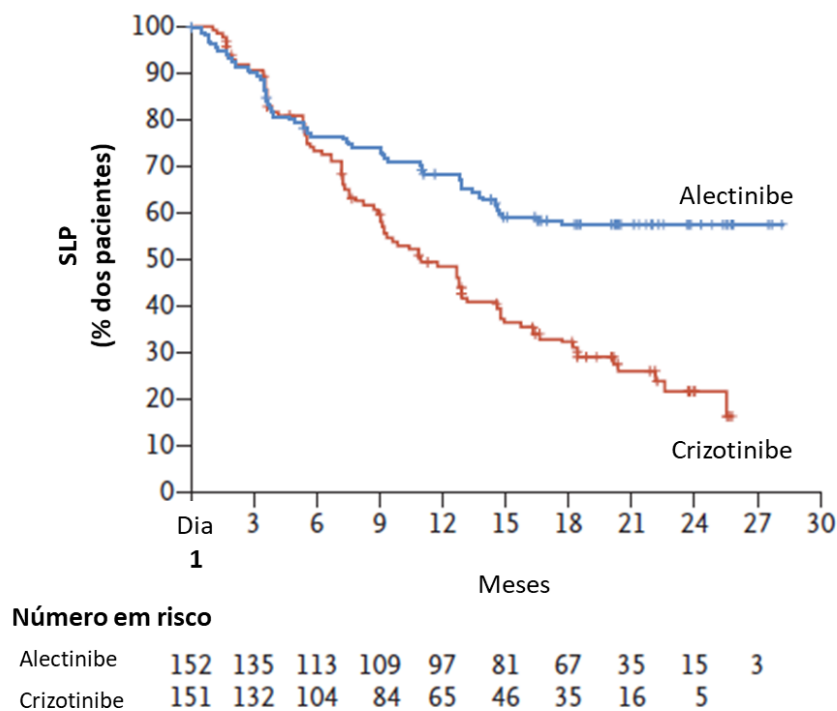
Os pacientes foram randomizados, em proporção 1:1, para os grupos de tratamento com alectinibe oral (600 mg duas vezes ao dia) ou crizotinibe oral (250 mg duas vezes ao dia). A randomização foi estratificada de acordo com o ECOG PS (0 ou 1 *versus* 2), raça (*asiático versus não asiático*) e presença ou ausência de metástase no SNC no *baseline*. De acordo com o protocolo, não foi permitido o *crossover* entre os grupos.

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador. Os desfechos secundários foram SLP avaliada por um comitê independente, sobrevida global (SG), taxa de resposta objetiva e tempo até a progressão das metástases no SNC em pacientes que apresentavam essas metástases no *baseline*. Outros desfechos avaliados foram duração da resposta, taxa de resposta do SNC, duração da resposta do SNC e segurança.

Os desfechos de eficácia foram avaliados na população por intenção de tratar (ITT) e os desfechos de segurança incluíram todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

Entre agosto de 2014 e janeiro de 2016, 303 pacientes foram randomicamente alocados para o tratamento com alectinibe (n=152) ou crizotinibe (n=151). As características dos pacientes no *baseline* foram bem balanceadas entre os dois grupos de tratamento, inclusive a presença de metástase (42% no grupo alectinibe e 38% no grupo crizotinibe). A mediana da duração do acompanhamento foi de 17,6 meses (variação: 0,3 a 27,0) no grupo crizotinibe e de 18,6 meses (variação: 0,5 a 29,0) no grupo alectinibe. No momento da análise, 68 pacientes (45%) tinham descontinuado o tratamento no grupo alectinibe *versus* 105 (70%) no grupo crizotinibe.

No *cutoff* dos dados primários (fevereiro de 2017), um evento de progressão da doença ou morte ocorreu em 164 pacientes na população ITT [62 de 152 pacientes (41%) no grupo alectinibe e 102 de 151 pacientes (68%) no grupo crizotinibe]. A taxa de SLP avaliada pelo investigador foi significativamente maior no grupo alectinibe *versus* crizotinibe [taxa de sobrevida livre de evento em 12 meses: 68,4%; intervalo de confiança (IC) 95%: 61,0 a 75,9] com alectinibe *versus* 48,7% (IC 95%: 40,4 a 56,9) com crizotinibe; *hazard ratio* (HR) para progressão da doença ou morte: 0,47 (IC 95%: 0,34 a 0,65);  $p < 0,001$ ). A mediana da SLP com alectinibe não foi alcançada (IC 95%: 17,7 meses até não estimável) *versus* 11,1 meses (IC 95%: 9,1 a 13,1) com crizotinibe (Figura 6).



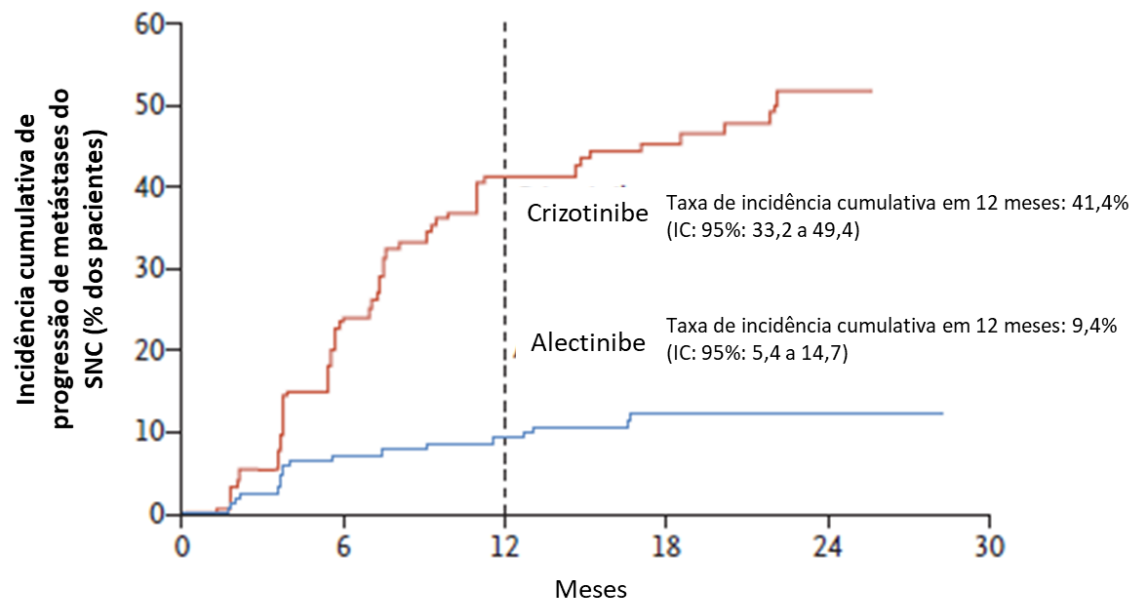
**Figura 6. SLP na população ITT. Peters, 2017. (60)**

SLP: sobrevida livre de progressão; ITT: intenção de tratar.

A avaliação da SLP por um comitê independente também foi significativamente mais longa com alectinibe do que com crizotinibe [mediana da SLP: 25,7 meses (IC 95%: 19,9 a não estimável) *versus* 10,4 meses (IC 95%: 7,7 a 14,6); HR para progressão da doença ou morte: 0,50 (IC 95%: 0,36 a 0,70;  $p < 0,001$ ). A magnitude do efeito do tratamento foi consistente em todos os subgrupos. A magnitude do benefício foi menor nos subgrupos de fumantes ativos e pacientes com ECOG PS de 2, embora o número de pacientes nesses subgrupos tenha sido pequeno.

O tempo até progressão das metástases do SNC foi significativamente maior com o alectinibe *versus* crizotinibe na população ITT (HR causa-específico: 0,16; IC 95%: 0,10 a 0,28;  $p < 0,001$ ). Adicionalmente, 18 pacientes (12%) no grupo alectinibe tiveram um evento de progressão das metástases do SNC, em comparação com 68 pacientes (45%) no grupo crizotinibe. A taxa de incidência cumulativa da progressão das metástases do SNC, com ajuste para os riscos de progressão de metástases fora do SNC e morte, foi consistentemente menor ao longo do tempo com alectinibe na comparação *versus* crizotinibe. A taxa de incidência cumulativa em 12 meses da

progressão de metástases do SNC foi de 9,4% (IC 95%: 5,4 a 14,7) *versus* 41,4% (IC 95%: 33,2 a 49,4) (Figura 7).



**Figura 7. Incidência cumulativa de progressão de metástase do SNC na população ITT. Peters, 2017. (60)**

SNC: sistema nervoso central; IC: intervalo de confiança.

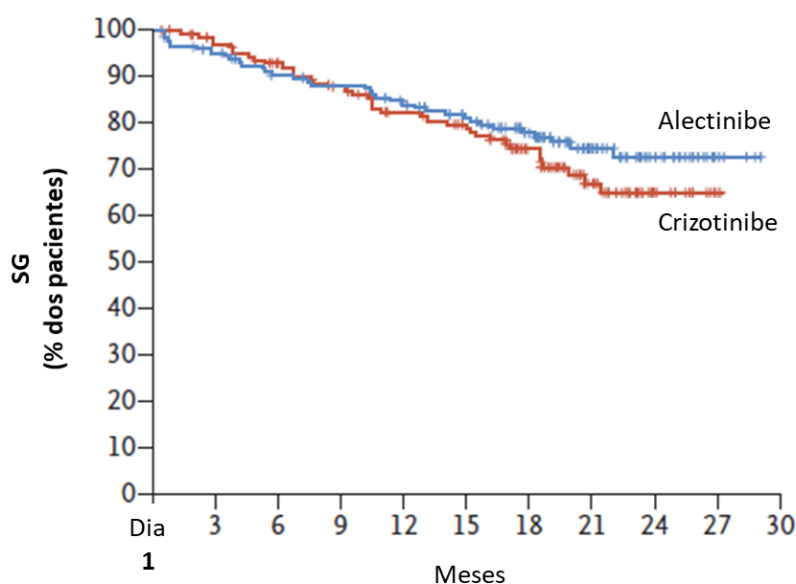
O gráfico mostra a incidência cumulativa de progressão de metástases do SNC, avaliada por um comitê independente de acordo com o *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1*. Os valores foram ajustados para os riscos de progressão fora do SNC e morte.

Na população ITT, uma resposta avaliada pelo investigador ocorreu em 126 pacientes no grupo alectinibe (taxa de resposta: 82,9%; IC 95%: 76,0 a 88,5) e em 114 pacientes do grupo crizotinibe (taxa de resposta: 75,5%; IC 95%: 67,8 a 82,1;  $p=0,09$ ). A duração da resposta foi maior em pacientes tratados com alectinibe, quando comparados com pacientes tratados com crizotinibe [HR para progressão ou morte: 0,36 (IC 95%: 0,24 a 0,53); mediana da duração da resposta: não estimável (IC 95%: não estimável) *versus* 11,1 meses (IC 95%: 7,9 a 13,0)]. A taxa livre de evento em 12 meses foi de 72,5% (IC 95%: 64,6 a 80,4) no grupo alectinibe e de 44,1% (IC 95%: 34,5 a 53,6) no grupo crizotinibe.

Dentre os pacientes com lesões no SNC mensuráveis no *baseline*, a resposta do SNC ocorreu em 17 dos 21 pacientes do grupo alectinibe (taxa de resposta do SNC: 81%; IC 95%: 58 a 95) e em 11 dos 22 pacientes no grupo crizotinibe (taxa de resposta do SNC: 50%; IC 95%: 28 a 72); 8 pacientes (38%) no grupo alectinibe apresentaram resposta completa no SNC *versus* um paciente (5%) no grupo crizotinibe. A mediana da resposta intracraniana foi de 17,3 meses (IC 95%: 14,8 a não estimável) e 5,5 meses (IC 95%: 2,1 a 17,3), respectivamente.

Dentre os pacientes com lesões mensuráveis ou não no SNC no *baseline*, a resposta do SNC ocorreu em 38 dos 64 pacientes do grupo alectinibe (taxa de resposta do SNC: 59%; IC 95%: 46 a 71) e em 15 dos 58 pacientes no grupo crizotinibe (taxa de resposta do SNC: 26%; IC 95%: 15 a 39). No total, 29 pacientes (45%) no grupo alectinibe apresentaram resposta completa do SNC *versus* 5 pacientes (9%) no grupo crizotinibe.

Na data de *cutoff*, 75 pacientes da população ITT tinham morrido (35 pacientes no grupo alectinibe e 40 pacientes no grupo crizotinibe). A SG em 12 meses foi de 84,3% (IC 95%: 78,4 a 90,2) com alectinibe e de 82,5% (IC 95%: 76,1 a 88,9) com crizotinibe. A mediana da SG não foi atingida em ambos os grupos, uma vez que as análises finais deste ensaio clínico ainda não ocorreram (Figura 8). O HR para morte foi de 0,76 (IC 95%: 0,48 a 1,20) e não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, uma vez que o número de eventos necessário para realizar esta análise ainda não ocorreu.



#### Número em risco

Alectinibe	152	142	131	127	119	107	87	51	24	5
Crizotinibe	151	141	127	115	103	95	73	33	13	1

**Figura 8. SG na população ITT. Peters, 2017. (60)**

SG: sobrevida global.

Em relação à segurança, a mediana da duração do tratamento foi de 17,9 meses (variação: 0 a 29) com alectinibe e de 10,7 meses (variação: 0 a 27) com crizotinibe. A média da intensidade da dose<sup>1</sup> [ $\pm$ desvio padrão (DP)] foi de  $95,6 \pm 10,3\%$  com alectinibe e  $92,4 \pm 14,1\%$  com crizotinibe.

EAs que ocorreram em altas incidências com alectinibe *versus* crizotinibe (em 5 pontos percentuais ou mais) foram anemia (20% *versus* 5%), mialgia (16% *versus* 2%), bilirrubina sérica aumentada (15% *versus* 1%), aumento de peso (10% *versus* 0%), dor musculoesquelética (7% *versus* 2%) e reação de fotossensibilidade (5% *versus* 0%). Os EAs que foram mais comuns com crizotinibe incluíram náusea (48% *versus* 14% com alectinibe), diarreia (45% *versus* 12%) e vômitos (38% *versus* 7%). Adicionalmente, EAs de grau 3 a 5 ocorreram em 41% dos pacientes tratados com alectinibe e 50% dos pacientes tratados com crizotinibe.

<sup>1</sup> Intensidade da dose é a quantidade de fármaco recebido dividido pela quantidade esperada.

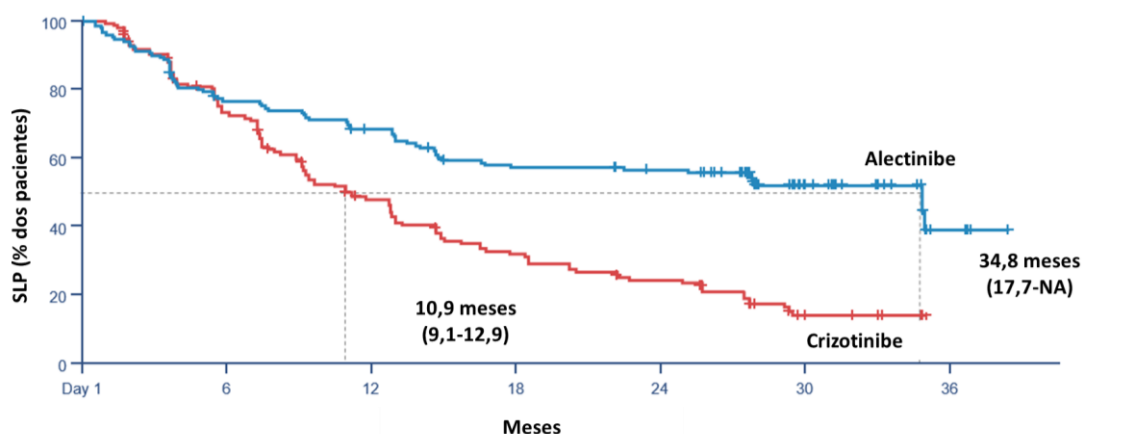
Os EASs foram reportados em 28% dos pacientes tratados com alectinibe e em 29% dos pacientes tratados com crizotinibe. EAs fatais ocorreram em 3% e 5% dos pacientes, respectivamente. Duas mortes com crizotinibe e nenhuma com alectinibe foram reportadas e relacionadas ao tratamento.

Adicionalmente, os EAs que levaram à redução de dose, interrupção ou descontinuação foram reportados em 16%, 19% e 11%, respectivamente, dos pacientes tratados com alectinibe e em 21%, 25% e 13%, respectivamente, dos pacientes tratados com crizotinibe.

O estudo concluiu que, comparado com crizotinibe, alectinibe apresentou eficácia superior e menor toxicidade no tratamento em primeira linha de pacientes com CPNPC *ALK* positivo.

Camidge *et al.* publicaram uma segunda análise do estudo ALEX, com tempo de seguimento mediano de 27,8 meses no grupo alectinibe (14,05-31,05) e 22,8 meses no grupo crizotinibe (9,23-29,37).

O HR para SLP foi de 0,43 (IC 95%: 0,32-0,58) e as medianas foram de 34,8 meses (IC 95%: 17,7 – não atingido) no grupo alectinibe e 10,9 meses (IC 95%: 9,1-12,9) no grupo crizotinibe. A avaliação da SG ainda apresentou dados imaturos, com HR de 0,76 (IC 95%: 0,50-1,15). O perfil de segurança permaneceu tolerável e semelhante ao reportado na primeira análise interina (63).



**Figura 9. SLP na população ITT. Camidge, 2018 (63)**

Notas: SLP: sobrevida livre de progressão; NA: não atingido.



## Gadgeel 2018 (61)

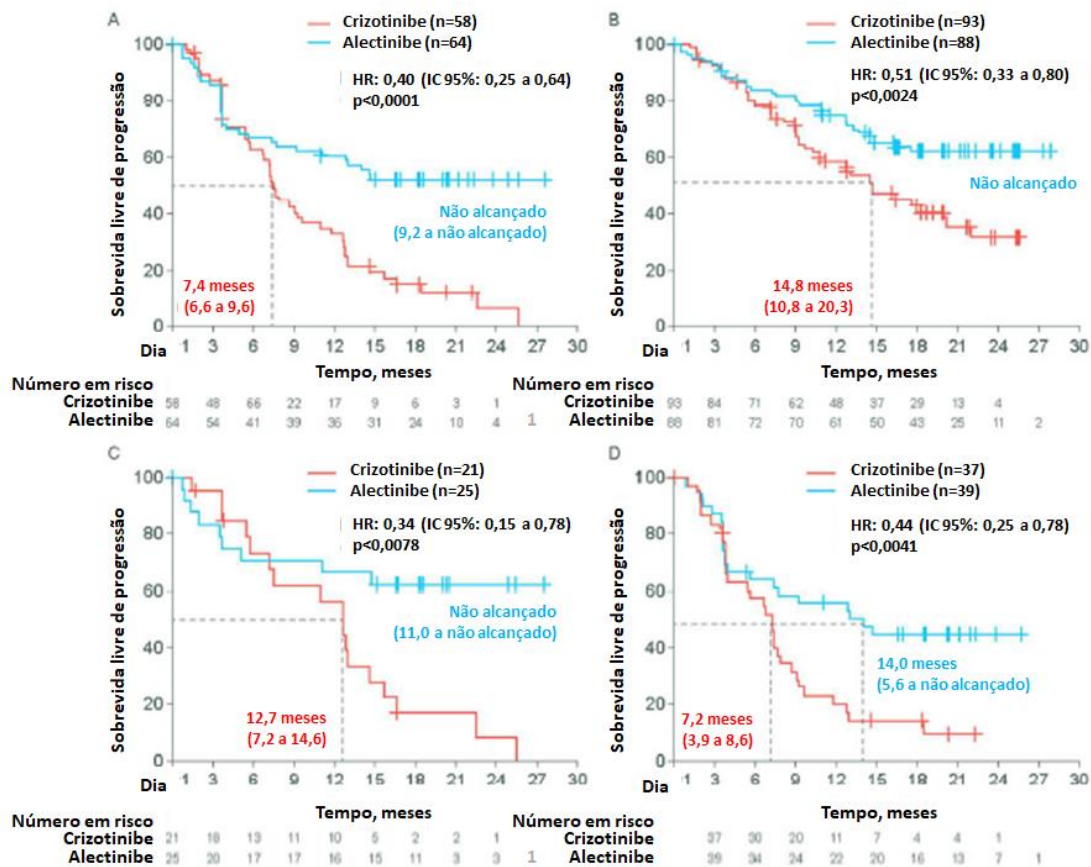
Gadgeel *et al.*, 2018 (61), publicaram os resultados do estudo ALEX (60), relativos a eficácia de alectinibe *versus* crizotinibe no tratamento em primeira linha do subgrupo de pacientes com CPNPC avançado, *ALK* positivo e metástase no SNC.

A metodologia, critérios de elegibilidade e população do estudo foram previamente descritos. (60)

Os desfechos de eficácia no SNC avaliados por esta análise foram SLP, tempo para progressão no SNC, taxa de resposta objetiva no SNC e duração da resposta no SNC. Os desfechos foram analisados por subgrupos de pacientes com ou sem doença no SNC no *baseline*, e pacientes com doença no SNC no *baseline* que tenham realizado ou não tratamento prévio com radioterapia.

De 303 pacientes incluídos e randomizados no estudo ALEX (60), 122 (40%) apresentavam metástase no SNC no *baseline*, sendo 43 com doença mensurável. Dentre os pacientes com doença no SNC mensurável ou não, 46 haviam sido previamente tratados com radioterapia.

A SLP avaliada pelo investigador foi significativamente prolongada com o tratamento com alectinibe *versus* crizotinibe, em pacientes com (HR: 0,40; IC 95%: 0,25 a 0,64) e sem metástase no SNC no *baseline* (HR: 0,51; IC 95%: 0,33 a 0,80). Não foram observadas diferenças no efeito de alectinibe em pacientes com ou sem metástase no SNC no *baseline* ( $p=0,36$ ). A SLP também foi significativamente maior com alectinibe *versus* crizotinibe em pacientes com (HR: 0,34; IC 95%: 0,15 a 0,78) ou sem radioterapia prévia (HR: 0,44; IC 95%: 0,25 a 0,78) Figura 10.



SLP: sobrevida livre de progressão; SNC: sistema nervoso central; HR: *Hazard Ratio*; IC: intervalo de confiança.

**Figura 10.** SLP em (A) pacientes com metástase no SNC no *baseline*; (B) pacientes sem metástase no SNC no *baseline*; (C) pacientes com metástase no SNC no *baseline* e que receberam radioterapia prévia; (D) pacientes com metástase no SNC no *baseline* e que não receberam radioterapia prévia. Gadgeel, 2018. (61)

O tempo para progressão no SNC, sem progressão prévia para qualquer outro sítio, foi significativamente maior com alectinibe *versus* crizotinibe, e comparável entre pacientes com (HR de causa específica: 0,18; IC 95%: 0,09 a 0,36) ou sem metástase no SNC no *baseline* (HR de causa específica: 0,14; IC 95%: 0,06 a 0,33) (Tabela 7), ou com ou sem radioterapia prévia (HR de causa específica: 0,11; IC 95%: 0,03 a 0,42 *versus* HR de causa específica: 0,22; IC 95%: 0,10 a 0,50).

**Tabela 7. Risco de progressão no SNC, de progressão fora do SNC e morte em pacientes com e sem metástase no SNC no *baseline*. Gadgeel, 2018. (61)**

<b>Pacientes com metástase no SNC no <i>baseline</i></b>	<b>Crizotinibe (n=58)  Pacientes com evento, n (%)</b>	<b>Alectinibe (n=64)  Pacientes com evento, n (%)</b>	<b>HR de causa específica (IC 95%)</b>	<b>P valor (<i>log-rank</i>)</b>
<b>Progressão no SNC sem progressão prévia em outro sítio</b>	33 (56,9)	12 (18,8)	0,18 (0,09 a 0,36)	<0,0001
<b>Progressão em outro sítio sem progressão prévia no SNC</b>	14 (24,1)	11 (17,2)	0,35 (0,15 a 0,84)	0,0154
<b>Morte sem progressão prévia em qualquer sítio</b>	4 (6,9)	7 (10,9)	0,66 (0,17 a 2,55)	0,55
<b>Pacientes sem metástase no SNC no <i>baseline</i></b>	<b>Crizotinibe (n=93)  Pacientes com evento, n (%)</b>	<b>Alectinibe (n=88)  Pacientes com evento, n (%)</b>	<b>HR de causa específica (IC 95%)</b>	<b>P valor (<i>log-rank</i>)</b>
<b>Progressão no SNC sem progressão prévia em outro sítio</b>	35 (37,6)	6 (6,8)	0,14 (0,06 a 0,33)	<0,0001

<b>Progressão em outro sítio sem progressão prévia no SNC</b>	19 (20,4)	25 (28,4)	1,16 (0,64 a 2,11)	0,63
<b>Morte sem progressão prévia em qualquer sítio</b>	5 (5,4)	4 (4,5)	0,71 (0,19 a 2,65)	0,60

SNC: sistema nervoso central; HR: *Hazard Ratio*; IC: intervalo de confiança.

A taxa de incidência cumulativa de progressão no SNC, sem progressão prévia para qualquer outro sítio, foi menor ao longo do tempo com alectinibe *versus* crizotinibe, independentemente de metástase no SNC no *baseline* ou radioterapia prévia. A taxa de incidência cumulativa em 12 meses foi de 58,3% (IC 95%: 43,4% a 70,5%) com crizotinibe e 16,0% (IC 95%: 8,2% a 26,2%) com alectinibe em pacientes com metástase no SNC no *baseline*, e 31,5% (IC 95%: 22,1% a 41,3%) com crizotinibe e 4,6% (IC 95%: 1,5% a 10,6%) com alectinibe em pacientes sem metástase no SNC no *baseline*.

Já para a progressão não no SNC, a taxa de incidência cumulativa em 12 meses (sem progressão prévia no SNC) foi de 24,2% (IC 95%: 13,6% a 36,5%) com crizotinibe e 12,9% (IC 95%: 6,0% a 22,5%) com alectinibe em pacientes com metástase no SNC no *baseline*, e 25,3% (IC 95%: 16,7% a 34,9%) com crizotinibe e 16,7% (9,8% a 25,2%) com alectinibe em pacientes sem metástase no SNC no *baseline*.

A taxa de resposta objetiva no SNC em pacientes com metástase no SNC mensurável no *baseline* foi de 85,7% (n=6/7) no grupo alectinibe *versus* 71,4% (n=5/7) no grupo crizotinibe, em pacientes com radioterapia prévia, e 78,6% (n=11/14) *versus* 40,0% (n=6/15), respectivamente, em pacientes sem metástase no SNC mensurável no *baseline*. No total de pacientes com metástase no SNC no *baseline* (mensurável ou não), a taxa de resposta objetiva no SNC foi de 36,0% (n=9/25) no grupo alectinibe *versus* 28,6% (n=6/21) no grupo crizotinibe em pacientes com radioterapia prévia, e 74,4% (n=29/39) *versus* 24,3% (n=9/37), respectivamente, em pacientes sem radioterapia prévia. As taxas de resposta completa foram maiores com alectinibe *versus*

crizotinibe em pacientes com metástase no SNC no *baseline* com (61,5% *versus* 10,8%, respectivamente) e sem radioterapia prévia (20,0% *versus* 4,8%, respectivamente).

A duração da resposta no SNC em pacientes com metástase no SNC no *baseline* foi maior com alectinibe em comparação ao crizotinibe em pacientes com (mediana não alcançável [IC 95%: 14,8 a não alcançável] *versus* 11,1 meses [IC 95%: 13,7 a 18,1]) e sem radioterapia prévia (mediana não alcançável [IC 95%: 13,4 a não alcançável] *versus* 3,7 meses [IC 95%: 2,3 a 5,5]). Os resultados foram similares para pacientes com metástase mensurável no *baseline*.

O estudo concluiu que alectinibe mostrou resultados superiores em relação à atividade no SNC, além de reduzir significativamente a progressão no SNC, quando comparado ao crizotinibe.

## ESTUDOS ECONÔMICOS

### Burudpakdee 2018 (38)

Burudpakdee *et al.*, 2018 (38), realizaram um estudo com o objetivo de estimar o impacto econômico de metástases no SNC a partir do diagnóstico inicial até o período de acompanhamento de pacientes com CPNPC *ALK* positivo, assim como o impacto econômico desta complicação considerando o menor risco de progressão para o SNC em pacientes com CPNPC *ALK* positivo tratados com alectinibe (estudo ALEX (60)), na perspectiva dos pagadores dos Estados Unidos.

Para estimar o impacto econômico da prevenção de metástases no SNC em pacientes tratados com alectinibe e crizotinibe, o custo de metástase no SNC por paciente por mês foi aplicado à incidência cumulativa desta progressão em pacientes iniciando tratamento com um dos dois agentes conforme o estudo ALEX (60), previamente descrito neste dossiê.

Nesta fase, o desfecho avaliado foi o tempo até desenvolvimento de metástase no SNC, definido como o tempo desde a randomização até a primeira evidência radiográfica de progressão para o SNC em análise independente.

De acordo com os resultados baseados no estudo ALEX (60), 181 dos 303 pacientes participantes não apresentavam metástase no SNC no *baseline*. Esta população compreende 88 pacientes tratados com alectinibe e 93 pacientes tratados com

crizotinibe. Em 24 meses, a incidência cumulativa de metástase no SNC como primeiro sítio de progressão foi de 7,2% no grupo tratado com alectinibe e 45,3% no grupo tratado com crizotinibe.

Com base nos custos associados à metástase cerebral observados na primeira fase deste estudo (US\$ 6.029) e na incidência cumulativa de metástase cerebral nos dois braços do estudo ALEX (60), o custo médio total associado à metástase no SNC por paciente foi estimado em US\$ 8.391 em pacientes tratados com alectinibe e US\$ 49.824 em pacientes tratados com crizotinibe durante o período do estudo. Os custos evitados prevenindo ou atrasando a ocorrência de metástase no SNC com alectinibe resultou em uma economia de US\$ 41.434 (Tabela 8).

Em análise de sensibilidade, utilizando o custo da metástase cerebral estimado entre pacientes que desenvolveram esta progressão em até 30 dias após o *index* (US\$ 5.130), o custo médio total por paciente foi estimado em US\$ 7.139 para pacientes tratados com alectinibe e US\$ 42.393 para pacientes tratados com crizotinibe, resultando na economia de US\$ 35.254 associada à prevenção ou atraso do desenvolvimento metástases no SNC com alectinibe.

**Tabela 8. Custo médio total de metástase no SNC por paciente tratado com alectinibe e crizotinibe. Burudpakdee, 2018. (38)**

	<b>Custo médio por paciente por mês</b>	<b>Custo médio total por paciente durante 24 meses do período de acompanhamento</b>
<b>Grupo alectinibe (N=88)</b>	US\$ 435,32	US\$ 8.390,73
<b>Grupo crizotinibe (N=93)</b>	US\$ 2.733,69	US\$ 49.824,50
<b>Diferença de custo</b>	– US\$ 2.298,37	– US\$ 41.433,77

O estudo concluiu que, ao combinar dados de custo de mundo real com os resultados referentes à incidência deste tipo de metástase no estudo clínico ALEX (60), foi estimado que o tratamento com alectinibe pode ajudar a reduzir os custos relativos à progressão para metástase cerebral mediante a prevenção ou atraso do desenvolvimento destas, quando comparado ao crizotinibe.

### **Carlson 2018 (62)**

Carlson *et al.*, 2018 (62), realizaram um estudo econômico com o objetivo de avaliar a custo-efetividade de alectinibe *versus* crizotinibe no tratamento em primeira linha de pacientes com CPNPC *ALK* positivo, pela perspectiva do pagador (Estados Unidos).

Para isso, foi desenvolvido um modelo econômico de Markov com três estados de saúde, sendo eles estado livre de progressão, pós-progressão e morte. Os custos incluíram a terapia medicamentosa e os cuidados de suporte, estratificado pela presença ou ausência de progressão para o SNC. Foi aplicada uma taxa de desconto de 3%, foram utilizados ciclos semanais e um horizonte de tempo *lifetime*. Os custos de anos anteriores foram ajustados usando o índice de preços ao consumidor de cuidados médicos e reportados em dólares americanos (2017). A custo-efetividade foi reportada em termos de custo por anos de vida ganhos e custo por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ganhos.

Os dados de SLP, SG e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) utilizados na análise foram derivados do estudo Peters *et al.*, 2017 (Estudo ALEX) (60).

Para avaliar a robustez dos resultados foram conduzidas análises de sensibilidade probabilísticas e univariadas.

No caso base, a mediana projetada de SLP para o tratamento com alectinibe foi de 23,08 meses, em comparação com 11,77 meses com crizotinibe. O tempo mediano projetado até progressão para o SNC também foi maior com alectinibe comparado ao crizotinibe (16,79 meses *versus* 7,13 meses, respectivamente), assim como a média de tempo livre de progressão para o SNC (41,39 meses *versus* 9,17 meses respectivamente). A média do tempo livre de progressão com alectinibe em primeira linha foi de 2,71 anos, e o tempo médio de SG foi estimado em 5,21 anos, representando um aumento incremental nos tempos de SLP e SG em relação ao crizotinibe de 1,33 e 0,91 anos, respectivamente. Adicionalmente, o tratamento com alectinibe em primeira linha resultou em 2,64 QALYs, o que representa um aumento de 0,87 QALYs em relação ao crizotinibe.

O maior tempo de SLP observado no tratamento com alectinibe resultou em maiores custos medicamentosos no estado livre de progressão comparado ao crizotinibe (US\$ 440.631 *versus* US\$ 258.263), enquanto os custos na progressão foram similares entre

os medicamentos (US\$ 100.249 *versus* US\$ 104.953). Com relação aos custos não-medicamentosos, pacientes tratados com alectinibe foram associados ao custo de US\$ 381.873 *versus* US\$ 613.707 com crizotinibe, resultando em um aumento médio de US\$ 231.834 durante a vida do paciente. Essa diferença foi resultante das diferentes taxas de progressão para o SNC. No total, o tratamento com alectinibe resultou em um aumento de US\$ 34.151, que se traduz em um custo incremental por ano de vida ganho de US\$ 37.611 e um custo incremental por QALY ganho de US\$ 39.312 (Tabela 9).

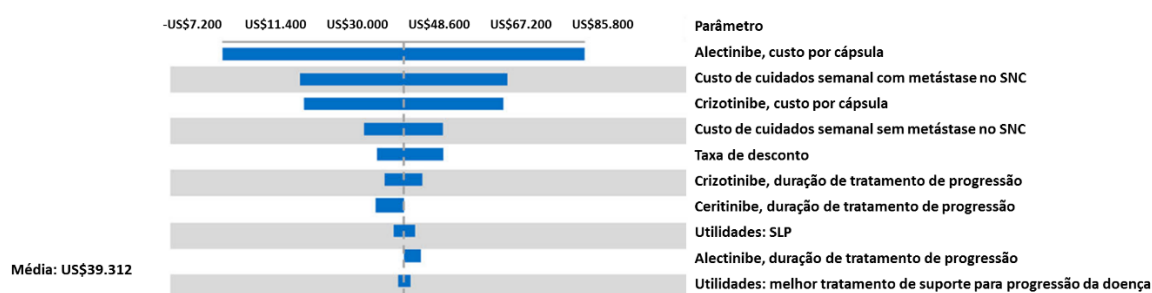


**Tabela 9. Resultados da análise de custo-efetividade. Carlson, 2018. (62)**

	Custo medicamentoso (SLP)	Custo medicamentoso (progressão)	Custo não medicamentoso		Custo total	Anos de vida ganhos	QALYs ganhos
			Progressão para SNC	Sem progressão para SNC			
<b>Alectinibe</b>	US\$ 440.631	US\$ 100.249	US\$ 381.873	US\$ 119.367	US\$ 1.042.119	5,21	3,51
<b>Crizotinibe</b>	US\$ 258.263	US\$ 104.953	US\$ 613.707	US\$ 31.045	US\$ 1.007.968	4,30	2,64
<b>Diferença</b>	US\$ 182.367	- US\$ 4704	- US\$ 231.834	US\$ 88.321	US\$ 34.151	0,91	0,87
<b>RCEI</b>	-	-	-	-	-	US\$ 37.611 <sup>a</sup>	US\$ 39.312 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: Resultado de cálculo utilizando os valores da tabela após aproximação; SLP: sobrevida livre de progressão; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; SNC: sistema nervoso central; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade.

Segundo a análise de sensibilidade univariada, os principais *drivers* do modelo foram as estimativas de custos medicamentos e custos com cuidados ao paciente (Figura 11). Mesmo no extremo superior do custo com medicamentos, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) se manteve abaixo do limiar de US\$ 100.000/QALY, indicando a robustez dos resultados. Em análise de sensibilidade probabilística, foi demonstrado que alectinibe tem 76% de probabilidade de ser custo-efetivo em um limiar de disposição a pagar de US\$ 150.000/QALY.



**Figura 11. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade univariada para alectinibe versus crizotinibe. Carlson, 2018. (62)**

SNC: sistema nervoso central; SLP: sobrevida livre de progressão.

Na análise de cenários, considerando-se apenas dados de utilidade do tratamento com alectinibe na pós-progressão, foram ganhos 0,78 QALYs incrementais, acarretando em uma RCEI de US\$ 44.002/QALY. Utilizando-se uma função Weibull para ajustar a curva de SLP de alectinibe, a RCEI resultante foi de US\$ 144.986.

O estudo concluiu que o alectinibe pode ser considerado um tratamento custo-efetivo em comparação com crizotinibe de acordo com os limiares de disposição a pagar comumente utilizados nos Estados Unidos.

#### 4.5.3. Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 10.

**Tabela 10. Classificação da qualidade da evidência.**

<b>Desfecho</b>	<b>Classificação</b>
<b>SLP</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>SG</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Taxa de resposta objetiva</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Duração da resposta</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Taxa de resposta objetiva do SNC</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Duração da resposta do SNC</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Tempo até progressão para o SNC</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Segurança</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; SNC: sistema nervoso central.

#### 4.5.4. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos clínicos incluídos

Tabela 11. Estudos clínicos incluídos para análise.

Autor, data	Estudo ALEX Peters 2017 (60)	Estudo ALEX Gadgeel 2018 (61)
<b>País onde estudo foi realizado</b>	Estados Unidos, Austrália, Bósnia e Herzegovina, Brasil, Canada, Chile, China, Costa Rica, Egito, Alemanha, Grécia, Guatemala, Hong Kong, Israel, Itália, República da Coreia, México, Nova Zelândia, Polónia, Portugal, Rússia, Sérvia, Singapura, Espanha, Suíça, Taiwan, Tailândia, Turquia, Ucrânia e Reino Unido.	Idem Peters 2017 (60)
<b>Desenho</b>	ECR de fase III, aberto e internacional.	Idem Peters 2017 (60)
<b>População</b>	Pacientes <i>naïve</i> com $\geq 18$ anos, CPNPC avançado, <i>ALK</i> positivo.	Idem Peters 2017 (60)
<b>Intervenção e comparadores</b>	Alectinibe (n=152) Crizotinibe (n=151)	Idem Peters 2017 (60)
<b>Desfechos</b>	<b>Desfecho primário:</b> SLP avaliada pelo investigador. <b>Desfechos secundários:</b> SLP avaliada por um comitê independente, SG, taxa de resposta objetiva, tempo até a progressão das metástases no SNC e segurança.	SLP, tempo para progressão no SNC, taxa de resposta objetiva no SNC e duração da resposta no SNC.
<b>Resultados</b>	<u><b>SLP</b></u>	<u><b>SLP</b></u>

Autor, data	Estudo ALEX Peters 2017 (60)	Estudo ALEX Gadgeel 2018 (61)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Significativamente maior no grupo alectinibe <i>versus</i> crizotinibe;</li> <li>• Taxa de evento livre de progressão em 12 meses: 68,4%; IC 95%: 61,0 a 75,9] com alectinibe <i>versus</i> 48,7% (IC 95%: 40,4 a 56,9) com crizotinibe;</li> <li>• HR para progressão da doença ou morte: 0,47 (IC 95%: 0,34 a 0,65); <math>p&lt;0,001</math>).</li> </ul> <p><b><u>SLP avaliada por um comitê independente</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Significativamente mais longa com alectinibe do que com crizotinibe [mediana da SLP: 25,7 meses (IC 95%: 19,9 a não estimável) <i>versus</i> 10,4 meses (IC 95%: 7,7 a 14,6);</li> <li>• HR para progressão da doença ou morte: 0,50 (IC 95%: 0,36 a 0,70); <math>p&lt;0,001</math>).</li> </ul> <p><b><u>Tempo até a progressão para o SNC</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Significativamente maior com o alectinibe <i>versus</i> crizotinibe na população ITT (HR causa-específico: 0,16; IC 95%: 0,10 a 0,28; <math>p&lt;0,001</math>).</li> </ul> <p><b><u>SG</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Significativamente prolongada com alectinibe <i>versus</i> crizotinibe;</li> <li>• Pacientes com metástase no SNC no <i>baseline</i>: HR: 0,40 (IC 95%: 0,25 a 0,64);</li> <li>• Pacientes sem metástase no SNC no <i>baseline</i>: HR: 0,51 (IC 95%: 0,33 a 0,80)</li> <li>• Pacientes com radioterapia prévia: HR: 0,34 (IC 95%: 0,15 a 0,78);</li> <li>• Pacientes sem radioterapia prévia: HR: 0,44 (IC 95%: 0,25 a 0,78).</li> </ul> <p><b><u>Tempo para progressão no SNC</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Significativamente maior com alectinibe <i>versus</i> crizotinibe;</li> <li>• Pacientes com metástase no SNC no <i>baseline</i>: HR de causa específica: 0,18 (IC 95%: 0,09 a 0,36);</li> <li>• Pacientes sem metástase no SNC no <i>baseline</i>: HR de causa específica: 0,14 (IC 95%: 0,06 a 0,33);</li> <li>• Pacientes com radioterapia prévia: HR de causa específica: 0,11 (IC 95%: 0,03 a 0,42);</li> <li>• Pacientes sem radioterapia prévia: HR de causa específica: 0,22 (IC 95%: 0,10 a 0,50).</li> </ul>

<div>Autor, data</div> <div>Estudo ALEX Peters 2017 (60)</div>	<div>Estudo ALEX Gadgeel 2018 (61)</div>
<ul style="list-style-type: none"> <li>SG em 12 meses: 84,3% (IC 95%: 78,4 a 90,2) com alectinibe e de 82,5% (IC 95%: 76,1 a 88,9) com crizotinibe;</li> <li>HR para morte: 0,76 (IC 95%: 0,48 a 1,20).</li> </ul> <p><b><u>Segurança</u></b></p> <p>EAs que ocorreram em altas incidências com alectinibe <i>versus</i> crizotinibe foram anemia (20% <i>versus</i> 5%), mialgia (16% <i>versus</i> 2%), bilirrubina sérica aumentada (15% <i>versus</i> 1%), aumento de peso (10% <i>versus</i> 0%), dor musculoesquelética (7% <i>versus</i> 2%) e reação de fotossensibilidade (5% <i>versus</i> 0%).</p>	<p><b><u>Taxa de resposta objetiva no SNC</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes com metástase no SNC no <i>baseline</i> e radioterapia prévia: 36,0% (n=9/25) com alectinibe <i>versus</i> 28,6% (n=6/21) com crizotinibe;</li> <li>Pacientes com metástase no SNC no <i>baseline</i> e sem radioterapia prévia: 74,4% (n=29/39) com alectinibe <i>versus</i> 24,3% (n=9/37) com crizotinibe;</li> <li>Taxas de resposta completa foram maiores com alectinibe <i>versus</i> crizotinibe: 61,5% <i>versus</i> 10,8% em pacientes com radioterapia prévia e 20,0% <i>versus</i> 4,8% em pacientes sem radioterapia prévia.</li> </ul> <p><b><u>Duração da resposta no SNC</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Maior com alectinibe em pacientes com metástase no SNC no <i>baseline</i> com radioterapia prévia <i>versus</i> crizotinibe: mediana não alcançável (IC 95%: 14,8 a não alcançável) <i>versus</i> 11,1 meses (IC 95%: 13,7 a 18,1).</li> <li>Maior com alectinibe em pacientes com metástase no SNC no <i>baseline</i> sem radioterapia prévia <i>versus</i> crizotinibe: mediana não alcançável (IC 95%: 13,4 a não alcançável) <i>versus</i> 3,7 meses (IC 95%: 2,3 a 5,5).</li> </ul>

Autor, data	Estudo ALEX Peters 2017 (60)	Estudo ALEX Gadgeel 2018 (61)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Os resultados foram similares para pacientes com metástase mensurável no <i>baseline</i>.</li> </ul>
Limitações	- Ausência de cegamento.	- Ausência de cegamento.
Nível de evidência/ Grau de recomendação	2B/B	2B/B

IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado; EC: ensaio clínico; EA: evento adverso; CPNPC: câncer pulmonar de não pequenas células; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; HR: *hazard ratio*; SNC: sistema nervoso central; ALK: quinase do linfoma anaplásico.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia clínica, a segurança e a custo-efetividade de Alecensa® (cloridrato de alectinibe) em primeira linha no tratamento de pacientes diagnosticados com CPNPC localmente avançados ou metastáticos, *ALK* positivo foram analisadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos três artigos completos, sendo dois estudos clínicos (60,61) e dois estudos econômicos (38,62).

O uso de alectinibe em primeira linha, avaliado em comparação ao crizotinibe no estudo ALEX (60), apresentou eficácia superior, com uma menor toxicidade no tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático *ALK* positivo. Adicionalmente, a taxa de incidência cumulativa da progressão das metástases do SNC, com ajuste para os riscos de progressão de metástases fora do SNC e morte, foi consistentemente menor ao longo do tempo com alectinibe *versus* crizotinibe. (60)

Alectinibe também se mostrou superiormente eficaz ao crizotinibe independente da presença de doença no SNC no *baseline* e realização de radioterapia prévia, com aumento significativo da SLP, aumento da duração da resposta no SNC e melhora significativa da taxa de resposta objetiva no SNC. (61)

Em resumo, Alecensa® (cloridrato de alectinibe) é um inibidor altamente seletivo e potente dos receptores tirosina quinase *ALK* e *RET*, responsável pela indução de apoptose e morte tumoral. (23,46) Alecensa® (cloridrato de alectinibe) apresentou eficácia superior, comparado ao tratamento padrão com crizotinibe em primeira linha, além de permanecer ativamente no SNC após a penetração da barreira hematoencefálica, controlando efetivamente as metástases cerebrais através da proteção e atraso da progressão da doença para o SNC.



## 6. REFERÊNCIAS

1. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017. 128 p.
2. Stewart BW, Wild CP. IARC World Cancer Report 2014. WHO Press; 2014.
3. Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):55–64.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
5. Larsson M, Ljung L, Johansson BBK. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012;21(5):642–9.
6. Ismael G, Coradazzi A, Cantarelli A, Abdalla K, Mattos E, Oliveira J, et al. Lung cancer histology in Brazil: a retrospective study of 1,887 patients. *J Clin Oncol*. 2011;(suppl.):e18039.
7. Trufelli DC, Moraes TV, Lima AAPR, Giglio A Del. Epidemiological profile and prognostic factors in patients with lung cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2016 Aug;62(5):428–33.
8. Wang A, Wang HY, Liu Y, Zhao MC, Zhang HJ, Lu ZY, et al. The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(4):450–6.
9. American Cancer Society (ACS). Non-Small Cell Lung Cancer Survival Rates, by Stage. 2017.
10. Scagliotti G, Stahel RA, Rosell R, Thatcher N, Soria JC. ALK translocation and crizotinib in non-small cell lung cancer: An evolving paradigm in oncology drug development. *Eur J Cancer*. 2012;48(7):961–73.
11. Bilsland JG, Wheeldon A, Mead A, Znamenskiy P, Almond S, Waters KA, et al. Behavioral and neurochemical alterations in mice deficient in anaplastic lymphoma kinase suggest therapeutic potential for psychiatric indications. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(3):685–700.

12. Shaw AT, Engelman J a. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):1105–11.
13. Doebele RC, Lu X, Sumey C, Maxson DA, Weickhardt AJ, Oton AB, et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2012;118(18):4502–11.
14. Yang P, Kuling K, Boland J, et al. Worse disease-free survival in never-smokers with ALK+ lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2012;7(1):90–7.
15. American Cancer Society (ACS). Key Statistics for Lung Cancer.
16. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, Boutsikou E, Machairiotis N, Tsakiridis K, et al. Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Dis*. 2013;5(SUPPL.4):2–9.
17. Barros J, Valladares G, Faria A, Fugita E, Ruiz A, Vianna A, et al. Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):221–7.
18. Araujo LH de L, Baldotto CS, Zukin M, Vieira FM de AC, Victorino AP, Rocha VR, et al. Survival and prognostic factors in patients with Non-Small Cell Lung Cancer treated in private health care. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(4):1001–14.
19. Casaluce F, Sgambato A, Maione P, Rossi A, Ferrara C, Napolitano A, et al. ALK inhibitors: A new targeted therapy in the treatment of advanced NSCLC. *Target Oncol*. 2013;8(1):55–67.
20. Lopes LF, Bacchi CE. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement in non-small-cell lung cancer in a Brazilian population. *Clinics*. 2012;67(7):845–7.
21. Lee DH, Tsao M, Kambartel K, Isobe H, Huang S, Barrios CH, et al. Molecular testing and treatment patterns for patients with advanced non-small cell lung cancer : PivOTAL observational study. *PLoS One*. 2018;1–19.
22. Baldotto C, Julian G, Mascarenhas E, Laloni M, Azevedo C, Kashiura D, et al. Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas TT - Treatment patterns, resource use and cost-of-illness of advanced non-small lung cancer in Brazilian private inst. *J bras econ saúde [Internet]*. 2018;10(2). Available from: <http://www.jbes.com.br/images/v10n2/86.pdf>

23. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Câncer de Pulmão: Sintomas. 2018.
24. Ludwig Boltzmann Institut. Crizotinib (Xalkori®) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Horizon Scanning in Oncology. 2013.
25. Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol*. 2013 Aug;20(4):300.
26. Roughley A, Damonte E, Taylor-Stokes G, Rider A, Munk VC. Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value Heal*. 2014;17(7):A650.
27. Krawczyk P, Duchnowska R, Nicos M, Kowalski D, Wojas-Krawczyk K. Preventing central nervous system metastases in non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;0(0):14737140.2018.1521273.
28. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 356 p.
29. Lopes L, Bacchi C. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement in non-small-cell lung cancer in a Brazilian population. *Clinics*. 2012;67(7):845–7.
30. Manual de Oncologia Clínica do Brasil (MOC). Pulmão. Células Não Pequenas. 2018. p. 1–14.
31. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39–51.
32. Gralla RJ. Quality-of-life considerations in patients with advanced lung cancer: effect of topotecan on symptom palliation and quality of life. *Oncologist*. 2004;9(Suppl. 6):14–24.
33. Taylor-Stokes G, Wood R, Lees M, Chirita O. P2.01-012 Impact of Brain Metastases on the Humanistic Burden Incurred by Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (A-nsclC). *J Thorac Oncol*. 2017;12(11):S2073.
34. Kutikova L, Bowman L, Chang S, Long SR, Obasaju C, Crown WH. The economic

burden of lung cancer and the associated costs of treatment failure in the United States. *Lung cancer*. 2005;50(2):143–54.

35. Fox KM, Brooks JM, Kim J. Metastatic non-small cell lung cancer: costs associated with disease progression. *Am J Manag Care*. 2008;14(9):565–71.
36. Knust RE, Crisóstomo M, Li P, Cristina De Aguiar Pereira C. Estimativa dos custos da assistência do câncer de pulmão avançado em hospital público de referência. *Rev Saude Pública*. 2017;51:1–11.
37. Baldotto C, Julian G, Mascarenhas E, Laloni M, Azevedo C, Kashiura D, et al. Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas. *J Bras Econ da Saúde*. 2018;10(2):86–106.
38. Burudpakdee C, Wong W, Seetasith A, Corvino FA, Yeh W, Gubens M. Economic impact of preventing brain metastases with alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;119:103–11.
39. Zukin M, Calabrich AFDC, Montella T, Carvalho B, Jacob R, Ferreira CG. Câncer de pulmão: Células não-pequenas: doença metastática. *Soc Bras Oncol Clínica*. 2017;
40. MOC Tumores Sólidos - Câncer de Pulmão. *Man Oncol Clínica do Bras*.
41. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Non-Small Cell Lung Cancer. v2.2018. NCCN; 2017. p. 211.
42. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2018 Oct;29(Supplement\_4):iv192-iv237.
43. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de procedimentos e eventos em saúde 2018: Anexo II Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar. Brasília: ANS; 2018. 151 p.
44. O'Bryant CL, Wenger SD, Kim M, Thompson LA. Crizotinib: A New Treatment Option for ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Pharmacother*. 2013;47(2):189–97.

45. Carlson JJ, Canestaro W, Ravelo A, Wong W. The cost-effectiveness of alectinib in anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) advanced NSCLC previously treated with crizotinib. *J Med Econ.* 2017;20(7):671–7.
46. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: A single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):234–42.
47. Costa D, Kobayashi S, Pandya S, et al. CSF Concentration of the Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitor Crizotinib. *Journal Clin Oncol.* 2011;29(15):443–5.
48. Ou S, Gadgeel S, Chiappori A, et al. Safety and efficacy analysis of RO5424802/CH5424802 in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who have failed crizotinib in a dose-finding phase I study (AF-002JG, NCT01588028). *Eur J Cancer.* 2013;49:S19.
49. Agarwal S, Hartz A, Elmquist W, Bauer B. Breast cancer resistance protein and P-glycoprotein in brain cancer: two gatekeepers team up. *Curr Pharm Des.* 2011;17(26):2793–802.
50. Shaw A, Kim D, Nakagawa K, Seto, T, Crinó L, Ahn M, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2385–94.
51. Costa D, Shaw A, Ou S, Solomon B, Riely G, Ahn M, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1881–8.
52. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Alecensa (cloridrato de alectinibe) [Bula]. Rio de Janeiro; 2017. p. 1–15.
53. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Alectinib approved for (ALK) positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). 2017.
54. European Medicines Agency (EMA). EMA Alecensa Approval. 2018.
55. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. 2018;(August).
56. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Alectinib (Alecensaro) NSCLC (first line) - pERC Final Recommendation. 2018;(July).

57. NICE. Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance. 2018.
58. CADTH. Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. pERC final recommendation. 2018.
59. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
60. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:829–38.
61. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;
62. Carlson JJ, Suh K, Orfanos P, Wong W. Cost Effectiveness of Alectinib vs. Crizotinib in First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(4):495–504.
63. Camidge DR , Peters S , Mok T , Gadgeel SM , Cheema P , Pavlakis N , De Marinis F , Stroyakovskii D , Chul Cho B , Zhang L , Moro Sibilot D , Zeaiter Ae DR , Peters S , Mok T , Gadgeel SM , Cheema P , Pavlakis N , De Marinis F , Stroyakovskii D , Chul Cho ZA. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *Am Soc Clin Oncol - 54th Annu Meet*. 2018;
64. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists. 2014.
65. Silva EN, Galvão TF, Gomes M, Tolentino M. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. *Rev Panam Salud Pública*. 2014;35(3):219–27.
66. Liu B, Yuan M, Sun Y, Cheng Z, Zhang Z, Hou S, et al. Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

Oncotarget. 2018;9(10):9480–8.

67. Barros Costa R, Costa RLB, Talamantes SM, Kaplan JB, Bhawe MA, Rademaker A, et al. Systematic review and meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2018;9(31):22137–46.
68. Fan J, Xia Z, Zhang X, Chen Y, Qian R, Liu S, et al. The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: A systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018;11:1105–15.
69. Nishio M, Nakagawa K, Mitsudomi T, Yamamoto N, Tanaka T, Kuriki H, et al. Analysis of central nervous system efficacy in the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;121:37–40.
70. Gadgeel S, Shaw AT, Barlesi F, Crinò L, Chih-Hsin Yang J, Dingemans A-MC, et al. Cumulative incidence rates for CNS and non-CNS progression in two phase II studies of alectinib in ALK-positive NSCLC. *Br J Cancer*. 2017;(July):1–5.
71. Yang JCH, Ou SHI, De Petris L, Gadgeel S, Gandhi L, Kim DW, et al. Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12(10):1552–60.
72. Asao T, Fujiwara Y, Itahashi K, Kitahara S, Goto Y, Horinouchi H, et al. Sequential Use of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Japanese Patients With ALK - Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(4):e251–8.
73. Duruisseaux M, Besse B, Cadranel J, Pérol M, Mennequier B, Bigay-Game L, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903–17.
74. Gandhi L, Ignatius Ou SH, Shaw AT, Barlesi F, Dingemans AMC, Kim DW, et al. Efficacy of alectinib in central nervous system metastases in crizotinib-resistant ALK-positive non-small-cell lung cancer: Comparison of RECIST 1.1 and RANO-HGG criteria. *Eur J Cancer*. 2017;82(July):27–33.
75. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus

crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10089):29–39.

76. Iwama E, Goto Y, Murakami H, Harada T, Tsumura S, Sakashita H, et al. Alectinib for Patients with ALK Rearrangement–Positive Non–Small Cell Lung Cancer and a Poor Performance Status (Lung Oncology Group in Kyushu 1401). *J Thorac Oncol*. 2017;12(7):1161–6.
77. Morcos PN, Bogman K, Hubeaux S, Sturm-Pellanda C, Ruf T, Bordogna W, et al. Effect of alectinib on cardiac electrophysiology: Results from intensive electrocardiogram monitoring from the pivotal phase II NP28761 and NP28673 studies. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79(3):559–68.
78. Oya Y, Yoshida T, Kuroda H, Shimizu J, Horio Y, Sakao Y, et al. Clinical Efficacy of Alectinib in Patients with ALK-Rearranged Non-small Cell Lung Cancer After Ceritinib Failure. *Anticancer Res*. 2017;37(11):6477–80.
79. Pellegrino B, Facchinetti F, Bordi P, Silva M, Gnetti L, Tiseo M. Lung Toxicity in Non e Small-Cell Lung Cancer Patients Exposed to ALK Inhibitors : Report of a Peculiar Case and Systematic Review of the Literature. *Clin Lung Cancer*. 2017;[Epub ahead of print].
80. Tamura T, Kiura K, Seto T, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, et al. Three-year follow-up of an alectinib phase I/II study in ALK-positive non–small-cell lung cancer: AF-001JP. *J Clin Oncol*. 2017;35(14):1515–21.
81. Zhu Q, Hu H, Weng DS, Zhang XF, Chen CL, Zhou ZQ, et al. Pooled safety analyses of ALK-TKI inhibitor in ALK-positive NSCLC. *BMC Cancer*. 2017;17(1):412.
82. Hida T, Nakagawa K, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Hotta K, et al. Pharmacologic study (JP28927) of alectinib in Japanese patients with ALK+ non-small-cell lung cancer with or without prior crizotinib therapy. *Cancer Sci*. 2016;107(11):1642–6.
83. Ito K, Hataji O, Kobayashi H, Fujiwara A, Yoshida M, D'Alessandro-Gabazza CN, et al. Sequential Therapy with Crizotinib and Alectinib in ALK-Rearranged Non–Small Cell Lung Cancer—A Multicenter Retrospective Study. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):390–6.
84. Johung KL, Yeh N, Desai NB, Williams TM, Lautenschlaeger T, Arvold ND, et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK -Rearranged



Non–Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. *J Clin Oncol*. 2016;34(2):123–9.

85. Watanabe S, Hayashi H, Okamoto K, Fujiwara K, Hasegawa Y, Kaneda H, et al. Progression-Free and Overall Survival of Patients With ALK Rearrangement–Positive Non–Small Cell Lung Cancer Treated Sequentially With Crizotinib and Alectinib. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(6):528–34.
86. Ou S-HI, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC-H, Hughes B, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK- Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):661–8.
87. Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, Gandhi L, Socinski MA, Camidge DR, et al. Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(34):4079–85.
88. Chiari R, Metro G, Iacono D, Bellezza G, Rebonato A, Dubini A, et al. Clinical impact of sequential treatment with ALK-TKIs in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: Results of a multicenter analysis. *Lung Cancer*. 2015;90(2):255–60.
89. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): Results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1119–28.
90. Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): A single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):590–8.

## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<b><i>Cochrane Library</i></b>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
<b>PubMed</b>	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
<b>LILACS</b>	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
<b>CRD</b>	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

## ANEXO 2. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Tabela 12. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung)	(CH5424802 OR alectinib OR RO5424802)	-
<b>PUBMED</b>	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non- Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer"	"CH5424802" [Supplementary Concept] OR "alectinib" OR "RO5424802"	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.)

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
<b>LILACS</b> ("Lung Neoplasms" OR "Neoplasias Pulmonares" OR "Neoplasias Pulmonares")	("CH5424802" OR "alectinib" OR "RO5424802")	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
		<p>           Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR         </p>

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
		"Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")
CRD	-  (alectinib OR alecensa)	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 13. Estratégias de busca.**

---

**PUBMED**

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer") AND ("CH5424802" [Supplementary Concept] OR "alectinib" OR "RO5424802"))

**Resultados: 256 títulos.**

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)**

((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer") AND ("CH5424802" [Supplementary Concept] OR "alectinib" OR "RO5424802")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

**Resultados: 2 títulos.**

---

**LILACS**

---

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Lung Neoplasms" OR "Neoplasias Pulmonares" OR "Neoplasias Pulmonares") AND ("CH5424802" OR "alectinib" OR "RO5424802")

**Resultado: 0 títulos.**

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)**

((("Lung Neoplasms" OR "Neoplasias Pulmonares" OR "Neoplasias Pulmonares") AND ("CH5424802" OR "alectinib" OR "RO5424802") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares"



OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

**Resultado: 0 títulos.**

## CRD

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(alectinib OR alecensa)

**Resultados: 4 títulos.**

## COCHRANE

- **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SIMPLES**

(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung) AND (CH5424802 OR alectinib OR RO5424802)

**Resultados: 0 títulos (revisões completas).**

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

<b>Grau de recomendação</b>	<b>Nível de Evidência</b>	<b>Estudos de Tratamento</b>
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

## ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde.

### Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Estudo ALEX Peters 2017 (60)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	( ) Sim ( ) Não (X) Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	( ) Sim (X) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim ( ) Não

Parâmetros	Estudo ALEX
	<b>Peters 2017 (60)</b>
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
<b>6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?</b>	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
<b>7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?</b>	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
<b>8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?</b>	68 pacientes (45%) descontinuaram o tratamento no grupo alectinibe <i>versus</i> 105 (70%) no grupo crizotinibe.
	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
<b>9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).</b>	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
	<input type="checkbox"/> Não se aplica
<b>10. Quando o estudo é realizado em mais de um local</b>	<input type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não
<b>Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
	<input type="checkbox"/> Não se aplica

**Formulário de avaliação de qualidade de estudos de avaliações econômicas.**

	<b>Carlson 2018 (62)</b>
<b>a. Delineamento do estudo</b>	
1.A pergunta do estudo foi feita de forma adequada, clara e passível de ser respondida?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
2.A população-alvo do estudo foi descrita de forma clara?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
3.As principais alternativas foram incluídas no estudo, bem como foi fornecida uma descrição abrangente das alternativas analisadas?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
4.O horizonte temporal do modelo foi longo o suficiente para refletir as principais diferenças - de custo e de desfecho em saúde - entre as estratégias analisadas?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
5.A perspectiva do estudo foi informada?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
6.O estudo analisa tanto custos quanto desfechos em saúde?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
7.O tipo de avaliação econômica foi informado?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
<b>b. Mensuração dos desfechos em saúde e dos custos</b>	
<b>Desfechos em saúde</b>	
9.As medidas de desfecho em saúde foram descritas de forma clara e são pertinentes à pergunta do estudo?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
10. As fontes das estimativas dos desfechos em saúde foram descritas e justificadas e estão em consonância com a população alvo?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro

11. Foram utilizados métodos e suposições para extrapolar resultados de curto prazo em resultados finais (de médio ou longo prazos), sendo eles descritos e justificados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
12. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de ensaio clínico, o protocolo de pesquisa reflete o que ocorreria regularmente na prática clínica?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
13. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de revisão sistemática, a qualidade da evidência foi informada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input checked="" type="checkbox"/> Não aplicável
14. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de estudos observacionais ou de suposições, o uso dessas informações deveu-se pela ausência de evidência de melhor qualidade?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input checked="" type="checkbox"/> Não aplicável
<b>Custos</b>	
15. Os custos foram descritos de forma clara?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
16. A mensuração dos custos está de acordo com a perspectiva adotada no estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
17. O método adotado para apuração dos custos foi descrito e adequado?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
18. Houve informação sobre a moeda e o período em que os custos foram coletados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
19. Se os custos foram coletados em diferentes períodos, houve ajuste pela inflação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
20. Custos e desfechos futuros foram ajustados pela mesma taxa de desconto, e esta foi adequada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

	<input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
<b>c. Análise e interpretação dos resultados</b>	
<b>Modelo analítico</b>	
21. Foi utilizado um modelo analítico e este é adequado aos objetivos propostos no estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
22. Os estados de saúde representados no modelo analítico refletem o processo biológico da doença e as consequências do uso das tecnologias em investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
23. A incerteza metodológica foi contornada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
24. A incerteza estrutural foi contornada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
25. A incerteza quanto à heterogeneidade foi contornada?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
26. A incerteza quanto aos parâmetros foi contornada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
<b>Resultados</b>	
27. A apresentação dos resultados do estudo foi baseada em algum tipo de razão entre custos e desfechos em saúde?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
28. A discussão dos resultados do estudo foi ampla o suficiente, incluindo os principais aspectos relevantes aos pacientes e ao tomador de decisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro

29. Houve informação sobre a consistência interna do modelo?	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
30. Houve informação sobre a consistência externa do modelo?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
<b>d.Informações gerais</b>	
31. A fonte de financiamento do estudo foi descrita de forma adequada?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
32. Os autores declararam seus potenciais conflitos de interesse?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
33. O estudo foi aprovado por alguma instituição habilitada em ética em pesquisa?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro

Fonte: Silva *et al.*, 2014. (65)



## ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Liu <i>et al.</i>	2018	(66)	População do estudo está fora da pergunta PICO – Pacientes em 2º linha de tratamento.
2. Costa <i>et al.</i>	2018	(67)	Desenho do estudo está fora da pergunta PICO – Análise agrupada de diversos medicamentos, sem separação dos resultados por intervenção.  População do estudo está fora da pergunta PICO – Pacientes em 2º linha de tratamento.
3. Fan <i>et al.</i>	2018	(68)	Intervenção do estudo está fora da pergunta PICO – Revisão sistemática que incluiu estudos com dose <i>off label</i> (300 mg; 900 mg).
4. Nishio <i>et al.</i>	2018	(69)	Intervenção do estudo está fora da pergunta PICO – Dose <i>off label</i> (300 mg).
5. Gadgeel <i>et al.</i>	2017	(70)	População do estudo está fora da pergunta PICO – Pacientes em 2º linha de tratamento.
6. Yang <i>et al.</i>	2017	(71)	População do estudo está fora da pergunta PICO – Pacientes em 2º linha de tratamento.

<b>7. Asao et al.</b>	2017	(72)	População do estudo está fora da pergunta PICO – Inclui pacientes com <i>ALK</i> negativo e desconhecido.
<b>8. Duruisseaux et al.</b>	2017	(73)	População do estudo está fora da pergunta PICO – Inclui pacientes em 3º linha de tratamento.
<b>9. Gandhi et al.</b>	2017	(74)	Desfechos do estudo estão fora da pergunta PICO – Avaliação de dois métodos de teste de eficácia do medicamento.
<b>10. Hida et al.</b>	2017	(75)	Intervenção do estudo está fora da pergunta PICO – Dose <i>off label</i> (300 mg).
<b>11. Iwama et al.</b>	2017	(76)	Intervenção do estudo está fora da pergunta PICO – Dose <i>off label</i> (300 mg).
<b>12. Morcos et al.</b>	2017	(77)	Desfechos do estudo estão fora da pergunta PICO.
<b>13. Oya et al.</b>	2017	(78)	Desenho do estudo está fora da pergunta PICO – Série retrospectiva de oito casos.
<b>14. Pellegrino et al.</b>	2017	(79)	Estudo não está de acordo com pergunta PICO – Relato de caso e revisão sistemática que não apresenta resultados separados por intervenção.
<b>15. Tamura et al.</b>	2017	(80)	Intervenção do estudo está fora da pergunta PICO – Dose <i>off label</i> (300 mg).

16. Zhu <i>et al.</i>	2017	(81)	Desenho do estudo está fora da pergunta PICO – Análise agrupada de diversos medicamentos, sem separação dos resultados por intervenção. Estudos de interesse foram descritos separadamente.
17. Hida <i>et al.</i>	2016	(82)	Intervenção do estudo está fora da pergunta PICO – Dose <i>off label</i> (300 mg).
18. Ito <i>et al.</i>	2016	(83)	População do estudo está fora da pergunta PICO – Pacientes que apresentam <i>ALK</i> negativo e desconhecido e pacientes com câncer de pulmão de pequenas células.
19. Johung <i>et al.</i>	2016	(84)	Desfecho do estudo está fora da pergunta PICO – Determinação de fatores prognósticos.
20. Watanabe <i>et al.</i>	2016	(85)	Desenho do estudo está fora da pergunta PICO – Estudo retrospectivo em 11 pacientes.
21. Ou <i>et al.</i>	2016	(86)	População do estudo está fora da pergunta PICO – Pacientes em 2º linha de tratamento.
22. Shaw <i>et al.</i>	2016	(46)	População do estudo está fora da pergunta PICO – Pacientes em 2º linha de tratamento.
23. Gadgeel <i>et al.</i>	2016	(87)	População do estudo está fora da pergunta PICO – Pacientes em 2º linha de tratamento.

---

<b>24. Chiari <i>et al.</i></b>	2015	(88)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO-inclui outros agentes além de alectinibe.
<b>25. Gadgeel <i>et al.</i></b>	2015	(89)	Desenho do estudo está fora da pergunta PICO – Estudo de fase I.
<b>26. Seto <i>et al.</i></b>	2013	(90)	Desenho do estudo e desfecho do estudo está fora da pergunta PICO – Estudo de fase I e II, entretanto os resultados de fase II não são separados por dose de medicamento.

---