

DOCUMENTO PRINCIPAL

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS, ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

**Crizotinibe (Xalkori®) para o tratamento, em primeira linha, de pacientes
adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+**

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do crizotinibe (XALKORI®) para o tratamento em primeira linha do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, submetido pela Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda (uma empresa do grupo Pfizer), ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias (DGITIS) para apreciação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC) – Fevereiro, 2022.

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	4
LISTA DE ABREVIACÕES.....	7
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FIGURAS	13
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	15
1.1 Introdução.....	15
1.2 Epidemiologia.....	17
1.3 Manifestações clínicas	18
1.4 Diagnóstico.....	19
1.5 Estadiamento.....	19
1.6 Tratamento.....	20
1.7 Impacto social e econômico.....	22
1.8 Necessidades médicas não atendidas.....	23
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	25
2.1 Indicação.....	25
2.2 Posologia e modo de administração.....	25
2.3 Mecanismo de ação	26
3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	27
3.1 Questão do estudo.....	27
3.2 Intervenção.....	27
3.3 População.....	27
3.4 Comparação.....	27
3.5 Estratégia de busca	28
3.6 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	31
3.7 Avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência	31
3.8 Resultados da busca realizada.....	32
3.9 Síntese dos resultados dos estudos selecionados.....	60
3.10 Considerações sobre as evidências científicas.....	67
3.11 Resultado da avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência	68
4 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	70
5 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS.....	71
5.1 Objetivo	71
5.2 População-alvo	72
5.3 Horizonte temporal.....	72

5.4	Perspectiva	72
5.5	Intervenção e comparadores	72
5.6	Taxa de desconto	72
5.7	Desfechos de efetividade	73
5.8	Desfechos econômicos.....	73
5.9	Estrutura do modelo.....	73
5.10	Dados de custo.....	78
5.11	Análise de sensibilidade determinística	82
5.12	Análise de sensibilidade probabilística	82
5.13	Resultados	84
5.14	Análise de sensibilidade determinística	84
5.15	Análise de sensibilidade probabilística	86
5.16	Considerações sobre a avaliação econômica	86
6	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	88
6.1	Contexto.....	88
6.2	População elegível	88
6.3	Tempo em tratamento.....	90
6.4	Intervenção.....	91
6.5	Comparador.....	91
6.6	Horizonte de tempo	91
6.7	Perspectiva	91
6.8	Participação de mercado.....	91
6.9	Fluxo de pacientes	93
6.10	Custos de tratamento.....	96
6.11	Resultados do impacto orçamentário.....	97
6.12	Considerações sobre o modelo de impacto orçamentário	101
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	102
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	110
	ANEXO 2. ESTUDOS EXCLUÍDOS	111
	ANEXO 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE.....	112
	ANEXO 4 - CURVAS PARAMETRIZADAS	114
	ANEXO 5 - MICROCUSTEIO	119

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: O câncer de pulmão (CP) tem importância clínica e epidemiológica, tornando-se relevante no processo de planejamento e gestão das ações em saúde, na área da oncologia. É um dos cânceres mais prevalentes (em homens e mulheres) e que apresenta a maior taxa de mortalidade entre todos os tipos de cânceres (exceto câncer de pele não melanoma). (1-3) De acordo com a literatura, 85% dos casos são do tipo câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) (5,6) e, desses, aproximadamente, 3% apresentam a translocação ALK+. (25) Importante destacar que a translocação ALK é uma entidade clínica à parte, e altamente responsiva ao tratamento direcionado ao evento molecular indutor deste câncer. Como a Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) para o CP foi publicada em 2014, (6) e o crizotinibe foi registrado no país em 2016, tal diretriz não faz referência a tratamento específico para pacientes diagnosticados com essa mutação. Nos casos de pacientes com CPNPC, tal DDT recomenda o tratamento com radioterapia associada ou não com quimioterapia ou cirurgia. Após um robusto período de desenvolvimento de suas pesquisas clínicas, a Wyeth Indústria Farmacêutica (uma empresa do grupo Pfizer) registrou, nas principais agências regulatórias no mundo e no Brasil, o crizotinibe, um antineoplásico da classe dos inibidores de tirosina quinase indicado para o tratamento do CPNPC avançado ALK+. Assim, este documento tem o objetivo de apresentar as evidências clínicas e econômicas do crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, do CPNPC avançado ALK+, como parte do processo de solicitação de sua incorporação no âmbito da Política Nacional de Prevenção e Combate ao Câncer, no SUS.

Tecnologia: Crizotinibe é um medicamento de uso oral da classe dos inibidores de tirosina quinase, sendo que a sua incorporação está sendo proposta para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+.

Posologia: A dose recomendada de crizotinibe é duas cápsulas de 250mg, por via oral, uma vez ao dia, em ciclos de 30 dias.

Pergunta: Crizotinibe é eficaz e seguro no tratamento, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, quando comparado à quimioterapia disponível no SUS?

Evidências científicas: Dois revisores buscaram revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ensaios clínicos publicados até 14 de janeiro de 2022 para responder à pergunta de pesquisa definida previamente e estruturada a partir do acrônimo PICO. Esses estudos foram

selecionados a partir das pesquisas nas bases de dados recomendadas pelo Ministério da Saúde. Assim, foram incluídas nesta revisão, sete publicações, sendo o ensaio clínico PROFILE 1014 (56) e suas análises posteriores; (57-60) o estudo clínico PROFILE 1029; (61) e uma revisão sistemática com metanálise publicada pela Colaboração Cochrane. (62) Para todos os desfechos avaliados, de forma geral, crizotinibe se mostrou superior à quimioterapia. A mediana de SLP foi de 10,9 meses para crizotinibe *versus* 7,0 meses para quimioterapia (HR: 0,46 IC95%: 0,34–0,63), sendo que esses resultados foram mantidos para os pacientes com metástase cerebral (HR: 0,57 (IC95%: 0,35–0,93). A análise da SG ajustada para *crossover* mostrou ganho significativamente favorável ao uso de crizotinibe (HR = 0,346; IC95% de 0,081 a 0,718), com SG mediana de 59,8 meses (IC95%, 46,6 - não atingido) com crizotinibe e 19,2 meses (IC 95%, 13,6 - não atingido) com quimioterapia. A taxa de resposta ao tratamento foi de 74% (IC95%: 67 a 81) com crizotinibe *versus* 45% (IC95%: 37 a 53) com quimioterapia. Os pacientes tratados com crizotinibe tiveram atraso significativo na piora dos sintomas (avaliada pelo desfecho composto de tosse, dispneia e dor torácica) quando comparado aos pacientes tratados com quimioterapia (HR: 0,62; IC95%: 0,47 a 0,80). Esses achados foram confirmados pela revisão sistemática da Cochrane na comparação direta entre crizotinibe e quimioterapia para os desfechos SLP (HR:0,45; IC95%: 0,34 a 0,59); SLP em pacientes com metástase no SNC (HR: 0,40; IC95%: 0,23 a 0,69); SG (HR: 0,76; IC95%: 0,55 a 1,05), taxa de resposta global (RR: 1,92; IC 95%: 1,53 a 2,40) e QVRS (HR:0,59; IC95%: 0,45 a 0,77). Por fim, do ponto de vista da segurança, a taxa de descontinuação do tratamento foi de 12% com crizotinibe e 14% com quimioterapia. Além disso, crizotinibe apresentou adequado padrão de segurança, sendo que os eventos adversos podem ser manejados pela redução de dose, quando necessário. Esses achados também foram confirmados pela revisão sistemática da Cochrane. As avaliações da qualidade metodológica e qualidade da evidência foram realizadas de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde, sendo considerada alta para sobrevida livre de progressão (SLP), moderada para resposta ao tratamento, tempo até a progressão da doença metastática para o SNC, controle da doença e segurança e baixa para sobrevida global (SG), quando avaliada pelo GRADE. No caso da SG, a qualidade foi considerada baixa pelo amplo intervalo de confiança da medida do desfecho e pelo fato de que o *crossover* nos pacientes tratados com quimioterapia pode ter gerado viés para este desfecho.

Avaliação Econômica: Foi realizada uma análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS, empregando-se um modelo de sobrevida particionado, que acompanhou os pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ ao longo do curso natural da doença até o final de suas vidas, considerando-se a transição por diferentes estados de saúde (sobrevida

livre de progressão, progressão e morte). Os desfechos avaliados, mensalmente, foram anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ganhos ajustados por qualidade (AVAQ). Entre os custos envolvidos, considerou-se, no estado de progressão da doença, os custos da progressão da doença com linhas posteriores de quimioterapia. Em relação ao preço para incorporação, a empresa propõe um desconto de 76% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) na alíquota de 18% em relação preço divulgado pela CMED em janeiro de 2022. Os resultados indicaram que crizotinibe proporciona ganhos em termos de AVG (3,67) e AVAQ (1,84) quando comparado à quimioterapia; porém, com necessidade de custos incrementais, obtendo-se uma RCEI/AVG de, aproximadamente, R\$ 42 mil e RCEI/AVAQ de R\$ 83,5 mil. Apesar do Brasil não utilizar, oficialmente, um limiar de custo-efetividade para a tomada de decisão em saúde, mas reconhecer a sua importância conforme publicação recente, (71) a RCEI/AVAQ é de apenas 2,4 vezes o PIB per capita brasileiro (considerando um PIB per capita de R\$ 35.172,00). Além disso, na análise de sensibilidade probabilística, 99% das iterações estão no limiar de até 3X o PIB per capita brasileiro.

Impacto orçamentário: Foi realizada uma análise de impacto orçamentário da incorporação do crizotinibe no SUS, num horizonte de 5 anos, e em quatro cenários diferentes. Estimou-se a população com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ a partir do histórico da produção do procedimento 03.04.02.021-4 (Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado). O tempo em tratamento considerou a SLP obtida da literatura para crizotinibe e quimioterapia. A incorporação do crizotinibe demandará, no primeiro ano, um recurso incremental entre R\$ 1,9 milhão a R\$ 6,6 milhões, sendo que no acumulado em cinco anos, esse recurso incremental é de R\$ 28,3 milhões a R\$ 48,3 milhões. Portanto, no cenário de maior impacto, a média anual do recurso incremental é de, aproximadamente, R\$ 9,5 milhões.

Recomendações internacionais. O crizotinibe foi avaliado e recomendado para incorporação pelo *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Therapeutic Goods Administration (TGA)* e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*.

Considerações finais: Ante ao exposto, pode-se concluir que as evidências científicas indicam que o crizotinibe proporciona ganhos significativos em relação à quimioterapia no tratamento do CPNPC avançado ALK+, sendo que a sua incorporação no SUS, no âmbito da Política de Combate Prevenção do Câncer, poderá qualificar ainda mais essa política pública de saúde. A alocação média de recursos adicionais na ordem de R\$ 9,5 milhões por ano parece compatível com a melhora do tratamento desses pacientes, com acesso apenas a radioterapia associada ou não a quimioterapia ou cirurgia.

LISTA DE ABREVIACÕES

ALK	Quinase de linfoma anaplásico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AUCinf	Área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo a partir do tempo zero até ao infinito
BRAF	v-raf do sarcoma murino viral homólogo B1
C_{máx}	Concentração plasmática máxima observada
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CP	Câncer de pulmão
CPNPC	Câncer de pulmão de não pequenas células
CPPC	Câncer de pulmão pequenas células
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DALY	Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
EGFR	Fator de crescimento epitelial
EMA	<i>European medicines Agency</i>
EML4	Proteína 4 similar à proteína associada a microtúbulos equinodermo
EQ-5D	<i>EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GpP	Glicoproteína-P
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HER2	Fator de crescimento epidérmico humano 2
HGFR	Receptor de Fator de Crescimento de Hepatócito
HR	<i>Hazard ratio</i>
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ITT	Intenção de tratamento

KRAS	Sarcoma de Kirsten murino
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MET	Proto-oncogene codificador do fator de crescimento de hepatócitos
MOC	Manual de Oncologia Clínica
NA	Não se aplica
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NLST	<i>National Lung Screening Trial</i>
OAT	Transportador de ânions orgânicos
OATP	Polipeptídeo transportador de ânion orgânico
PD	Progressão da doença
PD1	Proteína de morte celular programada 1
PD-L1	Ligante de morte celular programada 1
QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life Questionnaire</i>
QLQ-LC13	Módulo de câncer de pulmão do QLQ-C30.
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i>
RON	<i>Recepteur d'Origine Nantais</i>
RS	Revisão sistemática
RTK	Receptor de tirosina quinase
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TKI	Inibidor da tirosina quinase
TKI ALK	Inibidores da tirosina quinase com alvo em mutações ALK
YLD	Anos de vida vividos com a incapacidade
YLL	Anos de vida perdidos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Questão estruturada no formato PICO sobre a eficácia e segurança do crizotinibe no tratamento de primeira linha do CPNPC avançado ou metastático ALK+.....	27
Tabela 2.	Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.....	29
Tabela 3.	Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.....	30
Tabela 4.	Estudos incluídos na revisão sistemática para avaliação da eficácia e segurança do crizotinibe no tratamento de primeira linha do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.....	33
Tabela 5.	Resultados da resposta ao tratamento* do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ dos pacientes tratados com crizotinibe ou quimioterapia, segundo Solomon <i>et al.</i> , 2014. (56).....	36
Tabela 6.	Resultados para o desfecho segurança (eventos adversos reportados por qualquer causa*) no ensaio clínico conduzido por Solomon et al., 2014 (56) para avaliação da eficácia e segurança do crizotinibe na comparação com quimioterapia em pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.....	38
Tabela 7.	Resultado da atividade anti-tumoral para os casos de metástase tumoral na avaliação conduzida por Solomon et al., 2016 (57) a partir dos dados do ensaio clínico conduzido por Solomon et al., 2014 (56) para avaliação da eficácia e segurança do crizotinibe na comparação com quimioterapia em pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.....	41
Tabela 8.	Tratamentos subsequentes após estudo na avaliação conduzida por Solomon et al., 2018 (59) a partir dos dados do ensaio clínico conduzido por Solomon et al., 2014 (56) para avaliação da eficácia e segurança do crizotinibe na comparação com quimioterapia em pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.....	44
Tabela 9.	Eventos adversos reportados por qualquer causa na avaliação conduzida por Solomon et al., 2018 (59) a partir dos dados do ensaio clínico conduzido por Solomon et al., 2014 (56) para avaliação da eficácia e segurança do crizotinibe na comparação com quimioterapia em pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.....	45
Tabela 10.	Resposta ao tratamento em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ sem tratamento prévio, segundo a avaliação feita por Nishio <i>et al.</i> , 2018, (58) a partir do ensaio clínico PROFILE 1014 conduzido por Solomon et al., 2014. (56).....	46
Tabela 11.	Eventos adversos de qualquer causa e que ocorreram $\geq 20\%$ dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ sem tratamento prévio, segundo a avaliação feita por Nishio <i>et al.</i> , 2018, (58) a partir do ensaio clínico PROFILE 1014 conduzido por Solomon et al., 2014. (56).....	47
Tabela 12.	Redução máxima da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ sem tratamento prévio, segundo a avaliação feita por Wilner <i>et al.</i> , 2019. (60) a partir do ensaio clínico PROFILE 1014 conduzido por Solomon et al., 2014. (56).....	49

Tabela 13. Resultado para os desfechos de eficácia a partir do ensaio clínico conduzido por Wu <i>et al.</i> , 2018. (61).....	50
Tabela 14. Desfechos reportados pelo paciente a partir do ensaio clínico conduzido por Wu <i>et al.</i> , 2018. (61)	51
Tabela 15. Eventos adversos reportados por qualquer causa em $\geq 15\%$ dos pacientes, segundo o ensaio clínico conduzido por Wu <i>et al.</i> , 2018. (61).....	52
Tabela 16. Síntese dos resultados de eficácia do crizotinibe em comparação com quimioterapia no tratamento, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+. Estudos clínicos e subanálises.....	60
Tabela 17. Síntese dos resultados de segurança (eventos adversos de graus 3 e 4) do crizotinibe em comparação com quimioterapia no tratamento, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+. Estudos clínicos e subanálises.....	60
Tabela 18. Síntese dos resultados de segurança do crizotinibe em comparação com quimioterapia no tratamento, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+. Revisão sistemática com metanálise.....	60
Tabela 19. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos para análise. – Parte 1.....	61
Tabela 20. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos para análise. – Parte 2.....	63
Tabela 21. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos para análise. – Parte 3.....	64
Tabela 22. Classificação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE.	69
Tabela 23. Recomendação do crizotinibe no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ por agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde internacionais. (64–66)	70
Tabela 24. Dados de utilidade observados no estudo conduzido por Nafees <i>et al.</i> , 2008 (68) e empregados neste modelo de sobrevida particionado	77
Tabela 25. Incidência de eventos adversos observados no ensaio clínico conduzido por Solomon <i>et al.</i> , 2014. (56).....	77
Tabela 26. Comparação entre o preço do crizotinibe aprovado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e o preço proposto pela empresa para a incorporação no SUS.	79
Tabela 27. Valor do reembolso mensal para o câncer de pulmão não pequenas células com quimioterapia no SUS, considerando o procedimento 0304020214 (quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado).....	79
Tabela 28. Custos do manejo dos eventos adversos dos pacientes em tratamento, de primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.	80
Tabela 29. Custos de acompanhamento e progressão dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ considerados no modelo.	81
Tabela 30. Estimativa do custo médio mensal, por paciente, com linhas posteriores de quimioterapia no SUS no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado, considerando-se os dados disponibilizados pelo DATASUS entre janeiro a dezembro de 2021*	83

Tabela 31. Resultados da análise de custo-efetividade do tratamento, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ na perspectiva do Ministério da Saúde.....	84
Tabela 32. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística no modelo de custo-efetividade do crizotinibe <i>versus</i> quimioterapia no tratamento, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+	85
Tabela 33. Quantidade de procedimentos aprovados (03.04.02.021-4 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado) no SUS, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2021. (72)	89
Tabela 34. Número de pacientes individuais com câncer de pulmão não pequenas células avançado tratados com quimioterapia no SUS, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2021, calculados a partir da quantidade aprovada para o procedimento (03.04.02.021-4 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado).	89
Tabela 35. Estimativa do número de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, elegível ao tratamento com crizotinibe no âmbito do SUS, no período de cinco anos.	90
Tabela 36. Participação no mercado público dos tratamentos, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, sem a incorporação do crizotinibe. – Cenário referência.....	91
Tabela 37. Participação projetada dos tratamentos, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, no cenário com a incorporação do crizotinibe. – Cenário 1	92
Tabela 38. Participação projetada dos tratamentos, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, no cenário com a incorporação do crizotinibe. – Cenário 2	92
Tabela 39. Participação projetada dos tratamentos, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, no cenário com a incorporação do crizotinibe. – Cenário 3	93
Tabela 40. Participação projetada dos tratamentos, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, no cenário com a incorporação do crizotinibe. – Cenário 4	93
Tabela 41. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com quimioterapia, em cinco anos, na perspectiva do SUS. Cenário referência (sem crizotinibe).	94
Tabela 42. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com quimioterapia, em cinco anos, na perspectiva do SUS. – Cenário projetado 1	94
Tabela 43. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ elegível ao tratamento em primeira com crizotinibe, em cinco anos, na perspectiva do SUS. – Cenário projetado 1.....	94
Tabela 44. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com quimioterapia, em cinco anos, na perspectiva do SUS. – Cenário projetado 2	95

Tabela 45. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com crizotinibe, em cinco anos, na perspectiva do SUS. – Cenário projetado 2	95
Tabela 46. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com quimioterapia, em cinco anos, na perspectiva do SUS. – Cenário projetado 3	95
Tabela 47. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com crizotinibe, em cinco anos, na perspectiva do SUS. – Cenário projetado 3	96
Tabela 48. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com quimioterapia, em cinco anos, na perspectiva do SUS. – Cenário projetado 4	96
Tabela 49. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com crizotinibe, em cinco anos, na perspectiva do SUS. – Cenário projetado 4	96
Tabela 50. Custo de tratamento mensal por paciente com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, considerando o preço proposto para o crizotinibe e o valor do procedimento da quimioterapia no SUS.	97
Tabela 51. Resultado da análise do impacto orçamentário da incorporação do crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, no cenário sem crizotinibe. Cenário referência.....	99
Tabela 52. Resultado da análise do impacto orçamentário da incorporação do crizotinibe no SUS para o tratamento, em primeira linha, do CPNPC avançado ALK+, no cenário com crizotinibe. Cenário projetado 1	99
Tabela 53. Resultado da análise do impacto orçamentário da incorporação do crizotinibe no SUS para o tratamento, em primeira linha, do CPNPC avançado ALK+, no cenário com crizotinibe. Cenário projetado 2	99
Tabela 54. Resultado da análise do impacto orçamentário da incorporação do crizotinibe no SUS para o tratamento, em primeira linha, do CPNPC avançado ALK+, no cenário com crizotinibe. Cenário projetado 3	100
Tabela 55. Resultado da análise do impacto orçamentário da incorporação do crizotinibe no SUS para o tratamento, em primeira linha, do CPNPC avançado ALK+, no cenário com crizotinibe. Cenário projetado 4	100
Tabela 56. Estudos excluídos da revisão da literatura e seus respectivos motivos.....	111

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Os 10 tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma. INCA, 2020. (4).....	18
Figura 2.	Fluxograma da seleção dos estudos de eficácia e segurança do crizotinibe no tratamento de primeira linha do CPNPC avançado ou metastático ALK+.....	32
Figura 3.	Resultado de eficácia para o desfecho SLP em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ tratados com crizotinibe ou quimioterapia, segundo Solomon <i>et al.</i> , 2014. (56).....	35
Figura 4.	Desfechos reportados pelos pacientes, segundo Solomon <i>et al.</i> , 2014. (56)	37
Figura 5.	Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por intenção de tratar, segundo a atualização realizada por Solomon <i>et al.</i> , 2018 (59)	43
Figura 6.	Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global ajustada para crossover, segundo a atualização realizada por Solomon <i>et al.</i> , 2018 (59)	43
Figura 7.	Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK <i>versus</i> quimioterapia para o desfecho de SLP, segundo Cameron <i>et al.</i> , 2022. (62).....	54
Figura 8.	Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK <i>versus</i> quimioterapia para o desfecho de sobrevida livre de progressão no subgrupo de pacientes com doença no sistema nervoso central, segundo Cameron <i>et al.</i> , 2022. (62)	55
Figura 9.	Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK <i>versus</i> quimioterapia para o desfecho de eventos adversos, segundo Cameron <i>et al.</i> , 2022. (62)	56
Figura 10.	Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK <i>versus</i> quimioterapia para o desfecho de EA de grau 3/4, segundo Cameron <i>et al.</i> , 2022. (62).....	56
Figura 11.	Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK <i>versus</i> quimioterapia para o desfecho de eventos adversos de grau 5 (excluindo progressão da doença), segundo Cameron <i>et al.</i> , 2022. (62).....	57
Figura 12.	Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK <i>versus</i> quimioterapia para o desfecho secundário de SG, segundo Cameron <i>et al.</i> , 2022. (62).....	57
Figura 13.	Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK <i>versus</i> quimioterapia para o desfecho secundário de sobrevida global em um ano, segundo Cameron <i>et al.</i> , 2022. (62)	58
Figura 14.	Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK <i>versus</i> quimioterapia para o desfecho secundário de taxa de resposta global, segundo Cameron <i>et al.</i> , 2022. (62)	58
Figura 15.	Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK <i>versus</i> quimioterapia no desfecho de qualidade de vida: tempo para deterioração do desfecho composto (tosse, dispneia e dor no peito), segundo Cameron <i>et al.</i> , 2022. (62).....	59
Figura 16.	Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos incluídos na revisão da literatura sobre a eficácia e segurança do crizotinibe no tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+(56,61).....	68
Figura 17.	Representação esquemática do diagrama de transição empregado no modelo de custo-efetividade dos tratamentos, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.....	73

Figura 18. Parametrização das curvas de sobrevida global de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull para crizotinibe e quimioterapia).	76
Figura 19. Parametrização das curvas de sobrevida livre de progressão de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull para crizotinibe quimioterapia).	76
Figura 20. Resultados da análise de sensibilidade determinística para o desfecho anos de vida ajustado pela qualidade (AVAQ).	85
Figura 21. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade (desfecho: AVAQ).	86
Figura 22. Parametrização das curvas de acordo com distribuição exponencial.	114
Figura 24. Parametrização das curvas de acordo com distribuição Gamma.	115
Figura 25. Parametrização das curvas de acordo com distribuição Log-normal.	116
Figura 26. Parametrização das curvas de acordo com distribuição Gompertz.	117
Figura 27. Parametrização das curvas de acordo com distribuição Log-logística.	118

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Introdução

O câncer de pulmão (CP) é o terceiro mais comum em homens e mulheres no Brasil, sem considerar o câncer de pele não melanoma. É o primeiro em todo o mundo desde 1985, em mortalidade e o segundo em incidência, sendo que cerca de 11,4% de todos os casos novos de câncer são de pulmão. (1–3)

Globalmente, estimou-se 1.796.144 mortes e 2.206.771 casos novos de CP para o ano de 2020, sendo a taxa de incidência ajustada pela idade de 3,6 para homens e 0,5 para mulheres, e a taxa de mortalidade ajustada pela idade de 1,9 para homens e 11,2 para mulheres. (3) No Brasil, são estimados 30.200 novos casos de CP para cada ano do triênio 2020-2022, com 17.760 representando casos em homens e 12.440 em mulheres. (4)

Para fins terapêuticos e prognósticos, os casos de CP são classificados em dois grupos principais, de acordo com o tipo histopatológico, sendo eles o câncer de pulmão pequenas células (CPPC) e o câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC). O primeiro grupo corresponde a, aproximadamente, 15% dos casos de CP, doença de evolução clínica mais agressiva, enquanto o segundo grupo representa 85% dos casos, agregando outros tipos histopatológicos, como carcinoma epidermóide, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células e carcinoma indiferenciado. (5,6) No Brasil, estudos da última década demonstram maior frequência do subtipo CPNPC, tornando-se, desta forma, uma neoplasia de importância nacional, devido à sua elevada incidência e mortalidade. (7–9)

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. (10) Em casos mais avançados de CPNPC, estima-se que a taxa de sobrevida em cinco anos é extremamente baixa, sendo de 53,6% para doença localizada, 28,9% para doença regional e 5,4% no estágio de metástase a distância. (11)

Nos últimos anos, para fins de seleção do tratamento mais apropriado, o diagnóstico do CP é realizado por meio de exame histológico (diferenciando CP de outros tumores), exame de imunohistoquímica (diferenciando subtipos histológicos de CP, tais como o CPNPC ALK+ ou ROS1+) (12) e exames biomoleculares (como mutações EGFR) – os dois primeiros amplamente disponíveis no SUS.

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 *ALK*. (8)

O *ALK* é um receptor de tirosina quinase e um membro da superfamília do receptor de insulina, o qual participa do desenvolvimento do sistema nervoso. Sua ação ocorre em consequência à ligação com diversos fatores neuronais responsáveis pelo efeito na maturação neuronal, crescimento de neurites e regulação da plasticidade sináptica. (13) Localizado no cromossomo 2, o gene *ALK* codifica um receptor tirosinoquinase transmembrana de mesmo nome. A proteína *ALK* está relacionada com as vias de sinalização de crescimento celular, sendo que a sua alteração leva a uma atividade exacerbada da proteína. Terapias alvo, incluindo o TKI crizotinibe, têm demonstrado eficácia no tratamento de pacientes com CPNPC que apresentam a translocação *ALK*. (14)

O rearranjo de *ALK* está associado com várias características clínico patológicas, sendo a ausência de tabagismo a mais considerável. Entre os pacientes com CP *ALK* positivo, mais de 90% nunca fumou ou são tabagistas leves (≤ 10 maços-ano). Ainda pode-se considerar, como características associadas aos carcinomas pulmonares *ALK* positivos, pouca idade ao diagnóstico, histologia de adenocarcinoma e ausência de outros marcadores oncogênicos. (15,16)

A partir do entendimento dos mecanismos moleculares que regulam a oncogênese no CPNPC, foram desenvolvidas alternativas terapêuticas específicas para estas vias moleculares, dentre elas, o rearranjo de *ALK*, que é o segundo agente oncogênico regulador mais frequente nesta neoplasia. (17–20) Nesse contexto, algumas opções terapêuticas específicas para as anormalidades genéticas em *ALK* foram desenvolvidas, como é o caso do crizotinibe, que atua como um inibidor seletivo do receptor de tirosina quinase (RTK) *ALK* e suas variáveis oncogênicas. (19,21)

Sendo assim, o objetivo deste documento é apresentar e discutir as evidências científicas sobre a eficácia e segurança do crizotinibe no tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com CPNPC avançado *ALK*+, bem como as respectivas avaliações econômicas (análise de custo-efetividade e impacto orçamentário), na perspectiva do SUS. Espera-se que o conjunto das informações aqui apresentadas possa contribuir para a recomendação apropriada

da CONITEC e, conseqüentemente, para a melhor tomada de decisão do Ministério da Saúde sobre este tema.

Além disso, como as atuais Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para o carcinoma de pulmão, definidas pela Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014, (6) estão em processo de atualização sob a coordenação do DIGITIS/SCITE/MS, (22) a empresa acredita que esta solicitação de incorporação possa contribuir para os debates técnicos em torno desta temática.

1.2 Epidemiologia

De acordo com a estimativa da GLOBOCAN, mundialmente, o CP é a neoplasia com a maior taxa de mortalidade e o segundo tipo com maior incidência, com uma estimativa de 1.796.144 mortes e 2.206.771 casos novos para o ano de 2020, sendo a taxa de incidência ajustada pela idade de 3,6 para homens e 0,5 para mulheres, e a taxa de mortalidade ajustada pela idade de 1,9 para homens e 11,2 para mulheres. (3) Cerca de 80% a 85% dos pacientes com CP no mundo são diagnosticados com o subtipo CPNPC. (6) Dados locais demonstram proporção similar às observadas em nível global, como no estudo retrospectivo conduzido em âmbito hospitalar em São Paulo, entre 1997 e 2008, que estimou que, dentre os pacientes com CP, 89,5% apresentavam CPNPC. (7)

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se 30.200 novos casos de CP para cada ano do triênio 2020-2022 no Brasil, com 17.760 casos em homens e 12.440 em mulheres (Figura 1). (4) Isso representa um risco de 11,56 novos casos a cada 100.000 mulheres e 16,99 novos casos a cada 100.000 homens. (4) Segundo o Atlas de Mortalidade do INCA, a taxa de mortalidade padronizada pela população mundial do câncer de brônquios e pulmão foi de 12,58 óbitos por 100.000 habitantes em 2019, considerando a população de 2010. (23)

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%			Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1. Os 10 tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma. INCA, 2020. (4)

Com relação ao marcador ALK, dados globais indicam que a frequência de CPNPC ALK+ varia entre 1,6 e 11,6%. (24) No Brasil, segundo Lopes *et al.*, 2012, a prevalência de CPNPC ALK+ é de 3,2%, sendo que apenas 16% dos pacientes são testados. (25)

No que concerne ao estadiamento do CPNPC, uma análise conduzida em 2019 estimou que 75% dos pacientes com CP estavam em estágio IV e 18% em estágio III no contexto do sistema público de saúde. (26) Ainda, um estudo retrospectivo conduzido em São Paulo, que avaliou dados disponíveis entre 2000 e 2011, indicou que a proporção de pacientes com doença avançada/metastática (estágios III e IV) foi de 85,2% (estágio III: 39,0%; estágio IV: 46,3%). (27)

1.3 Manifestações clínicas

O CP geralmente é assintomático no início, sendo diagnosticado, muitas vezes, através de achados de exames realizados para outros fins. Quando o paciente apresenta sintomas, geralmente, a doença já se encontra em estágios mais avançados. (28) Dentre os sintomas mais frequentes do CP estão a tosse e o sangramento pelas vias respiratórias. Nos indivíduos fumantes ocorrem alterações no ritmo habitual da tosse e, normalmente, as crises respiratórias incidem em horários incomuns para o paciente. (2) Devido aos danos neurais, podem ocorrer outros sintomas, como paralisia unilateral do diafragma, síndrome de Pancoast, ou metástases que normalmente ocorrem no fígado, osso, cérebro e glândulas adrenais. (6)

Para pacientes com CPNPC, os sintomas mais comuns são dispneia, fadiga, tosse, dor e deterioração da capacidade funcional e da qualidade de vida (QV) global. (5) Adicionalmente, vale ressaltar que, aproximadamente, 10% dos pacientes com CPNPC apresentam metástases cerebrais no momento do diagnóstico, e até 40% dos pacientes

desenvolvem este tipo de metástase durante o curso da doença, com alta morbidade. A sobrevida de pacientes após o diagnóstico de metástase no sistema nervoso central (SNC) normalmente não ultrapassa seis meses. (29–31)

1.4 Diagnóstico

Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para o CP do Ministério da Saúde de 2014, (6) o diagnóstico provável de câncer do pulmão é realizado pela investigação dos sintomas respiratórios, como dispneia, tosse, dor torácica e hemoptise; e os constitucionais, como fadiga e emagrecimento. Além disso, o diagnóstico presuntivo pode ocorrer por meio de achados radiológicos atípicos em exames realizados com outros objetivos.

Não é recomendado o rastreamento radiológico por radiografia de tórax ou tomografia computadorizada (TC) de baixa dose para indivíduos assintomáticos, pois apesar de resultados promissores verificados pelo *National Lung Screening Trial* (NLST), permanecem indefinidas questões como a reprodutibilidade e frequência do exame e, ainda, a população recomendada para a intervenção no Brasil. (6)

Para chegar a um diagnóstico conclusivo é necessário exame histopatológico ou citológico de espécime tumoral obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural ou biópsia pleuropulmonar aberta 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. (6)

No caso do CPNPC, se faz importante diferenciar 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*. (6) Atualmente no SUS, há cobertura do teste de identificação de pacientes com CPNPC ALK+, por meio do procedimento 02.03.02.004-9 (imunohistoquímica de neoplasias malignas - por marcador). (32)

1.5 Estadiamento

Após a confirmação da malignidade e do tipo histopatológico tumoral, deve-se realizar o estadiamento clínico por meio de tomografia computadorizada (TC) de tórax e

abdome superior, utilizando contraste. O estadiamento do tumor no câncer de pulmão é essencial para delimitar a melhor abordagem terapêutica a ser empregada no tratamento. (6)

A cintilografia óssea com Tecnécio-99m é indicada para pacientes com CPNPC e, nos demais casos, quando há queixa de dor óssea. A investigação por TC ou ressonância magnética do cérebro não é indicada rotineiramente como parte do estadiamento clínico do CPNPC, devendo ser empregada para pacientes com CPPC e nos demais casos, quando houver suspeita clínica de metástase no SNC. (6)

A classificação TNM é usada como forma padrão de estadiamento da doença, inclusive recomendada pelo Ministério da Saúde, (6) sendo que o estadiamento, associado com a capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), as condições clínicas e preferência do doente é fundamental para a seleção do tratamento mais adequado.

1.6 Tratamento

Como citado anteriormente, para fins terapêuticos, o câncer de pulmão é classificado pelo tipo histopatológico (câncer de pulmão pequenas células e câncer de pulmão não pequenas células), sendo que as formas de tratamento preconizadas na literatura para o CPNPC estão resumidas na sequência.

A. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde – 2014 (6)

A DDT para o CP do Ministério da Saúde (6) recomenda para o tratamento do CPNPC, a radioterapia como uma estratégia terapêutica que pode ser empregada com finalidade curativa ou paliativa, sendo indicada em todos os estágios da doença, podendo ser associada ou não à quimioterapia e cirurgia. (6)

A DDT destaca que a escolha do tratamento deve ser baseada em características fisiológicas e capacidade funcional, tipo histológico, toxicidade clínica, preferências do paciente e protocolos terapêuticos institucionais. (6) O esquema quimioterápico prévio ou adjuvante padrão recomendado pela diretriz contempla o uso de cisplatina associada a etoposídeo. Após o término da quimioterapia inicial, é recomendado que, a depender do perfil do paciente, se inicie a quimioterapia de segunda linha, podendo ser utilizados, erlotinibe ou pemetrexede. (6)

Para a doença em estágios avançados ou recidivada, a diretriz do Ministério da Saúde recomenda radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia; quimioterapia paliativa, ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, podendo ser seguida ou não por radioterapia craniana; radioterapia externa, com associação ou não à radioterapia intersticial, para lesões endobrônquicas sintomáticas e radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática. (6)

Como esta DDT foi publicada em 2014, e como o crizotinibe foi registrado no país somente em 2016, tal documento norteador do SUS não faz referência a tratamento específico para pacientes diagnosticados com essa mutação. Assim, a incorporação do crizotinibe poderá contribuir para qualificar o tratamento ofertado no SUS para os pacientes com CPNPC ALK+, especialmente, porque a translocação ALK é uma entidade clínica à parte, responsiva ao tratamento direcionado ao evento molecular indutor deste câncer.

B. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) – 2021 (33)

Em sua recente atualização de 2021, a diretriz da SBOC (33) recomenda o direcionamento do tratamento do CPNPC de acordo com o estágio e a mutação da doença. Especificamente para o CPNPC avançado com translocação em *ALK*, o crizotinibe é uma das opções terapêuticas recomendadas na classe dos TKI, para o tratamento em primeira linha.

C. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2021 (34)

O *guideline* do NCCN, versão 4.2021, recomenda que, para a definição do tratamento do CPNPC deve-se considerar o estágio da doença, subtipo histológico e presença de mutações. Para o tratamento de primeira linha dos pacientes com CPNPC avançado ALK+, o *guideline* recomenda o uso de medicamentos da classe dos TKI, incluindo o crizotinibe. (34)

D. European Society for Medical Oncology (ESMO), 2020 (35)

A última atualização do *guideline* da ESMO, publicada em 2020, (35) direciona o tratamento do CPNPC de acordo com o estágio da doença e presença de mutações, sendo que para os pacientes com a translocação ALK+ não tratados previamente (1ª linha), a diretriz também recomenda o uso de medicamentos da classe dos TKI, como o crizotinibe.

1.7 Impacto social e econômico

O desenvolvimento do CP está diretamente associado a um impacto na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), além de impacto econômico. Pacientes com CP relatam sintomas inespecíficos que deterioram gradualmente sua QV, tais como perda de apetite, dispneia e dor intensa. (5,36–38)

A fadiga e a dor são os sintomas mais prevalentes e incômodos vivenciados pelos pacientes. (39) Estima-se que 90% dos pacientes submetidos à quimioterapia apresentam fadiga, sendo este sintoma o maior limitante da QV, prejudicando a sua capacidade funcional e a realização de atividades cotidianas, impactando a vida familiar, social e profissional. (38,40) A mobilidade do paciente com CPNPC também é limitada, contribuindo para danos emocionais e psicológicos. (5)

Um estudo prospectivo conduzido por Borges *et al.*, 2017 (41) avaliou o impacto humanístico em pacientes brasileiros portadores de CP e seus respectivos cuidadores. Os resultados sugerem que cuidadores de pacientes com CP em estágio avançado apresentavam uma sobrecarga significativamente maior, piores sintomas de ansiedade/depressão e pior QV do que cuidadores de pacientes com QV menos prejudicada. (41)

O CP também está associado a um grande impacto econômico. Na União Europeia, Luengo-Fernandez *et al.*, 2013 (42) indicaram que o CP apresenta uma carga econômica substancial, com um custo estimado em 18,8 bilhões de euros, que corresponde a cerca de 15% dos custos para todos os tipos de câncer. (42)

Especificamente para o CPNPC avançado, Wood *et al.*, 2019 (43) em estudo conduzido na Itália, Alemanha e França entre 2015 e 2016, apontaram que os custos *out-of-pocket* diretos e indiretos médios ajustados pelo suporte financeiro governamental somaram 2.644 euros por ano, por paciente. Ainda, esses custos para os cuidadores alcançaram a média anual de 3.477 euros por cuidador, o que é justificado principalmente pela maior perda de produtividade. (43)

Em outro estudo conduzido na América do Norte, em 2015, os custos mensais por paciente eram, em média, 5.983 dólares antes do diagnóstico de metástases cerebrais e aumentaram para 22.645 dólares após o diagnóstico. (44) A utilização de recursos pelos pacientes também aumentou significativamente após a constatação da presença de metástases, com um aumento de três vezes nas visitas ambulatoriais e um aumento de seis vezes para

internações. Os custos pós-diagnóstico das metástases cerebrais foram relacionados aos custos com medicamentos (42,0%), internação (29,6%) e custos ambulatoriais (26,0%). (44)

Na perspectiva brasileira, uma análise dos gastos federais com diferentes tipos de câncer no SUS entre 2001 e 2015 indicou que o custo médio por paciente por ano com o manejo do câncer de pulmão foi de 13.581 dólares (desvio padrão [DP]: 8607,7). (45)

O CP também contribui para a incapacidade e para anos de vida perdidos. Dados do *Global Burden of Disease* (46) indicam que o CP, brônquios e traqueia foi responsável por 40,9 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs), no ano de 2017. Desses valores, 99% correspondem a anos de vida perdidos (YLLs) e 1% a anos vividos com a incapacidade (YLDs). (46)

No Brasil, a neoplasia de pulmão é o tipo de câncer que implica em maior perda de produtividade. Estima-se que 83,3% e 64,8% das mortes por CP em homens e mulheres, respectivamente, estão atreladas ao tabagismo. O custo anual da perda de produtividade por tabagismo no país foi estimado em R\$ 1,3 bilhão, justificando a perda de produtividade provocada pela neoplasia. (47)

1.8 Necessidades médicas não atendidas

O CP é uma doença que apresenta um impacto relevante no cenário de saúde mundial da saúde, com dezenas de milhares de novos casos a cada ano em países como o Brasil, sendo o tipo de câncer mais frequente em todo o mundo e responsável pela morte de mais de um milhão de pessoas por ano, no mundo. (1,2) Além disso, por ser uma doença normalmente diagnosticada em estágios avançados, acarreta um maior gasto relacionado à atenção ambulatorial e internações. (2,5,29)

Historicamente, o tratamento de CPNPC avançado se baseava no uso de quimioterapia sistêmica. (20) Em pacientes diagnosticados com doença avançada, a quimioterapia paliativa pode levar a um aumento de apenas dois a três meses na sobrevida mediana, com possibilidade de controle temporário dos sintomas. (6) De fato, pacientes com doença metastática dificilmente alcançam a cura, e mesmo com o avanço da quimioterapia, não houve melhora no prognóstico dos pacientes. (19) Isso ocorre, pois alguns esquemas de quimioterapia, para promover aumento da sobrevida, apresentam maior toxicidade. (6)

Com o entendimento dos mecanismos moleculares que regulam a oncogênese neste tipo de neoplasia, foram desenvolvidas alternativas terapêuticas específicas para estas vias moleculares que remodelaram a abordagem terapêutica de pacientes com CNPC. (17–20) Dentre estes mecanismos de regulação do CPNPC está o rearranjo de ALK que é o segundo agente oncogênico regulador mais frequente nesta neoplasia. (19) Algumas opções terapêuticas específicas para as anormalidades genéticas em ALK foram desenvolvidas e apresentam bons resultados em termos de resposta (taxa e duração). (19) Dentre os medicamentos que atuam diretamente neste alvo está o crizotinibe, um inibidor seletivo do receptor de tirosina quinase (RTK) ALK e suas variáveis oncogênicas. (21)

Atualmente, o SUS considera apenas o uso da radioterapia associada com quimioterapia ou cirurgia para o tratamento farmacológico de pacientes com CPNPC avançado. (6) Assim, considerando que a maioria dos pacientes com câncer de pulmão é diagnosticado em estágios avançados da doença (48) e que esses indivíduos hoje recebem tratamento subótimo, há uma necessidade de atualização das DDTs do Ministério da Saúde. Destaca-se que *guidelines* internacionais e nacionais mais recentes já consideram o uso de medicamentos específicos para as anormalidades genéticas em ALK de forma a oferecer melhor cuidado aos pacientes com essas características. (49–51) Da mesma forma, as principais agências internacionais de ATS recomendaram a incorporação do crizotinibe para o tratamento do CPNPC ALK, como apresentado no capítulo 4 deste documento.

Considerando-se os aspectos clínicos e econômicos devidamente discutidos com profundidade neste documento; o fato de que o CPNPC avançado com translocação ALK+ acomete pacientes mais jovens; que a translocação ALK é uma entidade clínica à parte, responsiva ao tratamento direcionado ao evento molecular indutor deste câncer; que a relação de custo-efetividade pode ser considerada favorável e com pequeno impacto orçamentário incrementável em relação ao investimento anual do Ministério da Saúde para tratamento do CPNPC, a empresa entende que a incorporação do crizotinibe preenche uma lacuna terapêutica/assistencial altamente relevante no SUS.

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

A incorporação do crizotinibe está sendo proposta para a seguinte situação clínica:

Tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.

As principais informações do crizotinibe estão apresentadas no Quadro abaixo, sistematizadas a partir da bula oficial aprovada na ANVISA. (21)

Quadro 1. Características do crizotinibe, considerando a bula oficial aprovada na ANVISA. (21)

Nome comercial:	Xalkori®
Nome genérico:	Crizotinibe
Apresentação:	200mg ou 250mg em embalagens contendo 60 cápsulas
Via de administração:	Uso oral
Uso:	Adulto
Composição:	Cada cápsula de Xalkori® 200 mg ou 250 mg contém o equivalente a 200 mg ou 250 mg de crizotinibe, respectivamente.
Excipientes:	Dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico anidro, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, cápsula de gelatina dura (gelatina, dióxido de titânio e óxido férrico vermelho) e tinta de impressão preta (goma laca, propilenoglicol, solução concentrada de amônia, hidróxido de potássio e óxido férrico preto).

2.1 Indicação

Crizotinibe é indicado para o tratamento de CPNPC avançado positivo para ALK e para o tratamento de CPNPC avançado positivo para ROS1. (21) Seu uso foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) inicialmente em 2016 (translocação ALK), recebendo um novo registro em 2019 (mutação ROS1). (52)

2.2 Posologia e modo de administração

A dose diária recomendada é de 250 mg duas vezes ao dia por via oral. Caso seja necessária a redução de dose, deve-se utilizar a posologia de 200 mg duas vezes ao dia

inicialmente, e caso seja necessária uma segunda redução da dose, deve-se utilizar a posologia de 250 mg uma vez ao dia. (21)

2.3 Mecanismo de ação

Crizotinibe é um pequeno inibidor seletivo do RTK ALK e suas variáveis oncogênicas, sendo também um inibidor do receptor de fator de crescimento de hepatócito (HGFR, c-Met) RTK ROS1 (c-ros), e RTKs RON (*Recepteur d'Origine Nantais*). (21)

Translocações podem afetar o gene *ALK*, resultando na expressão de proteínas de fusão oncogênicas. A formação de proteínas de fusão de ALK resulta na ativação e desregulação da expressão gênica e sinalização, o que pode contribuir para proliferação e sobrevivência celular aumentada nos tumores expressando essas proteínas. Crizotinibe demonstrou inibição dose-dependente da fosforilação de ALK e c-Met em ensaios *in vitro* que utilizaram linhagens celulares tumorais, e em camundongos transplantados com enxertos que expressavam as proteínas de fusão proteína 4 similar à proteína associada a microtúbulos equinodermo (EML4) ou NPM-ALK ou c-Met. (21)

3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

3.1 Questão do estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 1).

Tabela 1. Questão estruturada no formato PICO sobre a eficácia e segurança do crizotinibe no tratamento de primeira linha do CPNPC avançado ou metastático ALK+.

P - População	Pacientes com CPNPC avançado com ALK+ que não receberam tratamento sistêmico prévio
I - Intervenção	Crizotinibe em primeira linha
C - Comparação	Quimioterapia disponível no SUS
O - Desfechos	<u>Eficácia:</u> SLP, SG, taxa de resposta objetiva, taxa de controle da doença, duração da resposta e qualidade de vida relacionada à saúde <u>Segurança:</u> perfil de eventos adversos
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos

CPNPC: câncer de pulmão não pequenas células; ALK: quinase de linfoma anaplásico; SUS: Sistema Único de Saúde; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

Pergunta: Crizotinibe é eficaz e seguro no tratamento, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, quando comparado à quimioterapia disponível no SUS?

3.2 Intervenção

Crizotinibe em primeira linha de tratamento.

3.3 População

Pacientes adultos com CPNPC avançado com ALK+ que não receberam tratamento sistêmico prévio.

3.4 Comparação

Quimioterapia disponível no SUS compatível ao tratamento do CPNPC. (6)

3.5 Estratégia de busca

3.5.1 Fontes de dados

Foram buscadas revisões sistemáticas com ou sem metanálise ensaios clínicos randomizados que avaliaram crizotinibe no tratamento em primeira linha de pacientes com CPNPC avançado ALK+. As buscas eletrônicas foram realizadas até 14 de janeiro de 2022 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 (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

3.5.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 2). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 3.

Tabela 2. Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS
PUBMED	("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" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	("Crizotinib"[Mesh] OR "PF-02341066" OR "PF-2341066" OR "PF 2341066" OR "PF2341066" OR "PF 02341066" OR "PF02341066" OR "Xalkori" OR "crizotinib")	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))
LILACS	("Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas" OR "Carcinoma Pulmonar de não Pequenas Células" OR "Carcinoma de Pulmão de Células não Pequenas" OR "Carcinoma de Pulmão de não Pequenas Células" OR "Câncer Pulmonar de Células não Pequenas")	("crizotinibe" OR "crizotinib" OR "PF 02341066" OR "PF-02341066" OR "PF-2341066" OR "PF02341066" OR "xalkori")	-
CRD	(Carcinoma Non-Small-Cell Lung OR Non-Small-Cell Lung Carcinoma OR Non-Small-Cell Lung Carcinomas)	(crizotinib OR xalkori)	-
BIBLIOTECA COCHRANE	#1 Mesh descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees #2 "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" #3: #1 OR #2	#4 Mesh descriptor: [Crizotinib] explode all trees #5 "Xalkori" OR "PF-02341066" OR "PF2341066" OR "PF-2341066" OR "PF02341066" OR "PF 2341066" OR "PF 02341066" #6 #4 OR #5	-

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

Tabela 3. Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA (ECR+RS)**

((("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" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")) AND (("Crizotinib"[Mesh] OR "PF-02341066" OR "PF-2341066" OR "PF2341066" OR "PF2341066" OR "PF 02341066" OR "PF02341066" OR "Xalkori" OR "crizotinib")))) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt] OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt] OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt] OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultados: 922 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Carcinoma de Pulmón de Células no Pequenas" OR "Carcinoma Pulmonar de não Pequenas Células" OR "Carcinoma de Pulmão de Células não Pequenas" OR "Carcinoma de Pulmão de não Pequenas Células" OR "Câncer Pulmonar de Células não Pequenas") AND ("crizotinibe" OR "crizotinib" OR "PF 02341066" OR "PF-02341066" OR "PF-2341066" OR "PF02341066" OR "xalkori")

Resultados: 4 títulos.

CRD

▪ **BUSCA SIMPLES**

((Carcinoma Non-Small-Cell Lung OR Non-Small-Cell Lung Carcinoma OR Non-Small-Cell Lung Carcinomas)) AND ((crizotinib OR xalkori))

Resultados: 8 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

#1 Mesh descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees

#2 "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Carcinoma, Non-SmallCell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"

#3: #1 OR #2

#4 Mesh descriptor: [Crizotinib] explode all trees

#5 "Xalkori" OR "PF-02341066" OR "PF2341066" OR "PF-2341066" OR "PF02341066" OR "PF 2341066" OR "PF 02341066"

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Resultados: 1 título (revisões completas).

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

3.6 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem metanálises e ensaios clínicos;
- Envolvendo pacientes com CPNPC avançado com ALK+ em uso de crizotinibe em primeira linha de tratamento;
- Comparações diretas ou indiretas com quimioterápicos disponíveis no SUS.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de fase I, estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

3.7 Avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência

3.7.1 Metodologia

Considerando as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, (53) a qualidade metodológica dos ensaios clínicos foi avaliada por meio da ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials 2.0*). (54)

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, (53) 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. Assim, a avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio do sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). (55)

3.8 Resultados da busca realizada

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 939 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram dez citações para leitura na íntegra. Dessas, sete foram selecionadas e incluídas nesta revisão, sendo uma revisão sistemática com metanálise, dois ensaios clínicos randomizados e quatro subanálises desses ensaios (Figura 2; Tabela 4).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto e seus respectivos resumos estão apresentados na Tabela 19 e na Tabela 20. As publicações avaliadas na íntegra e excluídas, assim como seus motivos para exclusão, são apresentados no Anexo 2 deste documento.

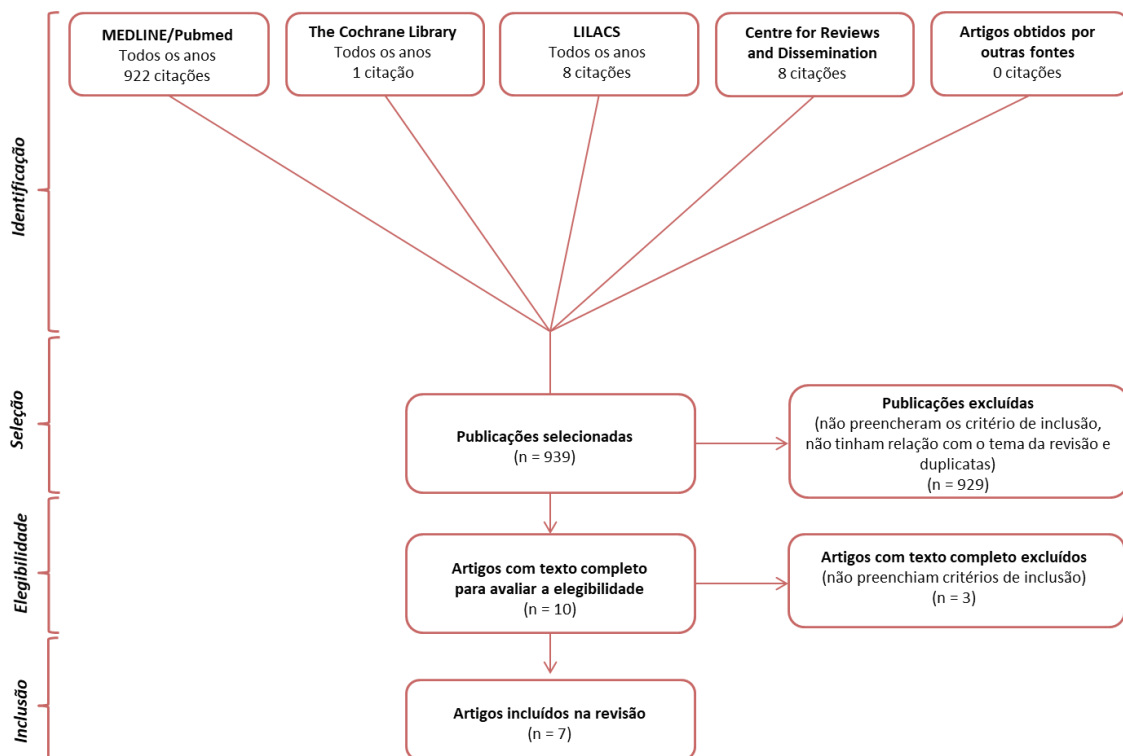


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos de eficácia e segurança do crizotinibe no tratamento de primeira linha do CPNPC avançado ou metastático ALK+.

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

Tabela 4. Estudos incluídos na revisão sistemática para avaliação da eficácia e segurança do crizotinibe no tratamento de primeira linha do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.

Autores	Ano da publicação	Delineamento do estudo	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada versus comparador	Referência
1. Solomon <i>et al.</i>	2014	Ensaio clínico randomizado	Multicêntrico	343	Pacientes adultos (≥18 anos), com CPNPC localmente avançado ou metastático ALK+, sem tratamento sistêmico prévio para doença avançada	<u>Intervenção:</u> Crizotinibe 250mg 2x ao dia	(56)
2. Solomon <i>et al.</i>	2016	Subanálise do ECR de Solomon <i>et al.</i> , 2014 (56)				<u>Comparador:</u>	(57)
3. Nishio <i>et al.</i>	2018	Subanálise do ECR de Solomon <i>et al.</i> , 2014 (56)				Pemetrexede: 500 mg/m ² de área de superfície corporal, Cisplatina, 75 mg/m ² , ou Carboplatina, área alvo sob a curva de 5 a 6 mg por mililitro por minuto	(58)
4. Solomon <i>et al.</i>	2018	Subanálise do ECR de Solomon <i>et al.</i> , 2014 (56)					(59)
5. Wilner <i>et al.</i>	2019	Subanálise do ECR de Solomon <i>et al.</i> , 2014 (56)					(60)
6. Wu <i>et al.</i>	2018	ECR	Multicêntrico	207	Pacientes adultos (≥18 anos), com CPNPC localmente avançado ou metastático ALK+, sem tratamento sistêmico prévio para doença avançada	<u>Intervenção:</u> Crizotinibe 250mg 2x ao dia. <u>Comparador:</u> Pemetrexede: 500 mg/m ² de área de superfície corporal, Cisplatina, 75 mg/m ² , ou Carboplatina, área alvo sob a curva de 5 a 6 mg por mililitro por minuto	(61)
7. Cameron <i>et al.</i>	2022	Revisão sistemática com metanálise	Multicêntrico	2.874	Pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático ALK+.	<u>Intervenção:</u> inibidores de ALK (crizotinibe , certinibe, alectinibe, entrectinibe, lorlatinibe, brigatinibe e ensartinibe). <u>Comparador:</u> quimioterapia.	(62)

Descrição dos estudos selecionados

ESTUDO PROFILE 1014

Solomon et al., 2014 (56) – ensaio clínico pivotal

Solomon *et al.*, 2014 (56) publicaram um ECR, aberto, de fase III, com o objetivo de comparar crizotinibe e quimioterapia padrão como primeira linha de tratamento para CPNPC avançado ALK+. Foram considerados elegíveis pacientes adultos (≥ 18 anos) com CPNPC localmente avançado, recorrente ou metastático não escamoso com ALK+, confirmado histologicamente ou citologicamente, e sem tratamento sistêmico prévio para doença avançada. Adicionalmente, os pacientes deveriam possuir doença mensurável segundo o *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) e *status* de performance *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) entre 0 e 2.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber crizotinibe (250 mg duas vezes ao dia), em ciclos de 3 semanas, ou quimioterapia intravenosa com pemetrexede (500 mg por m^2 de superfície corporal) em associação com cisplatina (75 mg por m^2) ou em associação com carboplatina (área alvo sob a curva de 5 a 6 mg por mililitro por minuto) a cada 3 semanas em até seis ciclos. A randomização foi estratificada pelo *status* ECOG (0 ou 1 *versus* 2), etnia asiática ou não e pela presença ou ausência de metástases cerebrais. Os pacientes em uso de quimioterapia caso apresentassem progressão da doença (PD) poderiam realizar *crossover* para o grupo crizotinibe.

O desfecho primário avaliado foi sobrevida livre de progressão (SLP) cuja progressão foi avaliada por comitê radiológico independente, e os secundários foram sobrevida global (SG), taxa de resposta, segurança e desfechos reportados pelo paciente (avaliados pelo *European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life Questionnaire* [QLQ-C30] e pelo seu módulo de CP [QLQ-LC13]¹ pelo *EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire* [EQ-5D]²).

Assim, a população por intenção de tratar (ITT) incluiu 343 pacientes, 172 no grupo crizotinibe e 171 no grupo quimioterapia (população ITT). Dos pacientes do grupo quimioterapia, três foram randomizados, mas não receberam tratamento, o que reduziu o

¹ Os escores destes questionários variam de 0 a 100, com maiores valores indicando maior gravidade dos sintomas. Já para qualidade de vida, maiores valores indicam melhor qualidade de vida global.

² Questionário de qualidade de vida genérico, com escores de 0 a 100, com maiores valores indicando melhores estados de saúde.

tamanho deste grupo para 169 pacientes tratados (91 pacientes tratados com pemetrexede-cisplatina e 78 com pemetrexede-carboplatina). As características basais foram similares entre os grupos.

A SLP mediana foi de 10,9 meses (intervalo de confiança [IC] 95%: 8,3 a 13,9) para o grupo crizotinibe e de 7,0 meses (IC 95%: 6,8 a 8,2) entre os pacientes do grupo quimioterapia (hazard ratio [HR] para PD ou morte com crizotinibe: 0,45 [IC 95%: 0,35 a 0,60]; p-valor<0,001) (Figura 3).

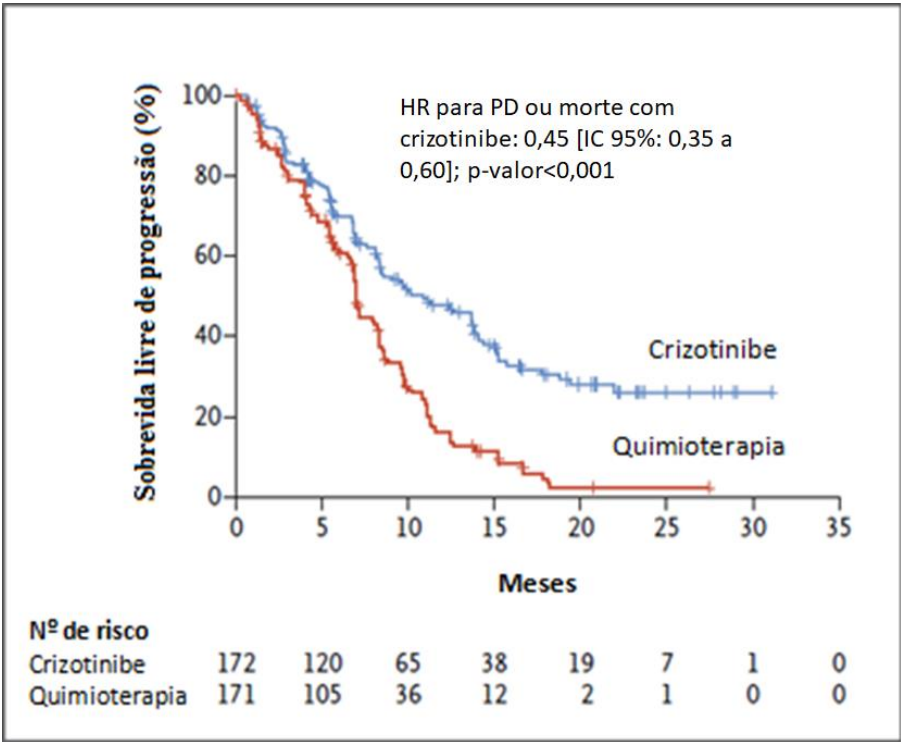


Figura 3. Resultado de eficácia para o desfecho SLP em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ tratados com crizotinibe ou quimioterapia, segundo Solomon *et al.*, 2014. (56)
IC: intervalo de confiança; SLP: sobrevida livre de progressão; PD: progressão da doença; HR: Hazard ratio.

As taxas de resposta foram significativamente maiores em pacientes tratados com crizotinibe em comparação com aqueles tratados com a quimioterapia (74% [IC 95%: 67 a 81] versus 45% [IC 95%: 37 a 53]; p<0,001). As medianas da duração de resposta foram de 11,3 meses e 5,3 meses, respectivamente (Tabela 5).

Tabela 5. Resultados da resposta ao tratamento* do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ dos pacientes tratados com crizotinibe ou quimioterapia, segundo Solomon *et al.*, 2014. (56)

Resposta	Crizotinibe (N=172)	Quimioterapia (N=171)
Tipo de resposta - n (%)		
Resposta completa	3 (2)	2 (1)
Resposta parcial	125 (73)	75 (44)
Doença estável	29 (17)	63 (37)
Progressão da doença	8 (5)	21 (12)
Não pode ser avaliado [†]	7 (4)	10 (6)
Taxa de resposta objetiva – % (IC95%)[‡]	74 (67 a 81)	45 (37 a 53)
Tempo para resposta - semanas[¶]		
Mediana	1,4	2,8
Amplitude	0,6 a 9,5	1,2 a 8,5
Duração da resposta - semanas[§]		
Mediana	11,3	5,3
Amplitude	8,1 a 13,8	4,1 a 5,8

IC: intervalo de confiança; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; PD: progressão da doença.

*As respostas tumorais foram avaliadas através do RECIST e foram confirmadas por revisão radiológica independente.

[†] Respostas foram indeterminadas em 4 pacientes de cada grupo por óbito precoce.

[‡] p-valor<0,001 na comparação entre os dois grupos.

[¶] O tempo até resposta do tumor foi calculado a partir da data de randomização até a data do primeiro registro de resposta parcial ou completa determinada por revisão radiológica independente.

[§] A duração da resposta foi calculada a partir da data do primeiro registro de resposta parcial ou completa até a data de progressão definida pelo RECIST ou morte, com uso do método de Kaplan-Meier.

Não houve diferença significativa na SG entre os pacientes do grupo crizotinibe e os do grupo quimioterapia no momento da análise de SLP (HR para morte com crizotinibe: 0,82 [IC 95%: 0,54 a 1,26]; p-valor=0,36). A ausência de significância estatística para este desfecho pode ser justificada pela baixa proporção relativa de óbitos por qualquer causa (26% da amostra total) e pelo fato de que 70% dos pacientes do grupo quimioterapia realizaram *crossover* para o tratamento com crizotinibe. A probabilidade de sobrevida em um ano com crizotinibe e quimioterapia foi de 84% (IC 95%: 77 a 89) e 79% (IC 95%: 71 a 84), respectivamente.

Em relação aos desfechos reportados pelos pacientes, o uso de crizotinibe levou ao aumento significativo da qualidade de vida global, e dos domínios função física, função social, função mental e desenvolvimento quando comparado à quimioterapia. Ainda, observou-se uma redução significativa dos sintomas a partir do *baseline* com o uso crizotinibe em comparação à quimioterapia para dor, dispneia e insônia, conforme avaliado com o uso do QLQ-C30 e dos sintomas de dispneia, tosse, dor no tórax, no braço ou dor no ombro ou em outras partes do corpo, tal como avaliada com o uso do QLQ-LC13 (Figura 4) (p-valor<0,001 para todas as comparações).

Os pacientes tratados com crizotinibe tiveram um atraso significativo na piora dos sintomas (avaliada pelo desfecho composto de tosse, dispneia e dor torácica) quando

comparado aos pacientes tratados com quimioterapia (HR: 0,62 [IC 95%: 0,47 a 0,80]; p-valor=0,002).

Além disso, o estado de saúde mensurado pelo EQ-5D, mostrou uma melhora significativamente maior em relação ao *baseline* no grupo crizotinibe do que no grupo quimioterapia (p-valor=0,02).

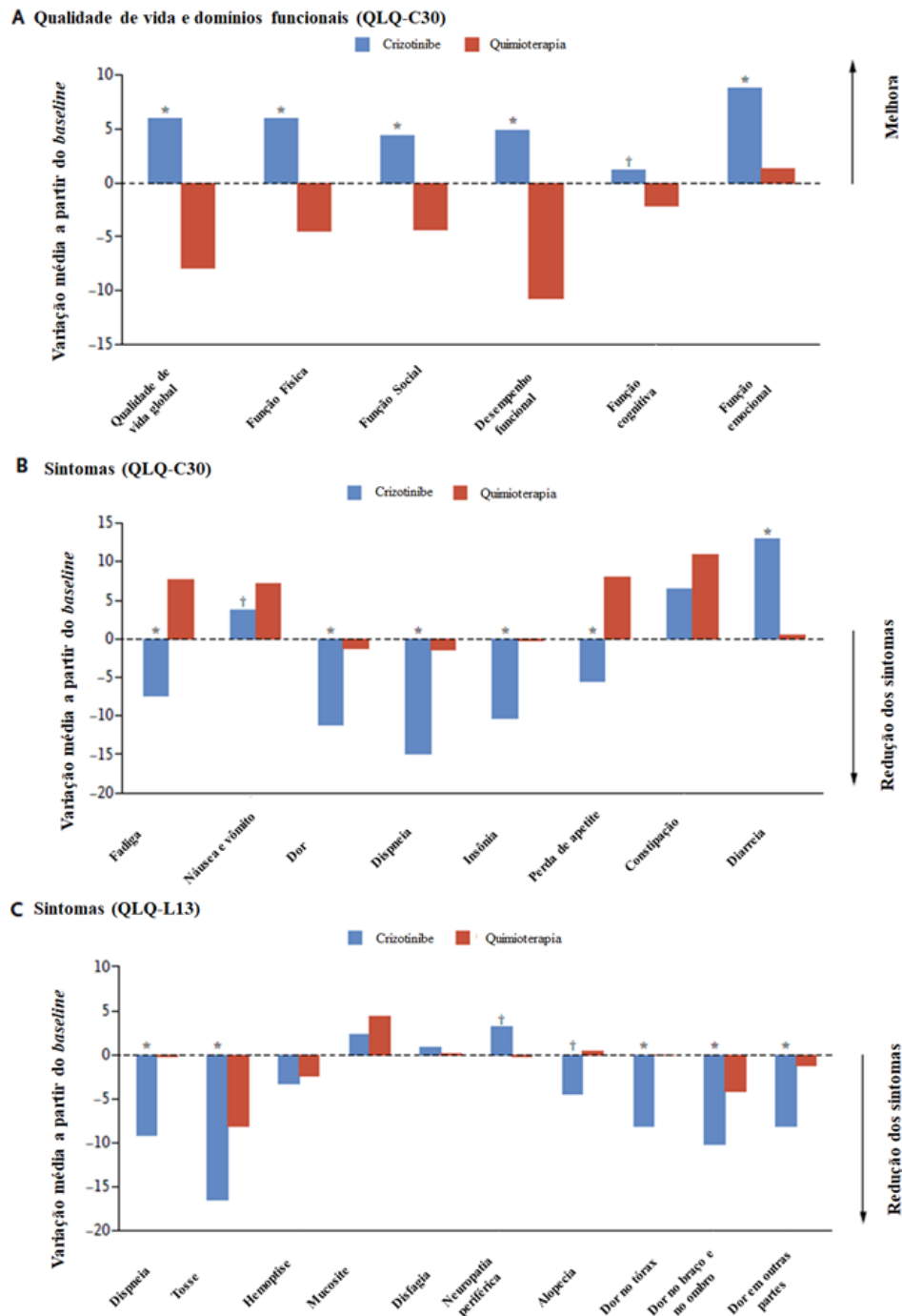


Figura 4. Desfechos reportados pelos pacientes, segundo Solomon *et al.*, 2014. (56)

*p-valor<0,01; †p-valor<0,05.

Com relação à segurança, no tratamento com crizotinibe, os eventos adversos (EAs) mais comuns ($\geq 5\%$ maior que o observado com quimioterapia) foram distúrbios visuais, diarreia e edema. Os EAs mais comuns na quimioterapia ($\geq 5\%$ maior que o observado com crizotinibe) foram fadiga, anemia e neutropenia (Tabela 6). A maioria dos EAs em ambos os grupos foi de graus 1 ou 2, exceto pela elevação de alaninaminotransferase que foi de grau 3 e 4 e ocorreu em 14% dos pacientes tratados com crizotinibe e em 2% dos pacientes tratados com quimioterapia. Entretanto, estas elevações foram gerenciadas através de interrupções ou reduções de dose.

A incidência de EAs relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 foi similar nos dois grupos (11% com crizotinibe e 15% com quimioterapia). Um caso de pneumonite fatal foi considerado relacionado ao tratamento com crizotinibe, e ocorreu em um paciente que havia realizado *crossover*. Além deste óbito, nenhum outro foi considerado relacionado ao tratamento.

Tabela 6. Resultados para o desfecho segurança (eventos adversos reportados por qualquer causa*) no ensaio clínico conduzido por Solomon et al., 2014 (56) para avaliação da eficácia e segurança do crizotinibe na comparação com quimioterapia em pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.

	n (%)			
	Crizotinibe (n=172)		Quimioterapia (n=171)+	
	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4
<i>Maior frequência no grupo crizotinibe</i>				
Distúrbio de visão [†]	122 (71)	1 (1)	16 (9)	0
Diarreia	105 (61)	4 (2)	22 (13)	1 (1)
Edemas	83 (49)	1 (1)	21 (12)	1 (1)
Vômitos	78 (46)	3 (2)	60 (36)	5 (3)
Constipação	74 (43)	3 (2)	51 (30)	0
Níveis elevados de aminotransferase §	61 (36)	24 (14)	22 (13)	4 (2)
Infecção do trato respiratório superior §	55 (32)	0	27 (12)	1 (1)
Dor abdominal §	45 (26)	0	20 (12)	0
Disgeusia	45 (26)	0	9 (5)	0
Cefaleia	37 (22)	2 (1)	25 (15)	0
Febre	32 (19)	0	18 (11)	1 (1)
Tontura §	31 (18)	0	17 (10)	2 (1)
Dor nas extremidades	27 (16)	0	12 (7)	0
<i>Maior frequência no grupo de quimioterapia</i>				
Fadiga	49 (29)	5 (3)	65 (38)	4 (2)
Neutropenia §	36 (21)	19 (11)	51 (30)	26 (15)
Estomatite §	24 (14)	1 (1)	34 (20)	2 (1)
Astenia	22 (13)	1 (1)	41 (24)	2 (1)
Anemia §	15 (9)	0	54 (32)	15 (9)
Leucopenia §	12 (7)	3 (2)	26 (15)	9 (5)
Trombocitopenia §	2 (1)	0	31 (18)	11 (7)
<i>Frequência similar nos dois grupos</i>				

Náuseas	95 (56)	2 (1)	99 (59)	3 (2)
Diminuição do apetite	51 (30)	4 (2)	57 (34)	1 (1)
Tosse §	39 (23)	0	33 (20)	0
Neuropatia §	35 (20)	2 (1)	38 (22)	0
Dispneia §	30 (18)	5 (3)	26 (15)	4 (2)

EA: evento adverso.

* Os EAs estão listados na tabela se foram relatados em 15% ou mais dos pacientes em qualquer grupo de tratamento e se a diferença entre os dois grupos fosse no mínimo de 5%.

† Somente eventos que ocorreram antes do cruzamento para crizotinibe foram incluídos.

‡ A categoria de distúrbio de visão incluiu (em ordem decrescente de frequência) deficiência visual, fotopsia, visão turva, flocos vítreos, halo ou fotofobia, cromatopsia ou diplopia, e acuidade visual reduzida.

§ Este item correspondeu a um grupo de eventos adversos que podem representar sintomas ou síndromes semelhantes.

Os autores concluíram que o uso de crizotinibe aumenta a SLP em relação à quimioterapia, proporcionando maior taxa de resposta e melhora da qualidade de vida, além de ter reduzido os sintomas em pacientes com CPNPC avançado ALK+ sem tratamento sistêmico prévio. Ainda, o perfil de segurança de crizotinibe foi considerado manejável.

Solomon, 2016 (57) – subanálise de eficácia da doença metastática para o SNC

Solomon *et al.*, 2016 (57) reportaram os resultados de eficácia da doença metastática para o SNC dos pacientes incluídos no estudo PROFILE 1014, previamente publicado por Solomon *et al.*, 2014 (56) e cuja metodologia foi descrita anteriormente. Neste estudo, pacientes com metástase cerebral foram considerados elegíveis se esta metástase fosse tratada e neurologicamente estável por ≥ 2 semanas antes da inclusão, e sem necessidade de uso de corticosteroide.

Os desfechos abordados nesta subanálise foram: tempo até progressão do tumor intracraniano (tempo a partir da randomização até primeiro relato de PD intracraniana objetiva [piora de lesões intracranianas existentes ou desenvolvimento de novas lesões]), e taxa de controle da doença metastática no SNC.

No *baseline*, 39 pacientes do grupo crizotinibe e 40 do grupo quimioterapia apresentavam metástases cerebrais. O tempo mediano até progressão do tumor intracraniano não foi alcançado no grupo crizotinibe e foi de 17,8 meses no grupo quimioterapia quando a população por ITT foi considerada. Já para a população com metástase cerebral tratada no *baseline*, este tempo mediano foi de 15,7 meses e 12,5 meses para os grupos crizotinibe e quimioterapia, respectivamente. Ainda, destaca-se que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre crizotinibe e quimioterapia para o tempo até progressão do

tumor intracraniano em nenhum dos três grupos avaliados (ITT, pacientes com metástase cerebral tratada e pacientes sem metástase cerebral no *baseline*) (Tabela 7).

O controle da doença, avaliado apenas no grupo com metástase cerebral tratada no *baseline*, foi significativamente maior com o uso de crizotinibe (85% [IC 95%: 70 a 94]) que com o uso de quimioterapia (45% [IC 95%: 29 a 62]; p-valor<0,001) em 12 semanas. Estes resultados também se mantiveram em 24 semanas (crizotinibe: 56% [IC 95%: 40 a 72]; quimioterapia: 25% [IC 95%: 11 a 52]; p-valor<0,006) (Tabela 7).

De forma concordante com a análise principal, a análise de subgrupo que avaliou pacientes com e sem metástases cerebrais no *baseline*, a SLP mediana foi maior com crizotinibe que com quimioterapia em ambos os casos. O mesmo também foi observado para a taxa de resposta objetiva (Tabela 7). Também de forma similar à população por ITT, a mediana da SG não foi alcançada no momento da análise, e a diferença da SG não foi significativa tanto para o subgrupo com metástase cerebral no *baseline* (HR: 0,66 [IC 95%: 0,29 a 1,51]; p-valor=0,321) quanto para o subgrupo sem este tipo de metástase no *baseline* (HR: 0,98 [IC 95%: 0,61 a 1,59]; p-valor=0,945).

Tabela 7. Resultado da atividade anti-tumoral para os casos de metástase tumoral na avaliação conduzida por Solomon et al., 2016 (57) a partir dos dados do ensaio clínico conduzido por Solomon et al., 2014 (56) para avaliação da eficácia e segurança do crizotinibe na comparação com quimioterapia em pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.

Atividade	População por ITT		Metástase cerebral tratada*		Metástase cerebral ausente*	
	Crizotinibe (n=172)	Quimioterapia (n=171)	Crizotinibe (n=39)	Quimioterapia (n=40)	Crizotinibe (n=132)	Quimioterapia (n=131)
Taxa de resposta objetiva - % (IC 95%)	74 (67 a 81)	45 (37 a 53)	77 (61 a 89)	28 (15 a 44)	74 (66 a 82)	50 (42 a 59)
Diferença - % (IC 95%)+		29 (20 a 39)		49 (30 a 69)		24 (13 a 35)
p-valor		<0,001		<0,001		<0,001
Taxa de controle de doença metastática no SNC - % (IC 95%)						
Em 12 semanas	NA	NA	85 (70 a 94)	45 (29 a 62)	NA	NA
Diferença - % (IC 95%)+				40 (21 a 59)		
p-valor				<0,001		
Em 24 semanas	NA	NA	56 (40 a 72)	25 (13 a 41)	NA	NA
Diferença - % (IC 95%)+				31 (11 a 52)		
p-valor				0,006		
SLP mediana – meses (IC95%)	10,9 (8,3 a 13,9)	7,0 (6,8 a 8,2)	9,0 (6,8 a 15,0)	4,0 (1,5 a 6,8)	11,1 (8,3 a 14,0)	7,2 (6,9 a 8,3)
HR (IC 95%)		0,45 (0,35 a 0,60)		0,40 (0,23 a 0,69)		0,51 (0,38 a 0,69)
p-valor		<0,001		<0,001		<0,001
Tempo até progressão do tumor intracraniano – meses (IC95%)						
	Não alcançado	17,8 (13,9 a não alcançado)	15,7 (10,0 a não alcançado)	12,5 (6,9 a 17,8)	Não alcançado	Não alcançado
HR (IC 95%)		0,60 (0,34 a 1,05)		0,45 (0,19 a 1,07)		0,69 (0,33 a 1,45)
p-valor		<0,069		0,063		0,323
Probabilidade de sobrevida - % (IC 95%)						
Em 12 meses	84 (77 a 89)	79 (71 a 84)	81 (62 a 91)	64 (46 a 78)	84 (76 a 89)	83 (75 a 89)
Em 18 meses	69 (60 a 76)	67 (58 a 75)	60 (37 a 77)	64 (46 a 78)	70 (60 a 78)	68 (58 a 77)

IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; NA: não se aplica; ITT: intenção de tratar.

*No *baseline*. +Crizotinibe *versus* quimioterapia.

Solomon et al., 2018 (59) – subanálise da sobrevida global

Solomon *et al.*, 2018 (59) reportaram os dados finais da análise de SG do estudo PROFILE 1014, previamente publicado por Solomon *et al.*, 2014, (56) cuja metodologia foi explicada anteriormente. Além da análise de SG final, foram reportados dados sobre tratamento subsequente e sobre a segurança do crizotinibe em relação à quimioterapia.

Os dados da análise final de SG foram coletados na data de última visita do estudo. Neste momento, todos os pacientes haviam descontinuado de forma permanente o tratamento. O principal motivo para descontinuação do tratamento foi o fim do estudo (crizotinibe: 41,7%; quimioterapia: 40,4%).

Assim, na análise final de SG, o tempo mediano de seguimento para este desfecho foi de 45,7 meses (IC 95%: 42,7 a 48,8) para crizotinibe e 45,5 meses (IC 95%: 43,4 a 49,1) para quimioterapia. O risco de morte com uso de crizotinibe foi 24% menor que com o uso de quimioterapia (HR: 0,760 [IC 95%: 0,548 a 1,053]; p-valor=0,0978), conforme mostrado na Figura 5.

Entretanto, a diferença entre os grupos não foi significativa. A SG mediana não foi alcançada (IC 95%: 45,8 a não alcançada) no grupo crizotinibe e de 47,5 meses (IC 95%: 32,2 a não alcançada) no grupo quimioterapia.

As probabilidades de sobrevida para crizotinibe de acordo com cada intervalo foram: 83,5% (IC 95%: 77,0% a 88,3%) em um ano; 71,5% (IC 95%: 64,0% a 77,7%) em 18 meses; 56,6% (IC 95%: 48,3% a 64,1%) em quatro anos. Já no grupo quimioterapia estas probabilidades foram: 78,4% (IC 95%: 71,3% a 83,9%) em um ano; 66,6% (IC 95%: 58,8% a 73,2%) em 18 meses; 49,1% (IC 95%: 40,5% a 57,1%) em quatro anos.

Dentre os pacientes sem metástase cerebral no *baseline*, a SG favoreceu significativamente o uso de crizotinibe frente a quimioterapia (HR: 0,672 [IC 95%: 0,457 a 0,987]; p-valor=0,0413). Já para o grupo com metástase cerebral no *baseline*, a SG não diferiu significativamente entre os grupos (HR: 1,285 [IC 95%: 0,716 a 2,306]; p-valor=0,3991).

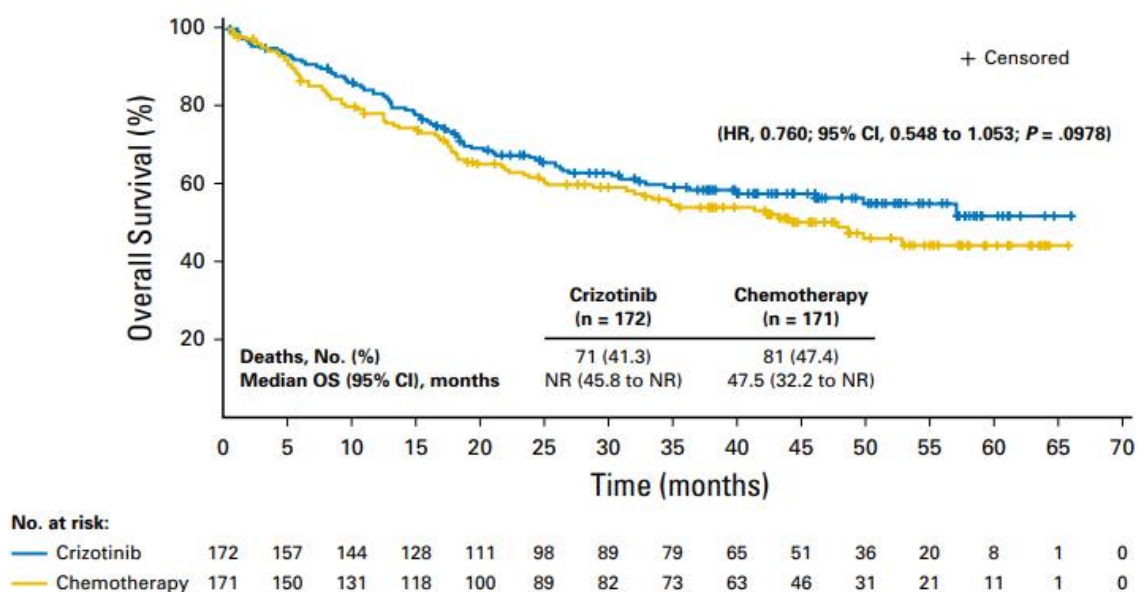


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por intenção de tratar, segundo a atualização realizada por Solomon et al., 2018 (59)

Contudo, a análise ajustada para *crossover* apresentada nesta análise final do estudo PROFILE 2014, a SG foi significativamente favorável ao uso de crizotinibe (HR = 0,346; IC95% de 0,081 a 0,718), com sobrevida global mediana de 59,8 meses (IC95%, 46,6 - não atingido) com crizotinibe e 19,2 meses (IC 95%, 13,6 - não atingido) com quimioterapia, conforme mostrado na Figura 6.

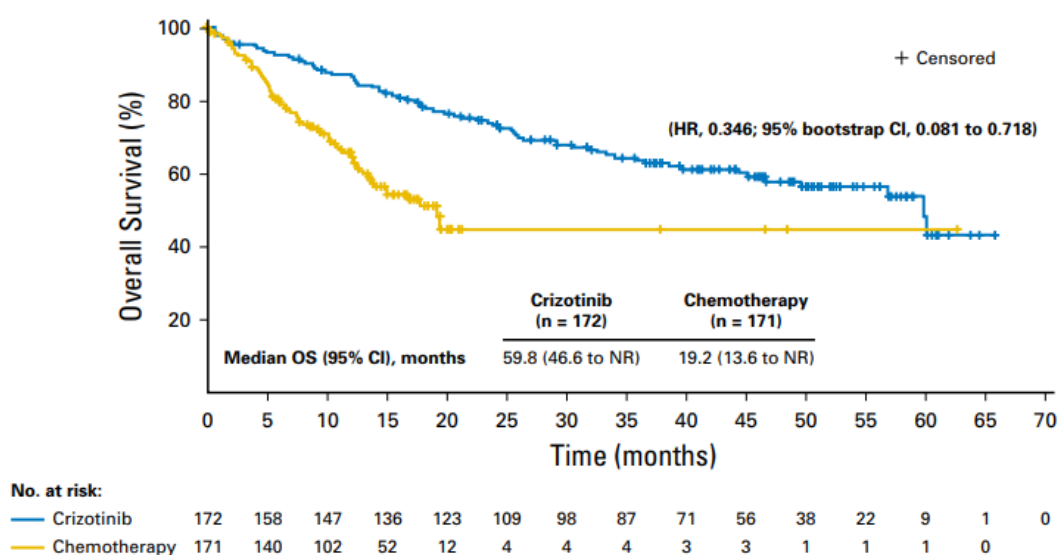


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global ajustada para crossover, segundo a atualização realizada por Solomon et al., 2018 (59)

As proporções de pacientes que receberam pelo menos um tratamento anticâncer sistêmico após o tratamento do estudo foram de 53,5% no grupo crizotinibe e 86,5% no grupo placebo. A Tabela 8 resume as terapias utilizadas.

Tabela 8. Tratamentos subsequentes após estudo na avaliação conduzida por Solomon et al., 2018 (59) a partir dos dados do ensaio clínico conduzido por Solomon et al., 2014 (56) para avaliação da eficácia e segurança do crizotinibe na comparação com quimioterapia em pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.

Tratamento – N (%)	Crizotinibe (N=172)		Quimioterapia (N=171)	
	1ª terapia subsequente	≥2ª terapia (s) subsequentes (s)	1ª terapia subsequente	≥2ª terapia (s) subsequentes (s)
TKI	41 (23,8)	25 (14,5)	145 (84,8)	48 (28,1)
Crizotinibe	3 (1,7)	5 (2,9)	144 (84,2)	4 (2,3)
Alectinibe	16 (9,3)	5 (2,9)	0 (0,0)	13 (7,6)
Ceritinibe	16 (9,3)	12 (7,0)	1 (0,6)	22 (12,9)
Brigatinibe	3 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,9)
Lorlatinibe	3 (1,7)	3 (1,7)	0 (0,0)	4 (2,3)
Não-TKI	55 (32,0)	23 (13,4)	3 (1,8)	23 (13,5)
Quimioterapia	53 (30,8)	20 (11,6)	1 (0,6)	20 (11,7)
PD-1/PD-L1	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Outro	2 (1,2)	2 (1,2)	2 (1,2)	2 (1,2)

TKI: inibidores da tirosina quinase; PD1: proteína de morte celular programada 1; PD-L1: ligante de morte celular programada 1.

As proporções de pacientes com pelo menos uma redução de dose foi de 39,8% e 12,4% nos grupos crizotinibe e quimioterapia, respectivamente.

No momento da análise final de SG, os EAs mais frequentes no grupo crizotinibe foram: distúrbios visuais (73%), diarreia (66%) e náusea (59%). Já no grupo quimioterapia, estes EAs foram: náusea (58%), fadiga (39%) e vômito (36%). Os EAs de graus 3 ou 4 mais comuns no grupo crizotinibe foram neutropenia (15%), elevação das transaminases (14%) e embolia pulmonar (8%). No grupo quimioterapia, os EAs de graus 3 ou 4 mais frequentes foram neutropenia (15%), anemia (10%), embolia pulmonar (7%) e trombocitopenia (7%) (Tabela 9).

Tabela 9. Eventos adversos reportados por qualquer causa na avaliação conduzida por Solomon et al., 2018 (59) a partir dos dados do ensaio clínico conduzido por Solomon et al., 2014 (56) para avaliação da eficácia e segurança do crizotinibe na comparação com quimioterapia em pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.

EAs – n (%)	Crizotinibe (n=171)		Quimioterapia (n=169)	
	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4
Qualquer evento adverso	170 (99,4)	86 (50,3)	168 (99,4)	90 (53,3)
Distúrbio de visão*	125 (73,1)	1 (0,6)	15 (8,9)	0 (0,0)
Diarreia	112 (65,5)	5 (2,9)	23 (13,6)	1 (0,6)
Náusea	101 (59,1)	3 (1,8)	98 (58,0)	3 (1,8)
Edema*	90 (52,6)	2 (1,2)	20 (11,8)	1 (0,6)
Vômitos	87 (50,9)	4 (2,3)	60 (35,5)	5 (3,0)
Constipação	78 (45,6)	3 (1,8)	52 (30,8)	0 (0,0)
Infecção do trato respiratório superior*	68 (39,8)	0 (0,0)	21 (12,4)	1 (0,6)
Níveis elevados de transaminases*	67 (39,2)	24 (14,0)	22 (13,0)	4 (2,4)
Redução de apetite	60 (35,1)	4 (2,3)	58 (34,3)	2 (1,2)
Fadiga	54 (31,6)	5 (2,9)	58 (34,3)	4 (2,4)
Tosse*	51 (29,8)	0 (0,0)	58 (34,3)	0 (0,0)
Neuropatia*	50 (29,2)	2 (1,2)	58 (34,3)	0 (0,0)
Dor abdominal*	49 (28,7)	0 (0,0)	20 (11,8)	0 (0,0)
Cefaleia	48 (28,1)	2 (1,2)	25 (14,8)	0 (0,0)
Disgeusia	45 (26,3)	0 (0,0)	9 (5,3)	0 (0,0)
Vertigem*	44 (25,7)	0 (0,0)	17 (10,1)	2 (1,2)
Dor nas extremidades	44 (25,7)	0 (0,0)	14 (8,3)	0 (0,0)
Neutropenia*	42 (24,6)	25 (14,6)	51 (30,2)	26 (15,4)
Pirexia	40 (23,4)	0 (0,0)	18 (10,7)	1 (0,6)
Dispneia*	39 (22,8)	6 (3,5)	26 (15,4)	4 (2,4)
Dor nas costas	35 (20,5)	0 (0,0)	20 (11,8)	0 (0,0)
Bradicardia*	33 (19,3)	19,3) 3 (1,8)	1 (0,6)	0 (0,0)
Dor no tórax*	31 (18,1)	0 (0,0)	24 (14,2)	1 (0,6)
Estomatite*	30 (17,5)	1 (0,6)	35 (20,7)	2 (1,2)
Astenia	29 (17,0)	1 (0,6)	40 (23,7)	2 (1,2)
Dispepsia	27 (15,8)	0 (0,0)	5 (3,0)	0 (0,0)
Anemia*	19 (11,1)	1 (0,6)	55 (32,5)	16 (9,5)
Leucopenia*	17 (9,9)	6 (3,5)	26 (15,4)	9 (5,3)
Trombocitopenia*	2 (1,2)	0 (0,0)	31 (18,3)	11 (6,5)

*Compreende um grupo de eventos adversos que representam sintomas ou síndromes clinicamente similares.

Os autores concluíram que a análise final de SG sinaliza o benefício do crizotinibe em prolongar a sobrevida de pacientes com CPNPC avançado ALK+, mesmo em ausência de significância estatística. Esta ausência se justifica provavelmente pelo efeito do *crossover*, porque na análise ajustada para , houve diferença significativamente favorável ao crizotinibe.

Nishio et al., 2018 (58) - subanálise dos pacientes asiáticos

Nishio *et al.*, 2018 (58) reportaram os dados de eficácia e segurança do crizotinibe em pacientes asiáticos com CPNPC avançado ALK+ que participaram dos ECRs PROFFILE 1014

(primeira linha de tratamento, cuja metodologia foi explicada anteriormente) (56) e PROFILE 1007 (segunda linha de tratamento, portanto, fora do objetivo desta solicitação de incorporação). (63) Ao todo, 314 pacientes asiáticos foram randomizados nestes estudos (PROFILE 1007: 157/347; PROFILE 1014: 157/343). Para fins dessa revisão, apenas os resultados do estudo PROFILE 1014 serão descritos.

A mediana da SLP em pacientes asiáticos sem tratamento prévio foi de 13,6 meses (IC 95%: 7,1 a 17,7) no grupo crizotinibe e de 7,0 meses (IC 95%: 6,8 a 8,5), o que levou a um HR de 0,442 (IC 95%: 0,302 a 0,648; p-valor<0,001) a favor do crizotinibe. De forma similar para não asiáticos a superioridade de crizotinibe frente a quimioterapia foi mantida, com SLP mediana para crizotinibe e quimioterapia foi de 9,6 meses (IC 95%: 8,1 a 14,0) e 7,2 meses (IC 95%: 5,5 a 8,3), respectivamente (HR: 0,525 [IC 95%: 0,363 a 0,760]; p-valor<0,001).

A taxa de resposta objetiva com o uso de crizotinibe levou a melhores resultados quando comparado ao uso de quimioterapia, além de apresentar maior duração da resposta e menor tempo de resposta, tanto para pacientes asiáticos quanto para aqueles não asiáticos (Tabela 10).

Tabela 10. Resposta ao tratamento em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ sem tratamento prévio, segundo a avaliação feita por Nishio *et al.*, 2018, (58) a partir do ensaio clínico PROFILE 1014 conduzido por Solomon *et al.*, 2014. (56)

	Pacientes asiáticos		Pacientes não asiáticos	
	Crizotinibe	Quimioterapia*	Crizotinibe	Quimioterapia*
PROFILE 1014	N=77	N=80	N=95	N=91
Tipo de resposta - n (%)				
Resposta completa	1 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (1)
Resposta parcial	53 (69)	42 (53)	72 (76)	33 (36)
Doença estável	16 (21)	27 (34)	13 (14)	36 (40)
Progressão da doença	5 (7)	8 (10)	3 (3)	13 (14)
Não pode ser avaliado	2 (3)	2 (3)	5 (5)	8 (9)
Taxa de resposta objetiva – % (IC 95%)	70 (59 a 80)	54 (42 a 65)	78 (68 a 86)	37 (27 a 48)
p-valor	0,048		<0,001	
Duração da resposta - semanas	54,3	18,6	42,0	24,3
Mediana (IC 95%)	42,1 a não alcançado	12,3 a 24,1	30,6 a 58,9	19,3 a 25,9
Tempo para resposta - semanas				
Mediana	6,1	12,1	6,3	12,1
Amplitude	5,1 a 29,6	5,3 a 36,7	2,7 a 41,4	5,1 a 25,0

IC: intervalo de confiança; *Pemetrexede + cisplatina ou carboplatina.

A Tabela 11 resume os achados de segurança para pacientes asiáticos e não asiáticos sem tratamento prévio. A mediana de duração do tratamento foi de 47 semanas com crizotinibe e de 18 semanas com quimioterapia neste grupo de pacientes. Ainda, a frequência de descontinuação do tratamento com crizotinibe foi maior dentre os asiáticos que dentre os não asiáticos (6,5% *versus* 3,2%). O EA mais frequentemente associado a descontinuação permanente do uso de crizotinibe também foi doença pulmonar intersticial, que ocorreu em 1,2% da população total e em 1,3% dos asiáticos e em 1,1% dos não asiáticos.

Tabela 11. Eventos adversos de qualquer causa e que ocorreram $\geq 20\%$ dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ sem tratamento prévio, segundo a avaliação feita por Nishio *et al.*, 2018, (58) a partir do ensaio clínico PROFILE 1014 conduzido por Solomon *et al.*, 2014. (56)

EAs – %	Pacientes asiáticos				Pacientes não asiáticos			
	Crizotinibe		Quimioterapia		Crizotinibe		Quimioterapia	
	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4
PROFILE 1014	n=77		n=78		n=94		n=89	
Qualquer EA	100	44	99	49	99	48	100	54
Distúrbio de visão*	66	0	9	0	76	1	10	0
Diarreia	61	0	11	0	62	4	15	1
Náusea	52	0	60	1	59	2	57	2
Edema	40	1	10	0	55	0	15	1
Vômitos	47	1	33	3	45	2	38	3
Constipação	51	0	28	0	37	3	33	0
Níveis elevados de transaminases*	79	20	19	3	25	10	8	2
Infecção do trato respiratório superior	46	0	13	1	21	0	12	0
Redução de apetite	43	5	48	1	19	0	21	0
Fadiga	34	3	39	1	25	3	38	3
Disgeusia	30	0	4	0	23	0	7	0
Dor abdominal*	26	0	15	0	27	0	9	0
Tosse*	23	0	19	0	22	0	20	0
Cefaleia	26	1	11	0	18	1	18	0
Neutropenia*	21	10	30	13	21	12	30	18
Neuropatia*	20	0	26	0	21	2	19	0

EA: evento adverso. *Compreende um grupo de EAs que representam sintomas ou síndromes clinicamente similares.

Os autores concluíram que a eficácia e segurança do crizotinibe em pacientes asiáticos com CPNPC avançado ALK+ é comparável aquela observada para pacientes não asiáticos.

Wilner *et al.*, 2019 (60) – subanálise da função cardíaca

Wilner *et al.*, 2019 (60) publicaram análise dos efeitos do crizotinibe ou quimioterapia na função cardíaca dos pacientes com CPNPC avançado ALK+ que participaram dos ECRs PROFILE 1014 (primeira linha de tratamento, cuja metodologia foi explicada

anteriormente) (56) e PROFILE 1007 (segunda linha de tratamento, portanto, fora do objetivo desta solicitação de incorporação). (63)

Nishio *et al.*, 2018 (58) reportou os dados de eficácia e segurança do crizotinibe em pacientes asiáticos com CPNPC avançado ALK+ que participaram dos ECRs PROFFILE 1014 (primeira linha de tratamento, cuja metodologia foi explicada anteriormente) (56) e PROFILE 1007 (segunda linha de tratamento, portanto, fora do objetivo desta solicitação de incorporação). (63)

As populações de segurança dos estudos PROFILE 1007 e PROFILE 1014 incluíram 343 e 340 pacientes, respectivamente. Destes, um subgrupo de 35 pacientes do estudo PROFILE 1007 e 300 pacientes do estudo PRPOFILE 1014 foram avaliados para fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Para fins dessa revisão, apenas os resultados do estudo PROFILE 1014 serão descritos.

No estudo PROFILE 1014, (56) os EAs associados à insuficiência cardíaca ocorreram em 2,3% dos pacientes tratados com crizotinibe (N=4/171) e em um paciente tratado com quimioterapia (N=1/169). Os EAs associados à insuficiência cardíaca de grau ≥ 3 foram reportados em um pacientes (no grupo crizotinibe do estudo PROFILE 1014), ambos foram edemas pulmonares. O edema pulmonar que ocorreu no grupo crizotinibe no estudo PROFILE 1014 foi de grau 3 e não foi considerado relacionado ao tratamento.

Após ajuste por duração da exposição ao tratamento para pacientes do grupo crizotinibe e do grupo quimioterapia no estudo PROFILE 1014, a taxa de incidência ajustada pela exposição não diferiu significativamente entre os braços de tratamento (crizotinibe: 22,3 eventos por 1.000 pessoas-ano; quimioterapia: 18,6 eventos por 1.000 pessoas-ano; diferença: 3,7 eventos por 1.000 pessoas-ano [IC 95%: -38,8 a 46,1]; p-valor=0,8655).

Para os dois braços de tratamento, a frequência de pacientes com redução máxima relativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo $>20\%$ foi pequena. Entretanto, um maior número de pacientes tratados com quimioterapia apresentou este resultado quando comparado ao grupo crizotinibe (Tabela 12). De forma similar, as variações a partir do *baseline* também foram pequenas ao longo dos ciclos de tratamento, com variação percentual relativa da mediana de 0,0% a 5,0% para o grupo crizotinibe. Já no grupo quimioterapia estas variações medianas foram de 0,0%.

Tabela 12. Redução máxima da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ sem tratamento prévio, segundo a avaliação feita por Wilner *et al.*, 2019. (60) a partir do ensaio clínico PROFILE 1014 conduzido por Solomon *et al.*, 2014. (56)

N (%)	PROFILE 1014	
	Crizotinibe (n=150)	Quimioterapia (n=150)
>20%	4 (2,7)	10 (6,7)
≤20%	146 (97,3)	140 (93,3)

N: número de pacientes com avaliação no *baseline* e ≥1 avaliação pós-*baseline*.

Um pulso mínimo de <50 bpm foi reportado por uma maior proporção de pacientes do grupo crizotinibe (26,5%) do que no grupo quimioterapia (0,0%). Apesar disso, a frequência de bradicardia em pacientes tratados com crizotinibe foi de 13,5%.

Assim, os autores concluíram que o uso de crizotinibe não levou a alterações clinicamente importantes na função cardíaca em pacientes com CPNPC avançado ALK+.

ESTUDO PROFILE 1029

Wu *et al.*, 2018 (61) – estudo em população asiática

Wu *et al.*, 2018 (61) conduziram um ECR aberto, de fase III com o objetivo de avaliar a eficácia do crizotinibe *versus* quimioterapia baseada em platina em primeira linha de tratamento em pacientes asiáticos com CPNPC avançado ALK+.

Foram considerados elegíveis pacientes adultos (18 anos e 70 anos) com CPNPC localmente avançado, recorrente ou metastático não escamoso com ALK+, confirmado histologicamente ou citologicamente, e sem tratamento sistêmico prévio para doença avançada. Adicionalmente, os pacientes deveriam possuir doença mensurável segundo o RECIST e *status* de performance ECOG entre 0 e 2.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber crizotinibe (250 mg duas vezes ao dia por via oral) ou quimioterapia baseada em platina intravenosa (pemetrexede 500 mg por m² de superfície corporal com cisplatina 75 mg por m² ou com carboplatina área alvo sob a curva de 5 a 6 mg por mililitro por minuto) a cada 3 semanas em até seis ciclos. A randomização foi estratificada pelo *status* ECOG (0 ou 1 versus 2). Os pacientes em uso de quimioterapia, caso apresentassem progressão da doença, poderiam realizar *crossover* para o grupo crizotinibe. O desfecho primário avaliado foi SLP e os secundários foram

SG, taxa de resposta, segurança e desfechos reportados pelo paciente (avaliados pelo QLQ-C30, pelo QLQ-LC13, e pelo EQ-5D).

Foram randomizados 207 pacientes e formaram a população por ITT: 104 no grupo crizotinibe e 103 no grupo quimioterapia. A SLP mediana para o grupo crizotinibe foi de 11,1 meses (IC 95%: 8,3 a 12,6), enquanto a do grupo quimioterapia foi de 6,8 meses (IC 95%: 5,7 a 7,0), o que levou a um risco significativamente menor de progressão da doença ou morte para os pacientes tratados com crizotinibe (HR: 0,402 [IC 95%: 0,286 a 0,565]; p-valor<0,001).

A mediana de SG foi de 28,5 meses (IC 95%: 26,4 a não alcançado) no grupo crizotinibe e 27,7 meses (IC 95%: 23,9 a não alcançado) no grupo quimioterapia, com um HR de 0,897 (IC 95%: 0,556 a 1,445; p-valor=0,327). A taxa de resposta foi significativamente maior no grupo crizotinibe (87,5% [IC 95%: 79,6 a 93,2]) que no grupo quimioterapia (45,6% [IC95%: 35,8 a 55,7]). Os demais desfechos de eficácia estão descritos na Tabela 13.

Tabela 13. Resultado para os desfechos de eficácia a partir do ensaio clínico conduzido por Wu *et al.*, 2018. (61)

	Crizotinibe (N=104)	Quimioterapia (N=103)
Sobrevida livre de progressão		
Eventos – n (%)	77 (74,0)	89 (86,4)
Progressão da doença	68 (65,4)	86 (83,5)
Morte sem progressão objetiva	9 (8,7)	3 (2,9)
Mediana – meses (IC 95%)	11,1 (8,3 a 12,6)	6,8 (5,7 a 7,0)
HR (IC 95%)	0,402 (0,286 a 0,565)	
p-valor	<0,001	
Sobrevida global		
Eventos – n (%)	35 (33,7)	37 (35,9)
Mediana – meses (IC 95%)	28,5 (26,4 a não alcançado)	27,7 (23,9 a não alcançado)
HR (IC 95%)	0,897 (0,556 a 1,445)	
p-valor	0,327	
Probabilidade de sobrevida		
12 meses - % (IC 95%)	79,3 (70,0 a 86,0)	79,5 (70,0 a 86,2)
18 meses - % (IC 95%)	70,8 (60,8 a 78,7)	72,9 (62,8 a 80,7)
Resposta do tumor		
Resposta objetiva – % (IC 95%)	87,5 (79,6 a 93,2)	45,6 (35,8 a 55,7)
Resposta completa – % (IC95%)	3 (2,9)	0 (0,0)
Resposta parcial – % (IC 95%)	88 (84,6)	47 (45,6)
p-valor	<0,001	
Tempo para resposta		
Mediana – semanas (amplitude)	6,3 (5,1 a 24,9)	12,1 (5,7 a 36,1)
Duração da resposta		
Mediana – meses (amplitude)	10,2 (8,2 a 13,8)	4,2 (3,8 a 4,6)
Taxa de controle da doença em 12 semanas – % (IC 95%)		
	82,7 (74,0 a 89,4)	73,8 (64,2 a 82,0)
Diferença média – %	8,9	
p-valor	0,12	

O tempo até a progressão da doença metastática para o SNC foi significativamente maior no grupo crizotinibe que no grupo quimioterapia, tanto para a população total (HR: 0,432 [IC 95%: 0,307 a 0,610]; p-valor<0,001), quanto para pacientes com metástase cerebral no *baseline* (HR: 0,507 [IC 95%: 0,258 a 0,994]; p-valor=0,023) e para pacientes sem metástase cerebral no *baseline* (HR: 0,317 [IC 95%: 0,210 a 0,478]; p-valor<0,001).

Em relação aos desfechos reportados pelo paciente, observou-se uma melhora significativa na qualidade de vida global e no estado de saúde geral com o uso de crizotinibe em comparação com o uso de quimioterapia. Todos os domínios da escala funcional do instrumento QLQ-C30, exceto função emocional, apresentaram melhora superior ou piora inferior de crizotinibe frente à quimioterapia (p-valor<0,05). Ainda, na escala de sintomas deste mesmo instrumento, apenas o sintoma náusea e vômito não apresentou melhora superior no grupo crizotinibe em comparação ao grupo placebo (Tabela 14).

No instrumento específico para câncer de pulmão, os sintomas que não mostraram superioridade significativamente estatística para crizotinibe frente à quimioterapia foram hemoptise, disfagia e neuropatia periférica (Tabela 14). Ainda, os pacientes em uso de crizotinibe apresentaram atraso significativo no tempo até deterioração da doença avaliado pelo desfecho composto de tosse, dor no tórax e dispneia (HR: 0,432 [IC 95%: 0,307 a 0,610]; p-valor<0,001). De fato, o tempo mediano até deterioração da doença foi 2,8 meses (IC 95%: 1,4 a 6,9) no grupo crizotinibe e de 0,3 meses (IC 95%: 0,3 a 0,5) no grupo quimioterapia.

Tabela 14. Desfechos reportados pelo paciente a partir do ensaio clínico conduzido por Wu *et al.*, 2018. (61)

Domínios	Crizotinibe ¹ (N=103)	Quimioterapia ¹ (N= 98)	Diferença ² (IC 95%)	p-valor ³
Qualidade de vida global (QLQ-C30)	5,1	-2,4	7,5 (3,79 a 11,11)	< 0,001
Escalas funcionais (QLQ-C30)				
Função física	3,8	-3,0	6,7 (4,15 a 9,30)	< 0,001
Função social	0,9	-4,7	5,6 (1,13 a 10,06)	0,014
Desempenho funcional	1,1	-5,8	6,8 (3,15 a 10,47)	< 0,001
Função cognitiva	-1,2	-4,8	3,6 (0,73 a 6,49)	0,014
Função emocional	3,7	2,1	1,7 (-1,12 a 4,42)	0,243
Escalas de sintomas (QLQ-C30)				
Fadiga	-3,9	2,6	-6,5 (-9,82 a -3,17)	< 0,001
Náusea e vômito	4,1	6,6	-2,5 (-5,43 a 0,40)	0,090
Dor	-9,1	-0,7	-8,4 (-11,42 a -5,45)	< 0,001
Dispneia	-7,9	-0,2	-7,7 (-11,30 a -4,19)	< 0,001
Insônia	-8,4	-1,6	-6,8 (-10,49 a -3,06)	< 0,001
Perda de apetite	-1,6	4,4	-6,0 (-9,79 a -2,30)	0,002
Constipação	7,1	2,6	4,5 (0,53 a 8,47)	0,026

Diarreia	15,3	-0,5	15,8 (12,94 a 18,68)	< 0,001
Escalas de sintomas (QLQ-LC13)				
Dispneia	-9,1	-0,4	-8,6 (-11,85 a -5,44)	< 0,001
Tosse	-17,3	-10,3	-7,0 (-10,85 a -3,14)	< 0,001
Hemoptise	-4,3	-3,1	-1,3 (-2,86 a 0,36)	0,128
Mucosite	1,5	3,9	-2,4 (-4,56 a -0,24)	0,030
Disfagia	0,5	1,1	-0,5 (-3,23 a 2,20)	0,708
Neuropatia periférica	0,2	1,9	-1,7 (-4,74 a 1,39)	0,285
Alopecia	-2,9	3,8	-6,7 (-10,08 a -3,34)	< 0,001
Dor no tórax	-8,4	-4,1	-4,2 (-7,74 a -0,71)	0,019
Dor no braço ou no ombro	-6,8	-2,6	-4,2 (-7,98 a -0,49)	0,027
Dor em outras partes	-4,8	-0,3	-4,6 (-7,95 a -1,23)	0,008
Estado geral de saúde (escala visual analógica EQ-5D)				
	3,4	-0,5	3,9 (0,85 a 6,98)	0,012

QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life Questionnaire*; QLQ-LC13: módulo de câncer de pulmão do QLQ-C30; EQ-5D: *EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire*; ¹ Variação a partir do baseline no escore médio em um período de janela de visita de seis ciclos de cada tratamento; ² Variação média a partir do baseline do escore em um período de janela de visita de seis ciclos; ³ p-valor para crizotinibe versus quimioterapia.

A duração mediana do tratamento com crizotinibe foi de 15,6 meses (amplitude: 1,1 a 28,7), enquanto a do tratamento com quimioterapia foi de 4,2 meses (amplitude: 0,7 a 5,6), com máximo de seis ciclos permitidos. Os EAs mais frequentes no grupo crizotinibe foram níveis elevados de aminotransferase (crizotinibe: 69,2%; quimioterapia: 43,6%), diarreia (crizotinibe: 58,7%; quimioterapia: 8,9%) e distúrbio de visão (crizotinibe: 55,8%; quimioterapia: 5,0%). A Tabela 15 apresenta os demais EAs.

A descontinuação permanente do uso de crizotinibe associada a EA ocorreu em 18,3% dos pacientes deste grupo, sendo três casos avaliados como relacionados ao tratamento (anemia, morte e doença pulmonar intersticial). No grupo quimioterapia, a descontinuação permanente ocorreu em 4% dos pacientes, sendo um evento avaliado como relacionado ao tratamento (hipersensibilidade).

Tabela 15. Eventos adversos reportados por qualquer causa em ≥15% dos pacientes, segundo o ensaio clínico conduzido por Wu *et al.*, 2018. (61)

N (%)	Crizotinibe (n=104)		Quimioterapia (n=101) *†	
	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4
Maior frequência (≥5% de diferença absoluta) no grupo crizotinibe‡				
Níveis elevados de aminotransferase §	72 (69,2)	12 (11,5)	44 (43,6)	4 (4,0)
Diarreia	61 (58,7)	0	9 (8,9)	0
Distúrbio de visão §	58 (55,8)	0	5 (5,0)	0
Vômitos	55 (52,9)	0	45 (44,6)	0
Infecção do trato respiratório superior §	31 (29,8)	0	14 (13,9)	0
Edema §	29 (27,9)	1 (1,0)	7 (6,9)	0

Cefaleia	25 (24,0)	1 (1,0)	9 (8,9)	0
Tontura §	24 (23,1)	0	11 (10,9)	0
Dor abdominal §	20 (19,2)	1 (1,0)	8 (7,9)	0
Dor nas extremidades	20 (19,2)	0	6 (5,9)	0
<i>Maior frequência (≥5% de diferença absoluta) no grupo quimioterapia</i>				
Leucopenia §	43 (41,3)	3 (2,9)	70 (69,3)	10 (9,9)
Neutropenia §	43 (41,3)	17 (16,3)	66 (65,3)	25 (24,8)
Anemia §	22 (21,2)	3 (2,9)	65 (64,4)	13 (12,9)
Redução do apetite	25 (24,0)	0	32 (31,7)	1 (1,0)
Trombocitopenia §	7 (6,7)	2 (1,9)	32 (31,7)	10 (9,9)
Fadiga	8 (7,7)	0	17 (16,8)	0
Hiponatremia	4 (3,8)	1 (1,0)	16 (15,8)	5 (5,0)
<i>Frequência similar nos dois grupos</i>				
Náuseas	53 (51,0)	0	49 (48,5)	0
Constipação	34 (32,7)	0	29 (28,7)	0
Tosse §	28 (26,9)	1 (1,0)	27 (26,7)	0
Dor no tórax §	24 (23,1)	0	24 (23,8)	0
Febre	18 (17,3)	0	16 (15,8)	0
Redução da albumina sanguínea	17 (16,3)	1 (1,0)	14 (13,9)	0

EA: evento adverso; *Inclui apenas eventos anteriores ao *crossover* para crizotinibe; † Dois pacientes foram randomizados, mas não receberam tratamento. ‡Uma frequência maior indica uma diferença absoluta de pelo menos 5 pontos percentuais entre os braços do estudo. uma frequência similar indica uma diferença absoluta de menos de 5 pontos percentuais entre os braços do estudo; § Este item correspondeu a um grupo de eventos adversos que podem representar sintomas ou síndromes semelhantes.

Os autores concluíram que o uso de crizotinibe em primeira linha em comparação ao uso de quimioterapia levou a melhora significativa na SLP, taxas de resposta e desfechos reportados pelo paciente em uma população asiática com CPNPC avançado ALK+. Ainda, o perfil de segurança de crizotinibe neste grupo foi considerado tolerável e gerenciável.

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

Cameron *et al.*, 2022 (62)

Cameron *et al.*, 2022 (62) conduziram uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança dos inibidores de ALK, incluindo crizotinibe, no tratamento de CPNPC avançado ALK+.

Os critérios de inclusão da revisão sistemática foram ensaios clínicos randomizados e controlados, que fossem abertos, cegos ou duplo-cegos. Os participantes dos estudos deveriam ter sido diagnosticados com CPNPC avançado (estágio III ou IV), com rearranjo no gene ALK, sendo que as intervenções consideradas incluíram inibidores de ALK (crizotinibe, ceritinibe, alectinibe, entrectinibe, lorlatinibe, brigatinibe e ensartinibe) *versus* quimioterapia ou outro inibidor ALK, quando utilizados em primeira linha ou em linhas subsequentes. A fim de responder à pergunta de pesquisa elaborada no presente dossiê, foram reportados nessa

descrição, apenas os resultados de interesse, ou seja, tratamento em primeira linha com crizotinibe *versus* quimioterapia. Os desfechos primários foram SLP e EAs e os desfechos secundários foram SG, SG em um ano, taxa de resposta global e QVRS. Foi realizada uma metanálise para cada um dos desfechos, utilizando um modelo de efeito fixo.

Ao todo, 11 estudos (n=2.874 participantes) foram incluídos: seis comparando um inibidor ALK (crizotinibe, ceritinibe e alectinibe) à quimioterapia, todos ensaios clínicos randomizados, de fase III e abertos e cinco estudos comparando inibidores ALK de segunda geração (alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe) ao crizotinibe. A avaliação da evidência para a maioria dos desfechos foi de certeza moderada a alta e a maioria dos estudos apresentou baixo risco de seleção, desgaste e reporte de viés. Contudo, por não haver cegamento nos estudos, foi avaliado como alto o risco de performance e detecção de viés para os desfechos que dependiam de avaliação subjetiva.

A avaliação da comparação entre inibidores de ALK *versus* quimioterapia demonstrou um grande aumento na SLP, conforme apresentado na Figura abaixo. Especificamente para o objeto de análise do presente dossiê, a comparação de crizotinibe *versus* quimioterapia em primeira linha resultou em um HR de 0,45 (IC 95%: 0,34 a 0,59) na população geral e de 0,40 (IC 95%: 0,29 a 0,57) na população asiática, favorecendo crizotinibe.

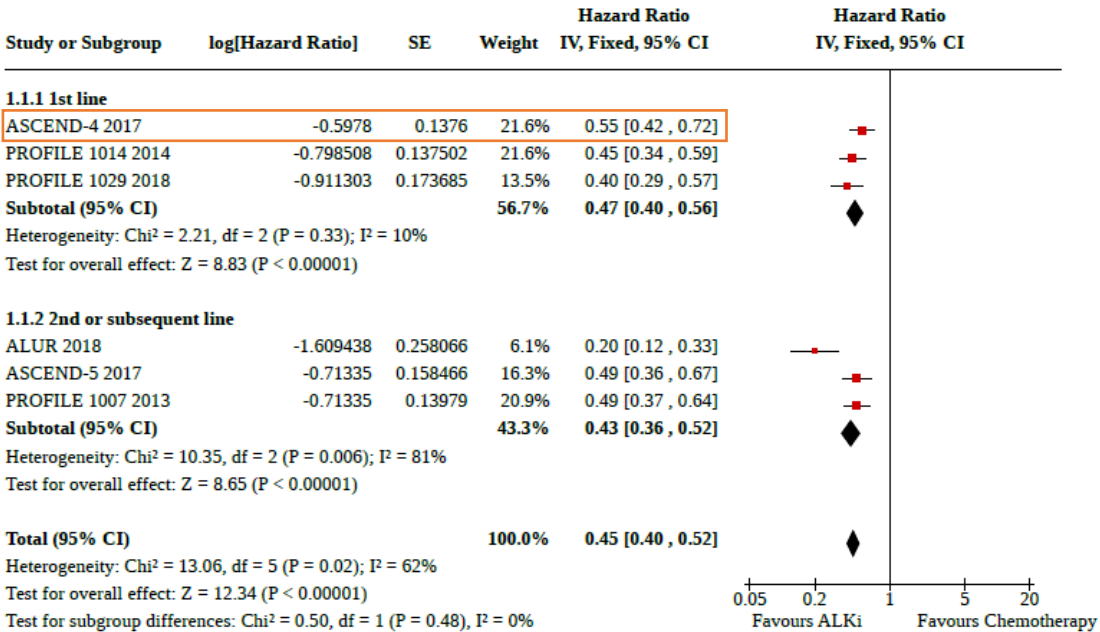


Figura 7. Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK *versus* quimioterapia para o desfecho de sobrevida livre de progressão, segundo Cameron et al., 2022. (62)

Ao fazer uma análise do desfecho de SLP em uma subpopulação de pacientes com doença no SNC, o resultado se mantém favorecendo crizotinibe, quando comparado à quimioterapia, no tratamento em primeira linha (Figura 8), com um HR de 0,40 (IC 95%: 0,23 a 0,69) e de 0,50 (IC 95%: 0,26 a 0,95) na população asiática.

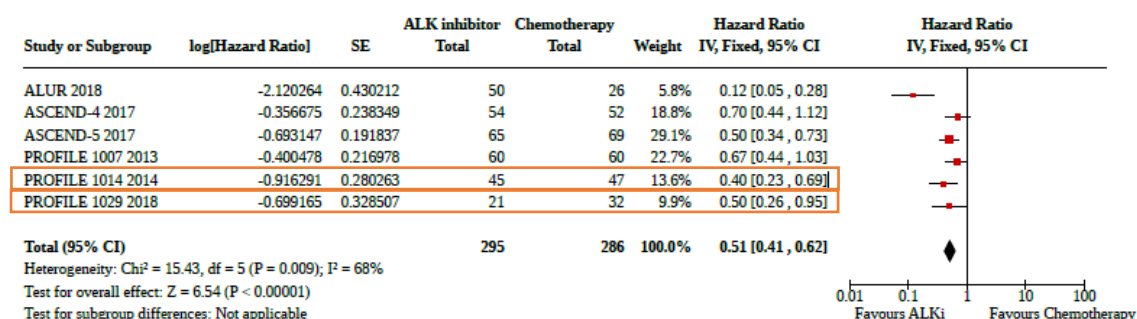


Figura 8. Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK versus quimioterapia para o desfecho de sobrevida livre de progressão no subgrupo de pacientes com doença no sistema nervoso central, segundo Cameron et al., 2022. (62)

A avaliação do segundo desfecho primário, EAs, demonstrou que não há diferença na taxa de EA global ao comparar inibidores de ALK *versus* quimioterapia (RR: 1,01; IC 95% 1,00 a 1,03; P=0,18, I²=36%, 5 ECRs, 1404 participantes, evidência de baixa certeza). Para a comparação na primeira linha de tratamento entre crizotinibe *versus* quimioterapia, o HR foi de 1,00 (IC 95%: 0,98 a 1,02) (Figura 9). Especificamente para EAs de grau 3/4, a comparação entre crizotinibe e quimioterapia, em primeira linha, resultou em um HR de 0,95 (IC 95%: 0,78 a 1,17). (Figura 10). Outra análise de segurança avaliou EAs de grau 5 (excluindo progressão da doença), que resultou em um HR de 1,33 (IC 95%: 0,30 a 5,83) para comparação do tratamento em primeira linha com crizotinibe *versus* quimioterapia (Figura 11) e um HR de 4,95 (0,24 a 101,91) na população asiática, para essa mesma comparação.

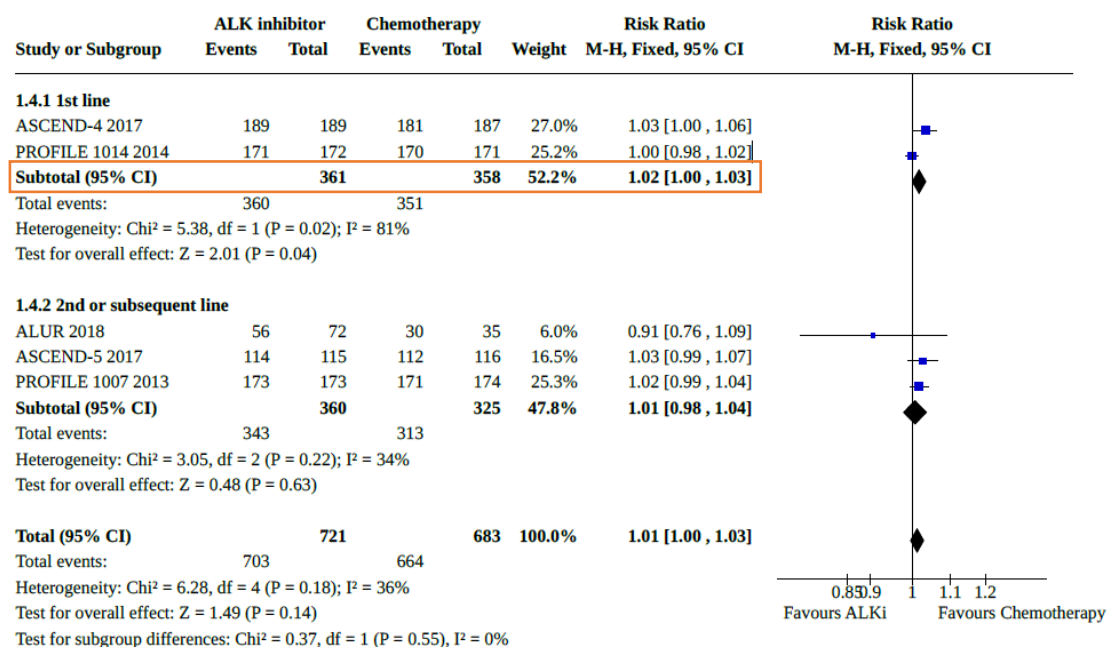


Figura 9. Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK versus quimioterapia para o desfecho de eventos adversos, segundo Cameron et al., 2022. (62)

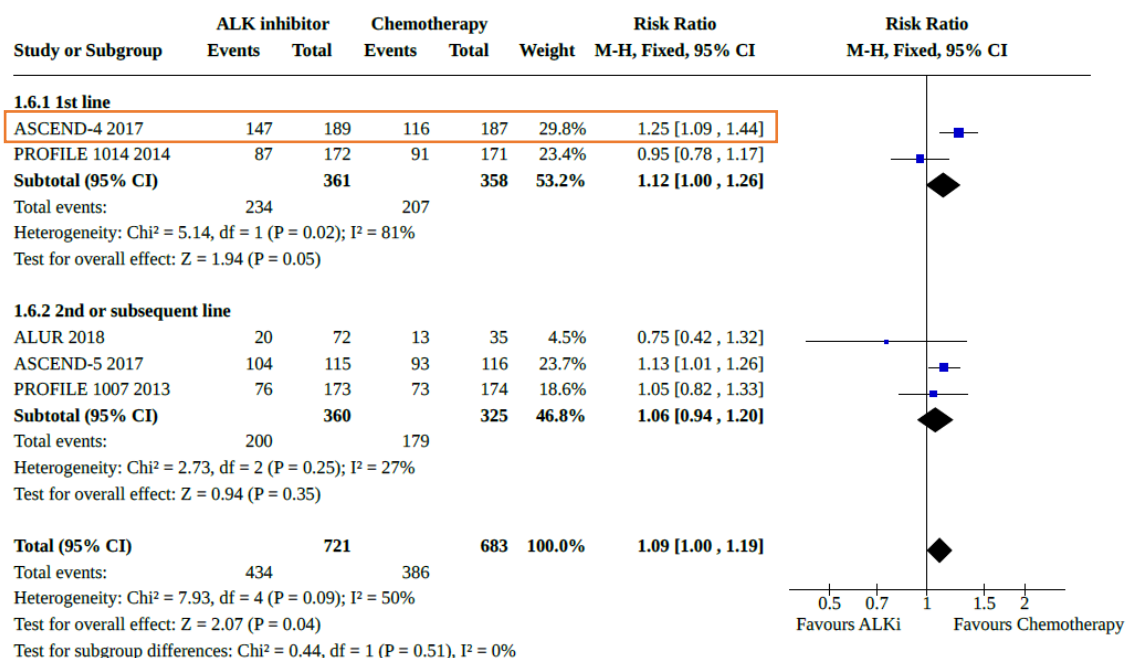


Figura 10. Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK versus quimioterapia para o desfecho de eventos adversos de grau 3/4, segundo Cameron et al., 2022. (62)

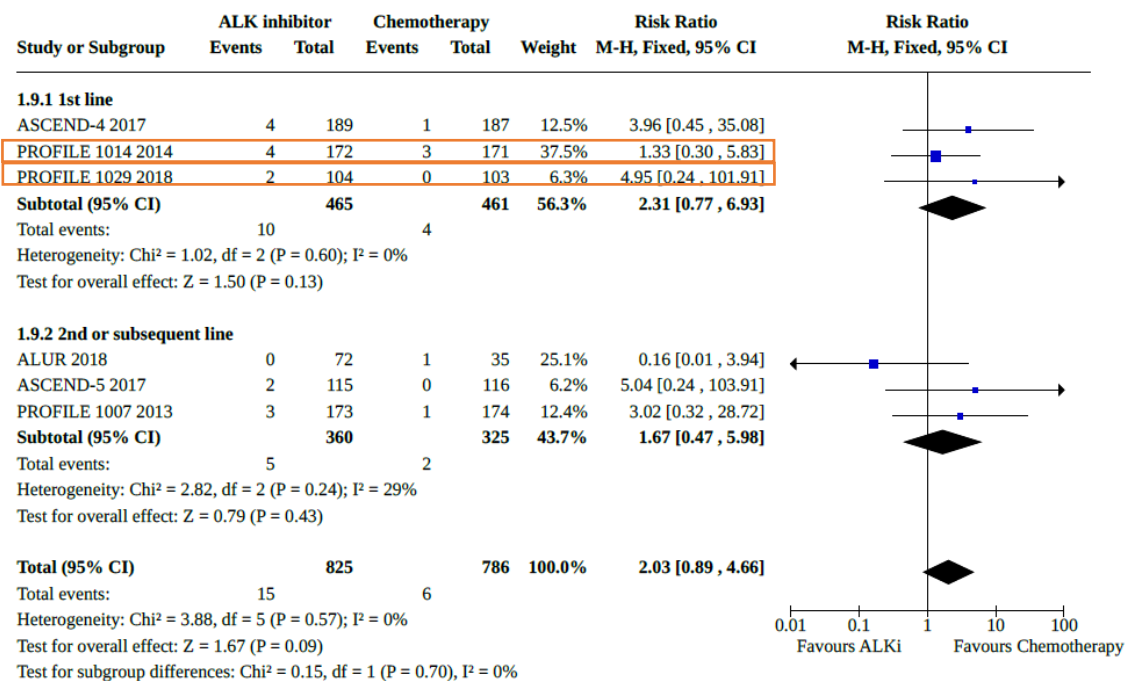


Figura 11. Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK *versus* quimioterapia para o desfecho de eventos adversos de grau 5 (excluindo progressão da doença), segundo Cameron et al., 2022. (62)

A avaliação do desfecho secundário de SG resultou, de modo geral, em um aumento na SG com o uso de inibidores de ALK, quando comparado à quimioterapia (HR: 0,84; IC 95%: 0,72 a 0,97; P=0,88, I²=0%; 6 ECRs, 1.611 participantes, evidência de alta certeza). Conforme demonstrado no gráfico de floresta abaixo, para a comparação entre crizotinibe *versus* quimioterapia, em primeira linha, o HR foi de 0,76 (IC 95%: 0,55 a 1,05), favorecendo crizotinibe, e de 0,90 (IC 95%: 0,56 a 1,45) especificamente para pacientes asiáticos.

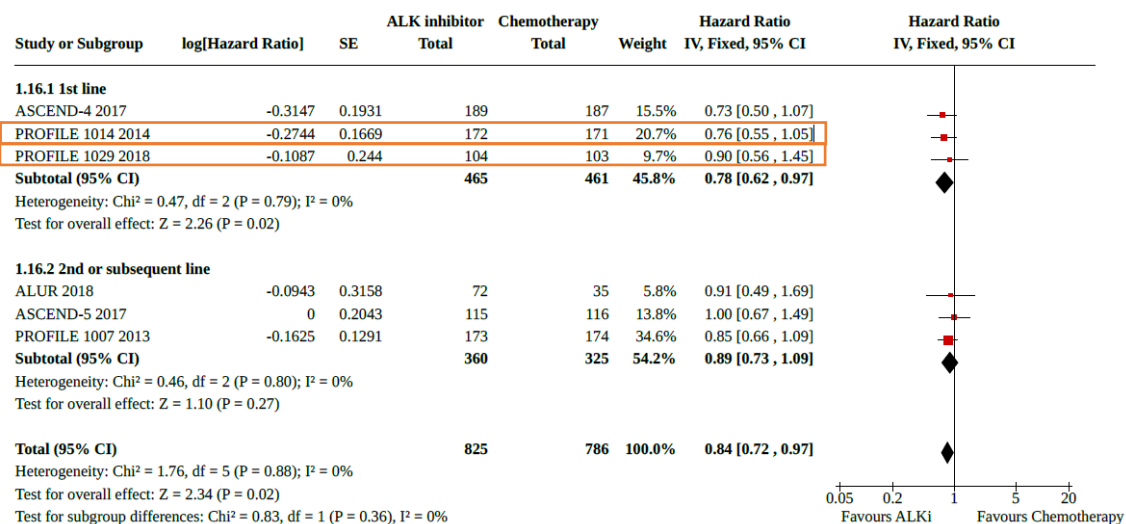


Figura 12. Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK *versus* quimioterapia para o desfecho secundário de sobrevida global, segundo Cameron et al., 2022. (62)

Ao avaliar a SG em um ano, os resultados continuam favorecendo crizotinibe na comparação com quimioterapia no tratamento de primeira linha, apresentando um HR de 0,75 (IC 95%: 0,48 a 1,17) em uma população geral e de 0,27 (IC 95%: 0,18 a 0,39) na população de pacientes asiáticos (Figura 13).

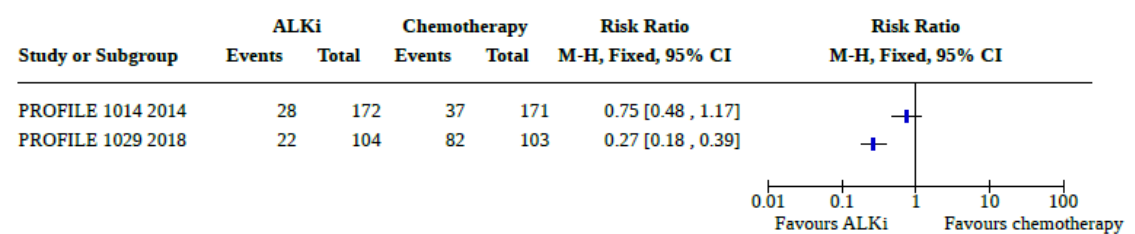


Figura 13. Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK versus quimioterapia para o desfecho secundário de sobrevida global em um ano, segundo Cameron et al., 2022. (62)

Na avaliação da taxa de resposta global, todos os inibidores de ALK resultaram em maiores taxas do que o tratamento com quimioterapia ((RR 2,43; IC 95%: 2,16 a 2,75; $P < 0,001$, $I^2 = 85\%$, 6 ECRs, 1.611 participantes; evidência de certeza moderada). Para a comparação em primeira linha de crizotinibe *versus* quimioterapia, o HR para esse desfecho foi de 1,65 (IC 95%: 1,37 a 1,99) em uma população geral e de 1,92 (IC 95%: 1,53 a 2,40) em pacientes asiáticos (Figura 14).

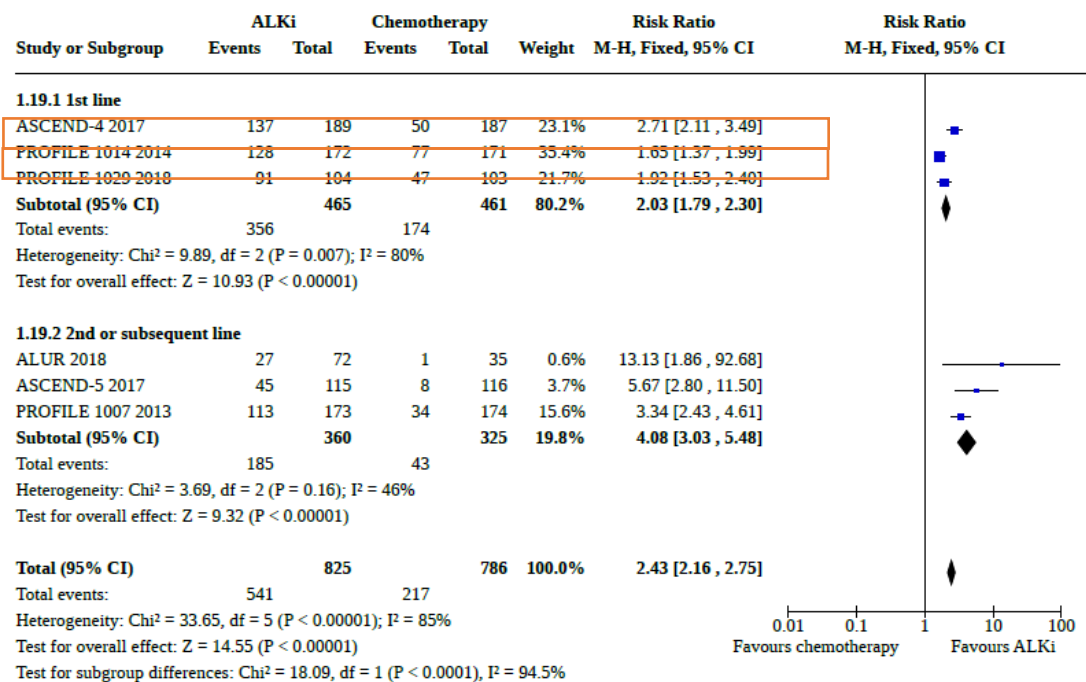


Figura 14. Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK versus quimioterapia para o desfecho secundário de taxa de resposta global, segundo Cameron et al., 2022. (62)

O último desfecho secundário avaliado na comparação entre inibidores ALK e quimioterapia foi o de QVRS. De modo geral, os pacientes que receberam inibidores ALK apresentaram um maior tempo para deterioração no desfecho composto (tosse, dispneia e dor no peito) do que os que receberam quimioterapia (HR: 0,52; IC 95%: 0,44 a 0,60; P=0,43, I²=0%, 5 ECRs, 1.504 participantes, evidência de alta certeza). Na comparação entre crizotinibe *versus* quimioterapia na primeira linha de tratamento, o HR foi de 0,59 (IC 95%: 0,45 a 0,77) em uma população geral e de 0,43 (IC 95%: 0,31 a 0,61) para pacientes asiáticos, favorecendo crizotinibe, conforme demonstrado na Figura 15.

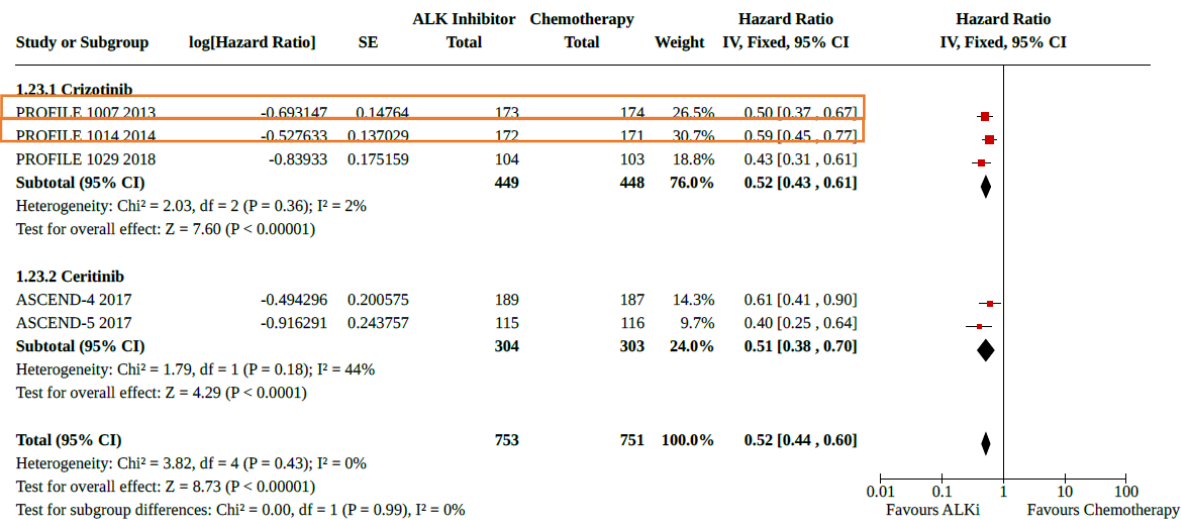


Figura 15. Gráfico de floresta para a comparação entre inibidores de ALK versus quimioterapia no desfecho de qualidade de vida: tempo para deterioração do desfecho composto (tosse, dispneia e dor no peito), segundo Cameron et al., 2022. (62)

Com esses resultados, os autores concluíram que o tratamento com inibidores de ALK, quando comparado à quimioterapia, resultou em um grande aumento na SLP e na QVRS, um pequeno aumento na SG e na taxa de resposta global, não havendo diferença nos EAs globais.

3.9 Síntese dos resultados dos estudos selecionados

A Tabela 16, Tabela 17 e Tabela 18 mostram, resumidamente, a síntese dos resultados de eficácia e segurança do crizotinibe em comparação com quimioterapia no tratamento, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, a partir dos resultados apresentados anteriormente.

Tabela 16. Síntese dos resultados de eficácia do crizotinibe em comparação com quimioterapia no tratamento, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+. Estudos clínicos e subanálises.

Intervenção	SLP HR (IC95%)	SG HR (IC9%)	Fonte
Crizotinibe	0,46 (0,34 - 0,63)*	-	Solomon et al., 2014 (56)
	0,57 (0,35–0,93) [†]	-	
	-	0,672 (0,457 - 0,987)*	Solomon et al., 2018 (59)
	-	1,285 (0,716 - 2,306) [†]	
	-	0,346 (0,081 – 0,718) [§]	
	0,442 (0,302 - 0,648) ^{§§}	-	Nishio et al., 2018 (58)
	0,525 (0,363 - 0,760) [‡]	-	
	0,402 (0,286 a 0,565) [¥]	-	Wu et al., 2018 (61)
	-	0,897 (0,556 a 1,445) [¥]	

SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global. *Resultado para pacientes sem metástase cerebral; [†] Resultado para pacientes com metástase cerebral; [§]Valor ajustado para *crossover*. ^{§§}Resultado para pacientes asiáticos; [‡]Resultado para pacientes não asiáticos; [¥] Estudo clínico que avaliou, especificamente, pacientes asiáticos

Tabela 17. Síntese dos resultados de segurança (eventos adversos de graus 3 e 4) do crizotinibe em comparação com quimioterapia no tratamento, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+. Estudos clínicos e subanálises.

Desfecho	Crizotinibe	Quimioterapia	Fonte
Elevação das transaminases	14%	2%	Solomon et al., 2014 (56)
Neutropenia	15%	15%	
Embolia pulmonar	8%	7%	Solomon et al., 2018 (59)
Anemia	-	10%	
Taxa de descontinuação permanente	12%*	14%*	Solomon et al., 2014 (56)

EA: evento adverso; * Estudo clínico que avaliou, especificamente, pacientes asiáticos

Tabela 18. Síntese dos resultados de segurança do crizotinibe em comparação com quimioterapia no tratamento, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+. Revisão sistemática com metanálise.

Desfecho	Crizotinibe versus Quimioterapia HR (IC95%)	Fonte
EAs geral	1,00 (0,98 a 1,02)	Cameron et al., 2022 (62)
EAs de graus 3/4	0,95 (0,78 a 1,17)	

EA: evento adverso.

Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos

Tabela 19. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos para análise. – Parte 1

Autor, data	Solomon et al., 2014 (56)	Solomon et al., 2016 (57)	Solomon et al., 2018 (59)
Países	Estados Unidos, Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, China, Finlândia, França, Alemanha, Hong Kong, Índia, Irlanda, Itália, Japão, Coreia do Sul, Luxemburgo, México, Holanda, Noruega, Peru, Portugal, Rússia, Singapura, África do Sul, Espanha, Suíça, Taiwan, Ucrânia, Reino Unido.	Idem à Solomon et al., 2014 (56)	Idem à Solomon et al., 2014 (56)
Desenho	ECR, aberto, de fase III	Análise dos dados de eficácia da doença metastática para o SNC de Solomon et al., 2014 (56)	Análise final de SG do estudo PROFILE 1014 (Solomon et al., 2014 (56))
População	Pacientes adultos (≥18 anos), com CPNPC localmente avançado ou metastático ALK+, sem tratamento sistêmico prévio para doença avançada	Idem a Solomon et al., 2014 (56)	Idem a Solomon et al., 2014 (56)
Intervenção e comparadores	Crizotinibe (N=172) Quimioterapia (N=171)	Idem a Solomon et al., 2014 (56)	Idem a Solomon et al., 2014 (56)
Desfechos principais	SLP, SG, taxa de resposta, desfechos reportados pelo paciente e segurança	Tempo até progressão do tumor intracraniano e taxa de controle da doença metastática para o SNC	SG
Resultados	<u>SLP mediana</u> • Crizotinibe: 10,9 meses (IC 95%: 8,3 a 13,9) • Quimioterapia: 7,0 meses (IC 95%: 6,8 a 8,2) • HR: 0,45 (IC 95%: 0,35 a 0,60); p-valor<0,001 <u>Taxa de resposta</u> • Crizotinibe: 74% (IC 95%: 67 a 81) • Quimioterapia: 45% (IC 95%: 37 a 53) • p-valor<0,001 <u>SG</u> • HR: 0,82 (IC 95%: 0,54-1,26); p-valor=0,36 <u>Desfechos reportados pelo paciente</u> • O uso de crizotinibe levou ao aumento significativo da qualidade de vida global, e dos domínios função física,	<u>Tempo até progressão do tumor intracraniano</u> <u>ITT</u> • Crizotinibe: Não alcançado • Quimioterapia: 17,8 meses (IC 95%: 13,9 a não alcançado) • HR: 0,60 (IC 95%: 0,34 a 1,05); p-valor<0,069 <u>Metástase cerebral tratada no baseline</u> • Crizotinibe: 15,7 meses (10,0 a não alcançado) • Quimioterapia: 12,5 meses (IC 95%: 6,9 a 17,8) • HR: 0,45 (IC 95%: 0,19 a 1,07); p-valor=0,063 <u>Metástase cerebral ausente no baseline</u> • Crizotinibe: Não alcançado • Quimioterapia: Não alcançado • HR: 0,69 (IC 95%: 0,33 a 1,45); p-valor=0,323	<u>SG mediana</u> • Crizotinibe: não foi alcançada (IC 95%: 45,8 a não alcançada) • Quimioterapia: 47,5 meses (IC 95%: 32,2 a não alcançada) • HR: 0,760 (IC 95%: 0,548 a 1,053); p-valor=0,0978 <u>SG mediana (ajustada para crossover)</u> • Crizotinibe: 59,8 meses (IC 95%: 46,6 a não alcançada) • Quimioterapia: 19,2 meses (IC 95%: 13,6 a não alcançada) • HR: 0,346 (IC 95%: 0,081 a 0,718); p-valor=0,0978

	função social, função mental e desenvolvimento quando comparado a quimioterapia • Tempo mediano para deterioração dos sintomas foi significativamente menor no grupo crizotinibe frente a quimioterapia (HR: 0,62 [IC 95%: 0,47 a 0,80]; p-valor=0,002). <u>Segurança</u> • Os EAs mais comuns no tratamento com crizotinibe foram: distúrbios visuais, diarreia e edema • Os EAs mais comuns no tratamento com quimioterapia foram: fadiga, anemia e neutropenia • A incidência de EAs relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 foi similar nos dois grupos (11% com crizotinibe e 15% com quimioterapia) • Um óbito por pneumonite foi considerado relacionado ao crizotinibe.	<u>Taxa de controle da doença metastática para o SNC</u> <u>Em 12 semanas</u> • Crizotinibe: 85% (IC 95%: 70 a 94) • Quimioterapia: 45% (IC 95%: 29 a 62) • p-valor<0,001 <u>Em 24 semanas</u> • Crizotinibe: 56% (IC 95%: 40 a 72) • Quimioterapia: 25% (IC 95%: 11 a 52) • p-valor<0,006	<u>Probabilidades de sobrevida para crizotinibe</u> • 83,5% (IC 95%: 77,0% a 88,3%) em um ano • 71,5% (IC 95%: 64,0% a 77,7%) em 18 meses • 56,6% (IC 95%: 48,3% a 64,1%) em quatro anos <u>Probabilidades de sobrevida para quimioterapia</u> • 78,4% (IC 95%: 71,3% a 83,9%) em um ano • 66,6% (IC 95%: 58,8% a 73,2%) em 18 meses • 49,1% (IC 95%: 40,5% a 57,1%) em quatro anos <u>Uso de tratamento anticâncer sistêmico</u> • Crizotinibe: 53,3% • Quimioterapia: 86,5%
Limitações	O uso de pemetrexede não foi continuado além dos seis ciclos planejados no estudo, pois este não era uma abordagem padrão quando o estudo foi desenhado.	A coleta de dados de radioterapia prévia foi limitada neste estudo. As diferentes datas utilizadas para os exames de imagem do cérebro em pacientes com e sem metástases no <i>baseline</i> podem ter potencial efeito confundidor.	A alta frequência de <i>crossover</i> pode ter atuado como potencial confundidor para a análise de SG.

ECR: ensaio clínico randomizado; EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; ALK: quinase de linfoma anaplásico. SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life Questionnaire*; QLQ-LC13: módulo de câncer de pulmão do QLQ-C30.

Tabela 20. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos para análise. – Parte 2

Autor, data	Nishio et al., 2018 (58)	Wilner et al., 2019 (60)	Wu et al., 2018 (61)
Países	Idem a Solomon <i>et al.</i> , 2014 (56)	Idem a Solomon <i>et al.</i> , 2014 (56)	China, Hong Kong, Malásia, Taiwan e Tailândia
Desenho	Análise dos dados de subgrupo de pacientes asiáticos Solomon <i>et al.</i> , 2014 (56) e Solomon <i>et al.</i> , 2014 (56)	Análise da função cardíaca dos pacientes do estudo PROFILE 1014 (Solomon <i>et al.</i> , 2014 (56))	ECR, aberto, de fase III
População	Pacientes asiáticos e não asiáticos do estudo PROFILE 1014 (Solomon <i>et al.</i> , 2014 (56))	Populações de segurança do estudo PROFILE 1014 (Solomon <i>et al.</i> , 2014 (56))	Pacientes adultos (≥ 18 anos), com CPNPC localmente avançado ou metastático ALK+, sem tratamento sistêmico prévio para doença avançada
Intervenção e comparadores	Idem a Solomon <i>et al.</i> , 2014 (56)	Idem a Solomon <i>et al.</i> , 2014 (56)	Crizotinibe (N=104) Quimioterapia (N=103)
Desfechos principais	SLP, taxa de resposta e segurança	EAs associados à insuficiência cardíaca e fração de ejeção do ventrículo esquerdo	SLP, SG, taxa de resposta, desfechos reportados pelo paciente e segurança
Resultados	PROFILE 1014 (PACIENTES SEM TRATAMENTO PRÉVIO) <u>SLP mediana</u> <i>Asiáticos</i> • Crizotinibe: 13,6 meses (IC 95%: 7,1 a 17,7) • Quimioterapia: 7,0 meses (IC 95%: 6,8 a 8,5) • HR: 0,442 (IC 95%: 0,302 a 0,648); p-valor<0,001 <i>Não asiáticos</i> • Crizotinibe: 9,6 meses (IC 95%: 8,1 a 14,0) • Quimioterapia: 7,2 meses (IC 95%: 5,5 a 8,3) • HR: 0,525 (IC 95%: 0,363 a 0,760); p-valor<0,001 <u>Taxa de resposta</u> <i>Asiáticos</i> • Crizotinibe: 70% (IC 95%: 59 a 80) • Quimioterapia: 54% (IC 95%: 42 a 65) • p-valor=0,048 <i>Não asiáticos</i> • Crizotinibe: 78% (IC 95%: 68 a 86) • Quimioterapia: 37% (IC 95%: 27 a 48) • p-valor<0,001 <u>Segurança</u>	PROFILE 1014 (PACIENTES SEM TRATAMENTO PRÉVIO) <u>EAs associados à insuficiência cardíaca</u> • Crizotinibe: 2,3% • Quimioterapia: 0,6% <u>Taxa de incidência de insuficiência cardíaca ajustada pela exposição</u> • Crizotinibe: 22,3 eventos por 1.000 pessoas-ano • Quimioterapia: 18,6 eventos por 1.000 pessoas-ano • Diferença: 3,7 eventos por 1.000 pessoas-ano (IC 95%: -38,8 a 46,1); p-valor=0,8655 <u>Redução máxima da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (>20%)</u> • Crizotinibe: 2,7% • Quimioterapia: 6,7%	<u>SLP mediana</u> • Crizotinibe: 11,1 meses (IC 95%: 8,3 a 12,6) • Quimioterapia: 6,8 meses (IC 95%: 5,7 a 7,0) • HR: 0,402 (IC 95%: 0,286 a 0,565); p-valor<0,001 <u>Taxa de resposta</u> • Crizotinibe: 87,5% (IC 95%: 79,6 a 93,2) • Quimioterapia: 45,6% (IC 95%: 35,8 a 55,7) • p-valor<0,001 <u>SG mediana</u> • Crizotinibe: 28,5 meses (IC 95%: 26,4 a não alcançado) • Quimioterapia: 27,7 meses (IC 95%: 23,9 a não alcançado) • HR: 0,897 (IC 95%: 0,556 a 1,445); p-valor=0,327 <u>Desfechos reportados pelo paciente</u> • Melhora significativa na qualidade de vida global para os pacientes tratados com crizotinibe frente aos tratados com quimioterapia (p-valor<0,001) • Todos os domínios da escala funcional do instrumento QLQ-C30, exceto função emocional, apresentaram

	Asiáticos - Qualquer EA – crizotinibe: 100%; quimioterapia: 99% Não asiáticos - Qualquer EA – crizotinibe: 99%; quimioterapia: 100%		melhora superior ou piora inferior de crizotinibe frente a quimioterapia (p-valor<0,05). - Tempo mediano para deterioração dos sintomas – crizotinibe: 2,8 meses (IC 95%: 1,4 a 6,9); quimioterapia: 1,4 meses (HR: 0,432 [IC 95%: 0,307 a 0,610]; p-valor<0,001) Segurança - Os EAs mais frequentes no grupo crizotinibe foram: níveis elevados de aminotransferase (crizotinibe: 69,2%; quimioterapia: 43,6%), diarreia (crizotinibe: 58,7%; quimioterapia: 8,9%) e distúrbio de visão (crizotinibe: 55,8%; quimioterapia: 5,0%).
Limitações	Idem a Solomon <i>et al.</i> , 2014 (56)	Idem a Solomon <i>et al.</i> , 2014 (56)	A alta frequência de <i>crossover</i> pode ter atuado como potencial confundidor para a análise.

ECR: ensaio clínico randomizado; EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; ALK: quinase de linfoma anaplásico. SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life Questionnaire*; QLQ-LC13: módulo de câncer de pulmão do QLQ-C30.

Tabela 21. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos para análise. – Parte 3

Autor, data	Cameron <i>et al.</i>, 2022 (62)
Países	Idem a Solomon <i>et al.</i> , 2014 (56) e Wu <i>et al.</i> , 2018 (61)
Desenho	Revisão sistemática com metanálise
População	Pacientes com CPNPC avançado (estágio III ou IV), com rearranjo no gene ALK.
Intervenção e comparadores	Inibidores de ALK (crizotinibe, ceritinibe, alectinibe, entrectinibe, lorlatinibe, brigatinibe e ensartinibe) <i>versus</i> quimioterapia. Especificamente nessa descrição foram reportados apenas os resultados da comparação do tratamento em primeira linha com crizotinibe <i>versus</i> quimioterapia.
Desfechos principais	Desfechos primários: SLP e EAs. Desfechos secundários: SG, SG em um ano, taxa de resposta global e QVRS.
Resultados	SLP: Crizotinibe <i>versus</i> quimioterapia (primeira linha) População geral (estudo PROFILE 1014): HR: 0,45 (IC 95%: 0,34 a 0,59) População asiática (estudo PROFILE 1029):

HR: 0,40 (IC 95%: 0,29 a 0,57)

SLP em pacientes com doença no SNC:

Crizotinibe *versus* quimioterapia (primeira linha)

População geral (estudo PROFILE 1014):

HR: 0,40 (IC 95%: 0,23 a 0,69)

População asiática (estudo PROFILE 1029):

HR: 0,50 (IC 95%: 0,26 a 0,95)

EAs:

Crizotinibe *versus* quimioterapia (primeira linha)

População geral (estudo PROFILE 1014):

HR: 1,00 (IC 95%: 0,98 a 1,02)

EAs de grau 3/4:

Crizotinibe *versus* quimioterapia (primeira linha)

População geral (estudo PROFILE 1014):

HR: 0,95 (IC 95%: 0,78 a 1,17)

EAs de grau 5(excluindo progressão da doença):

Crizotinibe *versus* quimioterapia (primeira linha)

População geral (estudo PROFILE 1014):

HR: 1,33 (IC 95%: 0,30 a 5,83)

População asiática (estudo PROFILE 1029):

HR: 4,95 (0,24 a 101,91)

SG:

Crizotinibe *versus* quimioterapia (primeira linha)

População geral (estudo PROFILE 1014):

HR: 0,76 (IC 95%: 0,55 a 1,05)

População asiática (estudo PROFILE 1029):

HR: 0,90 (IC 95%: 0,56 a 1,45)

SG em um ano:

Crizotinibe versus quimioterapia (primeira linha)

População geral (estudo PROFILE 1014):

HR: 0,75 (IC 95%: 0,48 a 1,17)

População asiática (estudo PROFILE 1029):

HR: 0,27 (IC 95%: 0,18 a 0,39)

Taxa de resposta global:

Crizotinibe versus quimioterapia (primeira linha)

População geral (estudo PROFILE 1014):

HR: 1,65 (IC 95%: 1,37 a 1,99)

População asiática (estudo PROFILE 1029):

HR: 1,92 (IC 95%: 1,53 a 2,40)

QVRS: tempo para deterioração no desfecho composto (tosse, dispneia e dor no peito):

Crizotinibe versus quimioterapia (primeira linha)

População geral (estudo PROFILE 1014):

HR: 0,59 (IC 95%: 0,45 a 0,77)

População asiática (estudo PROFILE 1029):

HR: 0,43 (IC 95%: 0,31 a 0,61)

Limitações

- Não houve acesso aos dados individuais dos pacientes para a análise;
- Limitação ao interpretar os desfechos de SNC por conta de diferenças nas definições de envolvimento no SNC no *baseline* e variabilidade no uso de imagem do SNC.
- Diferentes inibidores ALK apresentavam uma variedade de eventos únicos e nem todos os estudos reportavam esses eventos de forma uniforme.

3.10 Considerações sobre as evidências científicas

Os dados sistematizados nesta revisão da literatura mostram que o crizotinibe promove aumento da sobrevida livre de progressão quando comparado à quimioterapia ofertada pelo SUS naqueles pacientes diagnosticados com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ (HR: 0,46 IC95%: 0,34–0,63). Esses resultados são mantidos mesmo nos pacientes com metástase cerebral (HR: 0,57 (IC95%: 0,35–0,93) e foram obtidos de um ensaio clínico pivotal aberto de fase III que avaliou pacientes asiáticos e não asiáticos. (56) Um segundo ensaio clínico conduzido por Wu *et al.*, 2018 (61) avaliou a eficácia e segurança do crizotinibe, especificamente, em pacientes asiáticos, sendo que os resultados gerais não diferiram dos pacientes não asiáticos

Em relação à SG, a análise com maior tempo de seguimento em relação ao estudo original publicada por Solomon *et al.*, 2018 (59) mostra uma SG média de 47,5 meses para quimioterapia e não alcançada para crizotinibe porque ainda havia pacientes em tratamento com a intervenção, com um HR: 0,760 (IC 95%: 0,548 a 1,053). Apesar do amplo intervalo de confiança na medida do efeito para este desfecho, sugere-se que o crizotinibe também promove aumento da SG, visto o aumento da SLP. Quando a análise foi ajustada para *crossover*, a SG foi significativamente favorável ao uso de crizotinibe (HR = 0,346; IC95% de 0,081 a 0,718), com SG mediana de 59,8 meses (IC95%, 46,6 - não atingido) com crizotinibe e 19,2 meses (IC 95%, 13,6 - não atingido) com quimioterapia.

Esse ganho está atrelado ao fato de que o crizotinibe aumenta a taxa de resposta (74% *versus* 45%), (57) do tempo até a progressão do tumor cerebral (não alcançado *versus* 17,8 meses) (57) e reduz o tempo mediana para a deterioração dos sintomas (HR: 0,62; IC 95%: 0,47 - 0,80) (57) na comparação com a quimioterapia. Essa conclusão está em linha com os achados da metanálise conduzida sob as diretrizes da Cochrane. (62)

Do ponto de vista da segurança, a incidência de EAs relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 foi similar nos dois grupos (11% com crizotinibe e 15% com quimioterapia). A taxa de interrupção permanente entre os dois tratamentos foi de 12% e 14% na comparação entre crizotinibe e quimioterapia respectivamente. Além disso, em caso de necessidade, os possíveis eventos adversos podem ser manejáveis com a redução de dose prevista na bula do medicamento.

Os estudos incluídos nesta revisão da literatura apresentam, como limitações principais, a incerteza em relação à randomização pela ausência de informações sobre a

alocação, e viés de mensuração do desfecho, visto que a análise não foi realizada por um comitê independente cego.

3.11 Resultado da avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência

3.11.1 Qualidade metodológica

A análise de risco de viés dos ECRs incluídos na revisão foi realizada pela ferramenta RoB 2.0, (54) que, conforme apresentado na Figura 16, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

Os estudos clínicos PROFILE 1014 (56) e PROFILE 1029 (61) apresentaram risco de viés global alto em todos os desfechos avaliados, exceto SLP que apresentou risco incerto. Os principais motivos para o alto risco de viés, foram o efeito do *crossover* que pode ter influenciado nos resultados de todos os desfechos, exceto SLP, e a ausência de cegamento do estudo. A SLP não foi impactada pela ausência de cegamento, uma vez que a progressão da doença foi avaliada por um comitê radiológico independente. Já A SG não foi impactada pela ausência de cegamento pela natureza do próprio desfecho.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
PROFILE 1014	Crizotinibe	Quimioterapia	SLP	!	+	+	+	+	!	Low risk
PROFILE 1014	Crizotinibe	Quimioterapia	SG	!	+	+	+	+	!	Some concerns
PROFILE 1014	Crizotinibe	Quimioterapia	Desfechos reportados pelo paciente	!	+	+	+	+	!	High risk
PROFILE 1014	Crizotinibe	Quimioterapia	Resposta ao tratamento	!	+	+	+	+	!	
PROFILE 1014	Crizotinibe	Quimioterapia	Tempo até progressão da doença intracraniana	!	+	+	+	+	!	D1 Randomisation process
PROFILE 1014	Crizotinibe	Quimioterapia	Controle da doença intracraniana	!	+	+	+	+	!	D2 Deviations from the intended interventions
PROFILE 1014	Crizotinibe	Quimioterapia	Segurança	!	+	+	+	+	!	D3 Missing outcome data
PROFILE 1029	Crizotinibe	Quimioterapia	SLP	!	+	+	+	+	!	D4 Measurement of the outcome
PROFILE 1029	Crizotinibe	Quimioterapia	SG	!	+	+	+	+	!	D5 Selection of the reported result
PROFILE 1029	Crizotinibe	Quimioterapia	Desfechos reportados pelo paciente	!	+	+	+	+	!	
PROFILE 1029	Crizotinibe	Quimioterapia	Resposta ao tratamento	!	+	+	+	+	!	
PROFILE 1029	Crizotinibe	Quimioterapia	Segurança	!	+	+	+	+	!	

Figura 16. Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos incluídos na revisão da literatura sobre a eficácia e segurança do crizotinibe no tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ (56,61) SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

3.11.2 Qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência pelo GRADE é feita por desfecho, cujo resumo dos resultados está apresentado na Tabela 22. A tabela completa com os resultados encontra-se no Anexo 3.

Tabela 22. Classificação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE.

Desfecho	Classificação
SLP	⊕⊕⊕⊕ ALTA
SG	⊕⊕○○ BAIXA
Desfechos reportados pelo paciente ¹	⊕⊕⊕○ MODERADA
Resposta ao tratamento	⊕⊕⊕○ MODERADA
Tempo até progressão da doença metastática para o SNC	⊕⊕⊕○ MODERADA
Controle da doença metastática para o SNC	⊕⊕⊕○ MODERADA
Segurança	⊕⊕⊕○ MODERADA

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global. ¹ Inclusive QVRS e sintomas.

A qualidade da evidência variou entre alta (SLP) a baixa (SG), com os demais desfechos avaliados como apresentando qualidade moderada. Os principais motivos para a redução da qualidade da evidência da SG foram amplo intervalo de confiança, o que levou a imprecisão, e alto risco de viés que ocorreu principalmente pela ausência de cegamento e pela possível interferência do *crossover* nos resultados. Ainda, os desfechos que apresentaram qualidade moderada sofreram redução também pelo risco de viés elevado.

4 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Algumas das principais agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) recomendam o crizotinibe no tratamento de pacientes com CPNPC metastático/avançado ALK+, conforme mostrado na Tabela 23. (64–66)

Tabela 23. Recomendação do crizotinibe no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ por agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde internacionais. (64–66)

País	Status da avaliação	Indicação	Fonte
Austrália - Therapeutic Goods Administration (TGA)	Recomendado para incorporação	Pacientes com CPNPC metastático/avançado (estágios IIIB ou IV) ALK+.	(64)
Canadá - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Recomendado para incorporação	Pacientes com CPNPC metastático/avançado ALK+ em tratamento em primeira linha.	(66)
Reino Unido - National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Recomendado para incorporação	Pacientes virgens de tratamento e para pacientes previamente tratados com CPNPC avançado ALK+.	(65)

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

5 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS

5.1 Objetivo

Avaliar a relação entre os custos e a efetividade do tratamento medicamentoso em primeira linha (crizotinibe ou quimioterapia - atualmente disponível no SUS) do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+, na perspectiva do Ministério da Saúde. Os dados de efetividade são oriundos da literatura e foram sistematizados, avaliados e discutidos no capítulo “Evidências científicas” neste documento.

No sentido de aumentar a transparência do modelo desenvolvido, empregou-se a metodologia e aspectos preconizados pelas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde. (67) Assim, o Quadro 2 apresenta os aspectos gerais considerados na elaboração do respectivo modelo, que são abordados e discutidos de forma detalhada ao longo deste capítulo.

Quadro 2. Características do modelo de custo-efetividade dos tratamentos, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ com crizotinibe ou quimioterapia na perspectiva do Ministério da Saúde.

População alvo	Pacientes adultos diagnosticados com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ sem tratamento prévio da doença avançada
Perspectiva da análise	Ministério da Saúde por ser o coordenador da Política Nacional de Prevenção e Combate ao Câncer
Intervenção	Crizotinibe 250mg 2 vezes ao dia
Comparador	Quimioterapia recomendada nas DDT do câncer de pulmão publicadas pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014, (6) e expressa no procedimento 03.04.02.021-4 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado
Horizonte temporal	Sobrevida da população (<i>lifetime</i>) – 30 anos
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Estimativa dos custos	Custo da aquisição dos medicamentos, exames e procedimentos para monitoramento da progressão da doença, custos do manejo dos eventos adversos e custo de fim de vida
Moeda	R\$
Modelo escolhido	Modelo de sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado Probabilística - Monte Carlo
Premissas	Todos os pacientes em progressão serão tratados com linhas subsequentes de quimioterapia até o fim da vida (morte)

5.2 População-alvo

A população deste modelo econômico foi baseada na revisão sistemática da literatura apresentada anteriormente, ou seja, pacientes adultos com CPNPC avançado ALK+ sem tratamento prévio da doença avançada (primeira linha).

5.3 Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal *lifetime*, ou seja, acompanhamento dos pacientes por até 30 anos que representa a sua sobrevida.

5.4 Perspectiva

A análise foi conduzida sob a perspectiva do Ministério da Saúde, visto ser esta instância a coordenadora da Política Nacional de Prevenção e Combate ao Câncer.

5.5 Intervenção e comparadores

A intervenção avaliada foi o crizotinibe *versus* a quimioterapia ofertada por meio da assistência oncológica no SUS. Os esquemas de quimioterapia são preconizados nas DDT do Ministério da Saúde para o câncer de pulmão (6) e que são viabilizadas por meio do procedimento 03.04.02.021-4 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado da Tabela do SUS.

5.6 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (67)

5.7 Desfechos de efetividade

Os desfechos clínicos considerados foram os anos de vida ganho (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ).

5.8 Desfechos econômicos

Os desfechos econômicos foram custos médicos diretos financiados pelo sistema de saúde, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custo da aquisição dos medicamentos, exames e procedimentos para monitoramento da progressão da doença, custos do manejo dos eventos adversos e custo de fim de vida.

Custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos na análise.

5.9 Estrutura do modelo

As razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) de cada comparação foram obtidas por meio de modelo de análise de sobrevida particionada. Neste tipo de análise, uma simulação de coorte é usada para estimar os resultados de saúde e custos para cada regime na população de pacientes definida previamente. O diagrama de transição do modelo de simulação de coorte está mostrado na Figura 17.

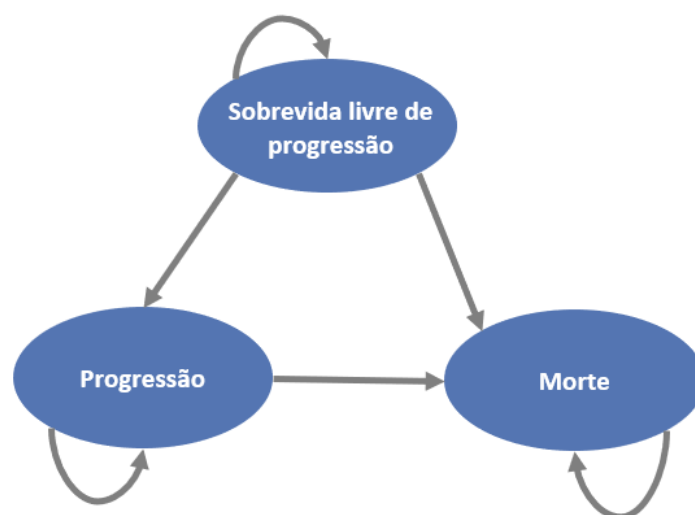


Figura 17. Representação esquemática do diagrama de transição empregado no modelo de custo-efetividade dos tratamentos, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos, foi elaborado um modelo de sobrevida particionado, no Microsoft Excel®, que teve como base três estados de saúde mutuamente exclusivos:

- Sobrevida livre de progressão (SLP)
- Doença em progressão (DPr)
- Morte

A coorte hipotética de pacientes inicia a simulação no estado de SLP, sendo que ao longo dos ciclos mensais, podem permanecer neste estado, ou transitar para os estados DPr (Doença em progressão) ou morte. Pacientes que se encontram no estado DPr, por sua vez, a cada ciclo mensal, podem se manter no estado DPr ou morrer.

A opção por um ciclo mensal se deu de acordo com a periodicidade do tratamento com crizotinibe, ou seja, dois comprimidos de 250mg ao dia, sem intervalos durante o tratamento. (21) Portanto, para os custos de tratamento por paciente por ano, considerou-se mês com 30 dias, em ciclos de 30 dias para todos os medicamentos.

Cada estado de saúde apresenta custos e valores de utilidade próprios, relacionados ao tipo de tratamento e qualidade de vida específicos do estado de saúde em que o paciente se encontra.

5.9.1 Dados clínicos

O modelo econômico baseia-se em uma abordagem de sobrevida particionada para determinar a proporção de pacientes em cada estado de saúde previamente definido (SLP, DPr e morte). Essa abordagem apoia-se em dois pilares principais: SG e SLP. A primeira é utilizada para determinar os pacientes que estão vivos, enquanto a segunda é utilizada para determinar o número de pacientes vivos e livres de progressão. A combinação das duas informações é utilizada para se estimar o número de pacientes com DPr, conforme a Equação 1.

$$\begin{aligned} SLP &= P_{SLP}(t) \\ Morte &= 1 - P_{SG}(t) \\ DPr &= P_{SG}(t) - P_{SLP}(t) \end{aligned}$$

Equação 1. Definição geral de um modelo de sobrevida particionado.

Onde $P_{SLP}(t)$ representa a proporção de pacientes em SLP no tempo t e $P_{SG}(t)$ a proporção de pacientes vivos no tempo t . A proporção de pacientes em DPr é extrapolada através da diferença da proporção de pacientes vivos e em SLP.

Uma vez que a maior parte dos estudos clínicos tem um tempo de seguimento menor quando comparado ao horizonte de tempo modelado, se faz necessária a projeção das curvas de SG e SLP.

Os parâmetros de eficácia utilizados no modelo (SG e SLP) foram extraídos da literatura, e tiveram como fonte principal, o estudo PROFILE 1014 para os dados de SLP, (56) por se tratar do estudo pivotal conduzido com o crizotinibe, em primeira linha de tratamento do CPNPC avançado ALK+, e a atualização desse estudo publicado em 2018 para a SG. (59)

As curvas de SLP e SG foram parametrizadas através de variadas funções paramétricas de sobrevivência, sendo elas: exponencial, Weibull, Gompertz, Gamma, Log-normal e Log-logística. A escolha da distribuição para parametrização de cada uma das curvas foi definida pela avaliação visual do ajuste proporcionado em relação à curva de Kaplan-Meier (KM) apresentada nos estudos e são apresentadas a seguir. As demais curvas avaliadas na análise, que não apresentaram o melhor ajuste são apresentadas no Anexo 4. Essa avaliação visual foi realizada por especialista médico com experiência na assistência de pessoas com este tipo de câncer.

5.9.2 Sobrevida global

Foram utilizadas as atualizações da SG ajustada por *crossover* conduzida por Solomon *et al.*, 2018, (59) a partir do estudo PROFILE 1014. A função de melhor ajuste visual em relação à curva de Kaplan-Meier para crizotinibe foi a log-normal; porém, essa função não foi considerada como realista, pois a curva não atinge o estado de morte em nenhum momento do horizonte. Sendo assim, a função mais realista e com melhor ajuste em relação à prática clínica, tanto para crizotinibe quanto para quimioterapia, foi a Weibull. A Figura 18 apresenta as curvas parametrizadas para o desfecho SG e usadas neste modelo.

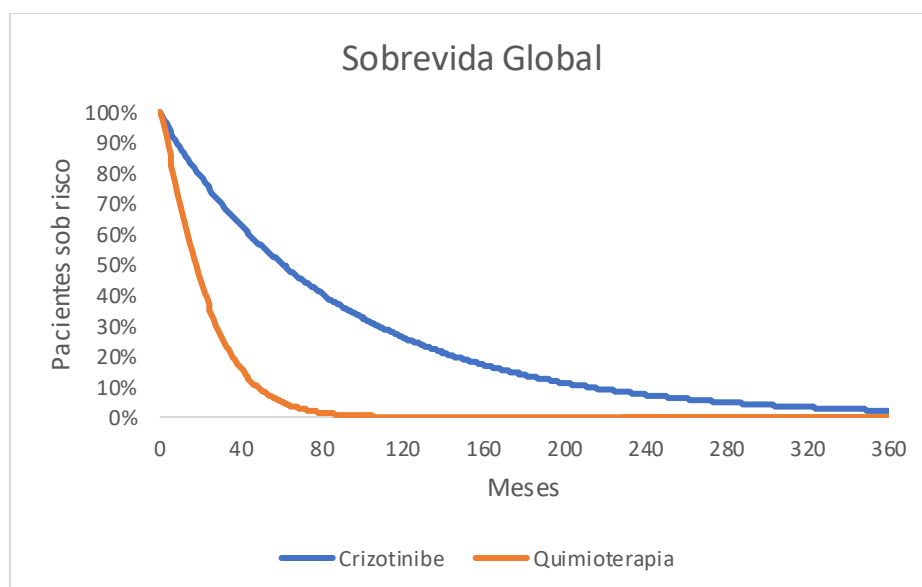


Figura 18. Parametrização das curvas de sobrevivida global de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull para crizotinibe e quimioterapia).

5.9.3 Sobrevida livre de progressão

As curvas de SLP foram parametrizadas através dos dados apresentados por Solomon *et al.*, 2014. (56) Da mesma forma como foi apresentado para a SG, a função com ajuste visual mais realista em relação à curva de Kaplan-Meier para crizotinibe e quimioterapia foi a Weibull. A Figura 19 apresenta as curvas parametrizadas para o desfecho SLP e usadas neste modelo.

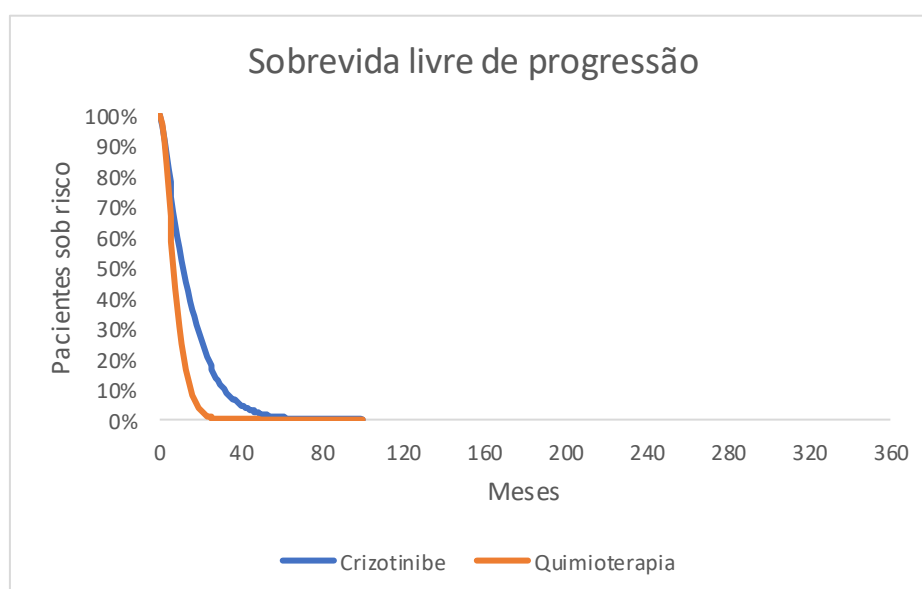


Figura 19. Parametrização das curvas de sobrevivida livre de progressão de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull para crizotinibe quimioterapia).

5.9.4 Dados de utilidade

Como não há dados de utilidade validados no Brasil para o CPNPC, foram utilizados dados da literatura internacional. As utilidades pré-progressão (SLP) e com doença em progressão utilizados no modelo econômico (Tabela 24) são provenientes do estudo conduzido por Nafees *et al.*, 2008, (68) que avaliou as utilidades em pacientes com CPNPC em segunda linha de tratamento em diferentes estados de saúde, por meio de um questionário de qualidade de vida em que a *utility* foi definida pelo método de Standard Gamble. Adotou-se, como premissa, que os valores em primeira linha de tratamento são equivalentes aos valores de utilidade em segunda linha.

Tabela 24. Dados de utilidade observados no estudo conduzido por Nafees *et al.*, 2008 (68) e empregados neste modelo de sobrevida particionado

Estado de saúde	Utilidade
Sobrevida livre de progressão	0,67
Doença em progressão	0,47
Morte	0,00

5.9.5 Frequência de eventos adversos

A incidência de eventos adversos foi obtida dos dados apresentados no estudo de Solomon *et al.*, 2014. (56) Para esta análise foram incluídos os eventos adversos com grau maior ou igual a 3 e incidência de 2% ou mais, conforme a Tabela 25 abaixo.

Tabela 25. Incidência de eventos adversos observados no ensaio clínico conduzido por Solomon *et al.*, 2014. (56)

Evento adversos	Crizotinibe	Quimioterapia
Diarreia	2,0%	1,0%
Vômito	2,0%	3,0%
Constipação	2,0%	0,0%
Alteração na ALT/AST	14,0%	2,0%
Fadiga	3,0%	2,0%
Neutropenia	11,0%	15,0%
Anemia	0,0%	9,0%
Leucopenia	2,0%	5,0%
Trombocitopenia	0,0%	7,0%
Náusea	1,0%	2,0%
Anorexia	2,0%	1,0%
Dispneia	3,0%	2,0%

5.10 Dados de custo

Foram contabilizados os recursos de saúde associados à aquisição do crizotinibe, da quimioterapia atualmente utilizada no SUS, acompanhamento do paciente (consultas, exames laboratoriais, exames de imagem), hospitalizações, os custos para monitoramento dos eventos adversos e custos de fim de vida. Esses dados foram sistematizados da seguinte maneira, cujos detalhes estão mostrados na sequência:

- a) *Custo de tratamento do CPNPC avançado ALK+ com crizotinibe*: Considerou-se o preço proposto pelo fabricante.
- b) *Custo de tratamento do CPNPC avançado ALK+ com a quimioterapia disponível no SUS*: Considerou-se o valor do procedimento 03.04.02.02.14 (quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado).
- c) *Custo do acompanhamento dos pacientes*: Calculado por meio de microcusteio, a partir de consulta a especialistas e valores unitários definidos na Tabela de Procedimentos do SUS.
- d) *Custo do monitoramento dos eventos adversos*: Calculado por meio de microcusteio, a partir das frequências de EA encontradas na literatura científica e valores unitários definidos na Tabela de Procedimentos do SUS.
- e) *Custo de fim de vida*: Calculado o custo médio, em 2021, a partir do procedimento 03.03.13.006-7 (Tratamento de pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas).

5.10.1 Custo do diagnóstico

Como o teste da translocação do gene ALK pode ser realizado por meio da técnica de imuno-histoquímica já incorporada e amplamente usada no SUS, ele não foi incluído neste modelo econômico.

5.10.2 Custo de tratamento do CPNPC avançado ALK+ com crizotinibe

No sentido de contribuir com o processo de incorporação do crizotinibe no SUS, a empresa propõe um preço para a incorporação do medicamento que está mostrado na Tabela 26. Esse preço corresponde a um desconto de 81% sobre o PF18% ou 76% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) na alíquota de 18%, considerando os preços divulgados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de janeiro de 2022.

Tabela 26. Comparação entre o preço do crizotinibe aprovado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e o preço proposto pela empresa para a incorporação no SUS.

Apresentação	Preço da apresentação		Preço proposto para incorporação	Percentual de desconto	
	PF 18%*	PMVG 18%**		PF 18%*	PMVG 18%**
Crizotinibe 250mg, 60 cápsulas duras	R\$ 34.182,24	R\$ 26.822,80	R\$ 6.492,00	81%	76%

** PF18%: Preço fábrica na alíquota de ICMS de 18% e PIS/COFINS de 12% aprovado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em janeiro de 2022; ** PMVG: Preço máximo de venda ao governo que corresponde a aplicação do CAP (21,53%) sobre o PF18%

É importante ressaltar que o crizotinibe possui carga tributária de ICMS (18%) e PIS/COFINS (12%); portanto, todos os estudos econômicos foram realizados com o medicamento nessa condição tributária. Caso o produto seja enquadrado na lista positiva e o Ministério da Saúde busque a desoneração desses impostos, como tem realizado para outros medicamentos para tratamento do câncer, os custos serão menores no montante equivalente aos valores desses impostos.

Cumprir informar que os medicamentos que compõem a quimioterapia do tratamento do CPNPC e incluídos no procedimento 0304020214 são desonerados desses impostos. Portanto, a comparação entre o valor desse procedimento (R\$ 1.100,00) e o preço proposto pela empresa para a incorporação do crizotinibe (R\$ 6.492,00) deve ser realizada no contexto de mesma carga tributária.

5.10.3 Custo de tratamento do CPNPC avançado ALK+ com quimioterapia

Os custos de tratamento do CPNPC avançado ALK+ com quimioterapia foram estimados com base nos valores do procedimento 03.04.02.02.14 (quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado) e estão apresentados na Tabela 27.

Tabela 27. Valor do reembolso mensal para o câncer de pulmão não pequenas células com quimioterapia no SUS, considerando o procedimento 0304020214 (quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado).

Procedimento	Apresentação	Valor do procedimento	Fonte
Quimioterapia	Procedimento de reembolso mensal (0304020214)	R\$ 1.100,00	Tabela de procedimentos do SUS

5.10.4 Custo do manejo dos eventos adversos

Considerando-se a premissa de que os eventos adversos graves ocorrem nos primeiros 12 meses de tratamento, os custos relativos a esse manejo foram aplicados integralmente no primeiro ano do modelo. Para isso, foram incluídos apenas os eventos adversos que atendem aos seguintes critérios:

- Eventos relacionados ao tratamento
- Com potencial para resultar em internação e de grau 3 ou superior com incidência maior ou igual a 2%.

Os custos relacionados ao manejo dos eventos adversos foram definidos com base em microcusteio, tendo o padrão de uso de recursos definido por um especialista médico e custeado por meio dos valores de reembolso da Tabela de Procedimentos do SUS. (69) O resumo do microcusteio de cada um dos eventos adversos incluídos no modelo está mostrado na Tabela 28, sendo que os detalhes estão no Anexo 5.

Tabela 28. Custos do manejo dos eventos adversos dos pacientes em tratamento, de primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.

Evento adversos	Custo por evento	Crizotinibe	Quimioterapia
Diarreia	R\$ 755,20	2,0%	1,0%
Vômito	R\$ 713,61	2,0%	3,0%
Constipação	R\$ 140,70	2,0%	0,0%
ALT/AST	R\$ 70,78	14,0%	2,0%
Fadiga	R\$ 66,94	3,0%	2,0%
Neutropenia	R\$ 1.501,57	11,0%	15,0%
Anemia	R\$ 1.735,68	0,0%	9,0%
Leucopenia	R\$ 258,72	2,0%	5,0%
Trombocitopenia	R\$ 877,47	0,0%	7,0%
Náusea	R\$ 713,61	1,0%	2,0%
Anorexia	R\$ 237,22	2,0%	1,0%
Dispneia	R\$ 650,16	3,0%	2,0%
Total por tratamento		R\$ 245,84	R\$ 517,17

5.10.5 Custos de fim da vida

O custo de fim da vida foi definido por meio do custo médio por internação, em 2021, do procedimento 03.03.13.006-7 – Tratamento de pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas, com o valor de R\$ 1.176,97. (69) Os detalhes estão mostrados no Anexo 5.

5.10.6 Custo de acompanhamento e progressão da doença

Os custos relacionados ao acompanhamento e progressão da doença foram definidos com base em microcusteio, sendo que o padrão de uso dos recursos foi definido a partir de consulta de especialistas médicos e custeado por meio dos valores definidos da Tabela de Procedimentos do SUS. A Tabela 29 apresenta a síntese do microcusteio dos custos relacionados ao acompanhamento e progressão da doença, sendo que o detalhamento está apresentado no Anexo 5.

Tabela 29. Custos de acompanhamento e progressão dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ considerados no modelo.

Estado de saúde	Custo mensal	Fonte
Acompanhamento no estágio sem progressão (SLP) da doença	R\$ 487,11	Microcusteio, Anexo 5
Acompanhamento e tratamento em progressão da doença	R\$ 1.603,86	
Acompanhamento da progressão	R\$ 962,20	
Tratamento da progressão com quimioterapia	R\$ 641,67	
Progressão (por evento)	R\$ 5.223,76	
Morte (por evento)	R\$ 1.145,57	

Na progressão da doença após o tratamento em 1ª linha, os pacientes devem ser tratados com linhas subsequentes de quimioterapia, sendo que as recomendações são preconizadas nas DDT do Ministério da Saúde para o câncer de pulmão. (6) Assim, os cálculos dos custos de tratamento da pós-progressão incluídos no modelo consideraram, também, os custos com a quimioterapia em linhas posteriores, sendo que a metodologia do cálculo está descrita na sequência.

Segundo os dados do DATASUS, extraídos pelo Tabnet, no período de janeiro a dezembro de 2021, estima-se a aprovação de 42.772 procedimentos de quimioterapia (procedimento 0304020214), a um investimento total estimado de R\$ 47.289.000,00, resultando em uma média mensal de, aproximadamente, R\$ 3,94 milhões. (69) Esse recurso foi utilizado para o tratamento de 6.141 pacientes com CPNPC, calculados pela divisão da produção do referido procedimento, pela média de SLP da quimioterapia (7,0 meses). Esse dado de SLP foi obtido do ensaio clínico conduzido por Solomon et al., 2014. (56) Assim, a Tabela 30 mostra o resultado do custo de tratamento mensal da progressão do CPNPC com quimioterapia (R\$ 641,67) e que foi inserido no modelo.

5.11 Análise de sensibilidade determinística

As análises de sensibilidade univariada foram realizadas para análises de pares, variando-se cada parâmetro incerto entre seus valores de limite superior e inferior. Os valores dos limites superior e inferior dos parâmetros foram obtidos de intervalos de confiança de 95% ou estimados com base em erros padrão e tamanho da amostra, se esses dados estivessem disponíveis. Na ausência desses dados, o erro padrão foi assumido como sendo 10% do valor médio.

5.12 Análise de sensibilidade probabilística

Levando-se em consideração as incertezas do modelo, foi realizada uma análise probabilística dos resultados para avaliar o impacto da variação simultânea de alguns parâmetros nos resultados. Para isso foi atribuída à distribuição de probabilidade gama para custos, log-normal para os parâmetros das funções de sobrevivência e beta para os demais parâmetros. A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 iterações.

Tabela 30. Estimativa do custo médio mensal, por paciente, com linhas posteriores de quimioterapia no SUS no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado, considerando-se os dados disponibilizados pelo DATASUS entre janeiro a dezembro de 2021*.

Custos relacionados à progressão	Mediana da SLP (meses)	Procedimento no SUS	Valor unitário do procedimento	Valor total aprovado em 2021*	Quantidade de procedimento aprovado	Estimativa de pacientes atendidos	Custo médio mensal, por paciente	Fonte da SLP
Custo pós-progressão (pós 1ª linha de tratamento)								
Quimioterapia	7	0304020214	R\$ 1.100,00	R\$ 47.289.000,00	42.990	6.141	R\$ 641,67	(70)

SLP: Sobrevida livre de progressão. * Como os dados estão disponíveis somente até novembro de 2021, para fins de cálculo anual, para os meses de dezembro, considerou-se a mesma quantidade de procedimentos aprovados no mês de novembro de 2021.

5.13 Resultados

A análise demonstrou que o tratamento com crizotinibe apresentou maior custo (R\$ 187.936,62) e maior efetividade (1,84 AVAQ) quando comparado à quimioterapia, conforme mostrado na Tabela 31. Esses dados indicam uma razão de custo-efetividade incremental por AVAQ (RCEI/AVAQ) de R\$ 83.573,70. É importante salientar que, como os pacientes que usam crizotinibe ficam mais tempo em tratamento do que a quimioterapia, dada a sua superioridade em termos de SLP, é esperado um custo incremental no modelo.

Tabela 31. Resultados da análise de custo-efetividade do tratamento, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ na perspectiva do Ministério da Saúde.

	Crizotinibe	Quimioterapia	Incremental
Custo total	R\$ 187.936,62	R\$ 33.955,71	R\$ 153.980,90
Custo de tratamento	R\$ 95.046,10	R\$ 4.876,65	R\$ 90.169,45
Custo no estado sem progressão - SLP	R\$ 7.131,49	R\$ 4.070,44	R\$ 3.061,05
Custo no estado de progressão	R\$ 84.678,08	R\$ 23.445,86	R\$ 61.232,22
Custo no estado morte	R\$ 835,10	R\$ 1.045,59	-R\$ 210,49
Custo do manejo dos eventos adversos	R\$ 245,84	R\$ 517,17	-R\$ 271,33
Anos de vidas ganhos (AVG)	5,47	1,79	3,67
RCEI (R\$ / AVG)			R\$ 41.912,93
Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ)	2,83	0,99	1,84
RCEI (R\$ / AVAQ)			R\$ 83.573,70

SLP: sobrevida livre de progressão; EAs: eventos adversos; RCEI: razão de custo-efetividade incremental

Apesar do Brasil não adotar, oficialmente, um limiar de custo-efetividade, mas reconhecer a sua importância conforme publicação recente do Ministério da Saúde, (71) cumpre notar que esses resultados indicam uma RCEI/AVAQ de apenas 2,4 vezes o PIB per capita brasileiro (considerando um PIB per capita de R\$ 35.172,00).

5.14 Análise de sensibilidade determinística

Os parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística, bem como seus respectivos intervalos de variação, estão apresentados na Tabela 32.

Tabela 32. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística no modelo de custo-efetividade do crizotinibe *versus* quimioterapia no tratamento, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+

Parâmetros	Base	Limite inferior	Limite superior
SG - parâmetro b (crizotinibe)	62,81	52,79	72,84
Taxa de desconto	0,05	0,00	0,10
Acompanhamento pós progressão	1603,86	1283,09	1924,63
Utility – Progressão	0,47	0,44	0,50
SG - parâmetro b (quimioterapia)	24,10	21,07	27,12
SLP - parâmetro b (crizotinibe)	10,74	9,72	11,75
SG - parâmetro a (crizotinibe)	1,10	0,98	1,22
SLP - parâmetro b (quimioterapia)	8,95	8,45	9,45
SG - parâmetro a (quimioterapia)	1,20	1,07	1,34
Horizonte de tempo (anos)	30,00	15,00	40,00
Utility – SLP	0,67	0,65	0,70
SLP - parâmetro a (quimioterapia)	1,57	1,46	1,68
Progressão (por evento)	5223,76	4179,01	6268,52
SLP - parâmetro a (crizotinibe)	1,55	1,42	1,68
Acompanhamento em SLP	487,11	389,69	584,53
Custo com EAs – quimioterapia	662,28	529,82	794,73
Idade média (anos)	53,00	19,00	78,00
Custo com EAs – crizotinibe	315,20	252,16	378,23
Morte (por evento)	1145,57	943,97	1415,95

SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global.

Os parâmetros de maior impacto nos resultados da avaliação econômica foram a taxa de desconto (que, pelas diretrizes do Ministério da Saúde não devem ser diferentes de 5% para custo e efetividade), os custos de acompanhamento da progressão e valores de *utility*; porém, sem alterações significativas nos resultados da análise, conforme mostrado na Figura 20.

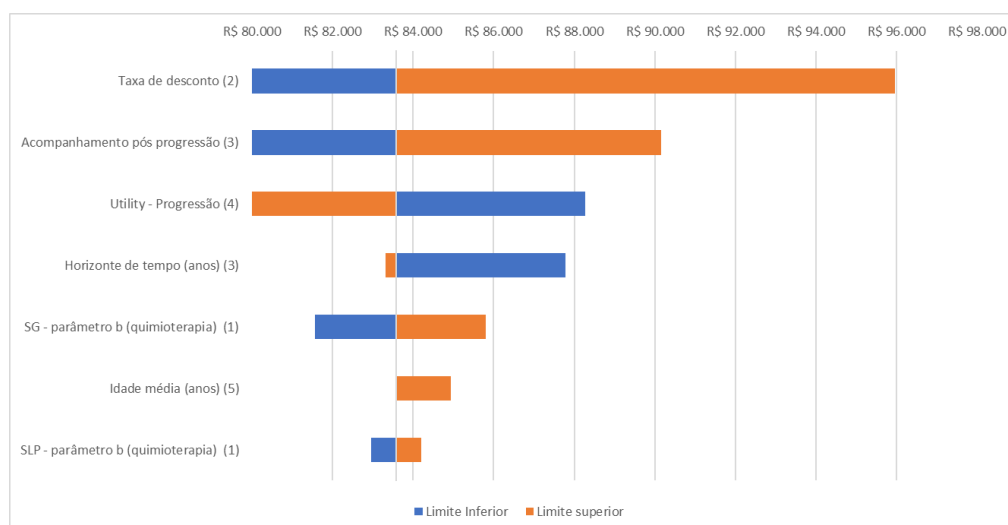


Figura 20. Resultados da análise de sensibilidade determinística para o desfecho anos de vida ajustado pela qualidade (AVAQ).

5.15 Análise de sensibilidade probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística estão apresentados no plano de custo-efetividade incremental da Figura 21. Os resultados da análise demonstraram que 100% das iterações permaneceram no quadrante I, onde há maior custo e maior benefício clínico. Os resultados mantiveram-se coerentes com aqueles encontrados no cenário base da análise. Pode-se perceber que 99,2% das iterações indicam uma RCEI/AVAQ igual ou inferior ao limiar de custo-efetividade de 3X o PIB per capita brasileiro.

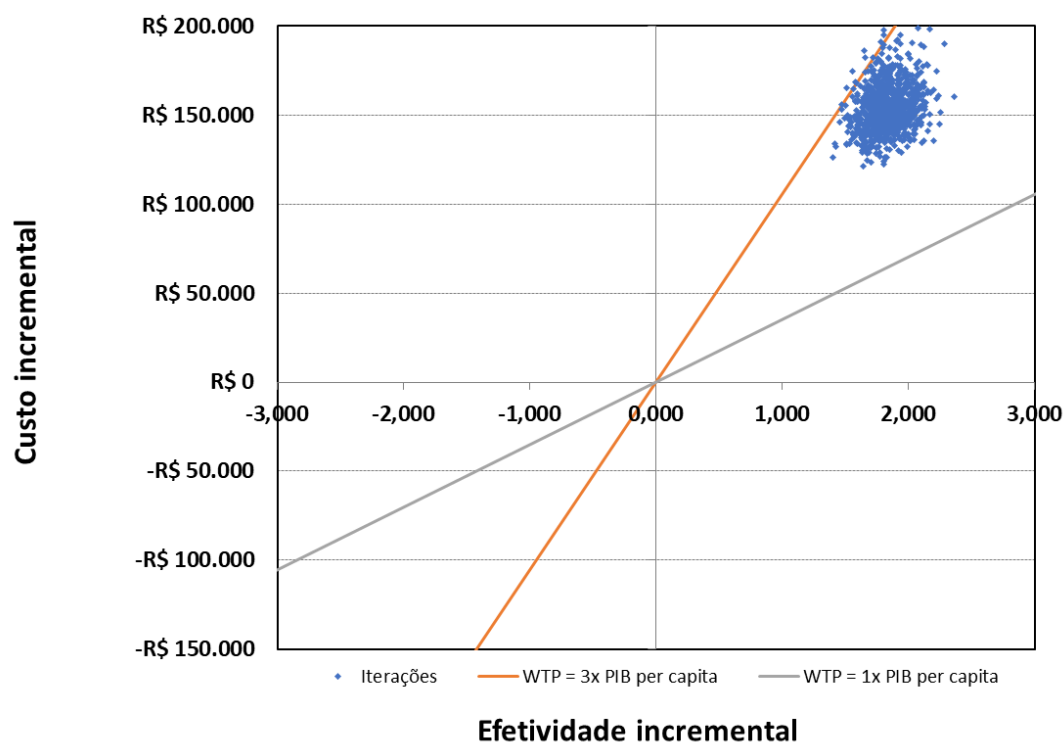


Figura 21. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade (desfecho: AVAQ).

5.16 Considerações sobre a avaliação econômica

A eficácia clínica e a segurança do crizotinibe no tratamento, em primeira linha, do CPNPC avançado ALK positivo foram analisadas por meio de uma revisão sistemática da literatura, apresentada e discutida na seção “Evidência científica”. Foram incluídos dois ensaios clínicos conduzidos por Solomon et al., 2014 (56) e Wu et al., 2018 (61) em quatro publicações diferentes, (57–60) além de uma revisão sistemática com metanálise devolvida sob as diretrizes da Colaboração Cochrane. (62) Importante destacar que o ensaio clínico conduzido por Wu et

al., 2018 (61) avaliou a eficácia e segurança do crizotinibe, exclusivamente, em pacientes asiáticos.

Quando os dados de efetividade e custos do crizotinibe e quimioterapia foram comparados por meio de uma avaliação de custo-efetividade, tendo AVG e AVAQ como desfechos, pôde-se perceber que o crizotinibe proporciona ganhos em efetividade com custos incrementais, sendo que a RCEI por AVAQ é de aproximadamente R\$ 83,5 mil. É importante salientar que, ao proporcionar ganhos clínicos, o paciente ficará mais tempo em tratamento com crizotinibe, o que explica os custos incrementais em relação à quimioterapia, além obviamente, da diferença do custo direto do tratamento desse câncer com as duas tecnologias.

Apesar dos resultados robustos encontrados neste modelo, é importante destacar que, como todos os modelos econômicos, há limitações. Nesse caso específico, os dados de utilidade são oriundos de literatura internacional, visto que não há dados nacionais validados (inclusive, esse foi um dos parâmetros que influenciaram os resultados, mas sem maiores alterações nos resultados do cenário de referência). Por outro lado, as curvas de sobrevivência foram obtidas de ensaio clínico randomizado que comparou, diretamente, a eficácia do crizotinibe com quimioterapia em pacientes com CPNPC ALK+. (56,59)

6 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

6.1 Contexto

As análises econômicas em saúde como, por exemplo, as análises de custo-efetividade, são ferramentas eficientes utilizadas por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados; porém, não são capazes de responder às questões específicas de financiamento para o objeto da análise. Por isso, foi realizada uma análise do impacto orçamentário da incorporação do crizotinibe no SUS para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+, em primeira linha, na perspectiva do Ministério da Saúde³.

6.2 População elegível

Para a determinação da população elegível, ou seja, pessoas diagnosticadas com CPNPC avançado ALK+ e candidatas ao tratamento com crizotinibe em primeira linha, empregou-se um método misto que utiliza a demanda aferida a partir do histórico de produção do procedimento compatível com a quimioterapia para o CPNPC no SUS e dados epidemiológicos sobre a incidência da translocação ALK nesta população. Assim, os critérios utilizados para a definição da população elegível estão descritos na sequência:

- a. **Quantidade de procedimentos aprovados para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado (CPNPC) em tratamento com quimioterapia, em primeira linha, no SUS:** Para a identificação dos pacientes com CPNPC avançado atendidos no SUS, considerou-se a quantidade aprovada, ano a ano, entre janeiro de 2013 a novembro de 2021, do procedimento 03.04.02.021-4 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado. Como os dados de 2021 estão disponíveis somente até novembro, adotou-se a premissa de que a quantidade de procedimentos aprovados para os meses de dezembro seriam iguais aos obtidos em novembro do

³ Considerando-se que a coordenação nacional da Política de Prevenção e Combate ao Câncer é de responsabilidade principal do Ministério da Saúde.

mesmo ano. Esses dados foram obtidos do TABNET e estão mostrados na Tabela abaixo. (72)

Tabela 33. Quantidade de procedimentos aprovados (03.04.02.021-4 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado) no SUS, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2021. (72)

Ano	Quantidade do procedimento 03.04.02.021-4 aprovado no SUS, por ano	Média do nº de procedimentos aprovados no SUS, por mês
2013	26.256	2.188
2014	28.856	2.405
2015	29.271	2.439
2016	30.185	2.515
2017	34.095	2.841
2018	36.122	3.010
2019	38.913	3.243
2020	40.550	3.379
2021*	42.990	3.583

* Considerando que a quantidade de procedimentos aprovados em dezembro será a mesma do mês de novembro de 2021 (último dado disponível no TABNET)

- b. **Estimativa do número de pacientes com CPNPC avançado tratados com quimioterapia no SUS, em primeira linha:** Considerando-se que a SLP dos pacientes tratados com quimioterapia é de 7 meses, conforme os resultados do ensaio clínico conduzido por Solomon et al., 2014, (56) o número total de pacientes individuais em tratamento, por ano, foi calculado pela razão entre o total de procedimentos no ano dividido por 7 (SLP da quimioterapia em 1ª linha). Dessa forma, o número de pacientes individuais está mostrado na Tabela abaixo:

Tabela 34. Número de pacientes individuais com câncer de pulmão não pequenas células avançado tratados com quimioterapia no SUS, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2021, calculados a partir da quantidade aprovada para o procedimento (03.04.02.021-4 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado).

Ano	Média da quantidade do procedimento 03.04.02.021-4 aprovado no SUS, por mês	Número de pacientes individuais com CPNPC no SUS, por ano
2013	2.188	3.751
2014	2.405	4.122
2015	2.439	4.182
2016	2.515	4.312
2017	2.841	4.871
2018	3.010	5.160
2019	3.243	5.559
2020	3.379	5.793
2021*	3.564	6.141

* Considerando que a quantidade de procedimentos aprovados em dezembro será a mesma do mês de novembro de 2021 (último dado disponível no TABNET). CPNPC: Câncer de pulmão não pequenas células

- c. **Estimativa do número de pacientes individuais com CPNPC tratados com quimioterapia no SUS, por ano, aprovados no período de 2022 a 2026:** A partir da definição do número de pacientes com CPNPC tratados com quimioterapia no SUS conforme dados da Tabela 34, estimou-se a população de pacientes individuais no período de 2022 a 2026. Para isso, foi realizada uma projeção linear, utilizando como variável independente, a população brasileira projetada para o período com idade maior ou igual a 18 anos, de acordo com dados da projeção populacional do IBGE.
- d. **Estimativa do número de pacientes com CPNPC avançado ALK+ no período de 2022 a 2026:** Sobre o número estimado de pacientes individuais com CPNPC avançado tratados com quimioterapia no SUS, aplicou-se o percentual de 3,2% para estimar o número de pacientes que apresentam a translocação ALK, considerando-se os dados do estudo conduzido por Lopes et al., 2012. (25)

Portanto, a estimativa do número de pacientes com CPNPC avançado ALK+ elegíveis ao tratamento com crizotinibe, em primeira linha, está mostrada na Tabela 35.

Tabela 35. Estimativa do número de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, elegível ao tratamento com crizotinibe no âmbito do SUS, no período de cinco anos.

	2022	2023	2024	2025	2026
Estimativa de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado	6.270	6.511	6.742	6.958	7.166
Percentual da translocação ALK (25)	3,2%	3,2%	3,2%	3,2%	3,2%
População elegível ao tratamento com crizotinibe, em primeira linha, no SUS	201	208	216	223	229

6.3 Tempo em tratamento

Para definição dos tempos de tratamento, foi considerado que os pacientes em uso de crizotinibe permanecem no modelo por 10,9 meses e os em uso de quimioterapia permanecem por 7,0 meses. Os dados utilizados para definição dos tempos de permanência nos tratamentos têm como referência o estudo clínico do crizotinibe publicado por Solomon et al., 2014, (56) cuja metodologia e resultados foram descritos na seção “Evidências científicas”.

6.4 Intervenção

Crizotinibe 250mg duas vezes ao dia, em ciclos de 30 dias.

6.5 Comparador

Quimioterapia, em primeira linha, recomendada nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do câncer de pulmão publicadas pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014, (6) e expressa no procedimento 03.04.02.021-4 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado.

6.6 Horizonte de tempo

O impacto orçamentário foi calculado no período de cinco anos.

6.7 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a Ministério da Saúde, visto ser o responsável pela coordenação nacional da Política de Prevenção e Combate ao Câncer no SUS.

6.8 Participação de mercado

6.8.1 Cenário referência

O cenário de referência considera a situação atual no âmbito do SUS, ou seja, cenário em que apenas a quimioterapia está disponível para tratamento, em primeira linha, dos pacientes com CPNPC avançado ALK+ (Tabela 36).

Tabela 36. Participação no mercado público dos tratamentos, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, sem a incorporação do crizotinibe. – Cenário referência

	2022	2023	2024	2025	2026
Quimioterapia	100%	100%	100%	100%	100%
Crizotinibe	0%	0%	0%	0%	0%

Para os cenários projetados, que consideram a inclusão do crizotinibe para o tratamento da população elegível, adotou-se uma participação de mercado crescente em quatro diferentes cenários, conforme mostrado a seguir.

6.8.2 Cenário projetado 1

Para o primeiro cenário projetado, adotou-se uma participação de mercado conservadora, onde o crizotinibe terá uma participação de 15% no primeiro ano, atingindo 60% no quinto ano (Tabela 37).

Tabela 37. Participação projetada dos tratamentos, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, no cenário com a incorporação do crizotinibe. – Cenário 1

	2022	2023	2024	2025	2026
Quimioterapia	85%	70%	55%	45%	40%
Crizotinibe	15%	30%	45%	55%	60%

6.8.3 Cenário projetado 2

Para o segundo cenário projetado, adotou-se uma participação de mercado de 30% para o crizotinibe no primeiro ano de incorporação, com um crescimento anual de 10%, atingindo 70% ao final de cinco anos, conforme apresentado na Tabela 38.

Tabela 38. Participação projetada dos tratamentos, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, no cenário com a incorporação do crizotinibe. – Cenário 2

	2022	2023	2024	2025	2026
Quimioterapia	70%	60%	50%	40%	30%
Crizotinibe	30%	40%	50%	60%	70%

6.8.4 Cenário projetado 3

Para o terceiro cenário projetado, adotou-se uma participação de mercado de 30% para o crizotinibe no primeiro ano de incorporação, com um crescimento anual de 15%, atingindo 85% ao final de cinco anos, conforme apresentado na Tabela 39.

Tabela 39. Participação projetada dos tratamentos, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, no cenário com a incorporação do crizotinibe. – Cenário 3

	2022	2023	2024	2025	2026
Quimioterapia	70%	55%	40%	30%	20%
Crizotinibe	30%	45%	60%	70%	85%

6.8.5 Cenário projetado 4

Para o quarto cenário projetado, adotou-se uma participação de mercado de 50% para o crizotinibe no primeiro ano de incorporação, com um crescimento anual de 10%, atingindo 90% ao final de cinco anos, conforme apresentado na Tabela 40.

Tabela 40. Participação projetada dos tratamentos, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, no cenário com a incorporação do crizotinibe. – Cenário 4

	2022	2023	2024	2025	2026
Quimioterapia	50%	40%	30%	20%	10%
Crizotinibe	50%	60%	70%	80%	90%

6.9 Fluxo de pacientes

Para a definição do fluxo de pacientes a ser tratado a cada ano, foram considerados:

- População elegível definida previamente (item 6.2 e Tabela 35);
- Tempo que cada paciente fica em tratamento com a intervenção e o comparador, conforme explicado no item 6.3 (tempo em tratamento); e
- Os diferentes cenários de participação de mercado (intervenção e comparador)

Assim, as Tabelas a seguir mostram o fluxo de pacientes com CPNPC avançado ALK+ a serem tratados em primeira linha, ano a ano, no horizonte de cinco anos.

6.9.1 Cenário referência

A Tabela 41 apresenta o fluxo de pacientes, considerando o cenário referência, ou seja, sem a incorporação do crizotinibe. Nesse cenário, todos os pacientes serão tratados com a quimioterapia ofertada no SUS.

Tabela 41. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com quimioterapia, em cinco anos, na perspectiva do SUS. Cenário referência (sem crizotinibe).

Ano de tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
1º ano de tratamento	201	-	-	-	-
2º ano de tratamento	-	208	-	-	-
3º ano de tratamento	-	-	216	-	-
4º ano de tratamento	-	-	-	223	-
5º ano de tratamento	-	-	-	-	229
Total	201	208	216	223	229

6.9.2 Cenário projetado 1

A Tabela 42 e a Tabela 43 apresentam o fluxo de pacientes em tratamento com quimioterapia e crizotinibe respectivamente, considerando as participações de mercado do cenário projetado 1, descrito na Tabela 37.

Tabela 42. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com **quimioterapia**, em cinco anos, na perspectiva do SUS. – Cenário projetado 1

Ano de tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
1º ano de tratamento	171	-	-	-	-
2º ano de tratamento	-	146	-	-	-
3º ano de tratamento	-	-	119	-	-
4º ano de tratamento	-	-	-	100	-
5º ano de tratamento	-	-	-	-	92
Total	171	146	119	100	91

Tabela 43. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com **crizotinibe**, em cinco anos, na perspectiva do SUS. – Cenário projetado 1

Ano de tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
1º ano de tratamento	30	-	-	-	-
2º ano de tratamento	-	63	-	-	-
3º ano de tratamento	-	-	97	-	-
4º ano de tratamento	-	-	-	122	-
5º ano de tratamento	-	-	-	-	138
Total	30	63	97	122	138

6.9.3 Cenário projetado 2

A Tabela 44 e a Tabela 45 apresentam o fluxo de pacientes em tratamento com quimioterapia e crizotinibe respectivamente, considerando as participações de mercado do cenário projetado 2, descrito na Tabela 38.

Tabela 44. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com **quimioterapia**, em cinco anos, na perspectiva do SUS. – Cenário projetado 2

Ano de tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
1º ano de tratamento	141	-	-	-	-
2º ano de tratamento	-	125	-	-	-
3º ano de tratamento	-	-	108	-	-
4º ano de tratamento	-	-	-	89	-
5º ano de tratamento	-	-	-	-	69
Total	141	125	108	89	69

Tabela 45. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com **crizotinibe**, em cinco anos, na perspectiva do SUS. – Cenário projetado 2

Ano de tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
1º ano de tratamento	60	-	-	-	-
2º ano de tratamento	-	83	-	-	-
3º ano de tratamento	-	-	108	-	-
4º ano de tratamento	-	-	-	134	-
5º ano de tratamento	-	-	-	-	161
Total	60	83	108	134	161

6.9.4 Cenário projetado 3

A Tabela 46 e Tabela 47 apresentam o fluxo de pacientes em tratamento com quimioterapia e crizotinibe respectivamente, considerando as participações de mercado do cenário projetado 3, descrito na Tabela 39.

Tabela 46. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com **quimioterapia**, em cinco anos, na perspectiva do SUS. – Cenário projetado 3

Ano de tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
1º ano de tratamento	141	-	-	-	-
2º ano de tratamento	-	115	-	-	-
3º ano de tratamento	-	-	86	-	-
4º ano de tratamento	-	-	-	67	-
5º ano de tratamento	-	-	-	-	34
Total	141	115	86	67	34

Tabela 47. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com **crizotinibe**, em cinco anos, na perspectiva do SUS. – Cenário projetado 3

Ano de tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
1º ano de tratamento	60	-	-	-	-
2º ano de tratamento	-	94	-	-	-
3º ano de tratamento	-	-	129	-	-
4º ano de tratamento	-	-	-	156	-
5º ano de tratamento	-	-	-	-	195
Total	60	94	129	156	195

6.9.5 Cenário projetado 4

A Tabela 48 e Tabela 49 apresentam o fluxo de pacientes em tratamento com quimioterapia e crizotinibe respectivamente, considerando as participações de mercado do cenário projetado 4, descrito na Tabela 40.

Tabela 48. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com **quimioterapia**, em cinco anos, na perspectiva do SUS. – Cenário projetado 4

Ano de tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
1º ano de tratamento	101	-	-	-	-
2º ano de tratamento	-	83	-	-	-
3º ano de tratamento	-	-	65	-	-
4º ano de tratamento	-	-	-	45	-
5º ano de tratamento	-	-	-	-	23
Total	101	83	65	45	23

Tabela 49. Fluxo de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ elegível ao tratamento em primeira linha com **crizotinibe**, em cinco anos, na perspectiva do SUS. – Cenário projetado 4

Ano de tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
1º ano de tratamento	100	-	-	-	-
2º ano de tratamento	-	125	-	-	-
3º ano de tratamento	-	-	151	-	-
4º ano de tratamento	-	-	-	178	-
5º ano de tratamento	-	-	-	-	206
Total	100	125	151	178	206

6.10 Custos de tratamento

Para o modelo de impacto orçamentário, foram empregados os mesmos preços unitários e custos de tratamento da quimioterapia e do crizotinibe apresentados e discutidos no capítulo “Avaliação econômica na perspectiva do SUS”.

É importante salientar que os custos dos eventos adversos não foram inseridos no modelo porque, segundo os dados do ensaio clínico conduzido por Solomon et al., 2014, (56) os eventos de graus 3 e 4 são semelhantes entre os pacientes tratados com crizotinibe e quimioterapia. Da mesma forma, como a imuno-histoquímica usada para a testagem da translocação no gene ALK+ está incorporada no SUS, ela não foi incluída no modelo.

Assim, a Tabela 50 resume os custos mensais de tratamento utilizados neste modelo.

Tabela 50. Custo de tratamento mensal por paciente com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, considerando o preço proposto para o crizotinibe e o valor do procedimento da quimioterapia no SUS.

Ano	Crizotinibe	Quimioterapia	Fonte
2022	R\$ 6.492,00	R\$ 1.100,00	Crizotinibe: Preço proposto pela empresa (ver capítulo “Avaliação econômica na perspectiva do SUS”)
2023	R\$ 6.492,00	R\$ 1.100,00	
2024	R\$ 6.492,00	R\$ 1.100,00	
2025	R\$ 6.492,00	R\$ 1.100,00	Quimioterapia: Valor do procedimento 03.04.02.021-4 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado
2026	R\$ 6.492,00	R\$ 1.100,00	

6.11 Resultados do impacto orçamentário

A partir da projeção da população elegível, participações de mercado do crizotinibe e tempo em tratamento, pôde-se calcular o impacto orçamentário incremental da incorporação do crizotinibe no tratamento, em primeira linha, do CPNPC avançado ALK+ na perspectiva do SUS e nos diferentes cenários (referência e projetado). Os resultados estão mostrados na Tabela 51, **Erro! Fonte de referência não encontrada.** Tabela 52, Tabela 53, Tabela 54 e Tabela 55.

No *cenário referência*, que considera a situação atual no SUS, sem a incorporação de crizotinibe, o impacto orçamentário é de aproximadamente R\$ 1,5 milhão no primeiro ano, totalizando, aproximadamente, R\$ 8,3 milhões em 5 anos Tabela 51.

O impacto orçamentário incremental com a incorporação do crizotinibe é influenciado pela sua participação de mercado. No *cenário projetado 1*, o impacto orçamentário é de R\$ 1,9 milhão no primeiro ano da incorporação, chegando a R\$ 8,7 milhões no quinto ano, com um acumulado de R\$ 28,4 milhões em cinco anos (Tabela 52).

No *cenário projetado 2*, o impacto orçamentário é de R\$ 3,8 milhões no primeiro ano da incorporação, chegando a R\$ 10,1 milhões no quinto ano, com um acumulado de R\$ 34,4 milhões em cinco anos (Tabela 53).

Já no *cenário projetado 3*, o impacto orçamentário é de R\$ 3,8 milhões no primeiro ano da incorporação, chegando a R\$ 12,3 milhões no quinto ano, com um acumulado de R\$ 40 milhões em cinco anos (Tabela 54).

Por último, no *cenário projetado 4*, o impacto orçamentário é de R\$ 6,6 milhões no primeiro ano da incorporação, chegando a R\$ 13 milhões no quinto ano, com um acumulado de R\$ 48 milhões em cinco anos (Tabela 55).

Tabela 51. Resultado da análise do impacto orçamentário da incorporação do crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, no cenário sem crizotinibe. Cenário referência

Tecnologia	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Quimioterapia	R\$ 1.544.973,49	R\$ 1.604.237,80	R\$ 1.661.164,91	R\$ 1.714.405,60	R\$ 1.765.789,95	R\$ 8.290.571,76
Crizotinibe	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Total	R\$ 1.544.973,49	R\$ 1.604.237,80	R\$ 1.661.164,91	R\$ 1.714.405,60	R\$ 1.765.789,95	R\$ 8.290.571,76

Tabela 52. Resultado da análise do impacto orçamentário da incorporação do crizotinibe no SUS para o tratamento, em primeira linha, do CPNPC avançado ALK+, no cenário com crizotinibe. **Cenário projetado 1**

Tecnologia	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Quimioterapia	R\$ 1.313.227,46	R\$ 1.122.966,46	R\$ 913.640,70	R\$ 771.482,52	R\$ 706.315,98	R\$ 4.827.633,13
Crizotinibe	R\$ 2.129.739,93	R\$ 4.422.871,12	R\$ 6.869.728,08	R\$ 8.665.438,64	R\$ 9.736.538,27	R\$ 31.824.316,04
Total	R\$ 3.442.967,39	R\$ 5.545.837,58	R\$ 7.783.368,78	R\$ 9.436.921,16	R\$ 10.442.854,25	R\$ 36.651.949,17
Incremental	R\$ 1.897.993,91	R\$ 3.941.599,78	R\$ 6.122.203,87	R\$ 7.722.515,55	R\$ 8.677.064,30	R\$ 28.361.377,41

Tabela 53. Resultado da análise do impacto orçamentário da incorporação do crizotinibe no SUS para o tratamento, em primeira linha, do CPNPC avançado ALK+, no cenário com crizotinibe. **Cenário projetado 2**

Tecnologia	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Quimioterapia	R\$ 1.085.700,00	R\$ 962.542,68	R\$ 830.582,46	R\$ 685.762,24	R\$ 529.736,99	R\$ 4.094.324,36
Crizotinibe	R\$ 4.259.479,86	R\$ 5.897.161,49	R\$ 7.633.031,20	R\$ 9.453.205,79	R\$ 11.359.294,65	R\$ 38.602.172,99
Total	R\$ 5.345.179,86	R\$ 6.859.704,17	R\$ 8.463.613,66	R\$ 10.138.968,03	R\$ 11.889.031,64	R\$ 42.696.497,35
Incremental	R\$ 3.800.206,38	R\$ 5.255.466,37	R\$ 6.802.448,75	R\$ 8.424.562,42	R\$ 10.123.241,69	R\$ 34.405.925,60

Tabela 54. Resultado da análise do impacto orçamentário da incorporação do crizotinibe no SUS para o tratamento, em primeira linha, do CPNPC avançado ALK+, no cenário com crizotinibe.
Cenário projetado 3

Tecnologia	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Quimioterapia	R\$ 1.085.700,00	R\$ 882.330,79	R\$ 664.465,97	R\$ 514.321,68	R\$ 264.868,49	R\$ 3.411.686,93
Crizotinibe	R\$ 4.259.479,86	R\$ 6.634.306,68	R\$ 9.159.637,44	R\$ 11.028.740,08	R\$ 13.793.429,22	R\$ 44.875.593,28
Total	R\$ 5.345.179,86	R\$ 7.516.637,47	R\$ 9.824.103,41	R\$ 11.543.061,76	R\$ 14.058.297,71	R\$ 48.287.280,21
Incremental	R\$ 3.800.206,38	R\$ 5.912.399,66	R\$ 8.162.938,49	R\$ 9.828.656,16	R\$ 12.292.507,76	R\$ 39.996.708,46

Tabela 55. Resultado da análise do impacto orçamentário da incorporação do crizotinibe no SUS para o tratamento, em primeira linha, do CPNPC avançado ALK+, no cenário com crizotinibe.
Cenário projetado 4

Tecnologia	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Quimioterapia	R\$ 1.085.700,00	R\$ 641.695,12	R\$ 498.349,47	R\$ 342.881,12	R\$ 176.579,00	R\$ 2.745.204,71
Crizotinibe	R\$ 7.099.133,10	R\$ 8.845.742,23	R\$ 10.686.243,68	R\$ 12.604.274,38	R\$ 14.604.807,41	R\$ 53.840.200,81
Total	R\$ 8.184.833,10	R\$ 9.487.437,35	R\$ 11.184.593,16	R\$ 12.947.155,50	R\$ 14.781.386,41	R\$ 56.585.405,52
Incremental	R\$ 6.639.859,62	R\$ 7.883.199,55	R\$ 9.523.428,24	R\$ 11.232.749,90	R\$ 13.015.596,45	R\$ 48.294.833,76

6.12 Considerações sobre o modelo de impacto orçamentário

A análise do impacto orçamentário avaliou a incorporação do crizotinibe no SUS, como forma de tratamento mais eficaz do que a quimioterapia ofertada atualmente para os pacientes com CPNPC avançado ALK+. (56) Ressalta-se que a translocação ALK é extremamente rara, com incidência estimada de apenas 3,2% dos pacientes acometidos com o CPNPC. (25)

Considerando-se a população elegível, o maior impacto orçamentário em um ano, é de, aproximadamente, R\$ 13 milhões, correspondente ao quinto ano da incorporação (2026) no maior cenário de participação de mercado do crizotinibe (cenário 4). Para o primeiro ano da incorporação, o impacto incremental estimado varia entre R\$ 1,9 a R\$ 6,6 milhões.

Como a população elegível foi estimada a partir da produção de procedimentos de quimioterapia no SUS, apesar do modelo contemplar o crescimento ao longo dos anos, esse método pode apresentar limitação, especialmente, porque pode subestimar o número de pacientes elegíveis. Apesar da limitação, esse modelo reflete a realidade atual do SUS em termos de população atendida. Além disso, é sabido que essa limitação pode ser minimizada porque a translocação ALK é extremamente baixa, apesar de clinicamente relevante.

Outro fato importante é que o crizotinibe está incorporado no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS desde 2018, (73) o que indica que, provavelmente, os quase 25% da população beneficiária de plano de saúde continuará sendo tratada no sistema de saúde suplementar, não buscando o sistema público para o tratamento com o crizotinibe, caso o mesmo seja incorporado no SUS. Sobre este aspecto, cumpre ressaltar que, como desde 2018 há acesso ao tratamento do CPNPC ALK+ na ANS, a incorporação do crizotinibe corrigirá a inequidade no tratamento de doentes com CP entre os dois subsistemas de saúde brasileiro (público e privado).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de pulmão (CP) tem relevância clínica e epidemiológica e, portanto, se torna importante, também, do ponto de vista da organização dos sistemas de saúde, especialmente, por ser um dos cânceres mais prevalentes, tanto em homens quanto em mulheres; e por apresentar a maior taxa de mortalidade entre todos os tipos de cânceres (exceto câncer de pele não melanoma). (1–3)

O câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) representa 85% dos casos de câncer de pulmão, sendo geralmente detectado em estágios mais avançados, visto que não são observados sintomas nos estágios iniciais. (2) Em casos mais avançados e em estágio de metástase a distância, a taxa de sobrevida em cinco anos é de apenas 5,4%. (11)

Alguns potenciais marcadores oncogênicos foram identificados no CPNPC, incluindo a translocação ALK+, que corresponde a aproximadamente a 3% do total de casos de CPNPC. (25) Especificamente para anormalidades genéticas em ALK, algumas opções terapêuticas específicas foram desenvolvidas, como é o caso do crizotinibe, que atua como um inibidor seletivo do receptor de tirosina quinase (RTK) ALK e suas variáveis oncogênicas. (19)

A DDT do Ministério da Saúde para o câncer de pulmão definida pela Portaria nº 957, de novembro de 2014 (6) contém orientações para o cuidado integral dos pacientes, como diagnóstico, monitoramento da assistência, tratamento e gestão dos serviços de saúde no SUS. Especificamente para o CPNPC, a citada DDT recomenda o tratamento (paliativo ou curativo) com radioterapia associada ou não à quimioterapia e cirurgia, mas não faz recomendações e/ou orientações sobre as condutas de tratamento para os casos de CPNPC ALK+. Segundo as informações disponibilizadas no portal da CONITEC, essa DDT está em processo de atualização; portanto, a empresa acredita que o pedido de incorporação do crizotinibe possa contribuir para ampliar os horizontes dos debates técnicos, científicos e de gestão neste tema.

Considerando-se as evidências sistematizadas neste documento, o tratamento, em primeira linha, do CPNPC avançado ALK+ com o crizotinibe foi avaliado por meio de uma revisão da literatura com a inclusão de sete publicações, sendo o ensaio clínico PRPOFILE 1014 e suas análises posteriores; (56–60) o estudo clínico PROFILE 1029; (61) e uma revisão sistemática com metanálise publicada pela Colaboração Cochrane. (62) Essas evidências mostraram ganho significativo em termos de SLP, taxa de resposta e qualidade de vida dos pacientes em relação à quimioterapia.

Esses ganhos clínicos significativos têm orientado recomendações positivas pelas principais agências internacionais de ATS, como NICE (Reino Unido), CADTH (Canadá) e TGA (Austrália). (64–66) Da mesma, os medicamentos da classe dos TKI para o tratamento do CPNPC avançado ALK+, como o crizotinibe, tem sido incluído nos principais *guidelines* médicos, como as diretrizes da SBOC, NCCN e ESMO. (6,33–35)

A partir da revisão sistemática da literatura, empregando-se métodos robustos de análise da qualidade dos estudos encontrados, as evidências clínicas do crizotinibe podem assim ser resumidas:

- a) Pacientes tratados com crizotinibe apresentaram mediana de SLP de 10,9 meses contra 7,0 meses daqueles tratados com quimioterapia (HR: 0,46; IC95%: 0,34 - 0,63), sendo que esses resultados foram mantidos para os pacientes com metástase cerebral (HR: 0,57 (IC95%: 0,35–0,93). (56)
- b) Da mesma forma, pacientes em uso do crizotinibe tiveram maiores taxas de resposta do que aqueles tratados com quimioterapia (74% [IC 95%: 67 a 81 *versus* 45% [IC 95%: 37 a 53]; $p < 0,001$). (56)
- c) No caso da SG, a análise ajustada para *crossover* mostrou ganho significativamente favorável ao uso de crizotinibe (HR = 0,346; IC95% de 0,081 a 0,718), com SG mediana de 59,8 meses (IC95%, 46,6 - não atingido) com crizotinibe e 19,2 meses (IC 95%, 13,6 - não atingido) com quimioterapia. (59)
- d) Os pacientes tratados com crizotinibe tiveram um atraso significativo na piora dos sintomas (avaliada pelo desfecho composto de tosse, dispneia e dor torácica) quando comparado aos pacientes tratados com quimioterapia (HR: 0,62 [IC 95%: 0,47 a 0,80]; p -valor=0,002). (56)
- e) Do ponto de vista da segurança, a taxa de descontinuação do tratamento foi de 12% com crizotinibe e 14% com quimioterapia. (56) Além disso, crizotinibe apresentou adequado padrão de segurança, sendo que os eventos adversos podem ser manejados pela redução de dose, quando necessário.
- f) Esses achados foram confirmados pela revisão sistemática da Cochrane na comparação direta entre crizotinibe e quimioterapia para os desfechos SLP (HR:0,45; IC95%: 0,34 a 0,59); SLP em pacientes com metástase no SNC (HR: 0,40; IC95%: 0,23 a 0,69); SG (HR: 0,76; IC95%: 0,55 a 1,05), taxa de resposta global (RR: 1,92; IC 95%: 1,53 a 2,40) e QVRS (HR:0,59; IC95%: 0,45 a 0,77). (62)

- g) Especificamente para EAs de grau 3/4, a comparação entre crizotinibe e quimioterapia, em primeira linha, mostrou HR de 0,95 (IC95%: 0,78 a 1,17) em favor dos pacientes tratados com crizotinibe. (62)

Ciente de que os aspectos econômicos são importantes para a tomada de decisão, a empresa propôs um preço para a incorporação do crizotinibe que corresponde a um desconto de 76% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) na alíquota de 18% (considerando o preço divulgado em janeiro de 2022 pela CMED). Com esse preço e todos os custos inseridos nos modelos, resumidamente, as evidências econômicas são as seguintes:

- a) A relação de custo-efetividade por AVAQ é de, aproximadamente, R\$ 83,5 mil, compatível com análises na área da oncologia, especialmente, no caso de uma mutação rara como ALK+. As análises de sensibilidade não mudaram esse cenário de referência.
- b) Ao incorporar o medicamento no âmbito da Política de Prevenção e Combate ao Câncer no SUS, estima-se um incremento máximo na ordem de R\$ 48 milhões em cinco anos no orçamento do Ministério da Saúde, ou seja, aproximadamente R\$ 9,5 milhões por ano.
- c) A título de comparação, em 2021, o Ministério da Saúde investiu quase R\$ 47 milhões para financiamento da quimioterapia para os pacientes com câncer de pulmão não pequenas células.

Em conclusão, as evidências indicam que o crizotinibe proporciona ganhos significativos em relação à quimioterapia no tratamento do CPNPC avançado ALK+, sendo que a sua incorporação no SUS, no âmbito da Política de Combate Prevenção do Câncer, poderá qualificar ainda mais essa política pública de saúde. A alocação de recursos adicionais na ordem de R\$ 9,5 milhões por ano parece compatível com a melhora do tratamento desses pacientes, com acesso apenas a radioterapia associada ou não a quimioterapia ou cirurgia.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). IARC World Cancer Report 2014. Stewart BW, Wild CP, editors. Geneva: WHO Press; 2014.
2. Brasil. Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Câncer de Pulmão: Sintomas. [Internet]. 2018 [cited 2021 Oct 31]. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao/sintomas>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
4. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019. 120 p. 2018.
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. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS nº 957, de 26 de setembro de 2014: aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer de pulmão. . Brasil: Secretaria de Atenção à Saúde; 2014. p. 1–28.
7. 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.
8. 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.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30.
10. Instituto Nacional de Câncer José Alencar da Silva. INCA. Tipos de câncer: câncer de pulmão. [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao>
11. National Cancer Institute. SEER 18 2011–2017: Large Cell Carcinoma of the Lung and Bronchus. SEER Explorer by Stage [Internet]. Available from: https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=613&data_type=4&graph_type=5&compareBy=sex&chk_sex_1=1&series=9&race=1&age_range=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=1
12. Sholl LM, Sun H, Butaney M, Zhang C, Lee C, Janne PA, et al. ROS1 immunohistochemistry for detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(9):1441-9. 3. Conklin CM, Craddock KJ, Have C, Laskin J, Couture C, Ionescu DN. Immunoh.
13. 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.
14. Du, X, Shao Y, Qin HF, Tai YH, Gao HJ. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer*, 2018. 9(4): 423-430.
15. Scagliotti G, Stahel RA, Rosell R, Thatcher N, Soria J-C. 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.
16. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):1105-11.

17. Rolfo C, Caglevic C, Santarpia M, Araujo A, Giovannetti E, Gallardo CD, et al. Immunotherapy in NSCLC: A promising and revolutionary weapon. *Adv Exp Med Biol*. 2017;995:97–125.
18. Blackhall F, Cappuzzo F. Crizotinib: from discovery to accelerated development to front-line treatment. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27:iii35–41.
19. Duchemann B, Friboulet L, Besse B. Therapeutic management of ALK+ nonsmall cell lung cancer patients. *Eur Respir J*. 2015;46(1):230–42.
20. Sahu A, Prabhash K, Noronha V, Joshi A, Desai S. Crizotinib: a comprehensive review. *South Asian J Cancer*. 2013;2(2):91–7.
21. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Xalkori® (crizotinibe) [Bula]. São Paulo; 2021. p. 29.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação do SUS – CONITEC. PCDT em elaboração. Disponível em: <http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>. Acesso em: 28 de janeiro de 2022.
23. Brasil. Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Atlas de Mortalidade do INCA - Pulmão e brônquios. [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 26]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>
24. 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.
25. Lopes LF, Bacchi CE. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement in non-small-cell lung cancer in a Brazilian population. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(7):845–7.
26. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma). Cancer in Brazil: the patient's journey in the healthcare system and its social and financial impacts. São Paulo: Interfarma; 2019. 88 p.
27. Costa G, Thuler LCS, Ferreira CG. Epidemiological changes in the histological subtypes of 35,018 non-small-cell lung cancer cases in Brazil. *Lung Cancer*. 2016;97:66–72.
28. National Institutes of Health (NIH). Non-small cell lung cancer treatment (PDQ)-health professional version: National Institutes of Health; National Cancer Institute, 2017.
29. 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;20(4):e300–e6.
30. 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 Health*. 2014;17(7):A650–A.
31. Krawczyk P, Duchnowska R, Nicoś M, Kowalski D, Wojas-Krawczyk K. Preventing central nervous system metastases in non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(11):1077–83.
32. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Procedimento: 02.03.02.004-9 - IMUNOHISTOQUIMICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS (POR MARCADOR). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). 2021.
33. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos - CPNPC: doença avançada. 2021. 1–19 p.
34. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung v.4.2021. 2021;
35. 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;29(Suppl 4):iv192–iv237.
36. 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.

37. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1023–8.
38. Ferreira C, Blunk V, Santana C, Squiassi H. Impacto socioeconômico do câncer de pulmão não-pequenas células no Brasil. *J Bras Econ da Saúde*. 2016;8(2):91–8.
39. Steffen LE, Cheavens JS, Vowles KE, Gabbard J. Hope-related Goal Cognitions and Daily Experiences of Fatigue, Pain, and Functional Concern among Lung Cancer Patients. *Physiol Behav*. 2020;176(1):100–106.
40. Cheng C shan, Chen L yu, Ning Z yu, Zhang C yue, Chen H, Chen Z, et al. Acupuncture for cancer-related fatigue in lung cancer patients: a randomized, double blind, placebo-controlled pilot trial. *Support Care Cancer. Supportive Care in Cancer*; 2017;25(12).
41. Borges EL, Franceschini J, Costa LHD, Fernandes ALG, Jamnik S, Santoro IL. Sobrecarga do cuidador familiar: A sobrecarga de cuidar de pacientes com câncer de pulmão, de acordo com o estágio do câncer e a qualidade de vida do paciente. *J Bras Pneumol*. 2017;43(1):18–23.
42. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: A population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. Elsevier Ltd; 2013;14(12):1165–74.
43. Wood R, Taylor-Stokes G. Cost burden associated with advanced non-small cell lung cancer in Europe and influence of disease stage. *BMC Cancer*. 2019 Dec 8;19(1):214.
44. Guérin A, Sasane M, Zhang J, Culver KW, Dea K, Nitulescu R, et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *J Med Econ*. 2015 Apr 3;18(4):312–22.
45. Lana AP, Perelman J, Gurgel Andrade EI, Acúrcio F, Guerra AA, Cherchiglia ML. Cost Analysis of Cancer in Brazil: A Population-Based Study of Patients Treated by Public Health System From 2001-2015. *Value Heal Reg Issues*. 2020 Dec;23:137–47.
46. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-Adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1749–68.
47. Cancela M de C, Almeida LM de. Impacto econômico da mortalidade prematura por câncer nos Brics. *Rede Câncer*. 2018;40:32–3.
48. 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.
49. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - pulmão não-pequenas células: doença avançada. 2021. p. 19.
50. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer - Version 5.2021. 2021. p. 1–257.
51. 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;29:iv192–237.
52. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resultado da Consulta de Produtos - crizotinibe. 2020.
53. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério

- da Saúde; 2021. 122 p.
54. RoB2 Development Group. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. *BMJ* (in Press. 2019;(July):1–24.
 55. Oxman AD. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun;328(7454):1490.
 56. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK -Positive Lung Cancer . *N Engl J Med*. 2014 Dec;371(23):2167–77.
 57. Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim D-W, et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced alk -positive non–small-cell lung cancer: results from PROFILE 1014. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2858–65.
 58. Nishio M, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Solomon BJ, Shaw AT, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat*. 2018;50(3):691–700.
 59. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in alk-mutation-positive non–small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2251–8.
 60. Wilner KD, Usari T, Polli A, Kim EE. Comparison of cardiovascular effects of crizotinib and chemotherapy in ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *Futur Oncol*. 2019;15(10):1097–103.
 61. Wu YL, Lu S, Lu Y, Zhou J, Shi Y kai, Sriuranpong V, et al. Results of PROFILE 1029, a Phase III Comparison of First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in East Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):1539–48.
 62. Cameron LB, Hitchen N, Chandran E, Morris T, Manser R, Solomon BJ, et al. Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;2022(1).
 63. 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.
 64. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – March 2017 PBAC Meeting - CRIZOTINIB, Capsule 200 mg, Capsule 250 mg, Xalkori®, Pfizer Australia Pty Ltd. 2017. p. 18.
 65. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA406]. 2016.
 66. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Xalkori Resubmission for First Line Advanced NSCLC - Details. 2015.
 67. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Teccnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde [Internet]. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2020 Oct 30]. p. 132. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
 68. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct;6.
 69. Ministério da Saúde (Brasil). DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 30]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela->

unificada/app/sec/inicio.jsp

70. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(3):719-29.
71. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Proposta para as incorporações de tecnologias no Sistema Único de Saúde. Brasília, 2021.
72. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS - DATASUS. Tabela de Procedimentos do SUS. Código de procedimento 0304020214 (quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br>.
73. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Resolução no 469, de 9 de julho de 2021. Rol de procedimentos e eventos em saúde e ANEXO II – diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar. 2021;18.
74. Zhang Z, Guo H, Lu Y, Hao W, Han L. Anaplastic lymphoma kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2019 Apr;11(4):1397–409.
75. Cirne F, Zhou S, Kappel C, El-Kadi A, Barron CC, Ellis PM, et al. ALK inhibitor-induced bradycardia: A systematic-review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2021 Nov;161:9–17.
76. Peng L, Lu D, Xia Y, Hong S, Selvaggi G, Stebbing J, et al. Efficacy and Safety of First-Line Treatment Strategies for Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021 Nov;11.
77. Fernandes RA, Takemoto MLS BJ et al. Tratamento sequencial do carcinoma de células renais metastático com terapias alvo: custos associados ao manejo dos eventos adversos, sob as perspectivas pública e privada, no Brasil. *Câncer Hoje*. 2011;9(28):18–26.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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

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

ANEXO 2. 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.

Tabela 56. Estudos excluídos da revisão da literatura e seus respectivos motivos

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Zhang <i>et al.</i>	2019	(74)	População não está de acordo com a PICO. Agrupa estudos com diferentes linhas de tratamento na análise.
2. Cirne <i>et al.</i>	2021	(75)	População não está de acordo com a PICO. Agrupa estudos com diferentes linhas de tratamento na análise.
3. Peng <i>et al.</i>	2021	(76)	Os artigos incluídos foram considerados elegíveis e descritos na íntegra.

ANEXO 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certeza da evidência							Sumário dos resultados – estudo PROFILE 1014 ¹	Certeza da evidência
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
SLP								
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR: 0,45 (IC 95%: 0,35 a 0,60); p-valor<0,001	⊕⊕⊕⊕ Alta
SG								
3	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	HR: 0,760 (IC 95%: 0,548 a 1,053); p-valor=0,0978	⊕⊕○○ Baixa
Desfechos reportados pelo paciente								
2	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Tempo mediano para deterioração dos sintomas foi significativamente menor no grupo crizotinibe frente a quimioterapia (HR: 0,62 [IC 95%: 0,47 a 0,80]; p-valor=0,002).	⊕⊕⊕○ Moderada
Resposta ao tratamento								
4	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Crizotinibe: 74% (IC 95%: 67 a 81); quimioterapia: 45% (IC 95%: 37 a 53); p-valor<0,001	⊕⊕⊕○ Moderada

Certeza da evidência							Sumário dos resultados – estudo PROFILE 1014 ¹	Certeza da evidência
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		

Tempo até progressão da doença metastática para o SNC

1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR: 0,60 (IC 95%: 0,34 a 1,05); p-valor<0,069	⊕⊕⊕○ Moderada
---	-------------------------------	-------	-----------	-----------	-----------	--------	---	------------------

Controle da doença metastática para o SNC

1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Em 24 semanas Crizotinibe: 56% (IC 95%: 40 a 72); quimioterapia: 25% (IC 95%: 11 a 52); p-valor<0,006	⊕⊕⊕○ Moderada
---	-------------------------------	-------	-----------	-----------	-----------	--------	--	------------------

Segurança

5	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	EAs de graus 3 ou 4 Crizotinibe: 11%; quimioterapia: 15%	⊕⊕⊕○ Moderada
---	-------------------------------	-------	-----------	-----------	-----------	--------	--	------------------

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso. a. IC contemplando o valor nulo. ^b Dado que não foi conduzida uma meta-análise, foram incluídos os resultados apenas do estudo pivotal PROFILE 1014. (56) Optou-se por essa abordagem uma vez que o estudo PROFILE 1029 (61) é específico para um pacientes asiáticos.

ANEXO 4 - CURVAS PARAMETRIZADAS

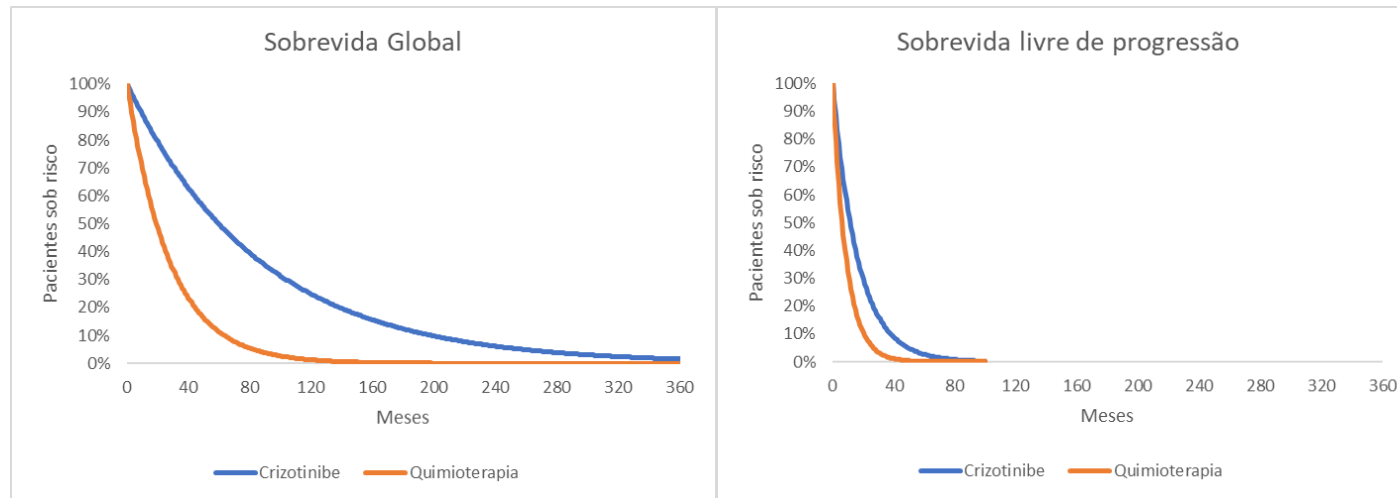


Figura 22. Parametrização das curvas de acordo com distribuição exponencial.

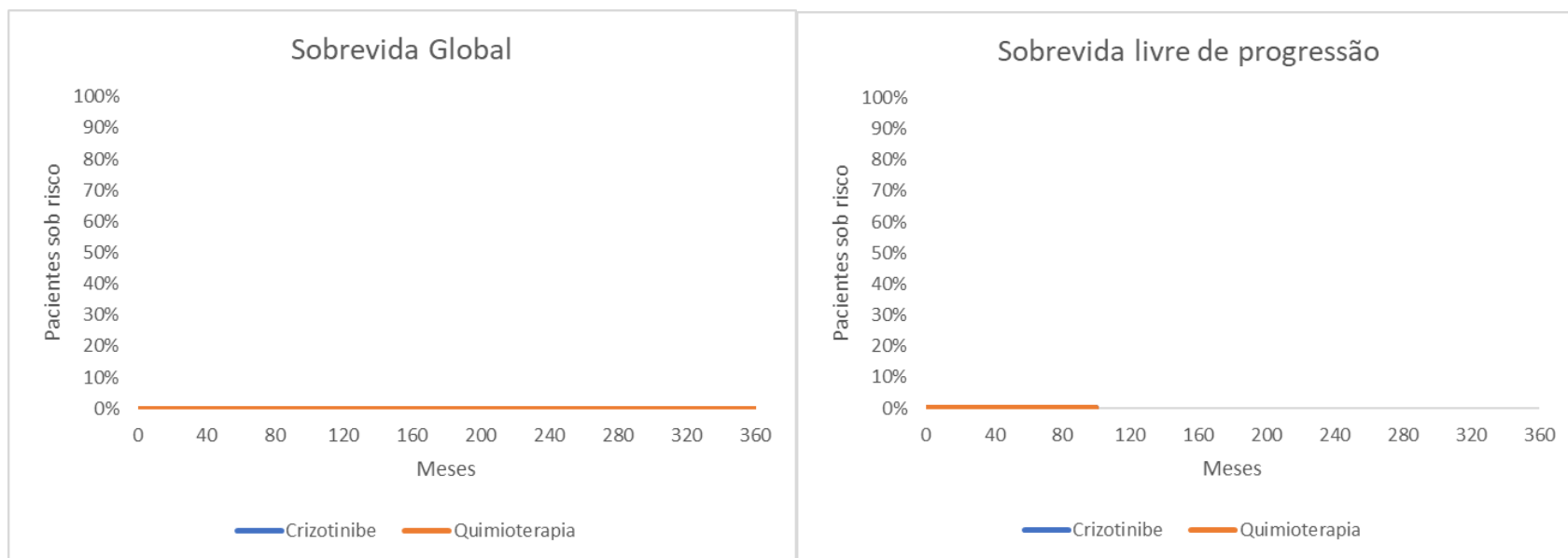


Figura 23. Parametrização das curvas de acordo com distribuição Gamma.

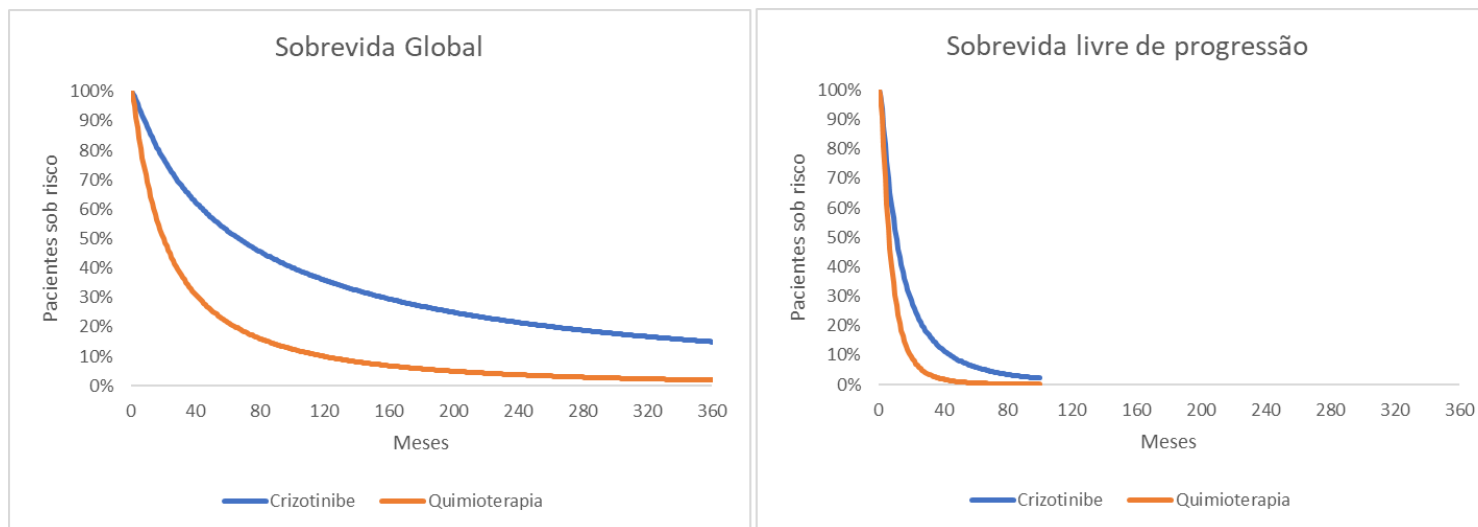


Figura 24. Parametrização das curvas de acordo com distribuição Log-normal.

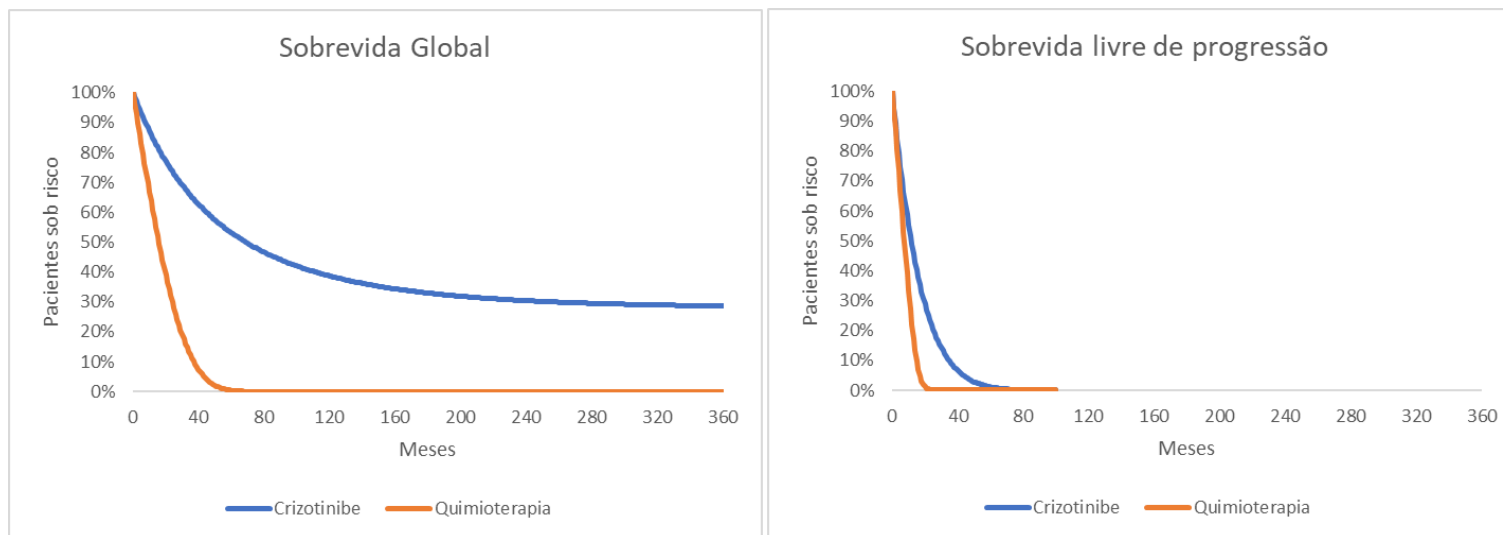


Figura 25. Parametrização das curvas de acordo com distribuição Gompertz.

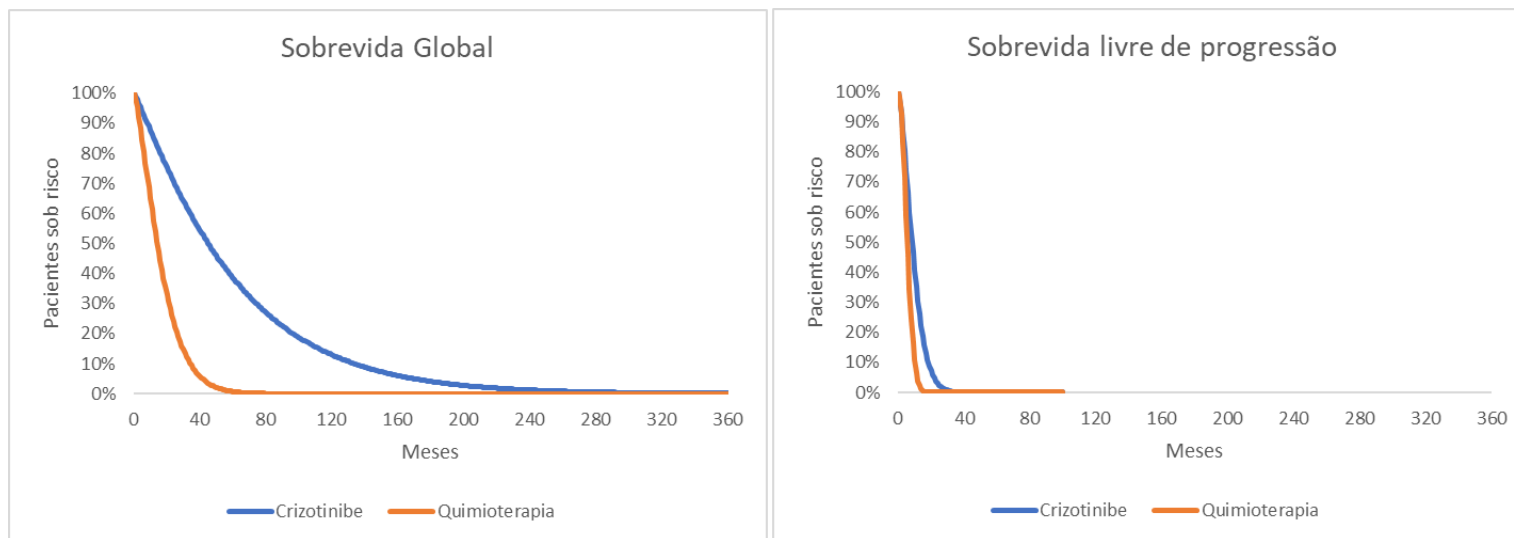


Figura 26. Parametrização das curvas de acordo com distribuição Log-logística.

ANEXO 5 - MICROCUSTEIO

- **DOENÇA LIVRE DE PROGRESSÃO (custo recorrente mensal)**

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com clínicogeral	100%	0,17	R\$ 10,00	R\$ 1,67	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Consulta com especialista	100%	0,25	R\$ 10,00	R\$ 2,50	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Fisioterapia respiratória	50%	4	R\$ 6,35	R\$ 12,70	SIGTAP 12/2021	03.02.04.001-3
Hemograma	100%	0,17	R\$ 4,11	R\$ 0,69	SIGTAP 12/2021	02.02.02.038-0
Glicose	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 12/2021	02.02.01.047-3
Ureia	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 12/2021	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 12/2021	02.02.01.031-7
Sódio	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 12/2021	02.02.01.063-5
Potassio	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 12/2021	02.02.01.060-0
Transaminase glutamico-piruvica (ALT)	100%	0,17	R\$ 2,01	R\$ 0,34	SIGTAP 12/2021	02.02.01.065-1
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	0,17	R\$ 2,01	R\$ 0,34	SIGTAP 12/2021	02.02.01.064-3
Fosfatase Alcalina	100%	0,17	R\$ 2,01	R\$ 0,34	SIGTAP 12/2021	02.02.01.042-2
Gama GT	100%	0,17	R\$ 3,51	R\$ 0,59	SIGTAP 12/2021	02.02.01.046-5
Bilirrubinas	100%	0,17	R\$ 2,01	R\$ 0,34	SIGTAP 12/2021	02.02.01.020-1
Tempo de protrombina	100%	0,17	R\$ 2,73	R\$ 0,46	SIGTAP 12/2021	02.02.02.014-2
Radiografia de tórax (PA e perfil)	100%	0,17	R\$ 9,50	R\$ 1,58	SIGTAP 12/2021	02.04.03.015-3
Tomografia computadorizada de tórax	100%	0,17	R\$ 136,41	R\$ 22,74	SIGTAP 12/2021	02.06.02.003-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	0,17	R\$ 138,63	R\$ 23,11	SIGTAP 12/2021	02.06.03.001-0
Tomografia computadorizada de crânio	100%	0,17	R\$ 97,44	R\$ 16,24	SIGTAP 12/2021	02.06.01.007-9
RNM de tórax	100%	0,17	R\$ 268,75	R\$ 44,79	SIGTAP 12/2021	02.07.02.003-5
USG de tórax	100%	0,17	R\$ 24,20	R\$ 4,03	SIGTAP 12/2021	02.05.02.013-5
Cintilografia óssea	100%	0,08	R\$ 457,55	R\$ 38,13	SIGTAP 12/2021	02.08.05.004-3

PET-TC	100%	0,08	R\$ 2.107,22	R\$ 175,60	SIGTAP 12/2021	02.06.01.009-5
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalizações imprevistas	5%	1	R\$ 2.775,82	R\$ 138,79	Tabnet, 2021	03.03.14.013-5
Visitas à emergência	5%	1	R\$ 12,47	R\$ 0,62	SIGTAP 12/2021	03.01.06.002-9
CUSTO TOTAL				R\$ 487,11		

Ia. PROGRESSÃO SNC (custo do evento)

Metástase cerebral	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com oncologista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Consulta com cirurgião	5%	4	R\$ 10,00	R\$ 2,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
PET-TC	100%	1	R\$ 2.107,22	R\$ 2.107,22	SIGTAP 12/2021	02.06.01.009-5
Radiografia simples de tórax	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP 12/2021	02.04.03.015-3
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 136,41	R\$ 136,41	SIGTAP 12/2021	02.06.02.003-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 12/2021	02.06.03.001-0
Tomografia computadorizada de crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	SIGTAP 12/2021	02.06.01.007-9
Ressonância de crânio	100%	1	R\$ 268,75	R\$ 268,75	SIGTAP 12/2021	02.07.01.006-4
Radioterapia paliativa (por campo)	68%	1	R\$ 30,00	R\$ 10,20	SIGTAP 12/2021	03.04.01.028-6
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Cirurgia	5%	1	R\$ 1.889,12	R\$ 94,46	Tabnet, 2021	04.12.05.014-5
Radiocirurgia estereotáxica	19%	1	R\$ 5.000,00	R\$ 950,00	SIGTAP 12/2021	03.04.01.021-9
Hospitalizações imprevistas	10%	5	R\$ 2.775,82	R\$ 1.387,91	Tabnet, 2021	03.03.14.013-5
Visitas à emergência	10%	1	R\$ 12,47	R\$ 1,25	SIGTAP 12/2021	03.01.06.002-9
TOTAL				R\$ 5.223,76		

Ib. PROGRESSÃO SNC (custo anual)

Metástase cerebral	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
---------------------------	--------------	-------------------	-----------------------	--------------------	--------------	---------------

Consulta com clínico geral	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Fisioterapia respiratória	100%	120	R\$ 6,35	R\$ 762,00	SIGTAP 12/2021	03.02.04.001-3
Hemograma	100%	6	R\$ 4,11	R\$ 24,66	SIGTAP 12/2021	02.02.02.038-0
Glicose	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 12/2021	02.02.01.047-3
Ureia	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 12/2021	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 12/2021	02.02.01.031-7
Sódio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 12/2021	02.02.01.063-5
Potássio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 12/2021	02.02.01.060-0
Transaminase glutâmico-pirúvica (ALT)	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 12/2021	02.02.01.065-1
Glutâmico-oxalacética (AST)	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 12/2021	02.02.01.064-3
Fosfatase Alcalina	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 12/2021	02.02.01.042-2
Gama GT	100%	6	R\$ 3,51	R\$ 21,06	SIGTAP 12/2021	02.02.01.046-5
Bilirrubinas	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 12/2021	02.02.01.020-1
Tempo de protrombina	100%	6	R\$ 2,73	R\$ 16,38	SIGTAP 12/2021	02.02.02.014-2
Radiografia simples de tórax	100%	2	R\$ 9,50	R\$ 19,00	SIGTAP 12/2021	02.04.03.015-3
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 136,41	R\$ 136,41	SIGTAP 12/2021	02.06.02.003-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 12/2021	02.06.03.001-0
Tomografia computadorizada de crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	SIGTAP 12/2021	02.06.01.007-9
Ressonância de crânio	100%	2	R\$ 268,75	R\$ 537,50	SIGTAP 12/2021	02.07.01.006-4
Transfusão sanguínea	50%	4	R\$ 564,45	R\$ 1.128,90	Calculado	-
Oxigenoterapia mensal	50%	12	R\$ 485,25	R\$ 2.911,50	Watanabe, 2015	-
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalizações imprevistas	10%	20	R\$ 2.775,82	R\$ 5.551,64	Tabnet, 2021	03.03.14.013-5
Visitas à emergência	10%	6	R\$ 12,47	R\$ 7,48	SIGTAP 12/2021	03.01.06.002-9
TOTAL				R\$ 11.546,34		

Custo da transfusão de concentrado de hemácia

% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
-------	------------	----------------	-------------	-------	--------

Triagem clínica de doador de sangue	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 12/2021	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	100%	3	R\$ 22,00	R\$ 66,00	SIGTAP 12/2021	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	100%	3	R\$ 10,15	R\$ 30,45	SIGTAP 12/2021	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	100%	3	R\$ 75,00	R\$ 225,00	SIGTAP 12/2021	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em doador de sangue	100%	3	R\$ 15,00	R\$ 45,00	SIGTAP 12/2021	02.12.01.001-8
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	3	R\$ 13,61	R\$ 40,83	SIGTAP 12/2021	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 12/2021	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 12/2021	02.12.02.005-6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 12/2021	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 12/2021	02.12.01.003-4
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 8,09	R\$ 8,09	SIGTAP 12/2021	03.06.02.006-8
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 12/2021	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de hemácias	100%	1	R\$ 45,00	R\$ 45,00	SIGTAP 12/2021	02.12.02.001-3
CUSTO TOTAL				R\$ 564,45		

Custo do tratamento medicamentoso pós-progressão

	QTD APROVADA	VALOR	SLP MEDIANA	PACIENTES	CUSTO ANUAL/PACIENTE	CUSTO MENSAL/PACIENTE
QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO	42.772	R\$ 47.049.200,00	7,0	6.110	R\$ 7.700,00	R\$ 641,67

Dispneia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	20%	1	R\$ 2.775,82	R\$ 555,16	Tabnet, 2021	03.03.14.013-5
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 12/2021	02.02.02.038-0

Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 12/2021	02.02.01.047-3
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 12/2021	02.02.02.015-0
Proteína Creativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP 12/2021	02.02.03.020-2
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 12/2021	02.11.01.003-6
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP 12/2021	02.04.03.015-3
TC tórax	30%	1	R\$ 136,41	R\$ 40,92	SIGTAP 12/2021	02.06.02.003-1
Presnisona 60mg/dia	50%	14	R\$ 1,13	R\$ 7,90	BPS, 12/2021	-
CUSTO TOTAL				R\$ 650,16		

Neutropenia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 12/2021	02.02.02.038-0
Tempo de protrombina ativada (TAP)	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 12/2021	02.02.02.014-2
Tempo de tromboplastina parcial (PTT)	100%	2	R\$ 5,77	R\$ 11,54	SIGTAP 12/2021	02.02.02.013-4
Plaquetas	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 12/2021	02.02.02.002-9
VHS	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 12/2021	02.02.02.015-0
Proteína Creativa	100%	2	R\$ 2,83	R\$ 5,66	SIGTAP 12/2021	02.02.03.020-2
Hemocultura	100%	2	R\$ 11,49	R\$ 22,98	SIGTAP 12/2021	02.02.08.015-3
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 9,50	R\$ 19,00	SIGTAP 12/2021	02.04.03.015-3
TC de tórax	50%	1	R\$ 136,41	R\$ 68,21	SIGTAP 12/2021	02.06.02.003-1
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 12/2021	02.11.02.003-6
EAS	100%	2	R\$ 3,70	R\$ 7,40	SIGTAP 12/2021	02.02.05.001-7
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 39,94	R\$ 19,97	SIGTAP 12/2021	02.05.01.003-2
Cultura de urina	100%	1	R\$ 5,62	R\$ 5,62	SIGTAP 12/2021	02.02.08.008-0
Ciprofloxacina 500mg	100%	14	R\$ 0,21	R\$ 2,97	BPS, 12/2021	BR0267632
Aciclovir 400mg	100%	30	R\$ 1,08	R\$ 32,35	BPS, 12/2021	BR0268372
Nistatina suspensão oral 6ml 4x/dia 14 dias	100%	1	R\$ 3,28	R\$ 3,28	BPS, 12/2021	BR0267378

Filgrastim 300mcg/ml, 1 ml	100%	7	R\$ 177,55	R\$ 1.242,85	BPS, 12/2021	BR0300412
CUSTO TOTAL				R\$ 1.501,57		

Leucopenia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 12/2021	02.02.02.038-0
Tempo de protrombina ativada (TAP)	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 12/2021	02.02.02.014-2
Tempo de tromboplastina parcial (PTT)	100%	2	R\$ 5,77	R\$ 11,54	SIGTAP 12/2021	02.02.02.013-4
Plaquetas	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 12/2021	02.02.02.002-9
VHS	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 12/2021	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 2,83	R\$ 5,66	SIGTAP 12/2021	02.02.03.020-2
Hemocultura	100%	2	R\$ 11,49	R\$ 22,98	SIGTAP 12/2021	02.02.08.015-3
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 9,50	R\$ 19,00	SIGTAP 12/2021	02.04.03.015-3
TC de tórax	50%	1	R\$ 136,41	R\$ 68,21	SIGTAP 12/2021	02.06.02.003-1
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 12/2021	02.11.02.003-6
EAS	100%	2	R\$ 3,70	R\$ 7,40	SIGTAP 12/2021	02.02.05.001-7
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 39,94	R\$ 19,97	SIGTAP 12/2021	02.05.01.003-2
Cultura de urina	100%	1	R\$ 5,62	R\$ 5,62	SIGTAP 12/2021	02.02.08.008-0
Ciprofloxacina 500mg	100%	14	R\$ 0,21	R\$ 2,97	BPS, 12/2021	BR0267632
Aciclovir 400mg	100%	30	R\$ 1,08	R\$ 32,35	BPS, 12/2021	BR0268372
Nistatina suspensão oral 6ml 4x/dia 14 dias	100%	1	R\$ 3,28	R\$ 3,28	BPS, 12/2021	BR0267378
CUSTO TOTAL				R\$ 258,72		

Anemia

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 12/2021	02.02.02.038-0
Concentrados de hemácias	100%	3	R\$ 564,45	R\$ 1.693,35	Calculado	-

CUSTO TOTAL				R\$ 1.735,68		
--------------------	--	--	--	---------------------	--	--

Custo da transfusão de concentrado de hemácia

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 12/2021	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	100%	3	R\$ 22,00	R\$ 66,00	SIGTAP 12/2021	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	100%	3	R\$ 10,15	R\$ 30,45	SIGTAP 12/2021	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	100%	3	R\$ 75,00	R\$ 225,00	SIGTAP 12/2021	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em doador de sangue	100%	3	R\$ 15,00	R\$ 45,00	SIGTAP 12/2021	02.12.01.001-8
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	3	R\$ 13,61	R\$ 40,83	SIGTAP 12/2021	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 12/2021	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 12/2021	02.12.02.005-6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 12/2021	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 12/2021	02.12.01.003-4
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 8,09	R\$ 8,09	SIGTAP 12/2021	03.06.02.006-8
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 12/2021	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de hemácias	100%	1	R\$ 45,00	R\$ 45,00	SIGTAP 12/2021	02.12.02.001-3
CUSTO TOTAL				R\$ 564,45		

Alterações laboratoriais hepáticas (AST/ALT)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 12/2021	02.02.02.038-0
AST	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 12/2021	02.02.01.064-3
ALT	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 12/2021	02.02.01.065-1
Bilirrubinas	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 12/2021	02.02.01.020-1
Gama GT	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 12/2021	02.02.01.046-5
Fosfatase alcalina	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 12/2021	02.02.01.042-2

LDH	100%	2	R\$ 3,68	R\$ 7,36	SIGTAP 12/2021	02.02.01.036-8
USG fígado	50%	1	R\$ 24,20	R\$ 12,10	SIGTAP 12/2021	02.05.02.003-8
CUSTO TOTAL				R\$ 70,78		

Trombocitopenia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 12/2021	02.02.02.038-0
Plaquetas	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 12/2021	02.02.02.002-9
Concentrados de plaquetas	100%	3	R\$ 277,93	R\$ 833,79	SIGTAP 12/2021	03.06.02.007-6
CUSTO TOTAL				R\$ 877,47		

Custo da transfusão de plaquetas por aférese

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 12/2021	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	100%	1	R\$ 22,00	R\$ 22,00	SIGTAP 12/2021	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	100%	1	R\$ 10,15	R\$ 10,15	SIGTAP 12/2021	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	100%	1	R\$ 75,00	R\$ 75,00	SIGTAP 12/2021	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em doador de sangue	100%	1	R\$ 15,00	R\$ 15,00	SIGTAP 12/2021	02.12.01.001-8
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	1	R\$ 13,61	R\$ 13,61	SIGTAP 12/2021	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotados	100%	1	R\$ 5,00	R\$ 5,00	SIGTAP 12/2021	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	100%	1	R\$ 5,00	R\$ 5,00	SIGTAP 12/2021	02.12.02.005-6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 12/2021	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 12/2021	02.12.01.003-4
Concentrados de plaquetas por aférese	100%	1	R\$ 8,09	R\$ 8,09	SIGTAP 12/2021	03.06.02.009-2
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 12/2021	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de plaquetas	100%	1	R\$ 70,00	R\$ 70,00	SIGTAP 12/2021	02.12.02.002-1
TOTAL				R\$ 277,93		

Constipação

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Remoção de Fecaloma	10%	1	R\$ 427,17	R\$ 42,72	SIGTAP 12/2021	04.07.02.038-1
TC abdome	40%	1	R\$ 138,63	R\$ 55,45	SIGTAP 12/2021	02.06.03.001-0
Colonoscopia	20%	1	R\$ 112,66	R\$ 22,53	SIGTAP 12/2021	02.09.01.002-9
CUSTO TOTAL				R\$ 140,70		

Demais Eventos adversos	Custo	Referência
Diarreia	R\$ 755,20	Fernandes et al., 2011(77)
Vômito	R\$ 713,61	Fernandes et al., 2011(77)
Fadiga	R\$ 66,94	Fernandes et al., 2011(77)
Náusea	R\$ 713,61	Fernandes et al., 2011(77)
Anorexia	R\$ 237,22	Fernandes et al., 2011(77)