

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Agosto / 2022

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

Brasília - DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação

de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

Quadro - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante...	18
Tabela 2. Classificação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE pelos pareceristas.	28
Tabela 3. Dados de utilidade observados no estudo conduzido por Nafees et al., 2008 (68) e empregados neste modelo de sobrevida particionado.	32
Tabela 4. 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*.	34
Tabela 5. 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.	34
Tabela 6. Resultados da avaliação econômica conduzida pelos pareceristas.	34
Tabela 7. 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+.	35
Tabela 8. Resultados da análise de sensibilidade determinística.	36
Tabela 9. Cálculo da população elegível ao tratamento com crizotinibe entre os anos de 2022 a 2026 realizado pelo demandante.	37
Tabela 10. Novo cálculo do número de casos de câncer de pulmão não pequenas células ALK+ esperado para os anos de 2023 a 2027.	38
Tabela 11. Estimativa da difusão do uso do crizotinibe em cinco anos.	39
Tabela 12. Estimativa dos custos mensal e total do tratamento por paciente com crizotinibe ou quimioterapia convencional.	40
Tabela 13. Impacto orçamentário total calculado pelo demandante.	40
Tabela 14. Impacto incremental total calculado pelo demandante.	40
Tabela 15. Impacto orçamentário total conduzido pelos pareceristas.	41
Tabela 16. Impacto incremental total conduzido pelos pareceristas.	41
Tabela 17. 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)	42

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	15
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	17
Quadro 3. Avaliação dos pareceristas sobre os estudos apresentados pelo demandante.	20
Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência – GRADE pelos pareceristas.	28

Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	30
Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento em primeira linha do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK positivo.	43

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê do Xalkori® (crizotinibe).....	19
Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pelo demandante.....	26
Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos após a avaliação dos pareceristas.	27
Figura 4. 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+.....	31
Figura 5. Curva de sobrevida global do crizotinibe comparado a quimioterapia.	32
Figura 6. Curva de sobrevida livre de progressão do crizotinibe comparado a quimioterapia.	33
Figura 7. Resultados da análise de sensibilidade determinística para o desfecho anos de vida ajustado pela qualidade..	35
Figura 8. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade (desfecho: AVAQ).....	36



1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO.....	11
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	11
4.2 Diagnóstico e estadiamento	13
4.3 Tratamento recomendado.....	14
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
5.1 Preço proposto para incorporação	17
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	18
6.2 Evidência Clínica.....	21
6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	22
6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	24
6.3 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante.....	25
6.4 Certeza geral das evidências (GRADE)	28
6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	29
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	30
7.1 Avaliação econômica	30
7.2 Impacto orçamentário	37
7.2.1 População elegível	37
7.2.2 <i>Market share</i>	38
7.2.3 Custos.....	39
7.2.4 Resultados.....	40
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	42
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	42
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	46
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	47



13.	REFERÊNCIAS.....	43
14.	ANEXOS	48

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 24/02/2022 pela Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de Crizotinibe (Xalkori®) para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Crizotinibe (Xalkori®)

Indicação: Tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+).

Demandante: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda (uma empresa do grupo Pfizer)

Introdução: O câncer de pulmão (CP) 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). De acordo com a literatura, 85% dos casos são do tipo câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) e, desses, aproximadamente, 3% apresentam a translocação ALK+, esta entidade clínica é responsiva ao tratamento direcionado ao evento molecular indutor deste câncer. Nos casos de pacientes com CPNPC, a Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) publicada em 2014 pelo MS, recomenda o tratamento com radioterapia associada ou não com quimioterapia ou cirurgia. O crizotinibe, um antineoplásico da classe dos inibidores de tirosina quinase, está indicado para o tratamento do CPNPC avançado ALK+. Considerando o exposto, o presente relatório tem por objetivo avaliar o pedido de incorporação de crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, do CPNPC avançado ALK+ de pacientes adultos, no SUS.

Pergunta: Crizotinibe é eficaz, seguro, custo-efetivo e economicamente viável no tratamento, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células, avançado ALK+ na perspectiva do SUS?

Evidências clínicas: O demandante apresentou resultados de sete estudos, entretanto, os pareceristas julgaram adequado considerar apenas 5 ECR. Os resultados para mediana de SLP entre os pacientes que receberam crizotinibe foram de 10,9 meses (IC 95%: 8,3 a 13,9) e 7,0 meses (IC 95%: 6,8 a 8,2) para os que receberam quimioterapia, com uma estimativa menor risco de progressão da doença e morte para o crizotinibe (HR: 0,45; IC 95%: 0,35 a 0,60; $P < 0,001$). Os resultados apresentados por outro estudo foram de 11,1 meses (IC 95%: 8,3 a 12,6) para o grupo crizotinibe, enquanto no grupo quimioterapia a SLP mediana foi de 6,8 meses (IC 95%: 5,7 a 7,0), com 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 $< 0,001$). Para a SG não foi verificada diferença significativa entre os pacientes tratados com crizotinibe e os que receberam quimioterapia (HR: 0,82; IC 95%: 0,54 a 1,26; $P = 0,36$) na análise do ECR pivotal. Na análise com maior tempo de seguimento, a SG média para quimioterapia foi de 47,5 meses e não foi alcançada para crizotinibe, com um HR de 0,760 (IC 95%: 0,548 a 1,053; $P = 0,0978$). Após ajuste, a SG foi significativamente favorável ao uso de crizotinibe (HR: 0,346; IC95% de 0,081 a 0,718), com mediana de 59,8 meses (IC95%, 46,6 a não alcançado) para crizotinibe e 19,2 meses (IC 95%, 13,6 a não alcançado) para quimioterapia. Em outro estudo também não foi verificada diferença significativa, a mediana de SG foi de 28,5 meses (IC 95%: 26,4 a não alcançado) no grupo crizotinibe de 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). Com relação aos eventos adversos (EA) graus 3 a 4 houve elevação da enzima alaninaminotransferase em 14% dos pacientes tratados com crizotinibe e em 2% dos pacientes tratados com quimioterapia. Na análise final do estudo pivotal, os EA de graus 3 ou 4 mais comuns no grupo crizotinibe foram neutropenia, elevação das transaminases e embolia pulmonar; enquanto no grupo quimioterapia foram neutropenia, anemia, embolia pulmonar e trombocitopenia. Os EAs associados à insuficiência cardíaca ocorreram em 2,3% dos pacientes tratados com crizotinibe e 0,6% dos tratados com quimioterapia. A descontinuação permanente do uso de crizotinibe associada a EA ocorreu em 18,3% dos pacientes, sendo três casos avaliados como relacionados ao tratamento (anemia, morte e doença pulmonar intersticial). No grupo quimioterapia, a descontinuação permanente ocorreu em 4%, sendo um evento avaliado como relacionado ao tratamento (hipersensibilidade).

Avaliação econômica: Foi realizada uma avaliação de custo-utilidade utilizando um modelo de sobrevida particionado considerando-se a transição por três estados de saúde (sobrevida livre de progressão, progressão e morte), comparando o crizotinibe com a quimioterapia. Foi utilizada a perspectiva do SUS com um horizonte temporal de 30 anos. 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. Dados de qualidade de vida foram extraídos pelo método *standard gamble* e os custos foram obtidos por microcusteio e do SIGTAP. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) calculada foi de

R\$83.573,70/AVAQ que representa 2,4 vezes o PIB per capita (R\$ 35.172,00). Na análise de sensibilidade probabilística, 99% das iterações estão no limiar de até 3 vezes o PIB per capita brasileiro.

Análise de 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 CPNPC avançado ALK+ a partir do histórico da produção do procedimento para quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado. O tempo em tratamento considerou a SLP obtida da literatura para crizotinibe e quimioterapia. Considerando o valor de aquisição proposto pelo proponente, a incorporação do crizotinibe demandará, no primeiro ano, um recurso incremental de R\$ 6,6 milhões, sendo que no acumulado em cinco anos, esse recurso incremental é de R\$ 48,3 milhões. Portanto, no cenário de maior impacto, a média anual do recurso incremental é de, aproximadamente, R\$ 9,5 milhões.

Experiências internacionais: O crizotinibe foi avaliado e recomendado para incorporação pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Therapeutic Goods Administration* (TGA), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e França - *Haute Autorité de Santé* (HAS).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas três tecnologias potenciais para o tratamento em primeira linha do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK positivo: iruplinalkib, lorlatinibe e XZP-3621. Todos inibidores de tirosina quinase ALK.

Considerações finais: Na síntese de evidências, dois estudos principais foram identificados entre os 7 artigos incluídos, o PROFILE 1014 e o PROFILE 1029. A estruturação das estratégias de busca foi adequada e nenhum estudo adicional foi encontrado na atualização das buscas para a data atual. Entretanto, foi considerada inadequada a inclusão de uma revisão sistemática (Cameron et al, 2022) por não acrescentar nenhum estudo adicional aos já incluídos e a meta-análise realizada agrupou os resultados de ensaios que avaliaram diferentes inibidores de tirosina quinase ALK. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada entre moderada e baixa considerando o risco de viés encontrado em um dos domínios do instrumento utilizado e a qualidade da evidência moderada. Um estudo de custo-utilidade utilizando a técnica de sobrevida particionada foi construído baseado na sobrevida livre de progressão e sobrevida global extraída dos ensaios clínicos. Os resultados mostraram uma RCEI de aproximadamente R\$ 83.000/AVAQ, valor que não variou significativamente na análise de sensibilidade (até R\$100.000/AVAQ), mesmo construindo cenários mais amplos ($\pm 50\%$) nas variáveis com maior grau de incerteza. Os valores de RCEI ficaram entre 2 e 3 vezes o PIB per capita (R\$80.000/AVAQ e R\$100.000/AVAQ). O impacto orçamentário incremental total em cinco anos resultante da incorporação do crizotinibe para tratamento de pacientes com CPNPC ALK+ foi estimado em R\$ R\$ 54.509.755,98.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 17/2022 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 15/03/2022 a 28/03/2022 e 2 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de definição consensual por parte do grupo de inscritos. A paciente informou que iniciou o tratamento com crizotinibe dez dias após a confirmação do diagnóstico, não sendo submetida a quimioterapia ou radioterapia. Ela relatou que, durante o tratamento, apresentou efeitos colaterais como enjojo, diarreia e falta de apetite; o mais grave delas foi uma inflamação no esôfago. Apesar disso, a paciente teve uma vida normal no curso do tratamento e, após uma redução considerável do tamanho da lesão, realizou uma cirurgia para a retirada do lobo superior direito do pulmão.

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, os membros do Plenário, presentes na 111ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 04 de agosto de 2022, recomendaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com parecer desfavorável à incorporação do crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+. A recomendação foi justificada pela reduzida qualidade da evidência apresentada, com alto risco de viés pela falta de cegamento e altas taxas de *crossover* entre os grupos intervenção (crizotinibe) e comparador (quimioterapia). Os estudos demonstraram benefício modesto para o desfecho de sobrevida livre de progressão (SLP) e não foi verificada diferença para sobrevida global entre crizotinibe e quimioterapia para pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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, ocupando a primeira posição entre os homens e terceira posição entre as mulheres (1–4).

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 epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células e carcinoma indiferenciado (5,6). No Brasil, estudos da última década demonstram maior frequência do subtipo CPNPC, tornando-se 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). 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 inibidor de tirosina quinase (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 CPNPC 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 ALK e suas variáveis oncogênicas (19,21).

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 casos em homens e 12.440 em mulheres. 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). A taxa de mortalidade padronizada pela população mundial do câncer de brônquios e pulmão no Brasil foi de 12,58 óbitos por 100.000 habitantes em 2019, considerando a população de 2010 (23). 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).

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). 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).

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 SUS (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).

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). 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).

O objetivo deste relatório é analisar 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, apresentadas pelo demandante. Espera-se que o conjunto das informações aqui apresentadas possam contribuir para a recomendação apropriada da Conitec e, conseqüentemente, para a melhor tomada de decisão do Ministério da Saúde sobre este tema.

4.2 Diagnóstico e estadiamento

Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para o CP definidas pela Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014 (6), o diagnóstico presuntivo é realizado pela investigação dos sintomas respiratórios, como dispneia, tosse, dor torácica e hemoptise; e constitucionais, como fadiga e emagrecimento; ou por achados radiológicos atípicos em exames realizados com outros objetivos.

Para 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).

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 abdomen 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 (sigla para ‘tumor, nódulo, metástase’) 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.

4.3 Tratamento recomendado

A DDT 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 etoposido. 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).

As atuais Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para o carcinoma de pulmão (6) estão em processo de atualização sob a coordenação do DGITIS/SCTIE/MS (22).

Cabe informar que no Brasil, possuem registro e disponibilidade de comercialização para tratar pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+, além do crizotinibe, os medicamentos: alectinibe (registrado na Anvisa em 2018), brigatinibe (registrado na Anvisa em 2018) e lorlatinibe (registrado na Anvisa em 2020). No entanto, nenhum deles foi avaliado e recomendado à incorporação no SUS, pela Conitec. Para a avaliação do crizotinibe, a quimioterapia é, portanto, a única opção terapêutica recomendada pelo Ministério da Saúde, de acordo com a DDT, e foi considerado o comparador considerado para a avaliação neste Relatório de Recomendação.

Em sua recente atualização de 2021, a diretriz da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (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.

O *guideline* do *National Comprehensive Cancer Network* (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).

A última atualização do *guideline* da *European Society for Medical Oncology* (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.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Crizotinibe é um medicamento da classe dos inibidores de tirosina quinase de uso oral, que inibe o crescimento de tumor que apresenta alterações moleculares no receptor de tirosina quinase ALK.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Crizotinibe
Nome comercial	Xalkori®
Apresentação	200mg ou 250mg em embalagens contendo 60 cápsulas
Detentor do registro	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda
Fabricante	Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Betriebsstätte Freiburg, Freiburg - Alemanha
Indicação aprovada na Anvisa	Crizotinibe é indicado para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK).
Indicação proposta	Tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK).
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 250 mg por via oral duas vezes ao dia. O medicamento pode ser ingerido com ou sem alimento. As cápsulas devem ser engolidas inteiras. Se uma dose for esquecida, deverá ser tomada tão logo o paciente se lembre, a não ser que falte menos de 6 horas até a próxima dose. Sendo que neste caso, o paciente não deve tomar a dose esquecida. O paciente não deve tomar 2 doses (cápsulas) ao mesmo tempo para compensar uma dose esquecida. Interrupção e/ou redução da dose pode ser necessária com base na segurança e tolerabilidade individual. Caso a redução seja necessária, para pacientes tratados com crizotinibe 250 mg duas vezes ao dia, deverá ser realizada conforme segue: • Primeira redução de dose: crizotinibe 200 mg por via oral duas vezes ao dia. • Segunda redução de dose: crizotinibe 250 mg por via oral uma vez ao dia. • Descontinuação permanente se não for possível tolerar crizotinibe 250 mg tomado por via oral uma vez ao dia.

Fonte: Bula Xalkori - Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/g/?numeroRegistro=121100454>

Contraindicações:

Pacientes com hipersensibilidade ao crizotinibe ou a qualquer um dos excipientes e em pacientes com insuficiência hepática grave.

Cuidados e Precauções:

Elevações de transaminase geralmente ocorreram dentro dos primeiros 2 meses de tratamento. Testes de função hepática, incluindo ALT, AST e bilirrubina total, devem ser monitorados a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses de tratamento e, a partir de então, uma vez por mês e conforme clinicamente indicado, com testes de repetição mais frequentes para elevações de Graus 2, 3 ou 4.

Casos de doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite grave geralmente ocorreram dentro de 3 meses após o início do tratamento. Os pacientes devem ser monitorados para sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite.

O crizotinibe deve ser administrado com precaução em pacientes que tenham histórico ou pré-disposição para prolongamento QT ou em pacientes que estejam tomando medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT. Deve ser evitado seu uso de crizotinibe em combinação com outros agentes bradicárdicos (por exemplo, betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio não di-hidropiridinas, como verapamil e diltiazem, clonidina, digoxina) na medida do possível, devido ao risco aumentado de bradicardia sintomática (síncope, tonturas, hipotensão).

Recomenda-se o monitoramento da função renal dos pacientes na avaliação inicial e durante a terapia com crizotinibe, mantendo especial atenção àqueles que apresentam fatores de risco ou histórico prévio de insuficiência renal.

Distúrbio visual ocorreu em pacientes em estudos clínicos com crizotinibe. Avaliação oftalmológica (exames de acuidade visual, fundo de olho e lâmpada de fenda) deve ser considerada se o distúrbio visual persistir ou piorar.

Hemograma completo incluindo contagem diferencial de glóbulos brancos devem ser monitorados como clinicamente indicado, com repetição do teste mais frequentemente se anormalidades de Grau 3 ou 4 forem observadas, ou se ocorrer febre ou infecção.

O crizotinibe deve ser usado com cautela em pacientes com risco de perfuração gastrointestinal e descontinuado em pacientes que desenvolvam perfuração gastrointestinal.

Com base em descobertas de segurança não-clínicas, a fertilidade masculina e feminina pode ser comprometida pelo tratamento com crizotinibe. Mulheres em potencial idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o uso de crizotinibe. Pacientes homens ou mulheres que estejam tomando crizotinibe durante a gravidez ou que engravidaram durante o uso de crizotinibe, devem ser informados do perigo potencial para um feto.

Eventos adversos:

As reações adversas mais graves foram hepatotoxicidade, DPI/pneumonite e prolongamento de intervalo QT. As reações adversas mais comuns ($\geq 25\%$) foram distúrbio visual, náusea, diarreia, vômito, edema, constipação, transaminases elevadas, fadiga, diminuição do apetite, tontura e neuropatia. As reações adversas de todas as causalidades associadas às interrupções ou reduções de dose ocorreram em 763 (44%) pacientes com CPNPC avançado positivo para ALK. Reações adversas de todas as causalidades associadas à descontinuação permanente do tratamento ocorreram em 302 (18%) pacientes.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Crizotinibe 250mg (embalagem com 60 cápsulas)	R\$ 6.492,00 por embalagem, incluindo impostos (R\$ 108,20 por cápsula)	R\$ 29.743,80 (R\$ 495,73 por cápsula)	R\$ 26.450,40 por embalagem (R\$ 440,84 por cápsula)

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) – consulta em 30 de junho de 2022;

³ Valor da última compra (25/03/2022) realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Xalkori® (crizotinibe), para o tratamento em primeira linha do câncer de pulmão avançado, não pequenas células, ALK+ de pacientes adultos, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com CPNPC avançado com ALK+ que não receberam tratamento sistêmico prévio
Intervenção (tecnologia)	Crizotinibe em primeira linha de tratamento
Comparador	Quimioterapia disponível no SUS compatível ao tratamento do CPNPC
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), taxa de resposta objetiva, taxa de controle da doença, duração da resposta e qualidade de vida relacionada à saúde; Segurança: perfil de eventos adversos
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos

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

Para a construção das estratégias de buscas, o demandante utilizou descritores, palavras-chave e termos específicos para cada base de dados. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas no Anexo 1.

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). Também foram realizadas buscas complementares 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 resumos de publicações selecionadas.

Segundo o relatório submetido pelo demandante, foram selecionadas revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ensaios clínicos, que avaliaram pacientes com CPNPC avançado com ALK+ em uso de crizotinibe em primeira

linha de tratamento. O demandante considerou resultados de desfechos por comparações diretas ou indiretas com quimioterápicos disponíveis no SUS.

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

Foram localizados 939 resultados a partir da realização das buscas nas bases de dados. Após seleção realizada por dois revisores, foram selecionados 10 resultados para leitura na íntegra, e desses foram selecionadas e incluídas sete publicações (uma revisão sistemática com meta-análise, dois ensaios clínicos randomizados e quatro publicações subsequentes desses mesmos ensaios).

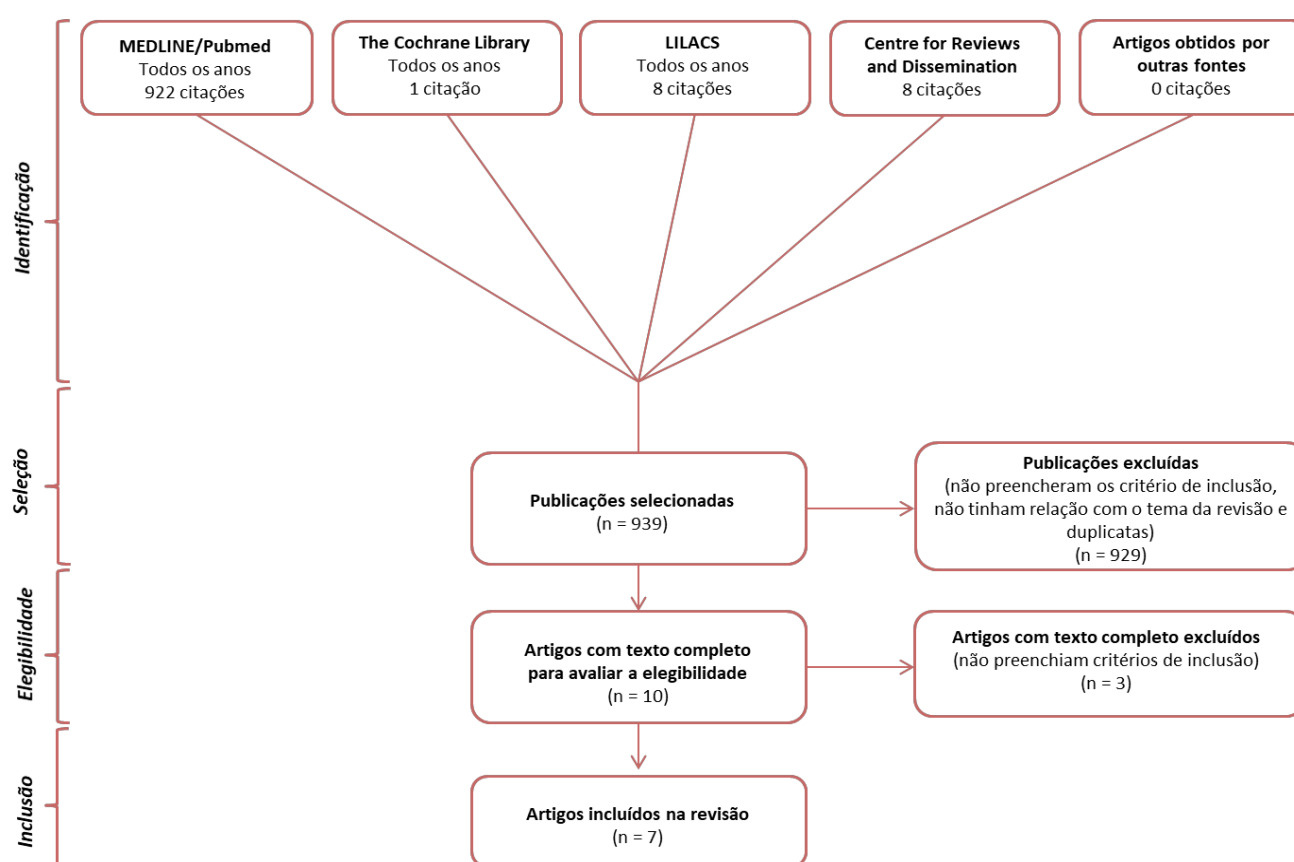


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê do Xalkori® (crizotinibe).

O demandante apresentou a descrição metodológica e os resultados dos sete estudos incluídos no relatório. Entretanto, os pareceristas julgaram adequado não considerar o ECR de Nishio et al., 2018 (58) e a RS de Cameron et al., 2022 (62) (Quadro 3).

Quadro 3. Avaliação dos pareceristas sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação dos pareceristas	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Solomon et al. 2014 (56)	X	
Solomon et al. 2016 (57)	X	
Nishio et al. 2018 (58)		Excluído pois não atende à PICO já que é uma análise de subgrupo que compara a população asiática versus não asiática.
Solomon et al. 2018 (59)	X	
Wilner et al. 2019 (60)	X	
Wu et al. 2018 (61)	X	
Cameron et al. 2022 (62)		Excluído pois não inclui estudos adicionais além dos que já selecionados e a meta-análise realizada agrupou os resultados de ensaios que avaliaram diferentes inibidores de tirosina quinase ALK.

Os pareceristas atualizaram a busca utilizando a mesma estrutura PICOT nas bases eletrônicas Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD, em 11 de maio de 2022, utilizando as mesmas estratégias apresentadas pelo demandante, as quais pareceram adequadamente construídas. Nenhum estudo adicional que cumprisse com os critérios de elegibilidade foi encontrado.

Nishio et al., 2018 (58) reportaram os dados de eficácia e segurança do crizotinibe *versus* quimioterapia, em uma subanálise comparando pacientes asiáticos e não asiáticos com CPNPC avançado ALK+, que participaram do ECR PROFILE 1014 (56). Os pareceristas acreditam que a comparação entre população asiática e não-asiática pode não atender ao critério “população” do acrônimo PICO.

Cameron et al., 2022 (62) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise 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 foram ECR, controlados, abertos, cegos ou duplo-cegos. Os participantes dos estudos deveriam ter diagnóstico de CPNPC avançado (estágio III ou IV), com rearranjo no gene ALK. 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.

O demandante menciona no dossiê, que a intervenção de interesse é crizotinibe em tratamento de primeira linha e seu comparador é quimioterapia. Logo, os resultados reportados pela RS não são relativos ao crizotinibe como única intervenção em comparação a quimioterapia.

Parece pertinente observar que o demandante incluiu figuras de meta-análises provenientes dessa revisão já publicada (Cameron et al, 2022) no seu dossiê, não sendo realizada uma meta-análise a partir dos estudos incluídos. Existiria a necessidade ainda de justificar a abordagem escolhida com o uso de efeitos fixos nas meta-análises. Seria mais oportuno considerar os efeitos aleatórios, inclusive contribuindo na abordagem da heterogeneidade. Além disso, seria muito importante apresentar o intervalo de confiança do I^2 , gerando informações cruciais que vão além da medida pontual que já foi apresentada. Isto é especialmente importante em meta-análises com inclusão de poucos estudos como esta.

Um resumo com os principais dados dos estudos incluídos no relatório foi disponibilizado pelo demandante e consta no Anexo 2.

6.2 Evidência Clínica

A seguir, serão descritos os desfechos de eficácia e segurança apresentados pelos cinco estudos avaliados como adequados.

Solomon et al., 2014 (56) publicaram um ECR (PROFILE 1014), aberto, de fase III, com o objetivo de comparar crizotinibe ($n = 172$) e quimioterapia padrão ($n = 171$) 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. Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para crizotinibe (250 mg duas vezes ao dia), em ciclos de 3 semanas, ou para 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 foi sobrevida livre de progressão (SLP) e os secundários foram sobrevida global (SG), taxa de resposta, segurança e qualidade de vida.

Solomon et al., 2016 (57) reportaram os resultados de eficácia da doença metastática para o sistema nervoso central (SNC) dos pacientes incluídos no estudo PROFILE 1014 (56). Neste estudo, pacientes com metástase cerebral foram considerados elegíveis, caso a metástase fosse tratada e neurologicamente estável por um período ≥ 2 semanas antes da

inclusão, e sem necessidade de uso de corticosteroide. Os desfechos abordados nesta subanálise foram tempo até progressão do tumor intracraniano e taxa de controle da doença metastática no SNC.

Solomon et al., 2018 (59) reportaram os dados finais da análise de SG do estudo PROFILE 1014 (56). Também 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 da última visita do estudo. Neste momento, todos os pacientes haviam descontinuado de forma permanente o tratamento (fim do estudo). Os desfechos apresentados foram análise final da SG, impacto do tratamento pós-estudo na SG e dados de segurança atualizados.

Wilner et al., 2019 (60) publicaram análise dos efeitos do crizotinibe e da quimioterapia na função cardíaca dos pacientes com CPNPC avançado ALK+, que participaram do PROFILE 1014 (56). Foram descritos desfechos relacionados à insuficiência cardíaca, como: fração de ejeção diminuída, insuficiência ventricular, insuficiência cardíaca congestiva e outros.

Wu et al., 2018 (61) conduziram um ECR aberto (PROFILE 1029), de fase III com o objetivo de avaliar a eficácia do crizotinibe (n=104) *versus* quimioterapia baseada em platina (n=103) 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. 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, também poderiam realizar *crossover* para o grupo crizotinibe. O desfecho primário SLP e os secundários foram SG, taxa de resposta, segurança e qualidade de vida.

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Desfecho 1: Sobrevida Livre de Progressão

Para o desfecho primário avaliado por Solomon et al., 2014 (56), os pacientes que receberam crizotinibe apresentaram menor risco de progressão da doença e morte (HR: 0,45; IC 95%: 0,35-0,60; P <0,001), em comparação aos que receberam quimioterapia. A mediana para SLP foi de 10,9 meses (IC 95%: 8,3 a 13,9) no crizotinibe, em comparação a 7,0 meses (IC 95%: 6,8 a 8,2) no grupo quimioterapia.

No estudo desenvolvido por Wu et al., 2018 (61), 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%: 0,286-0,565]; p-valor<0,001).

Desfecho 2: Sobrevida global

Para a SG não foi verificada diferença significativa entre os pacientes tratados com crizotinibe e os que receberam quimioterapia (HR: 0,82; IC 95%: 0,54-1,26; P= 0,36) na análise do ECR pivotal de Solomon et al., 2014 (56).

Na análise com maior tempo de seguimento, publicada por Solomon et al., 2018 (59), a SG média para quimioterapia foi de 47,5 meses e não foi alcançada para crizotinibe, com um HR: 0,760 (IC 95%: 0,548-1,053; P= 0,0978). Quando a análise foi ajustada para *crossover*, a SG foi significativamente favorável ao uso de crizotinibe (HR = 0,346; IC95% de 0,081-0,718), com SG mediana de 59,8 meses (IC95%, 46,6 - não alcançado) com crizotinibe e 19,2 meses (IC 95%, 13,6-não alcançado) com quimioterapia.

No ECR realizado por Wu et al., 2018 (61) também não foi verificada diferença significativa, a mediana de SG foi de 28,5 meses (IC 95%: 26,4- não alcançado) no grupo crizotinibe e de 27,7 meses (IC 95%: 23,9- não alcançado) no grupo quimioterapia, com um HR de 0,897 (IC 95%: 0,556 a 1,445; p-valor=0,327).

Desfecho 3: Taxa de resposta

As taxas de resposta apresentadas no estudo de Solomon et al., 2014 (56) foram significativamente maiores em pacientes tratados com crizotinibe em comparação aos tratados com 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 (56).

Os dados reportados na subanálise realizada para população com doença metastática no SNC, apresentados por Solomon et al., 2016 (57), mostraram que o ganho estava atrelado ao fato de que o crizotinibe aumentou a taxa de resposta (74% *versus* 45%), do tempo até a progressão do tumor cerebral (não alcançado *versus* 17,8 meses) (57).

Desfecho 4: Qualidade de vida

No EC pivotal desenvolvido por Solomon et al., 2014 (56), 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. Também foi verificada 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 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality- of-life Questionnaire*) 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 (módulo de câncer de pulmão do QLQ-C30), que demonstrou 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).

No ECR conduzido por Wu et al., 2018 (61), o uso de crizotinibe levou ao aumento significativo da qualidade de vida global e dos domínios físico, social e funcional, quando comparado à 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 náuseas e vômito não apresentaram melhora superior no grupo crizotinibe em comparação ao grupo placebo.

Ao avaliar os resultados do 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. 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.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Desfecho 1: Eventos adversos

De acordo com o ECR de Solomon et al., 2014 (56), a maioria dos eventos adversos (EA), 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. A incidência de EA de grau 3 ou 4 relacionados ao tratamento 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.

Na análise final do estudo PROFILE 1014 conduzida por Solomon et al., 2018 (59), os EA mais frequentes no grupo crizotinibe foram: distúrbios visuais (73%), diarreia (66%) e náusea (59%). Já no grupo quimioterapia foram: náusea (58%), fadiga (39%) e vômito (36%). Os EA 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 EA de graus 3 ou 4 mais frequentes foram neutropenia (15%), anemia (10%), embolia pulmonar (7%) e trombocitopenia (7%).

Na análise dos efeitos do crizotinibe ou quimioterapia na função cardíaca, dos pacientes com CPNPC avançado ALK+, publicada por Wilner et al., 2019 (60), os EA associados à insuficiência cardíaca ocorreram em 2,3% dos pacientes

tratados com crizotinibe (N = 4/171) e em um paciente (0,6%) tratado com quimioterapia (N = 1/169). EA de grau ≥ 3 associados a insuficiência cardíaca foram relatados em dois pacientes (edema pulmonar, um em cada braço de tratamento). Para os dois braços de tratamento, as frequências de pacientes com redução máxima relativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo $>20\%$ foram pequenas. 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%.

No ECR conduzido por Wu et al., 2018 (61), os EA 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 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).

O demandante avaliou que, a partir das evidências apresentadas, as incidências de EA de grau 3 ou 4 e as taxas de interrupção relacionadas aos dois braços de tratamento foram similares. Além disso, destacou que em caso de necessidade, os possíveis eventos adversos poderiam ser manejáveis com a redução de dose prevista na bula do medicamento.

Contudo, os pareceristas discordam da conclusão, principalmente com relação aos EA associados à insuficiência cardíaca. O percentual de EA em pacientes que receberam crizotinibe foi quase quatro vezes maior, quando comparado aos que receberam quimioterapia. Além disso, a taxa de incidência de insuficiência cardíaca ajustada foi maior para pacientes do braço crizotinibe (Tabela 20 apresentada no relatório pelo demandante).

6.3 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante

A avaliação do risco de viés apresentado pelo demandante incluiu os ensaios clínicos PROFILE 1014 (56, 57, 59, 60) e PROFILE 1029 (61) e foi realizada com a ferramenta RoB 2.0 (figura 2).

As considerações dos pareceristas sobre o risco de viés se encontram a seguir.

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 2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pelo demandante.

Para o estudo PROFILE 1014 (publicações: Solomon et al. 2014 e Solomon et al. 2018) os pareceristas concordam com a avaliação do demandante para os domínios 1, 3, 4 e 5 (D1, D3, D4 e D5), mas discordam da avaliação do domínio 2 (D2), avaliando como “Alto risco de viés” para os desfechos SLP, SG, desfechos reportados pelo paciente, resposta ao tratamento, tempo até progressão da doença intracraniana, controle da doença intracraniana e segurança. A ausência de cegamento afeta a resposta das duas primeiras questões do D2 (“2.1 Os participantes tinham conhecimento em relação às intervenções fornecidas a eles durante o estudo?” e “2.2 Os cuidadores ou as pessoas que estavam entregando as intervenções tinham conhecimento em relação às intervenções fornecidas aos participantes durante o estudo?”). O demandante relata que “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”. Neste ponto, discordamos da avaliação “Baixo risco de viés” para D2 para todos os desfechos, já que foram relatados muitos desvios da intervenção e existe adicionalmente a falta da descrição de aderência aos tratamentos.

Em Solomon et al. 2014 (56), 70% dos participantes do grupo controle (quimioterapia) fizeram *crossover* para a intervenção (crizotinibe) e em Solomon et al. 2018 (59) foi reportada, uma proporção ainda maior (84,2%). Foram relatados também o *crossover* do grupo de intervenção (crizotinibe) para o controle (quimioterapia), embora em menor proporção: 12% (Solomon et al. 2014) e 19,2% (Solomon et al. 2018). Para o desfecho SLP (56) relata que os resultados apresentados se referem até o momento de *crossover* de quimioterapia para crizotinibe, contudo para SG isso não é verdade. Além disso, mesmo para SLP não ficou suficientemente claro se o mesmo foi observado para o *crossover* da intervenção (crizotinibe) para o controle (quimioterapia), ou seja, se todos os desvios ocorreram pelo motivo “progressão” e, portanto, não influenciariam a SLP. Ainda, foi relatado que a escolha da quimioterapia foi feita pelo investigador. Isso

pode complicar a avaliação de um desvio dentro dos participantes que permaneceram no grupo controle, mas mudaram o quimioterápico com o qual começaram o tratamento.

Adicionalmente, foram apresentadas análises ajustadas para *crossover* para sobrevida global, mas especialmente em Solomon et al. 2018, alguns resultados não foram alcançados (“NR, not reached”) e foi usada uma técnica de *bootstrap* sem detalhar adequadamente descrição dos métodos (quantas replicações, etc). A única menção nos métodos foi a seguinte “estimado usando uma técnica *bootstrap*”. A aderência aos tratamentos não foi apresentada ou discutida nas duas publicações. Isto é especialmente importante pela forma de administração diferente da intervenção (uso oral de crizotinibe) em relação ao controle (uso intravenoso da quimioterapia). Para avaliarmos o risco de viés por desvio da intervenção no D2, o efeito da aderência/adesão à intervenção deve também ser observado.

Para o estudo PROFILE 1029 (Wu et al. 2018), os mesmos aspectos relatados em D2 (ausência de cegamento; grande número de crossovers (80,6%); falta de descrição da aderência aos tratamentos) foram encontrados. Os protocolos dos dois estudos (PROFILE 1014 e PROFILE 1029) são bem similares em populações diferentes, portanto, temos praticamente um único desenho de estudo a ser avaliado. Os pareceristas discordam da avaliação do D2, considerando como “Alto risco de viés” para os desfechos SLP, SG, desfechos reportados pelo paciente, resposta ao tratamento e segurança (figura 3).

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 3. Avaliação do risco de viés dos estudos após a avaliação dos pareceristas.

6.4 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade global das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). O demandante informou que utilizou somente o estudo pivotal (56). Portanto, considera que a evidência foi obtida com um único protocolo de ensaio clínico a ser escrutinado.

Os pareceristas discordaram da classificação da evidência para SLP como “Alta”, considerando que é um ensaio sem cegamento (*open-label*) e com todas as questões já citadas na avaliação do risco de viés, inclusive a falta de descrição da aderência. Portanto, a classificação “Moderada” é a mais adequada (tabela 2).

Tabela 2. Classificação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE pelos pareceristas.

Desfecho	Classificação
SLP	⊕⊕⊕○ MODERADA
SG	⊕⊕○○ BAIXA
Desfechos reportados pelo paciente	⊕⊕⊕○ MODERADA
Resposta ao tratamento	⊕⊕⊕○ MODERADA
Tempo de 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.

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência – GRADE pelos pareceristas.

Certeza da evidência								
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Sumário dos resultados – estudo PROFILE 1014	Certeza da evidência
SLP								
3	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR: 0,45 (IC 95%: 0,35 a 0,60); p-valor<0,001	⊕⊕⊕○ Moderada
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

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

Tempo de progressão da doença metastática para o SNC

1	ensaios clínicos	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	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	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	EAs de graus 3 e 4 Crizotinibe: 11% Quimioterapia: 15%	⊕⊕⊕○ Moderada
---	------------------	-------	-----------	-----------	-----------	--------	---	------------------

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

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

As evidências reunidas neste parecer - oriundas de dois ensaios clínicos randomizados, ambos com o mesmo desenho de estudo (PROFILE 1014, PROFILE 1029) - demonstram que o crizotinibe melhora a sobrevida livre de progressão quando comparado à quimioterapia convencional disponível no SUS (pemetrexede, carboplatina, cisplatina), a SLP foi de 10,9 a 11,1 meses no crizotinibe, em comparação a 6,8 a 7,0 meses com o grupo de quimioterapia, com nível de evidência considerado pelos pareceristas como moderado. É possível que haja um menor risco de progressão da doença e morte com crizotinibe (HR: 0,45; IC 95%: 0,35-0,60; P < 0,001), essa evidência foi significativa e a favor da intervenção no estudo pivotal (evidência de confiabilidade moderada) em ambos os casos (pacientes com e sem metástase).

Enquanto para o desfecho sobrevida global (SG), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos (confiabilidade na evidência: baixa-moderada), a taxa de resposta foi maior com o crizotinibe que também mostrou um aumento significativo da qualidade de vida global comparado à quimioterapia. Evidências apontadas no ensaio PROFILE 1029 demonstram haver diferenças importantes no perfil de segurança (eventos adversos emergentes, descontinuação por eventos adversos) do crizotinibe comparado à quimioterapia, que precisam ser observadas.

Para a comparação crizotinibe *versus* quimioterapia, a evidência foi julgada como de confiança moderada para a maioria dos desfechos (SLP, taxa de resposta, qualidade de vida) e baixa para a SG, uma vez que os dados provêm de um único estudo pivotal, que apresenta propensão à risco de viés devido ao *crossover* entre a intervenção e o tratamento convencional, apontado como uma limitação, inclusive, pelos próprios autores.

O ganho incremental de 4 meses entre os tratamentos para o desfecho principal SLP, bem como as evidências apresentadas sobre os EAs associados à insuficiência cardíaca, merecem ser observados criteriosamente.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 5 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação do NATS CDTs, em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (68).

Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Crizotinibe vs. Quimioterapia	Adequado
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos diagnosticados com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ sem tratamento prévio da doença avançada	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos	Adequado
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (30 anos)	Adequado
Taxa de desconto	5%	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Sobrevida Global (SG), Sobrevida Livre de Progressão (SLP) e Morte	Parcialmente adequado. Escolha de curvas apenas por inspeção visual ignorando métodos AIC e BIC
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Questionário de qualidade de vida com <i>utility</i> definida pelo método Standard Gamble	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custo da aquisição dos medicamentos, exames e procedimentos para monitoramento da progressão da doença,	Parcialmente adequado. Utilização de recursos obtidos por opinião de especialista

	custos do manejo dos eventos adversos e custo de fim de vida.	com variabilidade pequena na análise de sensibilidade.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (BRL)	Adequado
Método de modelagem	Modelo de Sobrevida Particionada	Adequado
Pressupostos do modelo	Todos os pacientes em progressão serão tratados com linhas subsequentes de quimioterapia até o fim da vida (morte)	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinística univariada - Diagrama de Tornado Probabilística - Monte Carlo	Adequado

Uma análise econômica foi conduzida com o intuito de avaliar o custo-utilidade do crizotinibe em comparação a quimioterapia em pacientes adultos diagnosticados com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ sem tratamento prévio da doença avançada. O horizonte temporal da análise foi de 30 anos (*lifetime*) onde os pacientes simulados foram os extraídos dos ensaios clínicos publicados. Os pacientes do braço do comparador foram tratados com quimioterapia compatível a DDT para esse câncer no SUS.

Um modelo de sobrevida particionada com ciclos mensais foi construído sob a perspectiva do SUS para simular 3 estados de transição que estão representados na figura 4: “Sobrevida Livre de Progressão”, “Progressão” e “Morte”.

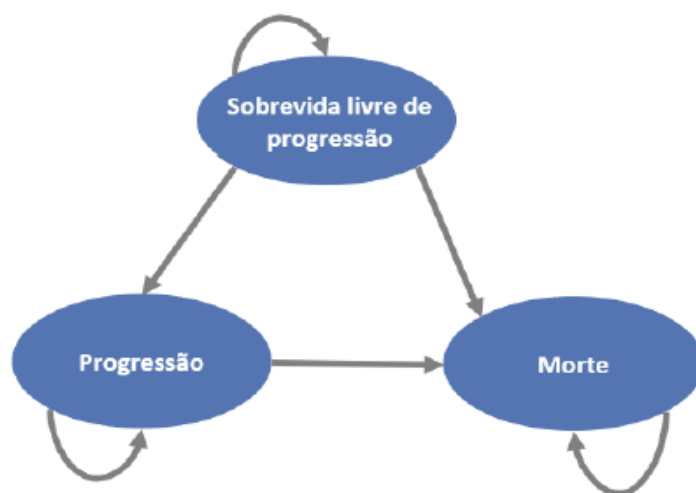


Figura 4. Representação esquemática do diagrama de transição empregado no modelo de custo-efetividade dos tratamentos, em primeira linha, do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.

Os dados de qualidade de vida inseridos no modelo foram extraídos do estudo conduzido por Nafees et al. 2008 (69) que avaliou utilidades baseado no método Standard Gamble (tabela 3).

Tabela 3. Dados de utilidade observados no estudo conduzido por Nafees et al., 2008 (69) 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

As curvas de SLP e SG foram extraídas de ensaios clínicos recuperados na Revisão Sistemática descrita (62). Uma extrapolação desses dados foi necessária para adequação dos dados do ensaio clínico com o horizonte temporal do modelo. As curvas de SLP e SG extraídas foram parametrizadas em várias funções sendo elas: Exponencial, Weibull, Gompertz, Gamma, Log-normal e Log-logística. A escolha da distribuição que melhor se ajusta aos dados dos estudos foi realizada pela inspeção visual de um especialista médico com experiência na área. Não foi realizada avaliação segundo o critério de informação de Akaike (*Akaike Information Criterion* – AIC), o critério de informação Bayesiano (BIC). Tal avaliação traria maior transparência e objetividade à escolha da melhor curva. Os parâmetros das curvas foram variados em apenas 10% na análise de sensibilidade. Foi escolhida a distribuição Weibull para ambas as curvas.

As curvas parametrizadas seguem nas figuras 5 e 6 a seguir:

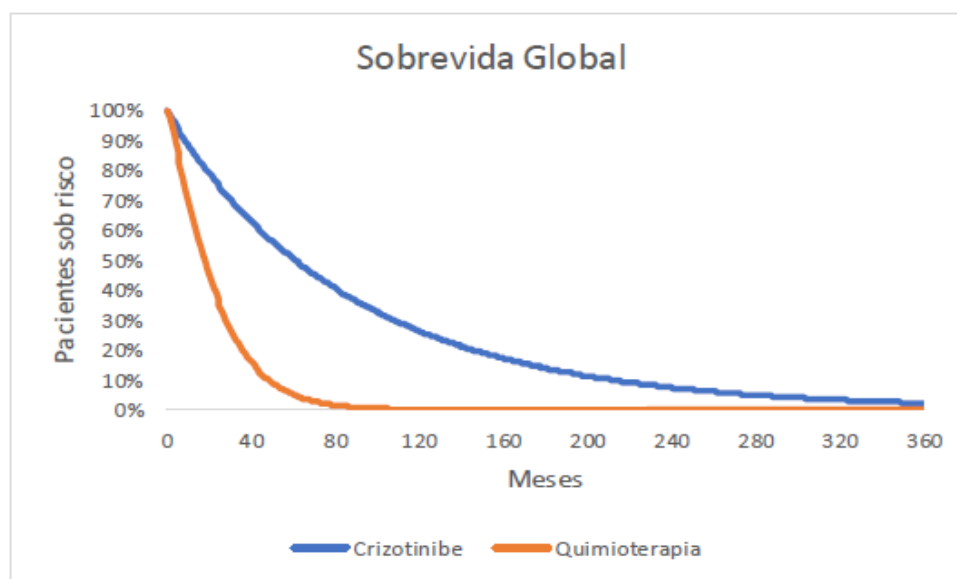


Figura 5. Curva de sobrevida global do crizotinibe comparado a quimioterapia.

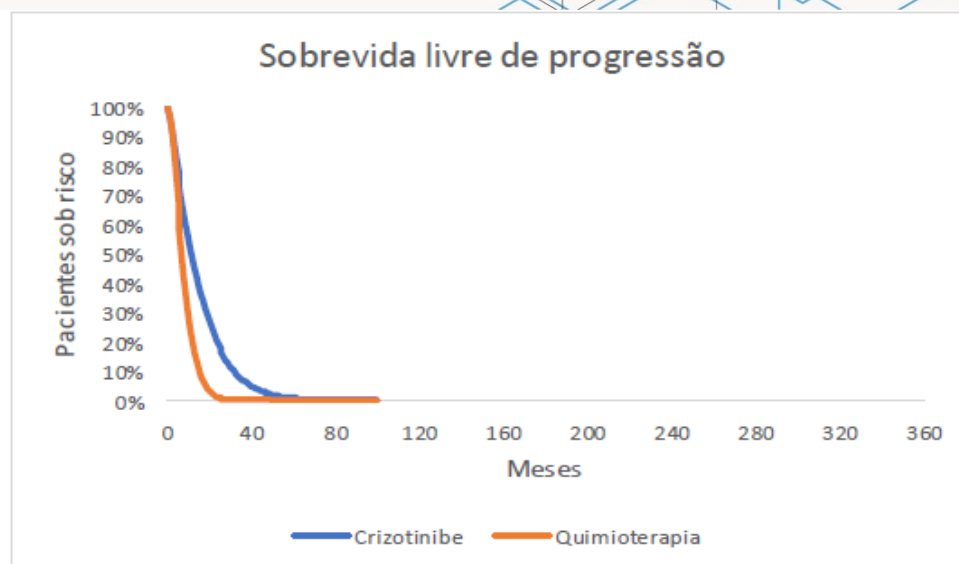


Figura 6. Curva de sobrevida livre de progressão do crizotinibe comparado a quimioterapia.

O modelo considerou custos médicos diretos sob a perspectiva do SUS, incorporando o 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. O custo dos eventos adversos e do acompanhamento dos pacientes foi calculado por microcusteio, sendo que esse último teve a frequência de utilização de recursos baseada em opinião de especialista. A análise de sensibilidade variou os valores para mais ou menos 10% apenas. Para uma variável incerta baseada em opinião de especialista é desejável uma investigação com uma faixa de variação mais larga. Ainda sobre essa variável, o tratamento da progressão da doença foi estimado por uma metodologia de cálculo própria que não considera apenas o valor do procedimento do SIGTAP (70), mas também o número dos pacientes tratados na tabela 4. O custo do procedimento (R\$1.100,00) poderia ser utilizado no modelo e multiplicado pela proporção de pacientes que estariam em progressão. Uma análise de sensibilidade univariada foi construída com esse valor para verificar seu impacto nas respostas do modelo.

O custo do tratamento com crizotinibe foi baseado no preço proposto pelo fabricante com o desconto aplicado por ele considerando a carga tributária do medicamento. O preço e o desconto são mostrados na tabela 5. O custo do tratamento com quimioterapia foi extraído do SIGTAP (73) do procedimento 03.04.02.02.14 (quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado; R\$1.100,00).

O custo do fim de vida foi extraído também do SIGTAP a partir do procedimento 03.03.12.006-7 (Tratamento de pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas; R\$1.176,97). Há uma incoerência no dossiê onde o demandante afirma que o custo dos eventos adversos foi calculado por microcusteio e na mesma frase diz que foram custeados pelos valores do SIGTAP. Uma verificação dos valores no arquivo do modelo em comparação a tabela de procedimentos, mostra que o SIGTAP não foi usado nesse caso.

O demandante construiu um gráfico de tornado e outro de dispersão como análise de sensibilidade determinística e probabilística, respectivamente.

Tabela 4. 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)

Tabela 5. 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%

Resultados

O demandante apresentou o resultado dessa análise por meio da Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI), utilizando os desfechos de qualidade de vida (AVAQ) e anos de vida ganho. 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. Esses dados indicam uma razão de custo-efetividade incremental por AVAQ de R\$ 83.573,70/AVAQ (tabela 6). A avaliação de custo por ano de vida sem ajuste por qualidade, produziu um RCEI de R\$41.912,83/Ano de vida salvo.

Apesar do Brasil não adotar, oficialmente, um limiar de custo-efetividade, mas reconhecer a sua importância conforme publicação recente do Ministério da Saúde, (72) cumpre notar que esses resultados indicam uma RCEI/AVAQ de apenas 2,05 vezes o PIB per capita brasileiro (considerando um PIB *per capita* de R\$ 40.688, ano 2021).

Tabela 6. Resultados da avaliação econômica conduzida pelos pareceristas.

Tecnologia	Custo médio da alternativa	AVAQ	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (AVAQ)	RCEI (R\$/AVAQ)
Comparador	33.955,71	0,99			
Intervenção	187.936,62	2,83	153.980,90	1,84	83.573,70

Análise de sensibilidade

Para a análise de sensibilidade determinística o demandante construiu um Diagrama de Tornado (figura 7) com diversos parâmetros demonstrados na tabela 7:

Tabela 7. 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.

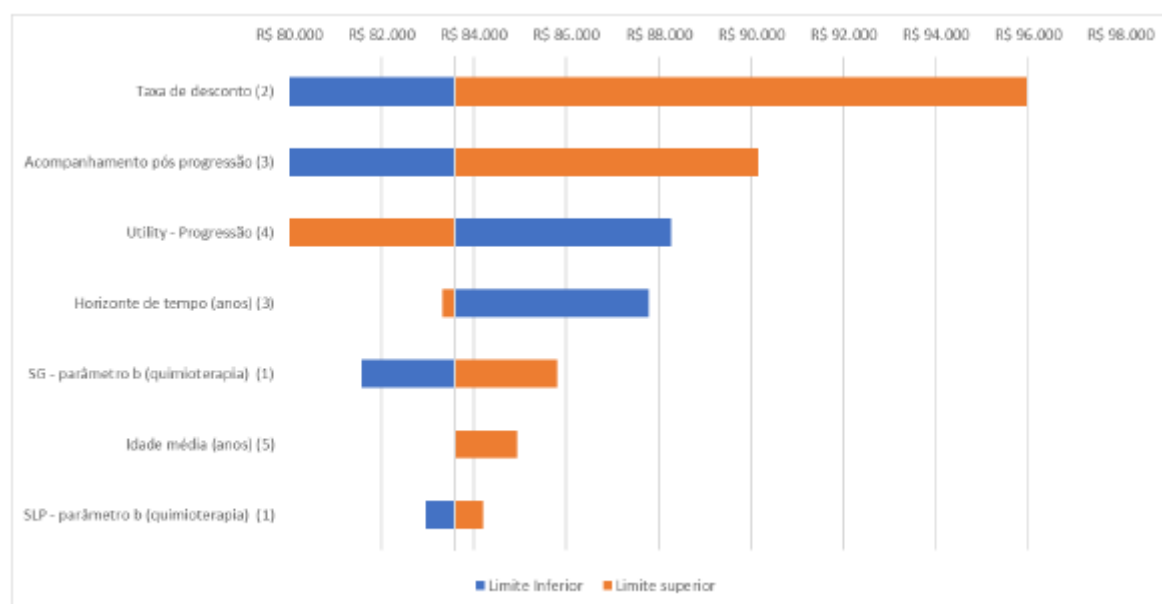


Figura 7. Resultados da análise de sensibilidade determinística para o desfecho anos de vida ajustado pela qualidade

Como descrito anteriormente, o custo do acompanhamento pós progressão é uma variável com alto grau de incerteza pois foi baseado em opinião de especialista. Foi então realizada uma análise, estressando o parâmetro em 50% do seu valor base ao invés dos 10% proposto pelo demandante para verificar o resultado nas respostas do modelo. Além disso, também foi verificado o resultado quando o custo do tratamento da progressão tinha o valor do procedimento correspondente no SIGTAP (R\$1.100) ao invés do valor calculado pelo demandante de R\$641,47 (tabela 8).

Tabela 8. Resultados da análise de sensibilidade determinística.

Variável	RCEI
Custo da Progressão de R\$1.100	R\$92.977
Custo do acompanhamento da progressão 50% maior (R\$ 2.405,79)	R\$100.026,92

O gráfico de Tornado e as análises de sensibilidade determinísticas univariadas realizadas mostraram não haver alterações significativas nos resultados da análise.

Para a análise de sensibilidade probabilística foi construído um gráfico de dispersão (figura 8). 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 100% das iterações indicam uma RCEI/AVAQ igual ou inferior ao limiar de custo-efetividade de 3X o PIB per capita brasileiro (R\$120.000) e 32,4% inferior a 2x o PIB per capita brasileiro (R\$80.000).

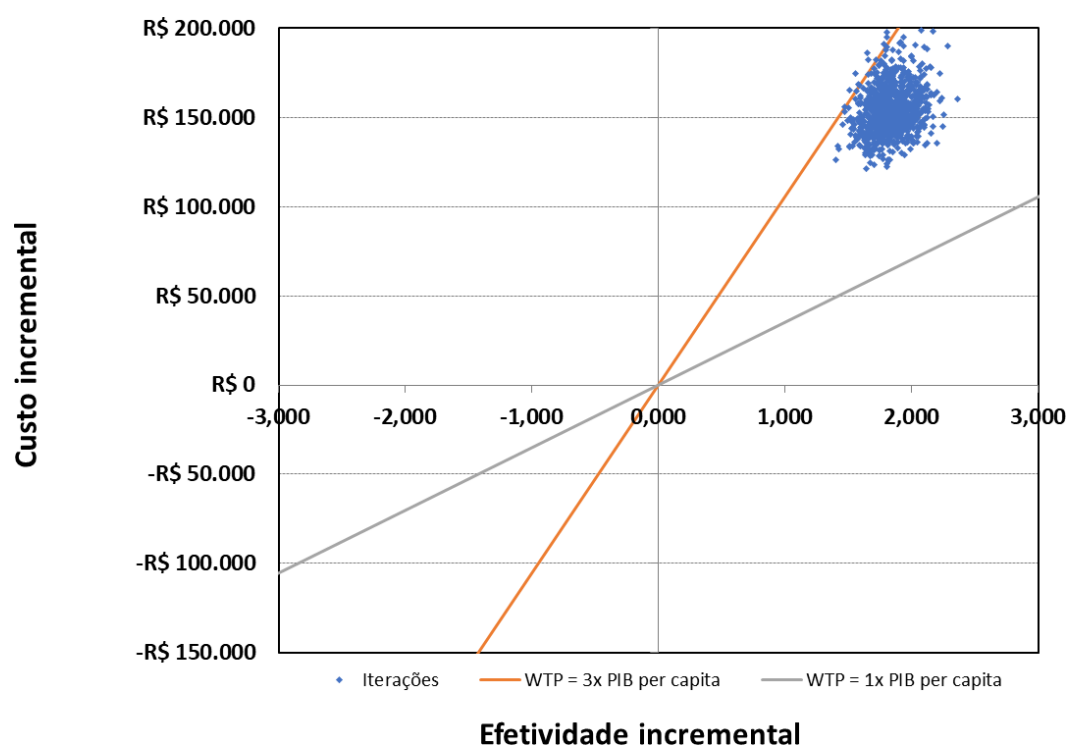


Figura 8. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade (desfecho: AVAQ).

7.2 Impacto orçamentário

O demandante realizou análise de impacto orçamentário (AIO) sobre a incorporação do medicamento crizotinibe para tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado ALK+ tendo como comparador a quimioterapia convencional disponível no SUS. A análise considerou a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de cinco anos.

Tendo como base as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (78), a AIO apresentada foi avaliada e os pareceristas concluíram que seria necessário ajustar alguns dos parâmetros e recalcular o impacto orçamentário. A seguir são apresentados os ajustes realizados e os novos resultados obtidos.

7.2.1 População elegível

Para estimar a população elegível, o demandante baseou-se na produção histórica do procedimento de quimioterapia paliativa “Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado” (SIGTAP 03.04.02.021-4). O número de pacientes com CPNPC avançado tratados no SUS a cada ano foi obtido pela divisão do número de procedimentos aprovados naquele ano (obtido por meio do TABNET) pela mediana da sobrevida livre de progressão dos pacientes tratados com quimioterapia convencional que seria de 7 meses (56). Este total foi, então, multiplicado pela prevalência da translocação ALK, que é de 3,2% (25), obtendo-se, assim, o número de pacientes elegíveis ao tratamento com crizotinibe a cada ano. A partir da série histórica obtida, foi realizada uma projeção linear considerando-se a projeção populacional para indivíduos com 18 anos ou mais (IBGE) com o objetivo de estimar o número de pacientes elegíveis nos anos de 2022 a 2026. Os resultados obtidos pelo demandante são apresentados na tabela 9.

Tabela 9. Cálculo da população elegível ao tratamento com crizotinibe entre os anos de 2022 a 2026 realizado pelo demandante.

Variáveis	2022	2023	2024	2025	2026
Pacientes iniciando tratamento	6.270	6.511	6.742	6.958	7.166
Pop. adulta (idade > 18 anos)	161.775.439	163.465.276	165.088.471	166.606.553	168.071.704
Prevalência ALK+	3,2%	3,2%	3,2%	3,2%	3,2%
População elegível ao tratamento com crizotinibe	201	208	216	223	229

Os pareceristas optaram por estimar o número de pacientes com CPNPC a partir dos arquivos de dados das Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) de quimioterapia do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) que se encontram disponíveis para download no *site* do Departamento de informática do SUS (DATASUS). A partir deste *site* foram obtidos os arquivos de produção mensal de APAC de quimioterapia no Brasil entre os anos de 2016 e 2021. Estes arquivos foram descompactados e seus dados extraídos e analisados utilizando-se o

software R v4.1 (R Core Team, 2020). Foram considerados casos de CPNPC avançado, todos os pacientes que realizaram procedimentos de quimioterapia paliativa para este tipo de câncer (SIGTAP 03.04.02.021-4). Cabe informar que nesta base de dados os pacientes são identificados pelo Cartão Nacional de Saúde (CNS) e que este número se encontra criptografado de forma que não é possível obter a identidade do paciente. No entanto, como este código criptografado será único para cada paciente, é possível identificar os casos de câncer individualmente na base.

O número de pacientes obtido representa o total de casos de CPNPC avançado incidente na base entre 2016 e 2021. Estes dados foram utilizados juntamente com a projeção populacional para indivíduos com 18 anos ou mais segundo o IBGE para realizar uma projeção linear de forma a estimar o número de casos esperados no período de 2023 a 2027. Ao número de casos esperados, aplicou-se o percentual de 3,2% a fim de estimar o número de pacientes elegíveis ao tratamento com crizotinibe (tabela 10).

Tabela 10. Novo cálculo do número de casos de câncer de pulmão não pequenas células ALK+ esperado para os anos de 2023 a 2027.

Parâmetro	2023	2024	2025	2026	2027
Número de casos de CPNPC avançado incidentes ao ano ¹	6.341	6.408	6.470	6.529	6.587
Prevalência ALK+	3,2%	3,2%	3,2%	3,2%	3,2%
População elegível ao tratamento com crizotinibe	203	205	207	209	211

¹Estimados por projeção linear a partir dos dados obtidos a partir do DATASUS e IBGE

7.2.2 Market share

O demandante realizou a análise de 4 cenários de acordo com 4 diferentes estimativas de *market share*. Considerando-se as características do crizotinibe, os pareceristas concluíram que é provável que haja uma preferência ao uso deste medicamento frente à quimioterapia convencional, no caso de sua incorporação. Assim optou-se, de forma conservadora, por utilizar o *market share* do cenário 4 proposto pelo demandante em que no primeiro ano 50% dos pacientes elegíveis utilizariam o medicamento seguido por um aumento de 10 pontos percentuais nos anos seguintes até atingir um *market share* de 90% no quinto ano após a incorporação (tabela 11).

Tabela 11. Estimativa da difusão do uso do crizotinibe em cinco anos.

Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027
Crizotinibe	50%	60%	70%	80%	90%
Quimioterapia convencional	50%	40%	30%	20%	10%

7.2.3 Custos

Os custos considerados na análise do demandante referiram-se apenas aos custos dos medicamentos. No caso do crizotinibe, o custo mensal do medicamento foi aquele proposto para incorporação pelo demandante, a saber R\$ 6.492,00. Já o custo mensal considerado para a quimioterapia convencional foi o valor de reembolso do procedimento SIGTAP 03.04.02.021-4, a saber R\$ 1.100,00. O custo do tratamento por paciente foi estimado como o produto entre o custo do medicamento e o tempo de tratamento que seria 10,9 meses e 7 meses para o crizotinibe e quimioterapia, respectivamente (tabela 12). Estes tempos referem-se à mediana do tempo de sobrevida livre de progressão para os pacientes tratados com uma das alternativas terapêuticas (56).

Foram realizados ajustes nos custos estimados pelo demandante. O primeiro deles diz respeito ao custo mensal dos tratamentos por paciente. Isso porque, de fato, o valor de uma APAC inclui não apenas os custos relacionados aos medicamentos, mas também outros custos de acompanhamento do paciente, representando, portanto, um “pacote” de procedimentos. Desta forma, quando o demandante considera que o valor dos quimioterápicos equivale ao valor da respectiva APAC, pode estar ocorrendo uma superestimação do custo do medicamento, principalmente porque os quimioterápicos convencionais, em geral, têm preços muito inferiores aos medicamentos alvo específicos como o crizotinibe. Por isso, os pareceristas consideraram o valor da APAC como uma *proxy* do custo mensal de tratamento por paciente com quimioterapia, já incluídos os demais custos de acompanhamento dos pacientes. Já no caso do crizotinibe, o custo mensal de tratamento por paciente foi obtido pela soma do custo mensal do medicamento (R\$ 6.492,00) e do custo mensal de acompanhamento do paciente (R\$ 487,11), valor este estimado por microcusteio realizado pelo próprio demandante. Com isso, o custo mensal do tratamento com crizotinibe por paciente utilizado na análise foi de R\$ 6.979,11.

O segundo ajuste diz respeito ao cálculo do custo total de tratamento por paciente. No caso da quimioterapia, os demandantes multiplicaram o custo mensal pela mediana da sobrevida livre de progressão, ou seja, sete meses. Porém, de acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão, a quimioterapia deve ser suspensa na ausência de resposta após o 4º ciclo, a qualquer tempo em caso de toxicidade ou progressão ou após seis ciclos em pacientes responsivos (6). Ou seja, o número máximo de ciclos que deve ser realizado são seis. Assim, considerando que os intervalos entre os ciclos podem variar de 21 a 28 dias, a duração máxima da quimioterapia convencional seriam 6

meses. Diante disso, o custo total de tratamento por paciente com quimioterapia foi recalculado como o produto do valor do procedimento (R\$ 1.100,00) e o número máximo de ciclos (6 ciclos) resultando em R\$ 6.600,00 por paciente. Já o custo total de tratamento por paciente com crizotinibe foi calculado como o produto entre o custo mensal de tratamento recalculado (R\$ 6.979,11) e a mediana da sobrevida livre de progressão de acordo com a curva ajustada pelo demandante, e utilizada na análise de custo-efetividade, que foi de 11,7 meses.

Tabela 12. Estimativa dos custos mensal e total do tratamento por paciente com crizotinibe ou quimioterapia convencional.

Tecnologia	Demandante		Novo cálculo	
	Mensal	Total	Mensal	Total
Crizotinibe	R\$ 6.492,00	R\$ 70.762,80	R\$ 6.979,11	R\$ 81.655,59
Quimioterapia convencional	R\$ 1.100,00	R\$ 7.700,00	R\$ 1.100,00	R\$ 6.600,00

7.2.4 Resultados

Os resultados da Análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante para o cenário 4 são apresentados nas tabelas 13 e 14.

Tabela 13. Impacto orçamentário total calculado pelo demandante.

Ano	Sem crizotinibe	Com crizotinibe
2022	R\$ 1.544.973,49	R\$ 8.184.833,10
2023	R\$ 1.604.237,80	R\$ 9.487.437,35
2024	R\$ 1.661.164,91	R\$ 11.184.593,16
2025	R\$ 1.714.405,60	R\$ 12.947.155,50
2026	R\$ 1.765.789,95	R\$ 14.781.386,41
Total	R\$ 8.290.571,76	R\$ 56.585.405,52

Tabela 14. Impacto incremental total calculado pelo demandante.

Ano	“Com crizotinibe” versus “Sem crizotinibe”
2022	R\$ 6.639.859,62
2023	R\$ 7.883.199,55
2024	R\$ 9.523.428,24
2025	R\$ 11.232.749,90

Ano	"Com crizotinibe" versus "Sem crizotinibe"
2026	R\$ 13.015.596,45
Total	R\$ 48.294.833,76

Após todos os ajustes citados anteriormente, foi realizado novo cálculo de impacto orçamentário total e os resultados são apresentados na tabela 15.

Tabela 15. Impacto orçamentário total conduzido pelos pareceristas.

Ano	Sem crizotinibe	Com crizotinibe
2023	R\$ 1.339.307,71	R\$ 8.954.650,62
2024	R\$ 1.353.287,20	R\$ 10.587.084,07
2025	R\$ 1.366.361,43	R\$ 12.243.201,05
2026	R\$ 1.378.979,80	R\$ 13.924.451,09
2027	R\$ 1.391.158,78	R\$ 15.629.464,08
Total	R\$ 6.829.094,92	R\$ 61.338.850,91

O impacto incremental total em 5 anos com a incorporação do crizotinibe é de R\$ 54.509.755,98 (tabela 16).

Tabela 16. Impacto incremental total conduzido pelos pareceristas.

Ano	"Com crizotinibe" versus "Sem crizotinibe"
2023	R\$ 7.615.342,91
2024	R\$ 9.233.796,87
2025	R\$ 10.876.839,62
2026	R\$ 12.545.471,29
2027	R\$ 14.238.305,30
Total	R\$ 54.509.755,98

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS 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 17. (64-67)

Tabela 17. Recomendação do crizotinibe no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ por agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde internacionais. (64–67)

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)
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)
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)
França - Haute Autorité de Santé (HAS)	Recomendado para incorporação	Pacientes com CPNPC ALK+ localmente avançado ou metastático e não tratados previamente (primeira linha)	(67)

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK positivo. As buscas foram realizadas em maio de 2022, e atualizadas em 08 de julho de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias:

- ClinicalTrials.gov (17/05/2022): *Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | "Non-small-cell lung cancer" AND ALK+ | Phase 2, 3, 4.*
- Cortellis™ (19/05/2022): *Current Development Status (Indication (Metastatic non small cell lung cancer); Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) AND Any Text ("ALK AND POSITIVE").*

Essa busca foi complementada pela verificação de autorização para comercialização pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency (EMA)* e *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*. Sobre a

possível avaliação pelas agências de ATS foram consultados os sítios eletrônicos do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) e do CADTH (*Canada's Drug and Health Technology Agency*).

Foram consideradas tecnologias em desenvolvimento em fases 2, 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, com indicação de primeira linha. No caso das tecnologias novas foram consideradas aquelas registradas em até 2 anos na Anvisa, ou seja, a partir de 2020, ou registro até 5 anos no FDA ou EMA, ou seja, a partir de 2017.

No quadro 6 são apresentadas as três tecnologias identificadas, com seus mecanismos de ação, situação regulatória e de avaliação pelas agências de ATS.

Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento em primeira linha do câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK positivo.

Princípio Ativo	Mecanismo de Ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação	Avaliação por agência de ATS
Iruplinalkib	Inibidor de tirosina quinase ALK	oral	Fase 2 completo ^a em 03/2021	<u>Anvisa</u> : sem registro <u>EMA</u> : sem registro <u>FDA</u> : sem registro	<u>NICE</u> : não tem <u>CADTH</u> : não tem
Lorlatinibe	Inibidor de tirosina quinase: ROS1 e ALK	oral	- Fase 2 em andamento até 05/2023; - Fase 4 em andamento até 10/2023; - Fase 3 em andamento até 12/2028 (dados do registro na Anvisa)	<u>Anvisa</u> : registro em 04/2020 <u>EMA</u> : registro em 05/2019 <u>FDA</u> : registro em 11/2018	<u>NICE</u> : em avaliação (publicação prevista em 01/2023) <u>CADTH</u> : recomendado em 03/2022
XZP-3621	Inibidor de tirosina quinase: ROS1 e ALK	oral	Fase 3 em andamento até 07/2025	<u>Anvisa</u> : sem registro <u>EMA</u> : sem registro <u>FDA</u> : sem registro	<u>NICE</u> : não tem <u>CADTH</u> : não tem

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em julho de 2022.

Legenda: NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

a – ensaio inclui pacientes sem e com tratamento prévio.

O Iruplinalkib e o XZP-3621 ainda são tecnologias emergentes em desenvolvimento. O lorlatinibe é o único medicamento com registro recente na Anvisa, a partir dos resultados do estudo CROWN (NCT03052608), ainda em andamento com finalização prevista para dezembro de 2028.

O estudo CROWN (NCT03052608) é um ensaio clínico randomizado 1:1 de fase 3, que comparou o lorlatinibe 100 mg diariamente com o crizotinibe 250 mg duas vezes ao dia em 296 pacientes como tratamento de primeira linha para CPNPC ALK positivo. O tratamento foi medido em ciclos de 28 dias. O desfecho primário analisado foi sobrevida livre de progressão (SLP) avaliado por uma central independente com cegamento de avaliadores e os desfechos secundários foram: SLP, sobrevida global, resposta objetiva, resposta objetiva intracraniana e segurança (88).

Os resultados preliminares do estudo CROWN indicam que o lorlatinibe em comparação ao crizotinibe apresentou melhores benefícios em relação a sobrevida livre de progressão e a resposta objetiva, entretanto parece ter mais eventos adversos de grau 3 ou 4 do que crizotinibe (89).

A percentagem de pacientes que estavam vivos sem progressão da doença em 12 meses foi de 78% (IC 95%: 70 a 84) no grupo lorlatinibe e 39% (IC 95%: 30 a 48) no grupo crizotinibe (HR = 0,28; IC 95%: 0,19 a 0,41; P <0,001). A resposta objetiva ocorreu em 76% (IC 95%: 68 a 83) dos pacientes do grupo com lorlatinibe e 58% (IC 95%: 49 a 66) dos pacientes do grupo crizotinibe. Na parcela de pacientes com metástases cerebrais mensuráveis, 82% (IC 95%: 57 a 96) e 23% (IC 95%: 5 a 54), respectivamente, tiveram uma resposta intracraniana, e 71% dos pacientes que receberam lorlatinibe tiveram uma resposta intracraniana completa (89).

Os eventos adversos mais comuns com lorlatinibe foram hiperlipidemia, edema, aumento de peso, neuropatia periférica, hipetensão e efeitos cognitivos. O lorlatinibe foi associado a mais eventos adversos de grau 3 ou 4 (principalmente alteração nos níveis lipídicos) do que crizotinibe (em 72% *versus* 56%). Descontinuação do tratamento devido eventos adversos ocorreu em 7% no grupo lorlatinibe e 9% no grupo crizotinibe (89). E a descontinuação ou redução de dose ocorreu em 49% e 21% no grupo lorlatinibe e 47% e 15% no grupo crizotinibe, respectivamente.

No momento do corte de dados, os dados de sobrevida global ainda estavam evoluindo, com mortes ocorrendo em um total de 51 pacientes na população por intenção de tratar (sendo 23 pacientes [15%] no grupo lorlatinibe e 28 pacientes [19%] no grupo crizotinibe). A razão de risco para morte foi de 0,72 (IC 95%: 0,41 a 1,25), sendo que a diferença entre os grupos não foi significativa (89).

10. 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 foram desenvolvidas opções terapêuticas que atuam como um inibidor seletivo do receptor de tirosina quinase (RTK) ALK e suas variáveis oncogênicas (19).

Os inibidores de ALK desenvolvidos nos últimos anos mostram benefícios significativos no manejo do CPNPC ALK+ em comparação com a quimioterapia convencional, como tratamento de primeira linha (14, 79-80). O crizotinibe é um inibidor de ALK da primeira geração que tem mostrado um bom desempenho. Entretanto, evidências apontando o aparecimento de resistência ao crizotinibe após um ou dois anos de uso devido ao surgimento de mutações secundárias de resistência adquirida (79, 81-82), bem como, o melhor desempenho de outros inibidores ALK de segunda e terceira geração (ceritinibe, alectinibe, brigatinibe, entrectinibe, lorlatinibe), precisam ser observados (79, 81, 83). O próprio demandante citou um estudo que apresenta resultados de meta-análise com novos inibidores ALK superando o crizotinibe, o que pode ser checado nas figuras 8 e 11 da revisão sistemática de Cameron et al., 2022 (62), incluída na síntese de evidências.

A literatura aponta que os inibidores de ALK melhoram a sobrevida livre de progressão (SLP) em relação à quimioterapia como primeira linha de tratamento, entretanto, existem diferenças de eficácia e segurança entre eles, reportadas em revisões sistemáticas e meta-análises em rede recentes (85-88).

As evidências reunidas neste parecer – oriundas de dois ensaios clínicos randomizados, ambos com o mesmo desenho de estudo (PROFILE 1014, PROFILE 1029) – demonstram que o crizotinibe melhora a SLP quando comparado à quimioterapia convencional disponível no SUS (pemetrexede, carboplatina, cisplatina), a SLP foi de 10,9 a 11,1 meses no crizotinibe, em comparação a 6,8 a 7,0 meses com o grupo de quimioterapia, com nível de evidência considerado alto pelo demandante, mas que deve ser reavaliado para moderada.

Para os desfechos secundários como: sobrevida global (SG), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a intervenção e o comparador; enquanto a taxa de resposta foi maior e houve um aumento significativo da qualidade de vida global com o crizotinibe comparado à quimioterapia. Foram encontradas diferenças importantes no perfil de segurança (eventos adversos emergentes, descontinuação por eventos adversos) do crizotinibe comparado à quimioterapia, que devem ser observadas.

A evidência foi julgada como de confiança moderada para a maioria dos desfechos (SLP, taxa de resposta, qualidade de vida) e baixa para a SG, uma vez que os dados provêm de um único estudo pivotal, que apresenta propensão à risco de viés devido à ausência de cegamento e ao *crossover* entre a intervenção e o tratamento convencional, apontado como uma limitação pelos próprios autores e pelo demandante.

Um estudo de custo-utilidade utilizando a técnica de sobrevida particionada foi construído baseado na sobrevida livre de progressão e sobrevida global extraída dos ensaios clínicos. Os resultados mostraram uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de aproximadamente de R\$83.000/AVAQ, valor que não variou significativamente na análise de sensibilidade (até R\$100.000/AVAQ), mesmo construindo cenários mais amplos ($\pm 50\%$) nas variáveis com maior grau de incerteza. Os valores de (RCEI) ficaram entre 2 e 3 vezes o PIB per capita (R\$80.000/AVAQ e R\$100.000/AVAQ).

Uma análise de impacto orçamentário da incorporação do crizotinibe no SUS foi elaborada pelo demandante, para um horizonte de 5 anos, e em quatro cenários diferentes. O tempo em tratamento considerou a SLP obtida da

literatura para crizotinibe e quimioterapia. Foram realizados ajustes nos custos estimados pelo demandante, relacionados ao custo mensal dos tratamentos por paciente e ao cálculo do custo total de tratamento por paciente, considerando a DDT para CP (6) que estabelece o número máximo de seis ciclos no tratamento. Considerando o valor de aquisição proposto pelo proponente, a incorporação do crizotinibe demandará no primeiro ano (2023), um recurso incremental entre R\$ R\$ 7,6 milhões e um impacto incremental total em 5 anos com a incorporação do crizotinibe de R\$ 54.509.755,98

Ressalta-se que a translocação ALK é extremamente rara, com incidência estimada de apenas 3,2% dos pacientes acometidos com o CPNPC (25). Estima-se uma população elegível ao tratamento com crizotinibe entre 203 a 211 pacientes/ano. O ganho incremental de 4 meses de sobrevida livre de progressão entre os tratamentos para o desfecho principal SLP, bem como as evidências apresentadas sobre os EAs associados à insuficiência cardíaca, merecem ser observados criteriosamente.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a perspectiva do paciente para discussão deste tema durante o período de 15/03/2022 a 28/03/2022. No total, 2 pessoas se inscreveram e os relatores titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

A representante titular relatou que descobriu o quadro de câncer pulmonar em novembro de 2020, de maneira despretensiosa, pois não apresentava sintomas, e ele já estava em estágio avançado. A paciente fez parte do projeto Lung Mapping Foundation One CDX +PDL-1, que lhe foi apresentado por sua médica oncologista. Para ela, sua participação no projeto foi fundamental para detectar a tipificação molecular do câncer de pulmão.

Por orientação médica, a paciente não realizou quimioterapia ou radioterapia. Assim, depois de 10 dias do resultado dos exames, ela iniciou o tratamento com crizonitibe. Os principais efeitos colaterais durante o uso do medicamento foram: enjoo, diarreia, falta de apetite, alteração do paladar, visão turva no período noturno, inflamação no esôfago (após 3 meses de uso) e diminuição dos glóbulos brancos (nos últimos dias do tratamento).

Durante o tratamento, a paciente relatou ter tido uma vida normal, mantido sua rotina, seus cuidados familiares, trabalho e conseguido realizar viagens com a família. Após um mês de uso do crizotinibe, foi possível observar uma diminuição no tamanho da lesão pulmonar. Cerca de 5 meses após o diagnóstico, a paciente realizou uma cirurgia para a retirada do lobo superior direito do pulmão. Ela teve uma boa recuperação da cirurgia e após 4 dias obteve alta hospitalar. Ela segue fazendo o acompanhamento, por meio de tomografia.

O Plenário encaminhou o tema com parecer desfavorável para Consulta Pública e considerou que são necessárias maiores informações relacionadas ao custo-efetividade do medicamento, considerando, além da qualidade de vida, a taxa de mortalidade.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, os membros do Plenário, presentes na 111ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 04 de agosto de 2022, recomendaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com parecer desfavorável à incorporação do crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+. A recomendação foi justificada pela reduzida qualidade da evidência apresentada, com alto risco de viés pela falta de cegamento e altas taxas de *crossover* entre os grupos intervenção (crizotinibe) e comparador (quimioterapia). Os estudos demonstraram benefício modesto para o desfecho de sobrevida livre de progressão (SLP) e não foi verificada diferença para sobrevida global entre crizotinibe e quimioterapia para pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

13. REFERÊNCIAS

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. 106
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. 107
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. Haute Autorité de Santé (HAS). Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. XALKORI (crizotinib), inhibiteur de tyrosine kinase - CPNPC ALK+. Cancerologie - Nouvelle indication. Avis sur les médicaments. 2017.
68. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 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
69. 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.

70. 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>
71. 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.
72. 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.
73. 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>.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análises de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 76p.
80. Wu, J., Savooji, J., & Liu, D. (2016). Second-and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer. *Journal of hematology & oncology*, 9(1), 1-7.
81. Elliott J, Bai Z, Hsieh SC, Kelly SE, Chen L, Skidmore B, Yousef S, Zheng C, Stewart DJ, Wells GA. ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Feb 19;15(2):e0229179. doi: 10.1371/journal.pone.0229179. PMID: 32074131; PMCID: PMC7029857.
82. Sullivan, I., & Planchard, D. (2016). ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Therapeutic advances in medical oncology*, 8(1), 32-47.
83. Dagogo-Jack, I., & Shaw, A. T. (2016). Crizotinib resistance: implications for therapeutic strategies. *Annals of oncology*, 27, iii42-iii50.
84. Fontana, D., Ceccon, M., Gambacorti-Passerini, C., & Mologni, L. (2015). Activity of second-generation ALK inhibitors against crizotinib-resistant mutants in an NPM-ALK model compared to EML4-ALK. *Cancer medicine*, 4(7), 953-965.
85. Shaw, A. T., Bauer, T. M., de Marinis, F., Felip, E., Goto, Y., Liu, G., ... & Solomon, B. J. (2020). First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2018-2029.
86. Ma HC, Liu YH, Ding KL, Liu YF, Zhao WJ, Zhu YJ, Chang XS, Chen YD, Xiao ZZ, Yu YY, Zhou R, Zhang HB. Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with ALK-rearranged: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cancer.* 2021 Nov 26;21(1):1278. doi: 10.1186/s12885-021-08977-0. PMID: 34836510; PMCID: PMC8620528.
87. Elliott J, Bai Z, Hsieh SC, Kelly SE, Chen L, Skidmore B, Yousef S, Zheng C, Stewart DJ, Wells GA. ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Feb 19;15(2):e0229179. doi: 10.1371/journal.pone.0229179. PMID: 32074131; PMCID: PMC7029857.
88. Wang L, Sheng Z, Zhang J, Song J, Teng L, Liu L, Li Q, Wang B, Li B. Comparison of lorlatinib, alectinib and brigatinib in ALK inhibitor-naïve/untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *J Chemother.* 2022 Apr;34(2):87-96. doi: 10.1080/1120009X.2021.1937782. Epub 2021 Jun 17.

89. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, Mazieres J, Kim DW, Mok T, Polli A, Thurm H, Calella AM, Peltz G, Solomon BJ; CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced *ALK*-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2018-2029.

14. ANEXOS

ANEXO 1. Estratégias de busca para cada base de dados utilizadas pelo demandante

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 "PF 2341066" 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-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 "Non-small 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.

ANEXO 2. Características dos estudos incluídos pelo demandante

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	SLP mediana • 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	Tempo até progressão do tumor intracraniano ITT • Crizotinibe: Não alcançado • Quimioterapia: 17,8 meses (IC 95%: 13,9 a não alcançado)	SG mediana • 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

Taxa de resposta

- Crizotinibe: 74% (IC 95%: 67 a 81)
- Quimioterapia: 45% (IC 95%: 37 a 53)
- p-valor<0,001

SG

- HR: 0,82 (IC 95%: 0,54-1,26); p-valor=0,36

Desfechos reportados pelo paciente

- O uso de crizotinibe levou ao aumento significativo da qualidade de vida global, e dos domínios função física,

- HR: 0,60 (IC 95%: 0,34 a 1,05); p-valor<0,069

Metástase cerebral tratada no baseline

- 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

Metástase cerebral ausente no baseline

- Crizotinibe: Não alcançado
- Quimioterapia: Não alcançado
- HR: 0,69 (IC 95%: 0,33 a 1,45); p-valor=0,323

SG mediana (ajustada para crossover)

- 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

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 *baseline* podem ter potencial efeito confundidor.

A alta frequência de *crossover* 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.

Continuação...

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) SLP mediana Asiáticos • 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 Não asiáticos	PROFILE 1014 (PACIENTES SEM TRATAMENTO PRÉVIO) EAs associados à insuficiência cardíaca • Crizotinibe: 2,3% • Quimioterapia: 0,6% Taxa de incidência de insuficiência cardíaca ajustada pela exposição • Crizotinibe: 22,3 eventos por 1.000 pessoas-ano • Quimioterapia: 18,6 eventos por 1.000 pessoas-ano	SLP mediana • 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 Taxa de resposta • Crizotinibe: 87,5% (IC 95%: 79,6 a 93,2) • Quimioterapia: 45,6% (IC95%: 35,8 a 55,7)

- 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

Taxa de resposta

Asiáticos

- Crizotinibe: 70% (IC 95%: 59 a 80)
- Quimioterapia: 54% (IC 95%: 42 a 65)
- p-valor=0,048

Não asiáticos

- Crizotinibe: 78% (IC 95%: 68 a 86)
- Quimioterapia: 37% (IC 95%: 27 a 48)
- p-valor<0,001

Segurança

Asiáticos

- Qualquer EA – crizotinibe: 100%; quimioterapia: 99%

Não asiáticos

- Qualquer EA – crizotinibe: 99%; quimioterapia: 100%

- Diferença: 3,7 eventos por 1.000 pessoas-ano (IC 95%: -38,8 a 46,1); p-valor=0,8655

Redução máxima da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (>20%)

- Crizotinibe: 2,7%
- Quimioterapia: 6,7%

- p-valor<0,001

SG mediana

- 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

Desfechos reportados pelo paciente

- 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 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%).

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.

Continuação...

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 versus 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.

