



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

CRIZOTINIBE

para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com
Câncer de Pulmão Não Pequenas Células (CPNPC) avançado ALK+

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do 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 Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Mariana de Souza Fonseca

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Fernanda Moreira Moraes

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Rômulo Barbosa Filho

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - Diretora DGITS/SCTIE/MS

CRIZOTINIBE

para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com Câncer de Pulmão Não Pequenas Células (CPNPC) avançado ALK+

O que é o Câncer de Pulmão Não Pequenas Células (CPNPC) avançado ALK+?

O Câncer de Pulmão (CP) tem a mais alta taxa de mortalidade em todo o mundo desde 1985. No Brasil, é o terceiro tipo de câncer mais comum. Os casos de CP se apresentam em dois principais grupos, que são o do Câncer de Pulmão de Pequenas Células (CPPC) e o do Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC). O CPNPC representa 85% dos casos de CP, diferenciados em 4 tipos devido às características das células. Estudos indicam que no Brasil, os casos de CPNPC têm aumentado nas últimas décadas e chama atenção pela elevada taxa de mortalidade.

No ano de 2020, em todo o mundo, estimou-se 1.726.144 mortes em decorrência de CP e 2.206.771 novos casos. No Brasil, em estudo feito em âmbito hospitalar em São Paulo entre os anos 1997 e 2008, estimou-se que, entre os pacientes com câncer no pulmão, 89,5% tinham a variação CPNPC.

A doença costuma ser detectada em estágios avançados, pois, geralmente, nos estágios iniciais, não são observados sintomas, e, de modo geral, tem uma evolução bem rápida. Uma análise conduzida em 2019 estimou que 75% dos pacientes do SUS com CP estavam em estágio IV (o mais avançado) e 18% em estágio III. Outro estudo, que avaliou dados disponíveis entre 2000 e 2011 em São Paulo, indicou que a proporção de pacientes com doença avançada/metastática (estágios III e IV) foi de 85,2%.

Além de ser de difícil diagnóstico, aproximadamente, 10% dos pacientes com CPNPC já apresentam espalhamento da doença para o cérebro no diagnóstico e 40% desenvolvem isso ao longo da doença com alta morbidade.

Como os pacientes com Câncer de Pulmão Não Pequenas Células avançado ALK+ são tratados no SUS?

O tratamento para câncer de pulmão no âmbito do SUS é definido pelas Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas (DDT). O diagnóstico é feito pela investigação de sintomas respiratórios, como dificuldade para respirar, tosse, dor no tórax, sangue ao tossir, fadiga e emagrecimento; ou pela investigação de achados radiológicos atípicos.

É importante diferenciar as mutações específicas do câncer pulmonar, como, por exemplo, o

rearranjo do gene ALK. O ALK é um receptor de tirosina quinase (uma proteína) e membro da superfamília do receptor de insulina, participando do desenvolvimento do sistema nervoso. O rearranjo de ALK é o segundo agente mais frequente na causa do câncer pulmonar. Atualmente, no SUS, existe a cobertura de teste de identificação de pacientes com CPNPC ALK+.

Após confirmar a malignidade e o tipo do tumor, é realizada uma tomografia computadorizada no tórax e no abdome, para identificar a localização e tamanho do tumor no câncer de pulmão e a melhor terapia a ser usada no tratamento.

A DDT do Ministério da Saúde para o CP recomenda como tratamento a radioterapia, que pode ser empregada com finalidade curativa ou paliativa, sendo indicada em qualquer estágio da doença e podendo ser associada ou não à quimioterapia e cirurgia. A DDT destaca que a escolha do tratamento deve estar baseada nas características fisiológicas, as capacidades funcionais, protocolos terapêuticos e preferência do paciente.

O esquema de quimioterapia inicial recomenda o uso de cisplatina associada a etoposido e, depois, dependendo do perfil do paciente, se inicia a quimioterapia de segunda linha. Para estágios avançados da doença ou a volta da doença, a diretriz do Ministério da Saúde recomenda tratamentos como: radioterapia do tórax associada ou não à quimioterapia, quimioterapia paliativa, radioterapia externa, entre outras. Essas diretrizes estão em processo de atualização no Ministério da Saúde.

Medicamento analisado: crizotinibe

Crizotinibe é um medicamento de uso oral que inibe a tirosinaquinase, dificultando o crescimento de tumor que apresenta alterações moleculares no ALK. A avaliação foi demandada pela Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. (uma empresa do grupo Pfizer). A indicação da bula aprovada pela Anvisa é para tratamento de câncer de pulmão não pequenas células avançado e positivo para ALK. Ao tomar este medicamento, é recomendado realizar exames que avaliem a função do fígado periodicamente. Outros acompanhamentos importantes incluem: função dos rins, disfunção visual e exames de sangue regulares.

Quanto aos eventos adversos do uso do medicamento, foram relatados casos de pneumonite grave. Outras reações podem ser: danos ao fígado, aumento do tempo que o coração demora para recarregar os batimentos, distúrbio visual, diarreia, vômito, fadiga, perda de apetite e tontura. Há indícios de que o medicamento pode comprometer a fertilidade e, se tomado durante a gravidez, trazer perigo ao feto.

Para determinar se o medicamento é eficaz e seguro, e se a sua incorporação no SUS é viável, recorreu-se a análises de evidências clínicas e econômicas. As análises feitas pelo demandante

tiveram como comparador o tratamento com quimioterapia atualmente disponível no SUS.

Os estudos apresentados avaliaram como desfecho principal do uso do medicamento a Sobrevida Livre de Progressão (SLP); e os secundários: Sobrevida Global (SG), taxa de resposta, segurança e qualidade de vida. Um dos estudos indicou uma estimativa de menor risco de progressão da doença, em comparação com o tratamento com quimioterapia. A qualidade de vida teve aumento significativo, assim como o domínio de função física, função social, função mental e desenvolvimento quando comparado à quimioterapia. Também foi verificada uma redução significativa dos sintomas dor, dificuldade para respirar e falta de sono.

O demandante apresentou avaliação econômica de incorporação do medicamento considerando seu custo-utilidade em três estados de saúde: sobrevida livre de progressão, progressão e morte. O resultado indica que o crizotinibe apresentou maior custo, R\$ 187.936,62, e maior efetividade quando comparado à quimioterapia.

Com relação ao impacto orçamentário, considerando o valor de aquisição proposto pelo demandante, a incorporação do crizotinibe, apresenta um recurso incremental de R\$ 7,6 milhões, no primeiro ano e, um impacto incremental de R\$ 54.509.755,98 (cinquenta e quatro milhões, quinhentos e nove mil, setecentos e cinquenta e cinco reais e noventa e oito centavos), em cinco anos.

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 FoundationOne CDX +PDL-1, o qual 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 crizotinibe. Os principais efeitos colaterais durante o uso do medicamento foram: enjoos, 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.

O vídeo da reunião pode ser acessado em: <https://www.youtube.com/watch?v=NdtJw9HAvWg>

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação no SUS do crizotinibe para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células. Esse tema foi discutido durante a 111ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 3 e 4 de agosto de 2022. Na ocasião, o Plenário considerou que seriam necessárias maiores informações relacionadas ao custo-efetividade do medicamento, considerando, além da qualidade de vida, a taxa de mortalidade.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 61, durante 20 dias, no período de 13/09/2022 a 03/10/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

O tema foi colocado em consulta pública, realizada entre os dias 13 de setembro e 3 de outubro de 2022. Foram recebidas 61 contribuições, sendo 32 técnico-científicas e 29 contribuições sobre experiência ou opinião. A maioria dos respondentes indicou que acha importante a incorporação do medicamento no SUS. Após a apreciação das contribuições, o Plenário da Conitec entendeu que houve insumos suficientes para a mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. A Comissão concluiu que as novas evidências apresentadas pelo demandante contribuíram para diminuir as incertezas iniciais e a nova avaliação de custo-efetividade apontou diminuição do impacto orçamentário.

Recomendação final da Conitec

A Conitec, durante a 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de novembro de 2022, recomendou a incorporação, no SUS, do crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação do crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [clicando aqui](#).