

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

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

ALECTINIBE

para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas localmente
avançado ou metastático cujos tumores expressam rearranjo no gene ALK
em pacientes não tratados previamente ou após falha com crizotinibe

2023 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 Complexo em Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

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

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Patrícia Mandetta Gandara

Supervisão

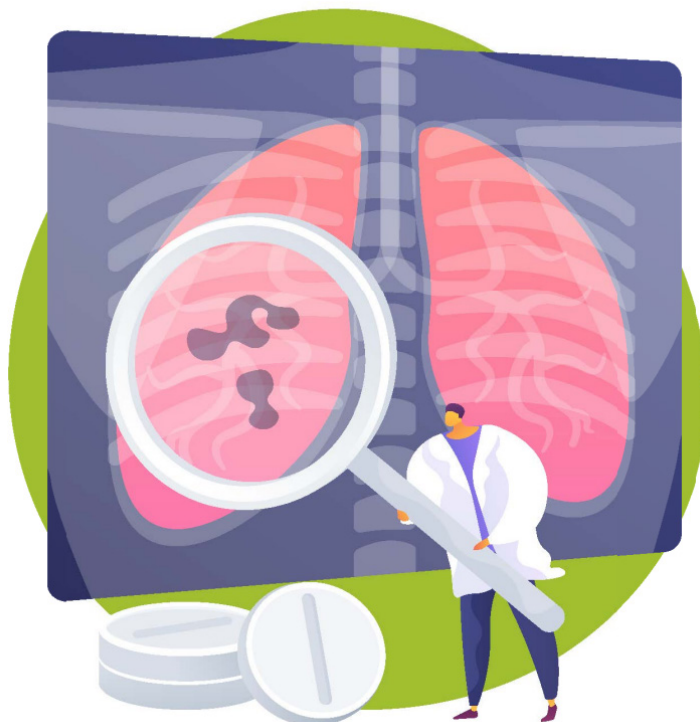
Luciene Fontes Schluckebier Bonan

ALECTINIBE

para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático cujos tumores expressam rearranjo no gene ALK em pacientes não tratados previamente ou após falha com crizotinibe

O que é o câncer de pulmão de células não pequenas?

O câncer de pulmão faz parte de um grupo de carcinomas que tem origem na multiplicação de células anormais que revestem a parte inferior da traqueia, dos brônquios, dos bronquíolos, dos alvéolos e dos pulmões. É um dos tipos de câncer com maior incidência no mundo. Em 2020, foram diagnosticados 2,2 milhões de casos novos e essa doença foi a causa de óbito de cerca de 1,8 milhão de pessoas, sendo a principal causa de morte por câncer no mundo naquele ano. No Brasil, estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) apontam que entre 2023 e 2025 serão identificados 32 mil novos casos da doença.



O tabagismo é o principal fator de risco para o câncer de pulmão e está relacionado a cerca de 80% dos casos. Ao longo da vida, os fumantes, dependendo do número de cigarros e da idade em que iniciaram o consumo de tabaco, chegam a ter um risco dez vezes maior de desenvolver a doença, quando comparados aos não-fumantes. Outro fator de risco importante está relacionado às atividades de trabalho exercidas no cotidiano, cenário em que entre 17% e 29% dos casos de câncer de pulmão estão associados a exposição a produtos (como o gás radônio, metais pesados e produtos derivados da queima do diesel).

Existem dois tipos de câncer de pulmão: o Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) e o Câncer de Pulmão de Células Pequenas (CPCP). O primeiro compreende aproximadamente 85% dos casos de câncer de pulmão e normalmente é diagnosticado tardiamente, quando a doença já está em estágio avançado, havendo uma estimativa de cinco anos de vida entre 3% e 6% dos pacientes.

No CPCNP pode haver uma mutação dos genes da quinase do linfoma anaplásico (ALK), uma proteína da classe tirosina quinase, que faz com que as células saudáveis não desenvolvam suas funções normais. Esse rearranjo no gene ALK é encontrado em 3% a 5% dos casos de CPCNP e determina certas diferenças no tratamento desses pacientes. Isso porque casos positivos para a mutação nos genes ALK estão associados a características clínicas específicas, tais como ausência de histórico de tabagismo e incidência em indivíduos mais jovens.

Como os pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas são tratados no SUS?

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão, publicadas em 2014, recomenda-se o seguinte tratamento para o CPCNP avançado ou metastático (quando a doença atinge outras partes do corpo):

- **Radioterapia torácica, externa e paliativa:** esse procedimento é uma radioterapia realizada no tórax, na altura do pulmão e pode ser realizado em qualquer estágio da doença. Tem o objetivo reduzir os tumores causados pelas células cancerígenas ou de reduzir os sintomas da doença. Pode ser associado ou combinado com a cirurgia ou com a quimioterapia.
- **Quimioterapia:** a terapia padrão com quimioterapia para o tratamento do CPCNP consiste na associação do uso de cisplatina e etoposido. Entre os pacientes com a doença avançada ou metastática, poderiam ser usadas a cisplatina, carboplatina, etoposido, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, usados de forma isolada ou em conjunto, por até três linhas de tratamento. Contudo, nesses casos a quimioterapia teria como função reduzir os sintomas da doença, sem expectativa de cura, com um aumento do tempo de vida de dois a três meses.

Nas DDT de 2014, que estão em fase de atualização, não há menção a um tratamento específico para os casos positivos de mutação nos genes ALK. Além disso, o uso do crizotinibe para esses casos não é mencionado, já que o medicamento foi incorporado ao SUS em 2022 e tem função de inibir a tirosina quinase ALK.

Medicamento analisado: alectinibe

A Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo de Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS) solicitou à Conitec a avaliação do alectinibe para o tratamento de CPCNP localmente avançado ou metastático cujos tumores expressam rearranjo no gene ALK em pacientes não tratados previamente ou após falha com crizotinibe, visando a avaliar sua

incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

O alectinibe faz parte de um grupo de medicamentos chamado inibidores da tirosina quinase. A tecnologia inibe a ação do gene ALK, dessa forma, bloqueia o sinal de produção de células anormais e induz a morte de células tumorais. Atualmente, o medicamento apresenta registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células, que esteja localmente avançado ou metastático e que tenham alterações nos genes ALK. Além disso, também é indicado nos casos em que esses mesmos pacientes já tenham feito uso do crizotinibe e houve alguma intolerância a esse medicamento, ou a progressão da doença.

As evidências sugerem que pacientes com CPCNP tratados apenas com o alectinibe, sem ter feito nenhum tratamento anterior, apresentam um aumento do tempo de vida após o diagnóstico da doença e do período no qual a doença permanece estável, quando comparados à pacientes que usam o crizotinibe ou que fazem quimioterapia. Quando a comparação é feita entre pacientes que fizeram uso do crizotinibe anteriormente e depois usaram o alectinibe, os estudos indicam que há um aumento do período em que não há progressão da doença, mas não um aumento do tempo de vida total após o diagnóstico, em relação ao tratamento com a quimioterapia. Não foram encontradas diferenças significativas entre os eventos adversos para os pacientes após o uso dos medicamentos usados nas comparações.

Na avaliação econômica, foi identificado que a incorporação do alectinibe para pacientes que não foram tratados anteriormente com outras terapias geraria um custo de R\$ 510.586,45 a cada ano de vida com qualidade entre os pacientes, em comparação ao tratamento com a quimioterapia e um acréscimo de R\$ 687.395,03 por ano de vida com qualidade, em comparação ao tratamento com crizotinibe. Já na análise entre os pacientes que já tinham feito uso do crizotinibe e não tiveram uma resposta adequada, também haveria um acréscimo de R\$ 1.095.578,45 por ano de vida com qualidade, na incorporação do alectinibe em comparação ao tratamento com quimioterapia. Assim, para que o custo do medicamento possa ser positivo em relação aos seus benefícios na incorporação ao SUS, seria necessária uma redução de preço de 77% quando comparado à quimioterapia e de 70% quando comparado ao uso do crizotinibe, no primeiro cenário, no qual os pacientes não foram tratados previamente com outras terapias, e uma redução de 75% do preço em comparação à quimioterapia, no cenário em que houve tratamento anterior com o crizotinibe.

A análise de impacto orçamentário indica que se o alectinibe for usado por até 90% da população estimada com CPCNP que seriam tratadas no SUS, haveria um aumento de R\$ 382 milhões ao final de cinco anos da incorporação para pacientes sem tratamento anterior e de R\$ 125 milhões ao longo de cinco anos após a incorporação para pacientes tratados anteriormente com o crizotinibe.

Perspectiva do paciente

Foi aberta a Chamada Pública nº 15/2023 para a Perspectiva do Paciente durante o período de 17/05/2023 a 22/05/2023 e três pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para trazer um relato da sua experiência em relação ao tema foi feita pelo próprio grupo de inscritos.

A participante, filha de paciente, relatou que sua mãe foi diagnosticada com câncer de pulmão em 2017, após três anos de queixas de dores no peito e mal-estar. Como a paciente tinha hábitos saudáveis e não fumava, a possibilidade de um câncer de pulmão era descartada pelos diversos especialistas a quem a família recorreu. Somente após apresentar sintomas mais parecidos com os de uma pneumonia, ser tratada com antibióticos e não ter uma melhora, foram realizadas tomografias de tórax e pulmão, que identificaram o câncer de pulmão. Assim, foram realizados outros exames que também apontaram metástase em vários locais do corpo, estágio IV da doença e a presença da mutação no gene ALK.

Em um primeiro momento, relatou que foi indicado o uso do crizotinibe. Após aquisição por meio de judicialização via plano de saúde, a paciente começou a usar o medicamento no início de 2018. Contudo, a participante contou que sua mãe apresentava muitos eventos adversos enquanto fazia uso do crizotinibe. Sua mãe tinha que ficar deitada ao usar o medicamento, apresentava dificuldade ao respirar, dores fortes, tontura, enjoo, perda de paladar, falta de apetite e perda de peso. Chegou também a ter uma pneumonia.

Após cinco meses de uso do crizotinibe, não havendo regressão da doença, e apresentando fortes eventos adversos, a equipe médica sugeriu a troca para o alectinibe, em maio de 2018.

A participante relatou que após a quarta dose do alectinibe, sua mãe comentou que estava com vontade de levantar cedo e fazer uma caminhada para tomar um sol, coisa que não havia possibilidade de fazer antes do uso do medicamento, pois tinha muita dificuldade para se levantar e para respirar. O acompanhamento inicialmente era mensal, depois passou a ser trimestral e atualmente é semestral, com a realização de exames de imagens de tórax, pulmão e abdômen e ressonância de crânio. Os exames indicaram que a doença teve total regressão.

Contou que desde que sua mãe começou a usar o alectinibe, passou a ter uma vida normal, sem eventos adversos, conseguindo fazer suas atividades diárias, viajar e tem disposição para fazer atividades físicas logo após a aplicação da medicação.

A participante considera que sua mãe, atualmente com 74 anos de idade, teve uma experiência de sucesso com o uso do alectinibe e que esse medicamento é uma oportunidade de vida para as pessoas com esse tipo de câncer com a mutação do gene ALK e que todos merecem

ter acesso à uma sobrevida de qualidade. Ela relatou também a experiência de outra paciente, que também foi diagnosticada tardiamente e apresentava metástase em diversas áreas do corpo, passou por vários tratamentos, como quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, uso do crizotinibe, até chegar ao alectinibe e também teve a remissão da doença, com qualidade de vida.

Quando questionada se sua mãe chegou a fazer quimioterapia, relatou que ela foi direto para o uso do crizotinibe e, depois, para o alectinibe. Também foi questionada se na perspectiva de familiar, se considera que sua mãe estaria viva se não fosse pelo uso desse medicamento e respondeu que provavelmente não, pois ela já estava com muitas dores e bastante dificuldade para se alimentar. Comentou que nesses casos, há um adoecimento da família como um todo, devido à angústia de não saber se teriam ou não acesso ao medicamento.

O vídeo da apreciação inicial deste tema pode ser acesso [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação do alectinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático positivos para ALK. Esse tema foi discutido durante a 119ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 31 de maio e 01 de junho de 2023. Na ocasião, os membros do Comitê de Medicamentos reconheceram que pode haver benefício no uso do alectinibe, mas entenderam que a relação entre o custo do medicamento e sua eficácia ainda é elevada.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 28 de 2023, durante 20 dias, no período de 26/07/2023 a 14/08/2023, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 77 contribuições, sendo 39 técnico-científicas e 38 contribuições sobre experiência ou opinião, das quais foram validadas 36. Dos participantes que preencheram o formulário técnico-científico, 97% discordaram da recomendação inicial da Conitec, se posicionando favoravelmente a incorporação do alectinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático positivos para ALK. Em geral, as contribuições se concentraram em trazer novas informações sobre evidências clínicas e econômicas sobre a tecnologia em avaliação e sobre outras opções terapêuticas para a condição de saúde em questão. A empresa fabricante do alectinibe apresentou uma nova proposta de preço e acesso gerenciado do medicamento. Com esses dados, a Conitec

realizou análises adicionais, porém a tecnologia se manteve não custo-efetiva, com impactos orçamentários altos em todos os cenários avaliados. Sobre as contribuições recebidas via formulário de experiência e opinião, a maioria também foi favorável à incorporação. Entre os argumentos, destacaram que sua incorporação traria impactos positivos no SUS, permitiria o acesso à tecnologia para aqueles que os tumores expressam rearranjo no gene ALK, além de destacar os benefícios do uso do alectinibe. Aqueles que tiveram experiência de uso com a tecnologia, destacaram como seus efeitos positivos o controle da doença, a baixa toxicidade, a redução das internações e idas ao hospital, a ausência de eventos adversos, o impacto na qualidade de vida, na adesão ao tratamento e no aumento da sobrevida. Sobre seus efeitos negativos e dificuldades de uso do medicamento, pontuaram os eventos adversos manejáveis e o seu alto custo. Em relação à experiência com outras tecnologias, foram listados 11 medicamentos, sendo o mais recorrente o crizotinibe. Neste último aspecto foi pontuado pelos participantes que essas tecnologias tiveram impactos na estabilização da doença e na sobrevida e qualidade de vida, quando utilizados na fase inicial da doença. Por outro lado, apresentaram eventos adversos, contribuíram para a progressão da doença e atraso no tratamento, além de impactarem negativamente na qualidade de vida dos seus usuários.

Recomendação final da Conitec

A 123ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 04 e 05 de outubro de 2023. No dia 04 de outubro de 2023, os membros do Comitê de Medicamentos, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do alectinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático positivos para ALK. Para esta recomendação final, o Comitê considerou que os aspectos de custo-efetividade apresentados poderiam estar relacionados a um aumento da ineficiência do sistema de saúde. Além disso, há outros medicamentos da classe dos inibidores de tirosina quinase disponíveis para a condição de saúde em questão, sendo mais oportuno, na ocasião, fazer uma análise dessas tecnologias. Destarte, apesar das manifestações na consulta pública, as contribuições não alteraram o entendimento do Comitê, que manteve a recomendação inicial da Conitec.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação do alectinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático positivos para ALK.

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