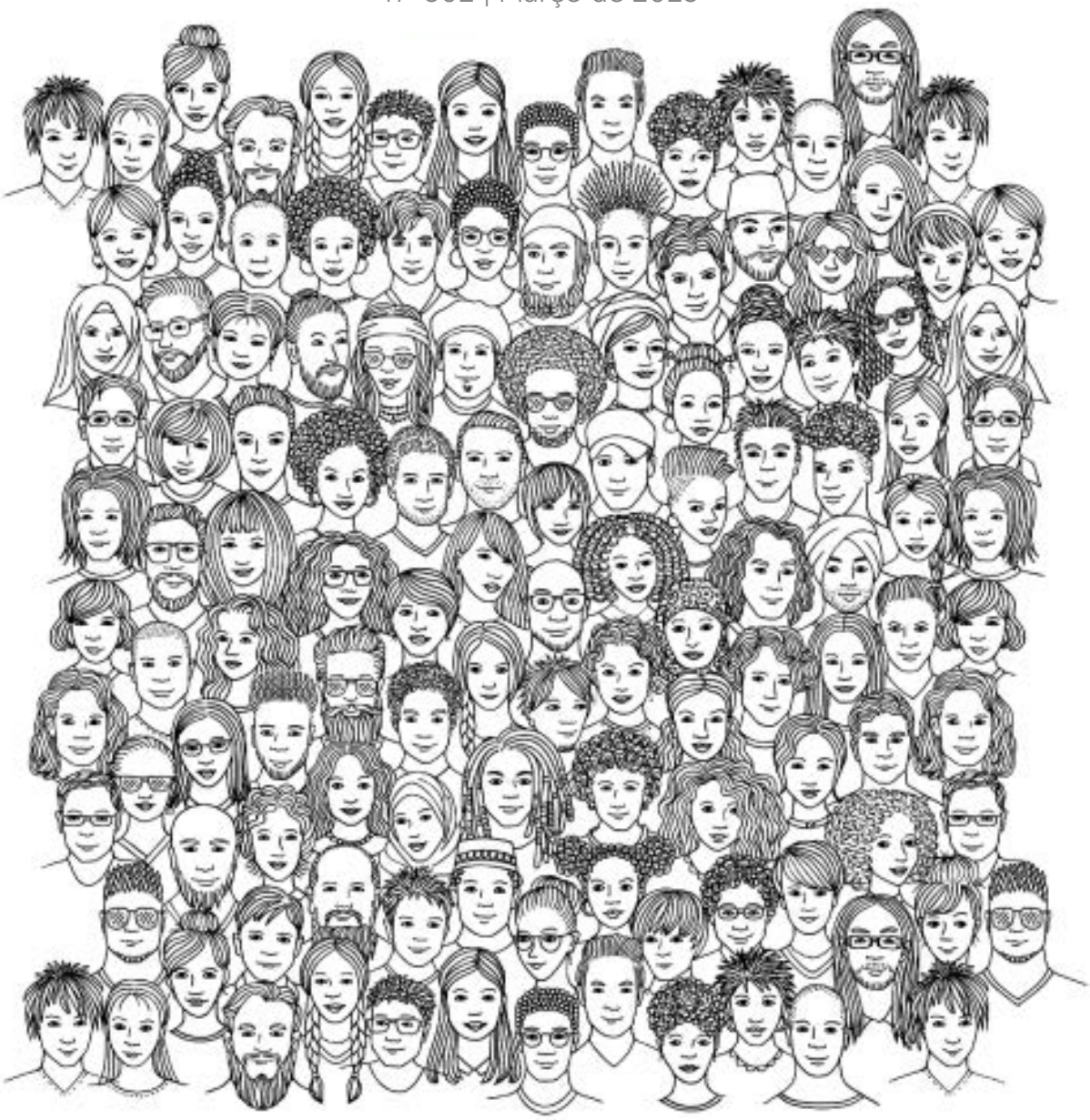
nº 502 | Março de 2025



RELATÓRIO PARA SOCIEDADE

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

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE

para câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 2ª linha de tratamento

Conitec

2025 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da 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
Marina Kuebler Silva
Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica
Andrea Brígida de Souza
Bruna Cabral de Pina Viana
Gleyson Navarro Alves
José Octávio Beutel
Laura Mendes Ribeiro
Mariana Dartora

Layout e diagramação
Ana Júlia Trovo da Mota
Marina de Paula Tiveron

Supervisão
Luciene Fontes Schluckebier Bonan

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE

para câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 2ª linha de tratamento

Indicação em bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa):

Brigatinibe (Evobrig®) - 10/12/2021:

- Tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK).
- Tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático que seja positivo para ALK, previamente tratados com crizotinibe.

Lorlatinibe (Lorbrena®) - 23/08/2024:

- Tratamento de pacientes adultos com CPNPC avançado, positivo para ALK.

Alectinibe (Alecensa®) - 29/11/2024:

- Tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC positivo para ALK localmente avançado ou metastático
- Tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático positivo para ALK que tenham progredido durante o uso de crizotinibe, ou que sejam intolerantes a ele.
- Tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com CPNPC positivo para ALK no estágio IB (tumores $\geq$ 4 cm) até IIIA.

Indicação proposta pelo demandante para avaliação da Conitec*:

Inibidores de tirosina quinase para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático, como tratamento paliativo de segunda linha.

Recomendação final da Conitec:

O Comitê de Medicamentos da Conitec recomendou a não incorporação, ao SUS, dos inibidores de tirosina quinase para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação de ALK, localmente avançado ou metastático, em segunda linha de tratamento

---

Decisão final:

PORTARIA SECTICS/MS Nº 29: Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os inibidores de tirosina quinase para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação de ALK, localmente avançado ou metastático, em segunda linha de tratamento.

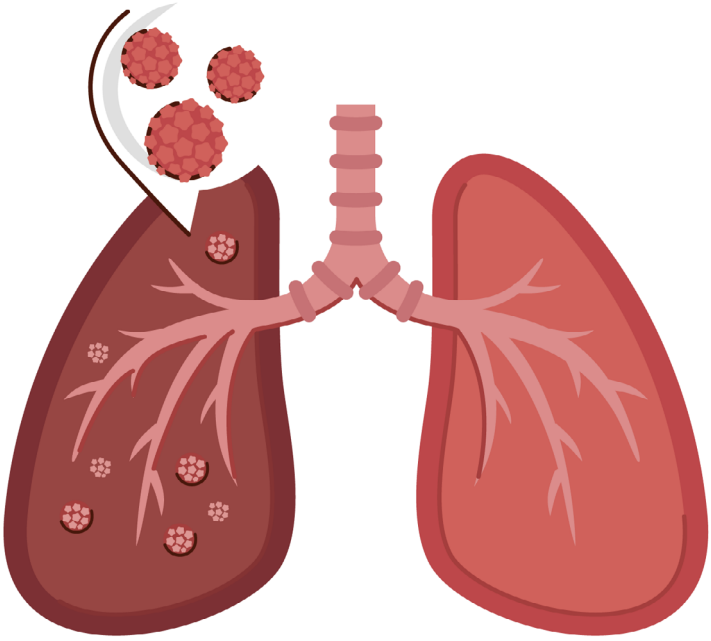
*De acordo com o §6º do art. 32 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017, o pedido de incorporação de uma tecnologia em saúde deve ter indicação específica. Portanto, a Conitec não analisará todas as hipóteses previstas na bula em um mesmo processo.

O que é câncer de pulmão?

O câncer de pulmão é uma doença que resulta do surgimento de células anormais no órgão, que podem proliferar e comprometer a sua função. Múltiplos fatores podem ocasionar a doença, mas o tabagismo é o seu principal. Apesar disso, apenas 15% dos fumantes desenvolvem câncer de pulmão. Ademais, o risco familiar é significativo, considerando que ter um parente de primeiro grau com a doença aumenta o risco de 1,25 a 1,5 vezes em pessoas que nunca fumaram.

A doença é a principal causa de mortes relacionadas ao câncer no mundo. No Brasil, entre 2023 e 2025, estima-se o aparecimento de 32.560 casos por ano, o que equivale a um risco de 15,06 casos a cada 100 mil habitantes, conforme dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA).

O câncer de pulmão é classificado em dois tipos: câncer de pulmão pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC). O primeiro apresenta evolução clínica mais agressiva e o segundo agrega muitos outros tipos e mutações genéticas, como os genes EGFR e ALK. A translocação no gene ALK é a responsável por um rearranjo no DNA que modifica o funcionamento da proteína ALK, atuando no crescimento celular anormal e aumento da atividade dessas células. Devido a isso, indivíduos com CPNPC são mais propensos a apresentarem metástases cerebrais. Dados globais indicam que a frequência de CPNPC com translocação em ALK varia entre 1,6 e 11,6%. No Brasil, o quantitativo total de casos é de 3,2%, sendo que apenas 16% dos pacientes são testados.



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

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão do Ministério da Saúde, publicadas em setembro de 2014, prevê o tratamento de CPNPC com cirurgia, radioterapia (traqueia, brônquio, pulmão, pleura e mediastino) e/ou terapia quimioterápica prévia ou adjuvante, com diferentes medicamentos. Recentemente, com a Portaria SCTIE/MS nº 168, de dezembro de 2022, o medicamento crizotinibe, um inibidor da tirosina quinase, foi incorporado para CPNPC avançado ALK+.

A definição do tratamento deve considerar as características físicas, capacidade funcional, tipo histológico, perfil de toxidade clínica, preferências do usuário e protocolos clínicos institucionais.

Medicamento analisado: inibidores da tirosina quinase

A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, do Ministério da Saúde, solicitou à Conitec a avaliação de incorporação dos medicamentos inibidores da tirosina quinase para câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático, como tratamento paliativo de segunda linha.

Os inibidores da tirosina quinase (ITQ) inibem a ação da proteína ALK, bloqueando o sinal de produção de células anormais e induzindo a morte delas. No Brasil, os ITQ que possuem registro vigente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e disponibilidade de comercialização para tratar pacientes com CPNPC avançado com translocação em ALK, são: crizotinibe, alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe.

A análise de evidências clínicas demonstrou resultados favoráveis em relação ao ganho de anos de vida (sobrevida) com crizotinibe, brigatinibe e alectinibe quando comparados à quimioterapia. No entanto, esses resultados não possuem significância estatística e os dados foram considerados imaturos. Quanto aos anos de vida ganhos sem o avanço da doença (sobrevida livre de progressão), brigatinibe, alectinibe e lorlatinibe

mostraram-se significativamente superiores à quimioterapia. Além disso, brigatinibe e alectinibe proporcionaram aumento acentuado de sobrevida livre de progressão (81% e 80%, respectivamente) em pacientes previamente tratados com crizotinibe.

No geral, em relação ao quantitativo de pacientes que apresentaram redução do câncer (Taxa de Resposta Global - TRG), não foram encontradas diferenças significativas entre os inibidores de ALK ou em comparação à quimioterapia. Entretanto, dois estudos informaram que o alectinibe alcançou aumento da TRG em comparação à quimioterapia e ao crizotinibe.

Sobre a qualidade de vida, as evidências demonstraram melhora do estado de saúde global com o uso dos ITQ, e um estudo demonstrou diferença significativa ao comparar o crizotinibe com a quimioterapia padrão. No tocante aos eventos adversos moderados, o alectinibe foi classificado como a opção mais segura, seguido por crizotinibe, brigatinibe, ensartinibe e lorlatinibe.

A avaliação econômica da segunda linha de tratamento com inibidores de ALK demonstrou resultados muito semelhantes entre as alternativas, tendo em vista que todas apresentaram custos superiores, associados a benefícios iguais ou inferiores às demais, com exceção do alectinibe em primeira linha e do lorlartinibe em segunda linha. O lorlatinibe foi identificado como a melhor opção por apresentar menos custos adicionais associado ao ganho em saúde, estimada em R$ 843.716,59 por ano de vida com qualidade.

A análise de impacto orçamentário, considerando a possível incorporação das tecnologias ao SUS, identificou que a incorporação do alectinibe em primeira linha e do lorlatinibe em segunda linha resultaria em um impacto de R$ 141.025.233,40 em cinco anos.

Perspectiva do Paciente

A Chamada Pública nº 70/2024 esteve aberta durante o período de 13 a 23 de setembro do mesmo ano e recebeu três inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O participante, de 67 anos, foi diagnosticado em maio de 2021 com câncer de pulmão não-pequenas células em estágio metastático (dois pulmões, fígado, coluna e bacia). Na ocasião, o único sintoma identificado foi o emagrecimento repentino e acelerado. Com a impossibilidade de remoção cirúrgica, iniciou o tratamento com quimioterapia. Avaliou o processo quimioterápico como sofrido em decorrência dos eventos adversos, como vômitos, diarreia e sensação de mal-estar. Durante o período, recebeu o resultado de um exame que sinalizou a mutação ALK.

Com efeito, o especialista responsável por seu tratamento recomendou o uso do crizotinibe como substitutivo da quimioterapia. Com a autorização de acesso pelo plano de saúde, iniciou o tratamento com o medicamento. Sentiu facilidade em relação ao uso, melhora significativa do quadro clínico e ausência de eventos adversos. Além disso, voltou a desempenhar as suas atividades cotidianas.

Após dois anos utilizando o crizotinibe, a atividade da doença retornou. Desse modo, substituiu o medicamento pelo lorlatinibe, que utiliza há um ano e meio, sem sinais de progressão da doença. Considera que leva uma vida normal, trabalhando e realizando atividades físicas.

O vídeo da 134ª Reunião Ordinária pode ser acessado aqui.

Recomendação inicial da Conitec

Esse tema foi discutido durante a 134ª Reunião Ordinária da Comissão, no dia 3 de outubro de 2024. A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, dos inibidores de tirosina quinase de 2ª e 3ª gerações (alectinibe, brigatinibe, lorlatinibe) para o tratamento de pacientes com CPNPC com translocação de ALK, localmente avançado ou metastático, em primeira ou segunda linha de tratamento paliativo. Para tanto, o Comitê de Medicamentos considerou que, apesar das evidências apresentadas e dos benefícios do tratamento, a relação de custo-efetividade não aponta eficiência para o SUS, tendo em vista que nenhuma das intervenções ficou abaixo do limite de custo-efetividade de R$120.000 por ano de vida com qualidade.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 78, durante 20 dias, no período de 22/11/2024 a 11/12/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 35 contribuições e todas foram favoráveis à incorporação das tecnologias avaliadas no SUS. As opiniões favoráveis à incorporação ressaltaram aspectos sobre a capacidade de os medicamentos alterarem o curso biológico da doença, o direito à saúde, a redução da desigualdade de tratamentos ofertados pelas redes pública e privada de saúde, a efetividade dos medicamentos, o aumento da qualidade de vida, entre outros. Quanto aos efeitos positivos e facilidades associados à experiência com os medicamentos, os respondentes mencionaram a efetividade do tratamento, a tolerância aos medicamentos, o aumento da qualidade de vida, a comodidade de uso e o baixo impacto orçamentário caso as tecnologias fossem incorporadas. Já em termos de efeitos negativos e dificuldades, citaram os eventos adversos dos medicamentos, o alto custo das tecnologias e a dificuldade de acesso. Em relação

à experiência com outras tecnologias para a mesma condição de saúde, as contribuições se referiram ao tratamento com a quimioterapia convencional e abordaram a melhora não sustentada da doença, bem como os eventos adversos e a pouca eficácia no controle dos sintomas e no avanço da neoplasia. Em síntese, as contribuições acerca das evidências técnico-científicas reforçaram os resultados dos estudos apresentados nas evidências clínicas do relatório técnico. Também foram apresentadas novas propostas de preço pelos fabricantes das tecnologias avaliadas, gerando outros resultados em termos de custos adicionais, são eles:

- brigatinibe e quimioterapia – R$ 117.073,70 por ano de vida ganho com qualidade;
- alectinibe e quimioterapia – R$ 446.063,77 por ano de vida ganho com qualidade; e
- alectinibe e lorlatinibe – R$ 1.383.742,31 por ano de vida ganho com qualidade.

Recomendação final da Conitec

A 138ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 12, 13 e 14 de março de 2025. No primeiro dia de reunião, o Comitê de Medicamentos recomendou a não incorporação, ao SUS, dos inibidores de tirosina quinase (brigatinibe, alectinibe e lorlatinibe) para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação de ALK, localmente avançado ou metastático, em segunda linha de tratamento. Para tanto, os membros do Comitê consideraram que a intervenção com o brigatinibe em primeira linha de tratamento e a quimioterapia em segunda linha se mostrou mais eficiente ao SUS.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, a secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação, no âmbito do SUS, dos inibidores de tirosina quinase para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação de ALK, localmente avançado ou metastático, em segunda linha de tratamento.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível aqui.