

Brasília, DF | outubro de 2023

Relatório de Recomendação

nº 856

MEDICAMENTO

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 da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

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: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Aline Pereira da Rocha – Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS)/Hospital

Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Layssa Andrade Oliveira – UATS/HAOC

Rosa Camila Lucchetta – UATS/HAOC

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Tháís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andréa Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da Consulta Pública

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 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 Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma 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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser

reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) 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 população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** - FREQUÊNCIA DE OUTROS MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS QUE OS PARTICIPANTES DA CP Nº 28/2023 INFORMARAM TER EXPERIÊNCIA.
FONTE: CP Nº 28/2023, CONITEC..... 64
- FIGURA 2** - SÍNTESE TEMÁTICA DAS CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO REFERENTE A CP 28/2023 67

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. CUSTOS, DESFECHOS E RCEI PARA UM HORIZONTE DE 20 ANOS (SEM TRATAMENTO PRÉVIO).....	33
TABELA 2 CUSTOS, DESFECHOS E RCEI PARA UM HORIZONTE DE 20 ANOS (APÓS FALHA COM CRIZOTINIBE).	33
TABELA 3. POPULAÇÃO, EM PRIMEIRA LINHA, UTILIZADA NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.	34
TABELA 4. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO 1 (PRIMEIRA LINHA COM DIFUSÃO CONSERVADORA).	35
TABELA 5 POPULAÇÃO, EM SEGUNDA LINHA, UTILIZADA NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.	35
TABELA 6. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA CENÁRIO ALTERNATIVO 3 (FALHA AO CRIZOTINIBE COM DIFUSÃO CONSERVADORA).	36
TABELA 7. CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE, CONSIDERANDO DESCONTO SOBRE O PREÇO DO ALECTINIBE.	56
TABELA 8. CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE, CONSIDERANDO DESCONTO SOBRE O PREÇO DO ALECTINIBE E PROPOSTA DE ACESSO GERENCIADO.....	56
TABELA 9. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO 1 (TODOS OS CUSTOS ENVOLVIDOS), CONSIDERANDO DESCONTO SOBRE O PREÇO DO ALECTINIBE.	58
TABELA 10. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO 2 (APENAS CUSTOS DAS TECNOLOGIAS), CONSIDERANDO DESCONTO SOBRE O PREÇO DO ALECTINIBE.....	58
TABELA 11. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO 3 (TODOS OS CUSTOS ENVOLVIDOS), CONSIDERANDO DESCONTO SOBRE O PREÇO DO ALECTINIBE E PROPOSTA DE ACESSO GERENCIADO.	59
TABELA 12. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO 4 (APENAS CUSTOS DAS TECNOLOGIAS), CONSIDERANDO DESCONTO SOBRE O PREÇO DO ALECTINIBE E PROPOSTA DE ACESSO GERENCIADO.	59
TABELA 13 - CARACTERIZAÇÃO DOS RESPONDENTES DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO DA CP Nº 98/2022	60

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DO ALECTINIBE	20
QUADRO 2: PREÇO AVALIADO E CUSTO MENSAL MÍNIMO DO TRATAMENTO COM ALECTINIBE	21
QUADRO 3. PERGUNTA PICO (PACIENTE, INTERVENÇÃO, COMPARAÇÃO E "OUTCOMES" [DESFECHOS]).	22
QUADRO 4. RESULTADOS POR COMPARAÇÃO PARA CADA DESFECHO CLÍNICO ANALISADO EM ADULTOS NÃO TRATADOS PREVIAMENTE.....	24
QUADRO 5. RESULTADOS POR COMPARAÇÃO PARA CADA DESFECHO CLÍNICO ANALISADO (LINHAS SUBSEQUENTES DE TRATAMENTO).....	25
QUADRO 6. RESULTADOS POR COMPARAÇÃO PARA CADA DESFECHO CLÍNICO ANALISADO (SEM TRATAMENTO PRÉVIO).	26
QUADRO 7. RESULTADOS POR COMPARAÇÃO PARA CADA DESFECHO CLÍNICO ANALISADO (PACIENTES COM PROGRESSÃO DA DOENÇA COM CRIZOTINIBE).	26
QUADRO 8. JULGAMENTO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA PELA FERRAMENTA CINEMA PARA A PACIENTES COM CPCNP LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO ALK POSITIVO SEM TRATAMENTO PRÉVIO.....	28
QUADRO 9. JULGAMENTO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA PELA FERRAMENTA GRADE PARA PACIENTES COM CPCNP LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO ALK POSITIVO QUE FALHARAM COM CRIZOTINIBE.	29
QUADRO 10. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	31
QUADRO 11. TECNOLOGIA POTENCIAL PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM CPCNP LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO ALK POSITIVO NÃO TRATADOS ANTERIORMENTE OU APÓS FALHA COM CRIZOTINIBE.	37
QUADRO 12. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS PARA ALECTINIBE EM PRIMEIRA LINHA.....	38
QUADRO 13. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS PARA ALECTINIBE APÓS FALHA COM CRIZOTINIBE	39
QUADRO 14. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES VIA FORMULÁRIO DE CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CP nº 28/2023	43
QUADRO 15. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS SOBRE A EVIDÊNCIA CLÍNICA.	45
QUADRO 16. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS SOBRE A AVALIAÇÃO ECONÔMICA.	48
QUADRO 17. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS SOBRE O IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.	51
QUADRO 18. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS SOBRE OUTROS ASPECTOS ALÉM DOS CITADOS.	53
QUADRO 19. COMPONENTES DE CUSTO DO TRATAMENTO DE METÁSTASE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	55
QUADRO 20. CENÁRIO ATUAL DO MARKET SHARE UTILIZADO NA AIO.	56
QUADRO 21. CENÁRIO PROPOSTO DO MARKET SHARE UTILIZADO NA AIO.	57
QUADRO 22. TAXA DE PACIENTES LIVRES DE PROGRESSÃO E ÓBITO PARA CADA TECNOLOGIA.....	57
QUADRO 23 - TRECHOS ILUSTRATIVOS DE CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC ACERCA DO 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, PRESENTES NA CP nº 28/2023	62
QUADRO 24 - TRECHOS ILUSTRATIVOS DE OPINIÕES E EXPERIÊNCIA DOS PARTICIPANTES DA CP nº 28/2023 SOBRE EFEITOS POSITIVOS/FACILIDADES E EFEITOS NEGATIVOS/DIFICULDADES RELATIVAS À TECNOLOGIA AVALIADA.	63
QUADRO 25 - TRECHOS ILUSTRATIVOS DAS CONTRIBUIÇÕES DOS PARTICIPANTES DA CP nº 28/2023 ACERCA DA EXPERIÊNCIA COM OUTRAS TECNOLOGIAS.	65

Sumário

SUMÁRIO	9
1 APRESENTAÇÃO	12
2 CONFLITOS DE INTERESSE	12
3 RESUMO EXECUTIVO	13
4 INTRODUÇÃO	18
4.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	18
4.2 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA.....	18
4.3 TRATAMENTO RECOMENDADO.....	19
5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	20
5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	20
5.2 PREÇO DA TECNOLOGIA.....	21
6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
6.1 EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA.....	23
6.1.1 <i>Utilização do alectinibe em primeira linha de tratamento</i>	23
6.1.2 <i>Utilização do alectinibe em linhas subsequentes de tratamento, após progressão da doença com crizotinibe</i>	24
6.2 EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA.....	25
6.2.1 <i>Utilização do alectinibe em primeira linha de tratamento</i>	25
EVENTOS ADVERSOS (EAs).....	25
6.2.2 <i>Utilização do alectinibe após falha com crizotinibe</i>	26
6.3 QUALIDADE GERAL DAS EVIDÊNCIAS.....	26
6.4 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS.....	29
7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	31
7.1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	31
7.2 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	33
8 ACEITABILIDADE	36
9 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	36
10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	36
10.1 INFORMAÇÕES ADICIONAIS.....	38
11 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	38
11.1 PACIENTES COM CPCNP AVANÇADO ALK+ SEM TRATAMENTO PRÉVIO.....	38
11.2 PACIENTES COM CPCNP AVANÇADO ALK+ COM TRATAMENTO PRÉVIO.....	39
12 PERSPECTIVA DO PACIENTE	39
13 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
14 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	41
15 CONSULTA PÚBLICA	42
15.1 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.....	42
15.1.1 <i>Perfil do participante</i>	43
15.1.2 <i>Síntese e análise das contribuições técnico-científicas</i>	44
<i>Proposta de Acordo de Acesso Gerenciado</i>	53
15.2 CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.....	60
16 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	70
17 DECISÃO	70
PORTARIA SECTICS/MS Nº 63, DE 9 DE NOVEMBRO DE 2023.....	70
18 REFERÊNCIAS	71
MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	41
PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	41
1. APRESENTAÇÃO	42
2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE	42
3. RESUMO EXECUTIVO	43

4. CONTEXTO	45
4.1 OBJETIVO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	45
4.2 MOTIVAÇÃO PARA A ELABORAÇÃO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO.....	45
5. MÉTODOS	46
5.1 PERGUNTA DE PESQUISA.....	46
POPULAÇÃO	46
PACIENTES COM CPCNP LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO ALK POSITIVO NÃO TRATADOS ANTERIORMENTE OU APÓS FALHA COM CRIZOTINIBE	46
INTERVENÇÃO (TECNOLOGIA)	46
ALECTINIBE.....	46
COMPARADOR.....	46
CRIZOTINIBE	46
QT À BASE DE PLATINA.....	46
DESFECHOS (<i>OUTCOMES</i>)	46
PRIMÁRIO:.....	46
SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO.....	46
SOBREVIDA GLOBAL.....	46
SECUNDÁRIO:	46
TAXA DE RESPOSTA OBJETIVA	46
QUALIDADE DE VIDA.....	46
EVENTOS ADVERSOS.....	46
TIPO DE ESTUDO.....	46
REVISÕES SISTEMÁTICAS (RS) COM METANÁLISE E ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS (ECR).	46
5.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	46
5.3 FONTES DE INFORMAÇÕES E ESTRATÉGIAS DE BUSCA	47
5.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS	49
5.5 EXTRAÇÃO DE DADOS.....	49
5.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E DO RISCO DE VIÉS.....	49
5.7 SÍNTESE E ANÁLISE DOS DADOS	49
5.8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	50
6. RESULTADOS	50
6.1 ESTUDOS SELECIONADOS	50
19 THE EFFICACY AND SAFETY OF ALECTINIB IN THE TREATMENT OF ALK+ NSCLC: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	51
20 CRIZOTINIB VERSUS CHEMOTHERAPY IN ADVANCED ALK-POSITIVE LUNG CANCER.....	51
6.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	53
6.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	57
6.4 SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	58
6.4.1 PACIENTES COM CPCNP LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO ALK+ SEM TRATAMENTO PRÉVIO.....	62
6.4.2 PACIENTES COM CPCNP LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO ALK+ TRATADOS PREVIAMENTE COM CRIZOTINIBE.....	65
6.5 AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA.....	67
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
8. REFERÊNCIAS	72
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	74
1. APRESENTAÇÃO	75
2. CONFLITOS DE INTERESSE	75
3. INTRODUÇÃO	76
4. MÉTODOS	77
4.1 PLANO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE	77
4.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO	77
4.3 PERSPECTIVA.....	77
4.4 COMPARADOR.....	77

4.5	HORIZONTE TEMPORAL, CICLO E TAXA DE DESCONTO	78
4.6	DEFECOS EM SAÚDE	78
4.7	MENSURAÇÃO E VALORAÇÃO DE CUSTOS	81
4.8	MOEDA, DATA DE PREÇOS E CONVERSÕES	84
4.9	RACIONAL E DESCRIÇÃO DO MODELO.....	84
4.10	PRESSUPOSTOS DO MODELO.....	85
4.11	ANÁLISES DE SENSIBILIDADE.....	85
5.	RESULTADOS	88
6.	CONCLUSÕES	98
7.	REFERÊNCIAS	100
	MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	103
1.	APRESENTAÇÃO.....	104
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	104
3.	INTRODUÇÃO	105
3.1	RACIONAL DA ANÁLISE	105
4.	MÉTODOS	105
4.1	POPULAÇÃO	105
4.2	<i>MARKET SHARE</i>	108
4.3	PERSPECTIVA	110
4.4	HORIZONTE TEMPORAL.....	110
4.5	CUSTOS.....	110
4.6	PRESSUPOSTOS UTILIZADOS NO MODELO	112
4.7	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	112
4.8	VALIDAÇÃO	113
5.	RESULTADOS	114
6.	CONCLUSÕES	122
7.	REFERÊNCIAS.....	123

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação do medicamento **alectinibe**, visando a uma possível incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A indicação proposta foi para o tratamento de 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. Esta foi uma demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS), advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão (DDTCP). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alectinibe

Indicação: Tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK+) localmente avançado ou metastático não tratados previamente ou após falha com crizotinibe.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: O câncer de pulmão pode ser dividido em dois grandes grupos, carcinoma de células não pequenas (CPCNP) e o carcinoma de pequenas células. O primeiro compreende aproximadamente 85% dos cânceres de pulmão e pode ser dividido em quatro subtipos histológicos principais: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso e carcinoma de células grandes. Normalmente, o CPCNP é diagnosticado em estágio avançado para o qual a sobrevida em cinco anos estimada está entre 3% e 6%. A quinase do linfoma anaplásico (ALK) é uma tirosina quinase cuja expressão pode ocorrer de forma aberrante em vários tipos de câncer. No CPCNP os rearranjos cromossômicos nos loci do gene ALK são encontrados em 3 a 5% dos casos. Nesse caso o rearranjo cromossômico mais comum resulta no gene de fusão ELM-ALK, cuja atividade está relacionada a tumores com características clinicopatológicas distintas e tem importância na correta programação do tratamento. Tumores positivos para os genes de fusão ALK estão associados a características clínicas específicas, tais como ausência de histórico de tabagismo e incidência em indivíduos mais jovens. Os tumores ALK positivos são altamente sensíveis ao tratamento com medicamentos inibidores da ALK (terapia-alvo). No SUS está disponível a terapia-alvo para pacientes com CPCNP ALK+, o medicamento crizotinibe, com indicação para primeira linha de tratamento. Esse medicamento será incorporado à DDTCP durante o citado processo de atualização. Na versão vigente, recomenda-se quimioterapia (QT) como tratamento aos pacientes com CPCNP.

Pergunta de pesquisa: Alectinibe é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de adultos com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+ não tratados previamente ou após falha com crizotinibe quando comparado à quimioterapia à base de platina e/ou crizotinibe?

Evidências clínicas: Foram incluídos cinco estudos clínicos randomizados (ECRs), dos quais 4 envolvendo adultos diagnosticados com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+, sem tratamento prévio e um ECR com adultos tratados previamente com crizotinibe. Os resultados foram sintetizados por metanálise em rede e apresentados de forma narrativa. As tecnologias incluídas na metanálise em rede foram alectinibe, crizotinibe e quimioterapia à base de platina. Para pacientes com CPCNP sem tratamento prévio tratamentos com alectinibe foram associados a um aumento da sobrevida global quando comparados àqueles com crizotinibe (HR 0,52; IC 95% 0,32 a 0,87) e quimioterapia (HR 0,43; IC95% 0,22 a 0,83). Tratamentos com alectinibe resultaram em aumento da sobrevida livre de progressão quando comparados ao crizotinibe (HR 0,41; IC95% 0,32 a 0,54) e à quimioterapia (HR 0,18; IC95% 0,13 a 0,25). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para eventos adversos não graves e graves para nenhuma das comparações.

Em adultos tratados previamente com crizotinibe, tratamentos subsequentes com alectinibe, quando comparados à quimioterapia, aumentaram a sobrevida livre de progressão (HR: 0,20; IC 95% 0,12 a 0,33, um estudo, 107 pacientes), mas não a sobrevida global (HR 0,91; IC 95%

0,49 a 1,69, um estudo, 107 pacientes). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para eventos adversos não graves e graves.

Avaliação econômica: Em modelo de sobrevivência particionada com simulação de 20 anos (*lifetime*), observou-se que a intervenção com alectinibe, em indivíduos não tratados previamente, em comparação à QT e ao crizotinibe, foi associada a maiores efetividades (ganhos incrementais de 1,58 e 0,97 QALYs, respectivamente) e maiores custos totais de tratamento. Pela avaliação das razões de custo efetividade incrementais (RCEI) observou-se que, nesse cenário, alectinibe não é custo-efetivo para o SUS quando comparado à quimioterapia (RCEI de R\$ 510.586,45/QALY) e ao crizotinibe (RCEI de R\$ 687.395,03/QALY), sendo necessário, de acordo com os limiares adotados no SUS, uma redução de 77% do preço praticado no BPS (R\$ 5.460,94), o que resultaria em uma RCEI de R\$ 119.668,89/QALY para se tornar custo-efetivo quando comparado à QT e uma redução de 70% no preço praticado no BPS (R\$ 7.360,39), o que resultaria em uma RCEI de R\$ 120.047,82 na comparação ao crizotinibe. Para os pacientes que falharam com crizotinibe, também observou-se que a incorporação do alectinibe apresentou maior benefício clínico (0,29 QALY ganho) a um maior custo total de tratamento comparado à QT, com RCEI sugerindo que alectinibe não é custo-efetivo para o SUS quando comparado com quimioterapia (RCEI de R\$ 1.095.578,45/QALY), sendo necessário, de acordo com os limiares adotados no SUS, uma redução de 75% do preço praticado no BPS (R\$ 5.935,80), o que resultaria em uma RCEI de R\$ 116.984,69/QALY para ser custo-efetivo. Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas mostraram robustez dos resultados.

Análise de impacto orçamentário: Por demanda aferida combinada à demanda epidemiológica foi estimada para o primeiro ano uma população de 285 pacientes sem tratamento prévio, sendo que a incorporação de alectinibe, segundo cenário alternativo com difusão da tecnologia de até 50%, elevaria o orçamento no primeiro ano em R\$ 6,52 milhões e ao longo de cinco anos em R\$ 171 milhões. Em cenário alternativo com difusão da tecnologia para 90% dos elegíveis em 5 anos o impacto total estimado foi de R\$ 382 milhões. Para os pacientes que falharam com crizotinibe, foram estimadas 128 pacientes para o primeiro ano, sendo que a incorporação de alectinibe elevaria o orçamento no primeiro ano em aproximadamente R\$ 2,25 milhões e ao longo de cinco anos em aproximadamente R\$ 49 milhões em cenário com taxa de difusão de até 50% e de aproximadamente R\$ 125 milhões em cenário com taxa de difusão de até 90%.

Recomendações de Agências internacionais de ATS: As agências internacionais CADTH (Canadá) e PBAC (Austrália) recomendam alectinibe para o tratamento de CPCNP avançado ou metastático ALK+ em primeira e segunda linhas. As agências NICE (Reino Unido), SMC (Escócia) e Inframed (Portugal) recomendam o uso do alectinibe em pacientes com CPCNP avançado ou metastático ALK+ em primeira linha. Na SMC, a recomendação do alectinibe em segunda linha está em revisão desde 2017 devido ao fabricante não ter apresentado um dossiê para esta indicação.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foi identificado um medicamento potencial para compor o esquema terapêutico de pacientes diagnosticados com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK positivo não tratados anteriormente ou após falha com crizotinibe. O fármaco XZP-3621, sem nome oficial, na forma farmacêutica oral, está em estudo em ensaio clínico recente, desde 2022, mas não há resultados preliminares publicados.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública de número 15/2023 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 17/05/2023 a 22/05/2023 e três pessoas se inscreveram. A participante relatou que sua mãe foi diagnosticada tardiamente, com câncer de

pulmão em estágio IV, com mutação do gene ALK, em 2017. Iniciou o tratamento com o crizotinibe, mas 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. Após cinco meses de uso do crizotinibe, sem haver a regressão da doença, e apresentando fortes eventos adversos, a equipe médica sugeriu a troca para o alectinibe, em maio de 2018. Contou que desde que sua mãe começou a usar o alectinibe, a doença teve remissão total e sua mãe tem uma vida normal, sem eventos adversos, consegue fazer suas atividades diárias, viajar e tem disposição para fazer atividades físicas logo após a aplicação da medicação.

Considerações finais: Atualmente, há uma terapia-alvo incorporada no SUS em 2022 para CPCNP com rearranjos do gene do ALK, o crizotinibe. Quando o alectinibe foi priorizado por especialistas para avaliação durante as reuniões de escopo para a atualização da DDT em 2021 não havia alternativas terapêuticas para o tratamento dessa população-alvo. Nesse contexto, observa-se que nas últimas décadas, o rápido desenvolvimento da tecnologia de sequenciamento permitiu a expansão da caracterização molecular do câncer e acelerou a descoberta de eventos mutacionais acionáveis, além do desenvolvimento de terapias-alvo direcionadas. Assim, uma possível incorporação do alectinibe foi vista à época como oportunidade de ampliar o arsenal das terapias-alvo hoje disponíveis no SUS. Apesar do benefício terapêutico incremental pela utilização de terapia-alvo de segunda geração como o alectinibe, em primeira linha, barreira importante pode ter sido identificada pela avaliação das projeções de gastos estimadas nas análises econômicas. Indica-se, pela leitura desses resultados, que a incorporação do alectinibe estaria associada à baixa eficiência de alocação de recursos, possivelmente deslocando tecnologias mais custo-efetivas.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 119ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 1º de junho de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de alectinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático positivos para ALK. O Comitê reconheceu o potencial benefício clínico associado ao uso da tecnologia, mas considerou as RCEIs bastante elevadas, pressupondo ineficiência na alocação de recursos.

Consulta pública: Foram recebidas 77 contribuições, sendo 39 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 38 pelo formulário para contribuições de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Em relação ao formulário técnico científico, 97% das contribuições eram discordantes da recomendação preliminar da Conitec e se manifestaram a favor da incorporação do alectinibe. Após proposta de preço e acesso gerenciado da empresa fabricante do alectinibe, análises adicionais foram realizadas, sendo que a RCEI se manteve não custo-efetiva, considerando o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos demonstrou incremento de custo em todos os cenários estimados, sendo que o menor custo foi observado quando considerado a proposta de preço e acesso gerenciado em conjunto, considerando todos os custos envolvidos, com um incremento de custo de R\$ 4,6 milhões em cinco anos de análise. **Contribuições de experiência e opinião:** a maioria dos respondentes discordou da recomendação preliminar da Conitec, posicionando-se favoravelmente à incorporação do alectinibe no SUS. Em geral, os participantes destacaram os benefícios do uso da tecnologia e a necessidade de se garantir

acesso ao medicamento e de assegurar a todos um tratamento eficaz, sobretudo para pacientes com mutação no gene ALK. Entre os efeitos positivos da tecnologia em avaliação, foram referidos aspectos como o controle da doença, a baixa toxicidade e o aumento da qualidade de vida e da sobrevida dos usuários. Como efeitos negativos, foram pontuados os eventos adversos manejáveis e o alto custo do alectinibe. Em relação à experiência com outras tecnologias, os participantes destacaram como efeitos positivos uma possível estabilização da doença e melhora do quadro clínico, quando utilizado na fase inicial da doença, e como efeitos negativos atraso no tratamento, progressão da doença e os eventos adversos recorrentes.

Recomendação final da Conitec: Pelo exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 123ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia quatro de outubro de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação de alectinibe para o tratamento de CPCNP avançado ou metastático ALK+. Houve entendimento de que as relações de custo-efetividade apresentadas estariam relacionadas a aumento da ineficiência do sistema de saúde. Além disso, ponderou-se que há outros medicamentos da classe dos inibidores de tirosina quinase disponíveis para o tratamento da doença e que seria mais apropriado fazer uma análise da classe desses medicamentos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 853/2023. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SECTICS/MS nos termos do Decreto nº 7.646/2011.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o alectinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático positivos para ALK, publicada no Diário Oficial da União, nº 215, seção 1, página 78, em 9 de novembro de 2023

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	Preço PMVG 18% para a apresentação de 150 mg cápsula dura com 224 (consulta em 03/01/2023) – R\$ 24.919,98 Preço unitário de uma cápsula PMVG 18% (em 03/01/2023) – R\$ 111,24 Preço PMVG 18% para a apresentação de 150 mg cápsula dura com 224 (consulta em 03/10/2023) – R\$ 26.315,49 Preço unitário de uma cápsula PMVG 18% (em 03/10/2023) – R\$ 117,47
Preço final proposto para incorporação	Proposta do demandante para a apresentação de 150 mg cápsula dura com 224 - R\$ 19.467,50 Preço unitário por cápsula – R\$ 86,91
Desconto sobre preço CMED	Em relação ao preço Cmed (referência 03/10/2023) – 25%
Custo de tratamento por paciente	R\$ 20.858,40/mês
RCEI final	<u>Em relação ao crizotinibe (cenário de primeira linha)</u> – R\$ 587.493/QALY e R\$ 413.133/AVG <u>Em relação a quimioterapia (cenário de segunda linha)</u> – R\$ 448.903/QALY e R\$ 292.970/AVG

<p>População estimada</p>	<p><u>Para o cenário de primeira linha</u> em substituição ao crizotinibe - 285 no 1º ano e 314 no 5º ano. Taxas de difusão em dois cenários: um primeiro com taxa de difusão conservadora – 10% ao ano até 50% em cinco anos e um segundo com taxa de difusão agressiva com 90% de todos os elegíveis em cinco anos.</p> <p><u>Para o cenário de segunda linha</u> em substituição a quimioterapia - 128 no 1º ano e 141 no 5º ano. Taxas de difusão em dois cenários: um primeiro com taxa de difusão conservadora – 10% ao ano até 50% em cinco anos e um segundo com taxa de difusão agressiva com 90% de todos os elegíveis em cinco anos.</p>
<p>Impacto Orçamentário</p>	<p><u>Para o cenário de primeira linha.</u> Cenário conservador (10% ao ano até 50% em cinco anos) - R\$6.552.981 no 1º ano e R\$67.981.524 no 5º ano. Cenário agressivo (90% de todos os elegíveis em cinco anos) – R\$18.429.811,38 no 1º ano e R\$133.185.572,01 no 5º ano.</p> <p><u>Para o cenário de segunda linha.</u> Cenário conservador (10% ao ano até 50% em cinco anos) - R\$2.258.106 no 1º ano e R\$17.251.697 no 5º ano. Cenário agressivo (90% de todos os elegíveis em cinco anos) - R\$11.290.528,04 no 1º ano e R\$37.144.434,47 no 5º ano.</p>

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de pulmão está associado à maioria das mortes por câncer em todo o mundo por qualquer tipo de tumor, representando aproximadamente um quarto de todas as mortes por câncer anualmente (1).

Os fatores de risco mais relevantes são a exposição ativa e passiva ao tabaco; a exposição ocupacional a agentes carcinogênicos e a exposição a suplementos de betacaroteno em alta dose (2–6). O câncer de pulmão foi associado a 54% a 75% dos casos de câncer relacionados ao trabalho (7).

Do ponto de vista histológico o câncer de pulmão pode ser dividido em dois grandes grupos, carcinoma de células não pequenas (CPCNP) e o carcinoma de pequenas células. O primeiro compreende aproximadamente 85% dos cânceres de pulmão em geral (8) e pode ser dividido em quatro subtipos histológicos principais: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso e carcinoma de células grandes (9). Normalmente, o CPCNP é diagnosticado em estágio avançado no qual a sobrevida estimada para cinco anos está entre 3% e 6% (10).

A quinase do linfoma anaplásico (ALK) é uma tirosina quinase cuja expressão pode ocorrer de forma aberrante em vários tipos de câncer. No câncer de pulmão de células não pequenas os rearranjos cromossômicos nos loci do gene ALK, no cromossomo 2, são encontrados em 3 a 5% dos casos de CPCNP. Nesse caso o rearranjo cromossômico mais comum resulta no gene de fusão ELM-ALK, cuja atividade está relacionada a tumores com características clinicopatológicas distintas. A detecção desses rearranjos nos casos recém diagnosticados é essencial porque é determinante para o planejamento do tratamento.

Tumores positivos para os genes de fusão ALK estão associados a características clínicas específicas, tais como ausência de histórico de tabagismo e incidência em indivíduos mais jovens, com média de idade de 52 anos (casuística do estudo com crizotinibe). A histologia mais comum é o adenocarcinoma (não-escamoso). Os tumores ALK positivos são altamente sensíveis ao tratamento com medicamentos inibidores da tirosina quinase ALK (terapia-alvo), como o crizotinibe, já incorporado ao SUS, e o alectinibe.

4.2 Diagnóstico da doença

O diagnóstico clínico é realizado por meio da observação de sintomas respiratórios característicos (tosse seca persistente, dispneia, dor torácica, hemoptise, pneumonia) e sintomas constitucionais (edema facial e região do pescoço, perda de peso ponderal e fadiga). O diagnóstico definitivo é realizado por exame de imagem, por raio-X de tórax ou tomografia computadorizada, para a visualização de alterações pulmonares. Realizam-se também exames histopatológicos ou citológicos de espécime tumoral obtidos por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural ou biópsia pleuropulmonar a céu aberto ou vídeo-assistida

(11,12). Além desses exames, procedimentos minimamente invasivos como a ultrassonografia endobrônquica (EBUS) e a ultrassonografia endoscópica (EUS) podem auxiliar na realização das biópsias (13).

Os rearranjos do gene ALK são detectados em amostras provenientes de biópsia ou do plasma. Os métodos utilizados para detectar esses rearranjos são o sequenciamento de última geração; hibridização *in situ* por imunofluorescência (FISH); imunohistoquímica e rt-PCR.

4.3 Tratamento recomendado

Segundo a Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) do Câncer de Pulmão do Ministério da Saúde vigente recomenda-se para o tratamento do CPCNP avançado ou metastático as seguintes abordagens terapêuticas, sem, entretanto, mencionar tratamento específico para os casos nos quais há positividade para ALK (14):

- **Radioterapia torácica, externa e paliativa:** têm indicação em qualquer estágio tumoral, com finalidade curativa ou paliativa e em uso associado ou combinado com a cirurgia ou a quimioterapia;
- **Quimioterapia (QT):** o esquema terapêutico padrão para a quimioterapia prévia ou adjuvante do CPCNP é constituído pela associação entre cisplatina e etoposido. Em doentes com doença avançada ou metastática ao diagnóstico, a quimioterapia paliativa resulta em modesto incremento na sobrevida mediana (2-3 meses), com possibilidade de controle temporário dos sintomas, mas sem expectativa de cura. **A QT com finalidade paliativa engloba:** cisplatina, carboplatina, etoposido, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, em monoterapia ou em associações, por até três linhas de tratamento.

Na DDT do Câncer de Pulmão vigente, crizotinibe não é mencionado, porém constará na atualização da DDT para tratamento de primeira linha do CPCNP com rearranjos no gene do receptor tirosina quinase do linfoma anaplásico (ALK), tendo em vista que foi recentemente incorporado, conforme a Portaria nº 168, publicada no Diário Oficial da União nº 230, seção 1, página 295, em 8 de dezembro de 2022.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O **alectinibe** é um inibidor seletivo da atividade da tirosina quinase do linfoma anaplásico (ALK) de segunda geração, administrado por via oral. É usado especificamente no tratamento do CPCNP que expressa a proteína de fusão ALK-EML4 (proteína associada ao microtúbulo de equinoderma). Essa proteína resulta de uma fusão dos genes ALK e ELM4 e está associada à proliferação celular aberrante. A inibição do ALK previne a fosforilação e subsequente ativação a jusante de STAT3 e AKT, resultando em viabilidade reduzida das células tumorais.

Atualmente, o **alectinibe** possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com indicação para:

1. O tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPCNP) positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK) localmente avançado ou metastático.
2. O tratamento de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático positivo para ALK que tenham progredido durante o uso de crizotinibe, ou que sejam intolerantes a ele. Essas indicações são alvo de avaliação neste relatório. Mais informações são apresentadas no quadro abaixo (**Quadro 1**).

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica do alectinibe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Alectinibe
Apresentação	Cápsulas duras (4 cartuchos que contém 56 cápsulas duras cada um)
Detentor do registro	Produtos Roche Químico e Farmacêutico S.A.
Fabricante	Excella GmbH & Co. KG, Feucht, Alemanha
Indicação aprovada na Anvisa	-> tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPCNP) positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK) localmente avançado ou metastático; -> tratamento de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático positivo para ALK que tenham progredido durante o uso de crizotinibe , ou que sejam intolerantes a ele.
Indicação proposta	Todas as duas indicações descritas na bula.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é 600mg (quatro cápsulas de 150mg) por via oral duas vezes ao dia (dose diária total de 1200mg), devendo ser ingerido com alimentos e engolidas inteiras e não devem ser abertas ou dissolvidas.

Fonte: Bula do medicamento alectinibe (15).

Contraindicações e advertências: Alectinibe é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a alectinibe ou a quaisquer de seus excipientes. Alectinibe pode provocar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com idade abaixo de 18 anos não foram estabelecidas. O uso do alectinibe tem sido associado a doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite e a casos esporádicos de hepatotoxicidade; mialgia ou dor musculoesquelética. Pode ocorrer bradicardia sintomática e fotossensibilidade.

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentes são as seguintes: distúrbios gastrintestinais (obstipação, náuseas, diarreia, vômitos), distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo (mialgia, creatina fosfoquinase sérica aumentada); distúrbio cutâneo e do tecido subcutâneo (erupção, reação de fotossíntese); distúrbios do sistema nervoso (disgeusia); distúrbios hepatobiliares (aumento da bilirrubina, AST, ALT), anemia, distúrbios da visão, bradicardia, aumento de peso, aumento da creatinina sérica e doença pulmonar intersticial / pneumonite.

5.2 Preço da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS) (16). Além disso, consultou-se também a lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Cmed) (17). No BPS, em busca realizada em 05/01/2023, foram considerados os **menores preços** de compras públicas realizadas pelo governo federal (pregões) nos últimos 18 meses (período de 05/07/2021 a 05/01/2023). Na Cmed, foi considerado o preço máximo de venda ao governo (PMVG) (ICMS 18%) para o alectinibe, em apresentação com 224 cápsulas duras de 150 mg (lista publicada em 03/01/2023) (**Quadro 2**).

Quadro 2: Preço avaliado e custo mensal mínimo do tratamento com alectinibe.

Medicamento	Apresentação	Preço por cápsula mínimo em compras federais	Custo mensal mínimo do tratamento em compras federais	Preço por cápsula, CMED – PMVG 18%	Custo mensal considerando CMED – PMVG 18%
ALECTINIBE	150 MG CAP DURA CT BL AL	R\$ 98,93	R\$ 23.743,20	R\$ 111,24	R\$ 26.697,60

Fonte: Elaboração própria. Legenda: CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço máximo de venda ao governo.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Visando responder à pergunta “alectinibe é eficaz e seguro para o tratamento de indivíduos com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+ não tratados previamente, em relação ao crizotinibe, ou após falha com crizotinibe, quando comparado à QT?” Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida, com a inclusão de uma revisão sistemática e cinco ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fase 3 (sendo 4 ECRs envolvendo pacientes não tratados previamente e 1 ECR com pacientes após progressão da doença com crizotinibe). Os elementos do acrônimo PICOS são apresentados no **Quadro 3**.

Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e “outcomes” [desfechos]).

População	Adultos com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK positivo não tratados anteriormente ou após falha com crizotinibe
Intervenção	Alectinibe
Comparador	Crizotinibe QT à base de platina
Desfechos (Outcomes)	<u>Primários:</u> Sobrevida livre de progressão Sobrevida global <u>Secundários:</u> Taxa de resposta objetiva Qualidade de vida Eventos adversos
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (RS) com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados (ECR).

Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, EMBASE® e Cochrane Library em outubro de 2022. Foram recuperadas 117 publicações, restando 102 após remoção de duplicatas. Dos 102, 88 registros foram considerados irrelevantes na triagem e 13 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra. Por fim, foi incluída uma revisão sistemática de alta qualidade (18). Neste parecer, a revisão sistemática foi utilizada como ponto de partida para identificação de estudos primários. Assim foram utilizados seis estudos referentes a cinco ECRs primários que preencheram os critérios de inclusão (4 ECRs para a população sem tratamento prévio (19–24) e um ECRs para população que falhou com o uso do crizotinibe (25)).

Devido à ausência de dados de comparação direta entre alectinibe e QT à base de platina em pacientes com CPCNP avançado ou metastático, estágio IIIB ou estágio IV, não tratados previamente, optou-se por realizar uma metanálise em rede exclusivamente para este cenário. A decisão de incluir esses estudos em metanálises em rede se baseou na suposição de transitividade, após descartar a heterogeneidade metodológica e clínica entre eles. Essa avaliação da heterogeneidade foi conduzida pela comparação, entre os estudos, de suas características (desenho de estudo), da população descrita e das intervenções utilizadas. Foi

utilizado o método de comparação mista de tratamentos para a metanálise em rede, dentro de uma estrutura frequentista (que utiliza intervalos de confiança para combinar os resultados dos estudos). As análises de SG e SLP foram realizadas no *software* R®, com o pacote Netmeta® e as análises de eventos adversos e taxa de resposta foram realizadas no MetalInsight®.

Para as evidências no cenário de linhas de tratamento subsequentes, os resultados foram apresentados de forma narrativa, uma vez que há um estudo em que se comparou alectinibe à QT.

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.1.1 Utilização do alectinibe em primeira linha de tratamento

Foram incluídos na metanálise em rede quatro estudos clínicos controlados randomizados de fase 3 (estudos ALESIA, ALEX, PROFILE 1014 e PROFILE 1029). Nos estudos ALESIA e ALEX foram comparados alectinibe (600 mg por via oral, duas vezes ao dia) e crizotinibe (250 mg por via oral, duas vezes ao dia). No estudo ALESIA a população envolvida era proveniente da China, Coreia do Sul e Tailândia, enquanto no estudo ALEX era de origem ocidental e asiática. Nos estudos PROFILE 1014 e 1029 foram comparados crizotinibe (250 mg por via oral, duas vezes ao dia) e quimioterapia (pemetrexede, 500 mg/m² em associação a cisplatina 75 mg/m² ou carboplatina, área sobre a curva de 5 a 6 mg por mL/min. a cada 3 semanas por até 6 ciclos) (mais detalhes sobre os participantes dos estudos estão apresentados no Suplemento 1 deste PTC).

Os participantes dos estudos ALESIA e ALEX eram adultos (médias de idade entre 50 e 56 anos), de ambos os sexos, com estado funcional (ECOG) 0, 1 (93 a 98%) ou 2 (2 a 7%), diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas avançado (3 a 10%) ou metastático (90 a 97%), em sua maioria sem histórico prévio de tabagismo. Cerca de 40% dos participantes apresentavam metástases cerebrais ou leptomeníngicas assintomáticas.

Nos estudos PROFILE os participantes eram adultos de ambos os sexos, de origem caucasiana e asiática no estudo PROFILE 1014 e de origem chinesa no estudo PROFILE 1029. Em sua maioria não apresentavam histórico de tabagismo, apresentavam estado funcional (ECOG) entre 0 e 1 e foram diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas metastático. Cerca de 25% apresentavam metástases cerebrais assintomáticas.

As magnitudes de efeito desses tratamentos observadas nesses estudos estão apresentadas de forma individualizada no Suplemento 1 desse PTC (**Quadro 7-Sup.1**).

Como resultado da metanálise em rede nessa população, tratamentos com alectinibe tanto para comparação direta (alectinibe vs. crizotinibe), quanto para a comparação indireta (alectinibe vs. QT) foram associados a aumentos da sobrevida global (SG) e da sobrevida livre de progressão (SLP) e a maiores taxas de resposta objetiva, com significância estatística, em pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+.

No entanto, quando se avaliou a qualidade de vida, definida neste relatório como medidas agrupadas de funcionamento físico relatadas pelo paciente envolvendo os principais sintomas de câncer de pulmão (tosse, dispneia e dor no peito), o tratamento com alectinibe não foi associado a benefício estatisticamente significativo quando comparado ao crizotinibe e à QT à base de platina.

As magnitudes dos efeitos por desfecho clínico avaliado são apresentadas na **Quadro 4**.

Quadro 4. Resultados por comparação para cada desfecho clínico analisado em adultos não tratados previamente

PACIENTES COM CPCNP LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO ALK+ SEM TRATAMENTO PRÉVIO		
Comparação	Desfecho	Resultado e direção do efeito (IC95%)
alectinibe vs crizotinibe (comparação direta)	SG	HR:0,52 (0,32 a 0,87) favorece alectinibe com significância
alectinibe vs. quimioterapia (comparação indireta)	SG	HR:0,43 (0,22 a 0,83) favorece alectinibe com significância
alectinibe vs crizotinibe (comparação direta)	SLP	HR:0,41 (0,32 a 0,54) favorece alectinibe com significância
alectinibe vs. quimioterapia (comparação indireta)	SLP	HR:0,18 (0,13 a 0,25) favorece alectinibe com significância
alectinibe vs crizotinibe (comparação direta)	Taxa de resposta	RR:1,13 (1,03 a 1,24) favorece alectinibe com significância
alectinibe vs. quimioterapia (comparação indireta)	Taxa de resposta	RR:1,98 (1,67 a 2,35) favorece alectinibe com significância
alectinibe vs crizotinibe (comparação direta)	Qualidade de vida	HR:1,10 (0,65 a 1,85) Favorece crizotinibe, sem significância
alectinibe vs. quimioterapia (comparação indireta)	Qualidade de vida	HR:0,57 (0,31 a 1,03) Favorece alectinibe, sem significância

Legenda: SG; sobrevida global, SLP; Sobrevida livre de progressão, HR: hazard ratio, RR; risco relativo. **Fonte:** Elaboração própria.

6.1.2 Utilização do alectinibe em linhas subsequentes de tratamento, após progressão da doença com crizotinibe

Para esta análise avaliou-se um estudo clínico controlado randomizado de fase 3 em que foram comparados esquemas de tratamento com alectinibe (600 mg por via oral, duas vezes ao dia) e pemetrexede ou docetaxel (pemetrexede 500 mg/m² ou docetaxel 75 mg/m² por via intravenosa). Os participantes eram adultos de ambos os sexos, em sua maioria caucasianos, sem histórico de tabagismo, com estado funcional entre 0 e 1 (90%). A maioria dos participantes foi diagnosticada com CPCNP metastático (estágio IV) e já havia se tratado com uma ou duas linhas de tratamento, uma com quimioterapia e outra com crizotinibe. A maioria apresentava metástases cerebrais assintomáticas.

Tratamento com alectinibe em pacientes que progrediram durante a terapia com crizotinibe, quando comparado à QT, foi associado a um aumento da SLP. No entanto, quando se avaliou a SG, o uso do alectinibe não demonstrou benefício relativo estatisticamente significativo. Quando

se avaliou a taxa de resposta, o tratamento com alectinibe quando comparado à QT foi associado a um aumento da resposta objetiva, porém, com um IC muito amplo, gerando preocupações em relação à imprecisão. A magnitude e a direção do efeito podem ser observadas no **Quadro 5**.

Quadro 5. Resultados por comparação para cada desfecho clínico analisado (linhas subsequentes de tratamento)

PACIENTES COM CPCNP LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO ALK+ COM <u>TRATAMENTO PRÉVIO</u>		
Comparação	Desfecho	Resultado e direção do efeito (IC 95%)
alectinibe vs. quimioterapia	SG	HR:0,91 (0,49 a 1,69) Favorece alectinibe sem significância estatística
alectinibe vs. quimioterapia	SLP	HR:0,20 (0,12 a 0,33) favorece alectinibe com significância estatística
alectinibe vs. quimioterapia	Taxa de resposta	RR:13,13 (1,86 a 92,98) favorece alectinibe com significância estatística
alectinibe vs. quimioterapia	Qualidade de vida	Não reportado no estudo

Legenda: SG; sobrevida global, SLP; Sobrevida livre de progressão, HR: hazard ratio, RR; risco relativo. **Fonte:** Elaboração própria.

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.2.1 Utilização do alectinibe em primeira linha de tratamento

Eventos adversos (EAs)

Os tratamentos com alectinibe nos pacientes não tratados previamente, tanto para comparação direta (alectinibe vs. crizotinibe), quanto para a comparação indireta (alectinibe vs. QT), foram associados a resultados muito próximos do efeito nulo (linha de nulidade), portanto sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos para a incidência de EAs. Quando avaliada a incidência de EAs graves, observou-se que o tratamento com alectinibe, quando comparado à QT, foi relacionado a uma maior taxa de incidência de EAs graves (sem significância estatística). Na comparação ao tratamento com crizotinibe, observaram-se taxas menores, mas sem significância estatística. A magnitude dos efeitos por desfecho clínico avaliado é apresentada no

Quadro 6.

Quadro 6. Resultados por comparação para cada desfecho clínico analisado (sem tratamento prévio).

PACIENTES COM CPCNP LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO ALK+ SEM TRATAMENTO PRÉVIO		
Comparação	Desfecho	Resultado e direção do efeito (IC 95%)
alectinibe vs crizotinibe (comparação direta)	EAs	RR:0,99 (0,98 a 1,01) sem diferença entre os grupos
alectinibe vs. quimioterapia (comparação indireta)	EAs	RR:0,99 (0,97 a 1,01) sem diferença entre os grupos
alectinibe vs crizotinibe (comparação direta)	EAs graves	RR:0,66 (0,27 a 1,65) favorece alectinibe sem significância estatística
alectinibe vs. quimioterapia (comparação indireta)	EAs graves	RR:1,13 (0,23 a 5,68) favorece QT sem significância estatística

Legenda: EAs; evento adverso, RR; risco relativo. **Fonte:** Elaboração própria.

6.2.2 Utilização do alectinibe após falha com crizotinibe

Nesse cenário o uso de alectinibe em comparação à QT foi associado a menores taxas relativas de incidência de EAs gerais e graves, porém sem significância estatística. As magnitudes dos efeitos por desfecho clínico de segurança são apresentadas no Quadro 7.

Quadro 7. Resultados por comparação para cada desfecho clínico analisado (pacientes com progressão da doença com crizotinibe).

PACIENTES COM CPCNP LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO ALK+ COM TRATAMENTO PRÉVIO		
Comparação	Desfecho	Resultado e direção do efeito (IC95%)
alectinibe vs. quimioterapia	EAs	RR:0,91 (0,76 a 1,09) favorece alectinibe sem significância estatística
alectinibe vs. quimioterapia	EAs graves	RR:0,16 (0,01 a 3,91) favorece alectinibe sem significância estatística

Legenda: EAs; evento adverso, RR; risco relativo. **Fonte:** Elaboração própria.

6.3 Qualidade geral das evidências

A qualidade da evidência foi avaliada considerando as ferramentas *Confidence in Network Meta-Analysis* (CINeMA) (26) e *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (27).

No cenário de primeira linha, classificou-se, para o desfecho sobrevida global pela comparação entre alectinibe e crizotinibe, a qualidade da evidência como moderada devido à heterogeneidade identificada. Embora o resultado combinado demonstre significância estatística favorecendo alectinibe, os estudos se contradizem quanto à significância clínica

(ALESIA: HR: 0,28; IC 95% [0,12 a 0,68] e ALEX: HR: 0,67; IC 95% [0,45 a 0,98]), já que o estudo ALEX incluiu o efeito clinicamente importante e não importante (0,65, segundo definição da ESMO).

Para sobrevida livre de progressão, a qualidade da evidência foi classificada como moderada devido às limitações de qualidade metodológica (falta de cegamento dos avaliadores).

Para a taxa de resposta e eventos adversos gerais e fatais, a qualidade foi classificada como baixa, devido às limitações de qualidade metodológica e imprecisão.

Para pacientes sem tratamento prévio, para sobrevida global observada pela comparação entre allectinibe e quimioterapia, a qualidade da evidência foi classificada como baixa, devido a uma importante heterogeneidade (considerando que o amplo intervalo de predição (0,002 a 76,708) incluiu o efeito clinicamente importante (considerado nesta avaliação como 0,65, segundo definição da ESMO) e o efeito não importante.

Para sobrevida livre de progressão, a qualidade foi classificada como baixa devido às limitações de qualidade metodológica (ausência de informação sobre randomização, falta de cegamento dos avaliadores e alocação dos participantes) e considerável heterogeneidade (considerando que o intervalo de predição (0,021 a 1,514) incluiu efeito clinicamente importante e não importante (0,65, segundo definição da ESMO).

Para a taxa de resposta e eventos adversos gerais e graves, a qualidade foi classificada como baixa, devido às limitações de qualidade metodológica e à imprecisão.

No cenário de falha ao tratamento com crizotinibe, para o desfecho sobrevida global observado pela comparação entre allectinibe e quimioterapia, a qualidade da evidência foi classificada como baixa, devido à imprecisão penalizada em dois níveis (HR: 0,91; IC 95% (0,49 a 1,69), isto é, tanto pela falta de significância estatística, quanto pelo pequeno tamanho amostral.

Para sobrevida livre de progressão, a qualidade da evidência foi classificada como baixa, devido às limitações de qualidade metodológica (falta de cegamento dos avaliadores) e imprecisão decorrente do pequeno número amostral.

Para taxa de resposta, além das limitações de qualidade metodológica (falta de cegamento dos avaliadores), foi identificada imprecisão pelo amplo intervalo de confiança e reduzido tamanho amostral.

Destaca-se que o julgamento para o domínio incoerência, ou seja, a discordância entre os efeitos relativos diretos e indiretos, foi considerado “some concerns” pela ausência de loop; segundo o critério do CINEMA, a ausência da comparação sugeriria “major concerns” (26), no entanto, os autores deste PTC optaram por não penalizar em dois níveis. O julgamento da certeza da evidência, por desfecho, pode ser observado com mais detalhes nos Quadro 8 e Quadro 9.

Quadro 8. Julgamento da certeza da evidência pela ferramenta CInEMA para a pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK positivo sem tratamento prévio.

	Número de estudos	Viés dentro do estudo	Viés de relato (publicação)	Evidência Indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Julgamento global
Sobrevida livre de progressão								
Alectinibe vs Crizotinibe	2	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Moderada
Alectinibe vs. QT	Evidência indireta	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixa
Sobrevida Global								
Alectinibe vs Crizotinibe	2	Baixo	Não detectado	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Moderada
Alectinibe vs. QT	Evidência indireta	Baixo	Não detectado	Baixo	Baixo	Preocupações maiores	Algumas preocupações	Baixa
Taxa de resposta								
Alectinibe vs Crizotinibe	2	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixa
Alectinibe vs. QT	Evidência indireta	Alguma preocupação	Não detectado	Baixa	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixa
Qualidade de vida								
Alectinibe vs Crizotinibe	1	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Alguma preocupação	Baixo	Algumas preocupações	Baixa
Alectinibe vs. QT	Evidência indireta	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Alguma preocupação	Baixo	Algumas preocupações	Baixa
Evento adverso geral								
Alectinibe vs Crizotinibe	1	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Alguma preocupação	Baixo	Algumas preocupações	Baixa
Alectinibe vs. QT	Evidência indireta	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Alguma preocupação	Baixo	Algumas preocupações	Baixa
Evento adverso fatal								
Alectinibe vs Crizotinibe	2	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Alguma preocupação	Baixo	Algumas preocupações	Baixa
Alectinibe vs. QT	Evidência indireta	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Alguma preocupação	Baixo	Algumas preocupações	Baixa

Quadro 9. Julgamento da certeza da evidência pela ferramenta GRADE para pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK positivo que falharam com crizotinibe.

Paciente ou população: Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático ALK+ que falharam com crizotinibe			
Intervenção: Alectinibe			
Comparação: QT			
Desfechos	Efeito relativo (95% IC)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Sobrevida Global	HR 0,91 (0,49 a 1,69)	107 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}
Sobrevida livre de progressão	HR 0,20 (0,12 a 0,33)	107 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,c}
Taxa de resposta	RR 13,13 (1,86 a 92,98)	107 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,c,d}
Explicações			
a. Tamanho amostral pequeno			
b. IC cruzando a linha de nulidade, demonstrando imprecisão na estimativa.			
c. Limitações metodológicas: algumas preocupações com a falta de cegamento dos avaliadores.			
d. Número de eventos pequeno e IC amplo			
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group			
Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito			

Legenda: IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Como opção terapêutica em primeira linha de tratamento, a imunoterapia com alectinibe foi associada a um aumento da sobrevida global, da taxa de resposta objetiva e da sobrevida livre de progressão, sem aumento de desfechos indesejáveis, como eventos adversos sérios (considerando grau 5 e excluindo doença progressiva). As direções dos efeitos relativos para os desfechos aqui analisados são compatíveis com os achados de uma revisão sistemática com metanálise de ECRs (*head to head*) atualizada e de alta qualidade, em que se avaliaram terapias-alvo para CPCNP avançado ALK+ (18).

Em relação à avaliação da certeza da evidência gerada pela metanálise em rede, é necessário que os resultados sejam interpretados com cautela, porque, nesse caso, o rebaixamento da qualidade das evidências deriva principalmente da ausência de *loops* fechados na rede. Isso significa que provavelmente não há estudos suficientes para que se pudesse conduzir uma metanálise em rede robusta, mas não reflete a validade interna dos estudos clínicos incluídos.

Nesse sentido, aos estudos primários foi atribuído, em sua maioria, risco de viés incerto, provavelmente em função do cruzamento entre os braços de tratamento.

Comparado à QT, o tratamento com alectinibe foi associado a aumento relativo da sobrevida livre de progressão e da taxa de resposta, mas não da sobrevida global em pacientes que progrediram após tratamento com crizotinibe. Nessa população não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para aumento de desfechos indesejáveis, como a incidência de eventos adversos sérios (considerando grau 5, e excluindo doença progressiva).

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental do uso de alectinibe comparado à quimioterapia ou crizotinibe para o tratamento de pacientes com CPCNP avançado ou metastático ALK positivo não tratados previamente ou cuja doença progrediu com crizotinibe. Os principais aspectos da análise estão sumarizados no Quadro 10.

Quadro 10. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Adultos com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK positivo, sem tratamento prévio ou falhos de tratamento com crizotinibe
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Alectinibe
Comparador	Quimioterapia sistêmica Crizotinibe
Horizonte temporal	20 anos (240 ciclos mensais)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Anos de vida ganhos (AV)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	5% para custos e efetividade
Modelo escolhido	Análise de sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA</i>).

Em relação aos custos, foram incluídos no modelo os custos médicos diretos. Dessa forma consideraram-se os custos relacionados à intervenção e de seu decorrentes, quais sejam, custo com diagnóstico, custo da medicação, custos de acompanhamento e custos com progressão seguindo as recomendações das DDTCP/MS (28).

Os custos de procedimentos, exames, consultas, quimioterapia e radioterapia foram extraídos do SIGTAP. Ademais, os custos do alectinibe e do crizotinibe foram obtidos do Banco de Preços em Saúde, sendo considerado o menor preço de aquisição praticado no período avaliado (18 meses). Os custos de tratamento foram calculados considerando a posologia apresentada em bula.

O modelo escolhido para a avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU) foi uma análise de sobrevivência particionada (PartSA), considerando um horizonte temporal de 20 anos (240 ciclos mensais), o que seria o equivalente a *lifetime* (i.e., vida inteira). Os comparadores escolhidos para a análise de pacientes sem tratamento prévio foram a quimioterapia sistêmica (QT) e o crizotinibe, enquanto para a análise de pacientes que falharam após o uso de crizotinibe foi a QT.

As curvas de sobrevivência utilizadas para extração dos dados foram recuperadas dos estudos ALEX originário e de extensão (20,21) para os pacientes não tratados previamente e do estudo ALUR (25) para os pacientes que falharam com o uso do crizotinibe.

Devido à escassez de dados de utilidade para os pacientes que falharam com o uso do crizotinibe, as utilidades de acordo com os estados de saúde (livre de progressão e progressão da doença) foram extraídas do estudo de Nafees e colaboradores(29) para ambas as populações (pacientes não tratados previamente e para os pacientes que falharam com o uso do crizotinibe). Essa ausência de evidências foi tratada como uma limitação do modelo.

Como resultado do cenário base para pacientes sem tratamento prévio, os tratamentos com QT e alectinibe foram associados aos menores e maiores custos totais, respectivamente; ao passo que, quando avaliada a efetividade, o cenário se inverte, de modo que a intervenção com alectinibe foi associada a maior efetividade, e QT a intervenção menos efetiva, respectivamente.

Tanto para QALY, quanto para AVG, identificou-se que alectinibe comparado à crizotinibe ou à QT foi a intervenção relacionada a maior efetividade a um maior custo total de tratamento. Para QALY, obteve-se uma RCEI de R\$ 687.395,03 para a comparação entre alectinibe e crizotinibe e uma RCEI de R\$ 510.586,45 na comparação com QT. Resultados similares foram observados para o desfecho AV ganho (Tabela 1). Mais detalhes sobre a avaliação econômica podem ser consultados no material suplementar 2.

Além disso, por meio das curvas de aceitabilidade, foi possível observar que o tratamento com alectinibe não é custo-efetivo considerando os limiares de disposição a pagar adotados no SUS (R\$ 40 a R\$ 120 mil para QALY). Assim, seria necessária uma redução de 77% do preço praticado no BPS (R\$ 5.460,94), o que resultaria em uma RCEI de R\$ 119.668,89/QALY, para se tornar custo-efetivo quando comparado à QT e uma redução de 70% no preço praticado no BPS (R\$ 7.360,39), o que resultaria em uma ICER de R\$ 120.047,82 para se tornar custo-efetivo quando comparado ao crizotinibe

Tabela 1. Custos, desfechos e RCEI para um horizonte de 20 anos (sem tratamento prévio).

Comparadores	Custos	QALY	Custo por QALY	Anos de vida	Custo por ano de vida
Alectinibe	R\$ 896.598,97	2,89	R\$ 310.241,858	4,95	R\$ 181.131,105
Quimioterapia	R\$ 92.211,46	1,31	R\$ 70.390,42	2,54	R\$ 36.303,72
Crizotinibe	R\$ 227.951,74	1,92	R\$ 118.724,865	3,57	R\$ 63.852,02
Alectinibe em relação a	Incremental	Incremental	RCEI	Incremental	RCEI
Quimioterapia	R\$ 804.387,51	1,58	R\$ 510.586,45	2,41	R\$ 333.227,13
Crizotinibe	R\$ 668.647,23	0,97	R\$ 687.395,03	1,38	R\$ 483.385,39

Legenda: QALY: anos de vida ajustados pela qualidade (*quality adjusted life years*); RCEI: relação de custo-efetividade incremental. **Preenchimento vermelho:** resultados desfavoráveis; **preenchimento verde:** resultados favoráveis; **preenchimento amarelo:** resultados intermediários. **Fonte:** Elaboração própria.

Como resultados do cenário base, para o cenário de tratamento após falha com crizotinibe foram consideradas as mesmas características do modelo apresentado no **Quadro 8**. Nesta análise, a intervenção com alectinibe foi associada a um maior custo total e maior efetividade quando comparado à QT. As RCEIs foram de R\$1.095.578,45 e R\$ 977.681,21 para QALY e AV ganho, respectivamente (Tabela 2).

Além disso, pela análise das curvas de aceitabilidade, foi possível observar que o tratamento com alectinibe em pacientes cuja doença progrediu com crizotinibe não é custo-efetivo considerando os limiares de disposição a pagar adotados pelo SUS. Nesse cenário seria necessária uma redução de 75% do preço praticado no BPS (R\$ 5.935,80), o que resultaria em uma RCEI de R\$ 116.984,69/QALY para se tornar custo-efetivo quando comparado à QT.

Tabela 2 Custos, desfechos e RCEI para um horizonte de 20 anos (após falha com crizotinibe).

Comparadores	Custos	QALY	Custo por QALY	Anos de vida	Custo por ano de vida
Alectinibe	R\$ 471.465,61	1,56	R\$ 302.221,54	2,74	R\$ 172.067,74
Quimioterapia	R\$ 149.121,15	1,26	R\$ 118.350,11	2,59	R\$ 57.575,73
Alectinibe em relação a	Incremental	Incremental	RCEI	Incremental	RCEI
quimioterapia	R\$ 322.344,47	0,29	R\$ 1.095.578,45	0,15	R\$ 977.681,21

Legenda: QALY: anos de vida ajustados pela qualidade (*quality adjusted life years*); RCEI: relação de custo-efetividade incremental. **Preenchimento vermelho:** resultados desfavoráveis; **preenchimento verde:** resultados favoráveis; **preenchimento amarelo:** resultados intermediários. **Fonte:** Elaboração própria.

7.2 Análise de impacto orçamentário

Foi elaborada uma análise de impacto orçamentário com horizonte temporal de cinco anos, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (30), para estimar o impacto orçamentário incremental, em relação à quimioterapia, referente a uma possível incorporação do alectinibe para o tratamento de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático em primeira linha ou após progressão da doença em tratamento com crizotinibe.

Para a estimativa da população elegível foram usadas as metodologias de demanda aferida combinada à demanda epidemiológica. Para a avaliação da demanda aferida, os dados foram extraídos da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (SABEIS) do Ministério da Saúde. Foram recuperadas as informações disponíveis na SABEIS, considerando a quantidade de usuários no SUS por procedimento (QT – código 03.04.02.021-4) utilizado para o tratamento de pacientes com CPCNP entre 2017 e 2021. Assim, partindo-se dessa série histórica, estimou-se a projeção de crescimento dessa população para os anos subsequentes por regressão linear. Esse cálculo foi aplicado tanto à população sem tratamento prévio quanto para aqueles que progrediram durante tratamento com crizotinibe.

Para a estimativa da população elegível para tratamento com alectinibe em **primeira linha**, além da demanda aferida, foram utilizados dados epidemiológicos oriundos de um estudo nacional, de onde foram extraídos o valor da taxa de positividade do gene ALK e os valores da taxa de pacientes em uso de tratamento para CPCNP em primeira linha (4). A Tabela 3 apresenta o detalhamento do cálculo da população elegível para primeira linha. Mais detalhes sobre o impacto orçamentário podem ser consultados no material suplementar 3.

Tabela 3. População, em primeira linha, utilizada no modelo de impacto orçamentário.

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
Pacientes com CPCNP avançado ou metastático (SUS)	10.329	10.592	10.855	11.118	11.381	Demanda aferida
Pacientes em uso de primeira linha de tratamento	7.127	7.308	7.490	7.671	7.853	Araujo, 2018 ⁽³¹⁾
Pacientes com CPCNP ALK positivo	285	292	300	307	314	Araujo, 2018 ⁽³¹⁾
População elegível	285	292	300	307	314	

Fonte: elaboração própria. Legenda: ALK: quinase do linfoma anaplásico; CPCNP: Câncer de Pulmão Células Não Pequenas.

Para o cenário alternativo 1, foi estimada uma taxa de difusão conservadora para o alectinibe em primeira linha, com aumentos de 10% ao ano, chegando em cinco anos a 50% dos pacientes.

Foi também projetado o cenário alternativo 2, utilizando-se uma taxa de difusão mais agressiva, com 90% de todos os pacientes em tratamento com alectinibe em cinco anos.

A projeção do impacto orçamentário, ao longo de cinco anos com taxa de difusão conservadora, para pacientes sem tratamento prévio resultou em um incremento em relação à quimioterapia de R\$ 6,52 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 67,98 milhões no quinto ano de análise, para um total acumulado de R\$ 171 milhões em cinco anos (Tabela 4). Ao considerar uma difusão mais agressiva do alectinibe para 90% dos pacientes elegíveis ao final de cinco anos, um total acumulado de R\$ 382 milhões foi observado. Resultados em detalhes podem ser consultados no material suplementar 3.

Tabela 4. Resultado do impacto orçamentário para o cenário alternativo 1 (primeira linha com difusão conservadora).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Cenário atual	R\$20.020.666	R\$28.871.809	R\$35.055.886	R\$40.150.408	R\$44.402.177	R\$168.500.946
Cenário alternativo 1	R\$26.573.647	R\$45.731.917	R\$66.112.839	R\$88.757.645	R\$112.383.701	R\$339.559.750
Impacto orçamentário	R\$6.552.981	R\$16.860.109	R\$31.056.953	R\$48.607.236	R\$67.981.524	R\$171.058.804

Para a estimativa da população elegível para tratamento com alectinibe após falha com **crizotinibe**, além da demanda aferida, foram utilizados dados epidemiológicos oriundos de um estudo nacional, mais especificamente a taxa de positividade para a translocação do gene ALK e a taxa de pacientes em segunda linha de tratamento (4). Na Tabela 5 apresenta-se o detalhamento do cálculo da população elegível para pacientes que falharam com crizotinibe.

Tabela 5 População, em segunda linha, utilizada no modelo de impacto orçamentário.

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
Pacientes com CPCNP avançado ou metastático	10.329	10.592	10.855	11.118	11.381	Demanda aferida
Pacientes com CPCNP avançado em linhas posteriores de tratamento	3.202	3.283	3.365	3.446	3.528	Araujo, 2018(4)
Pacientes com CPCNP ALK positivo	128	131	135	138	141	Araujo, 2018 (4)
População elegível	128	131	135	138	141	

Fonte: elaboração própria. Legenda: ALK: quinase do linfoma anaplásico; CPCNP: Câncer de Pulmão Células Não Pequenas.

Para a cenário alternativo 3, envolvendo à população que falhou ao crizotinibe, foi estimada uma taxa de difusão conservadora para o alectinibe quando comparada à QT (alectinibe chegando a atingir 50% dos pacientes). Também foi estimado o cenário alternativo 4, prevendo uma taxa de difusão mais agressiva, com maior participação do alectinibe a cada ano (para 90% ao final do quinto ano).

Para o cenário 3, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 2.258.106 no primeiro ano, R\$ 17 milhões no quinto ano para um total acumulado de R\$ 49.324.896 em cinco anos (Tabela 6). Para o cenário 4 um total acumulado de aproximadamente R\$ 125 milhões em cinco anos foi observado.

Tabela 6. Resultado do impacto orçamentário para cenário alternativo 3 (falha ao crizotinibe com difusão conservadora).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Cenário atual	R\$5.378.503	R\$10.333.734	R\$14.015.690	R\$16.790.024	R\$18.920.225	R\$65.438.175
Cenário alternativo 1	R\$7.636.608	R\$16.010.616	R\$23.800.993	R\$31.142.932	R\$36.171.922	R\$114.763.071
Impacto orçamentário	R\$2.258.106	R\$5.676.882	R\$9.785.304	R\$14.352.908	R\$17.251.697	R\$49.324.896

Fonte: elaboração própria.

8 ACEITABILIDADE

Adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos médicos especialistas consultados na reunião de escopo, para atualização da DDT de Câncer de Pulmão. Entretanto, o **allectinibe** pode ser administrado pelo próprio paciente via oral, após devida orientação de como o medicamento deve ser utilizado. Como para qualquer tratamento, caso ocorra algum evento adverso grave, pode haver necessidade de admissão hospitalar.

Como já mencionado destaca-se também aqui a necessidade da realização de teste imuno-histoquímico para a detecção de rearranjo em ALK em espécime obtido por biópsia/ressecção cirúrgica. É possível que a biópsia seja rejeitada pelos pacientes devido aos riscos inerentes ao procedimento (15).

9 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Em relação à implementação do tratamento no SUS não foram identificadas barreiras.

Destacam-se aqui, sobre a viabilidade econômica de uma possível incorporação do **allectinibe**, as altas relações de custo-efetividade incrementais e o alto impacto orçamentário incremental projetados nos estudos econômicos apresentados.

10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK positivo

não tratados anteriormente ou após falha com crizotinibe. A busca foi realizada em 25/04/2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(i) ClinicalTrials: “Non-small-cell lung câncer” AND (“ALK-positive” OR “ALK+”) | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Phase 3, 4.

(ii) Cortellis: “metastatic non small cell lung câncer” AND alk AND positive; Status: Launched; Phase 3 Clinical; Pre-registration; Registered.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, em andamento ou completo até cinco anos. Para a situação regulatória das tecnologias identificadas foram consultados os sítios eletrônicos das agências Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (32) *European Medicines Agency* (EMA) (33) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (34) Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na ANVISA, ou há mais de cinco anos, na EMA ou FDA não foram considerados. Sobre a possível avaliação pelas agências de ATS foram consultados os sítios eletrônicos do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (35) e do *Canada’s Drug and Health Technology Agency* (CADTH) (36).

Foram excluídas as tecnologias constantes na Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) vigente de câncer de pulmão, ressalta-se que esta DDT está em processo de atualização no momento (37).

Foi selecionado uma tecnologia potencial, XZP-3621, na forma farmacêutica oral. O ensaio clínico em andamento teve início recente, em 2022, e a tecnologia ainda não possui nome oficial de fármaco, nem resultados preliminares publicados. No quadro 9 é apresentada as informações sobre seu mecanismo de ação, situação regulatória e de avaliação pelas agências de ATS.

Quadro 11. Tecnologia potencial para o tratamento de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK positivo não tratados anteriormente ou após falha com crizotinibe.

Princípio Ativo	Mecanismo de Ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação	Avaliação por agência de ATS
XZP-3621	Inibidor de tirosina quinase ALK e ROS1	oral	Fase 3 ¹ (38)	<u>Anvisa</u> : sem registro <u>EMA</u> : sem registro <u>FDA</u> : sem registro	<u>NICE</u> : não avaliado <u>CADTH</u> : não avaliado

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br; www.fda.gov; <https://www.nice.org.uk> e <https://www.cadth.ca>. Atualizado em maio de 2023.

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; PD-L1 – ligante 1 de morte celular programada. Não recrutando ainda. Previsão de finalização em julho de 2025.

10.1 Informações adicionais

Ressalta-se que as tecnologias: brigatinibe e lorlatinibe que foram registradas na Anvisa no período entre a publicação da DDT vigente (2014) e o ano de 2020 foram desconsideradas por não atenderem o critério de inclusão proposto (registro na Anvisa igual ou inferior a 2 anos). Já tecnologia atezolizumabe subcutânea foi excluída por incluir pacientes com CPCNP sem especificar ALK+, apesar do registro na Anvisa da forma farmacêutica intravenosa incluir essa indicação.

11 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em pesquisa realizada em setembro de 2022 por *alectinib* foram encontradas avaliações do NICE (Inglaterra), SMC (Escócia), CADTH (Canadá), PBAC (Austrália) e INFARMED (Portugal). Os achados estão disponíveis nos **Quadros 12 e Quadro 13**.

11.1 Pacientes com CPCNP avançado ALK+ sem tratamento prévio

Quadro 12. Recomendações de agências internacionais de ATS para alectinibe em primeira linha

INSTITUIÇÃO	PARECER/RECOMENDAÇÃO
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	O NICE desde 2018, recomenda alectinibe , dentro de sua autorização de comercialização, desde que respeitado acordo comercial (39);
CADTH (Canada's Drug and Health Technology Agency)	O CADTH (40), desde 2018, recomenda condicionalmente o reembolso do alectinibe baseado nos critérios e/ou condições clínicas (41);
SMC (Scottish Medicines Consortium)	O SMC (42–44), desde 2018, recomenda alectinibe como monoterapia. O SMC leva em consideração os benefícios de um Esquema de Acesso do Paciente (PAS) que melhora a relação custo-efetividade do alectinibe. Este aviso depende da disponibilidade contínua do PAS em <i>NHSScotland</i> ou de um preço de tabela equivalente ou inferior (45);
PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)	PBAC (46), ano não informado, recomenda o uso do alectinibe como monoterapia para pacientes com status de desempenho da OMS de 2 ou menos;
Inframed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P)	A Inframed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P), desde 2019, autoriza o uso do alectinibe, como monoterapia.

Fonte: elaboração própria.

11.2 Pacientes com CPCNP avançado ALK+ com tratamento prévio

Quadro 13. Recomendações de agências de ATS para alectinibe após falha com crizotinibe

INSTITUIÇÃO	PARECER/RECOMENDAÇÃO
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	O NICE, desde 2017, não recomenda alectinibe porque nenhuma apresentação de evidência foi recebida da Roche. Apresenta também, que a decisão de recomendar ou não irá depender da apresentação elaborada pela empresa (47);
CADTH (Canada's Drug and Health Technology Agency)	O CADTH (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>) (40), desde 2018, recomenda condicionalmente o reembolso do alectinibe baseado nos critérios e/ou condições clínicas (41);
SMC (Scottish Medicines Consortium)	O SMC (42–44), desde 2018, recomenda alectinibe como O SMC (<i>Scottish Medicines Consortium</i>) (48), desde 2017, está avaliando alectinibe como monoterapia. O fabricante não fez qualquer apresentação à SMC em relação a este produto para esta indicação;
PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)	PBAC (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>) (46), ano não informado, recomenda o uso do alectinibe como monoterapia para pacientes com status de desempenho da OMS de 2 ou menos. O paciente deve ter recebido previamente tratamento subsidiado com este medicamento para esta condição e não deve desenvolver progressão da doença enquanto estiver recebendo tratamento;
Inframed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P)	Não foi identificada avaliação da Inframed para esta indicação.

Fonte: elaboração própria.

12 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 família, então, entrou novamente com uma ação judicial e enquanto o processo caminhava, conseguiram uma doação do outro paciente que estava em tratamento com o alectinibe.

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. Conseguiram o acesso ao medicamento por meio da judicialização e no início realizavam um acompanhamento mensal, que passou a ser trimestral e atualmente é semestral, com a realização de exames de imagens de tórax, pulmão e abdome 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 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](#).

13 **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Atualmente, há uma terapia-alvo incorporada no SUS em 2022 para CPCNP com rearranjos do gene do ALK, o crizotinibe. Quando o alectinibe foi priorizado por especialistas para avaliação durante as reuniões de escopo para a atualização da DDTCP em 2021 não havia alternativas terapêuticas para o tratamento dessa população-alvo. Nesse contexto, observa-se que nas

últimas décadas, o rápido desenvolvimento da tecnologia de sequenciamento permitiu a expansão da caracterização molecular do câncer e acelerou a descoberta de eventos mutacionais acionáveis, além do desenvolvimento de terapias-alvo direcionadas. Assim, uma possível incorporação do alectinibe foi vista à época como oportunidade de ampliar o arsenal das terapias-alvo hoje disponíveis no SUS.

Apesar do benefício terapêutico incremental pela utilização de terapia-alvo de segunda geração como o alectinibe, em primeira linha, barreira importante pode ter sido identificada pela avaliação das projeções de gastos estimadas nas análises econômicas. Indica-se, pela leitura desses resultados, que a incorporação do alectinibe estaria associada à baixa eficiência de alocação de recursos, possivelmente deslocando tecnologias mais custo-efetivas.

14 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 119ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 1º de junho de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de alectinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático positivos para ALK. O Comitê reconheceu o potencial benefício clínico associado ao uso da tecnologia, mas considerou as RCEIs bastante elevadas, pressupondo ineficiência na alocação de recursos.

15 CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 28/2023 ficou vigente no período entre 26/07/2023 e 14/08/2023. Foram recebidas 77 contribuições, sendo 39 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 38 pelo formulário para contribuições de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do Relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a opinião e a contribuição em relação à recomendação preliminar da Conitec e quatro blocos de espaços para contribuições quanto: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) a análise de impacto orçamentário, e (4) outros aspectos.

O formulário de experiência é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com a tecnologia em análise e (3) a experiência prévia com outras tecnologias para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

15.1 Contribuições técnico-científicas

Das 39 contribuições recebidas sobre aspectos técnico-científicos, 38 expressaram “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”. Para fins de análise, entende-se por contribuição não vazia aquelas que apresentavam algum argumento, sendo que 38, 25, 16, 15 e 10 participantes apresentaram contribuições não vazias quanto à recomendação preliminar da Conitec, evidências clínicas, avaliação econômica, análise de impacto orçamentário e para o campo contribuição além dos aspectos citados, respectivamente.

15.1.1 Perfil do participante

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de profissional de saúde (n=33; 84,6%), mulher cisgênero (n=24; 61,5%), de cor ou etnia autorrelatada branca (n=23; 59,0%), com 25 a 39 anos de idade (n=26; 66,7%) e da região Sul do Brasil (n=24; 64,9%). A maioria dos participantes ficou sabendo da consulta pública por e-mail (n=10; 25,6%). Mais informações sobre o perfil dos participantes e outras informações podem ser observadas no quadro abaixo.

Quadro 14. Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 28/2023.

	N (%)
Tipo de contribuição	
Paciente	1 (2,6)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (2,6)
Profissional de saúde	33 (84,6)
Interessado no tema	0
Especialista no tema do protocolo	0
Empresa	1 (2,6)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (2,6)
Instituição de ensino	0
Instituição de Saúde	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica	0
Organização da Sociedade Civil	2 (5,1)
Outra	0
Total	39 (100)
Sexo	
Homem cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	14 (35,9)
Homem transgênero, *não se identifica com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	0
Mulher cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	24 (61,5)
Mulher transgênero, *não se identifica com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	0
Não-binária *sua identidade de gênero não se define a partir das categorias "homem" ou "mulher"	0
Intersexo *conformação genital ambígua e pode se identificar com o gênero intersexo	0
Outros	1 (2,6)
Total	39 (100)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (2,6)

	N (%)
Branco	23 (59,0)
Indígena	0
Pardo	13 (33,3)
Preto	2 (5,1)
Total	39 (100)
Faixa etária	
menor 18	0
18 a 24	2 (5,1)
25 a 39	26 (66,7)
40 a 59	11 (28,2)
60 ou mais	0
Total	39 (100)
Regiões brasileiras/Outro país	
Norte	8 (21,6)
Nordeste	2 (5,4)
Sul	24 (64,9)
Sudeste	3 (8,1)
Centro-oeste	0
País estrangeiro	0
Total	37 (100)
Como ficou sabendo?	
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	8 (20,5)
Associação/entidade de classe	3 (7,7)
Diário Oficial da União	3 (7,7)
E-mail	10 (25,6)
Site da CONITEC	5 (12,8)
Redes sociais	9 (23,1)
Outro meio	1 (2,6)
Total	39 (100)

Fonte: Elaboração própria.

15.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

A seguir está apresentada a síntese e análise das ideias centrais apresentadas nos campos relativos à evidência clínica, avaliação econômica, análise de impacto orçamentário e outros aspectos além dos citados.

Contribuições quanto à evidência clínica

Entre as contribuições com teor técnico-científico, destaca-se a contribuição da empresa fabricante da tecnologia que manifestou discordância com a decisão preliminar da Conitec e enviou um documento com uma série de contribuições que serão apresentadas a

seguir. Além disso, a empresa fabricante do brigatinibe, que se manifestou ‘favorável a incorporação de novas opções terapêuticas ao SUS para o tratamento do CPNPC ALK+’ e apresentou um resumo de evidências clínicas e econômicas relacionados ao brigatinibe e sugerindo a avaliação de todas as opções terapêuticas (alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe), porém esta análise está fora do escopo deste relatório, uma vez que a classe de medicamentos não foi priorizada pelos especialistas consultados em reunião de priorização de tecnologias. As contribuições relativas à evidência clínica, são apresentadas no quadro a seguir, com comentários do Nats.

Quadro 15. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.

Contribuição	Comentário do Nats
<p>Empresa fabricante do alectinibe</p> <p>“(...) <i>Alectinibe como o tratamento de escolha em primeira linha: Em linha com diretrizes clínicas nacionais e internacionais, inibidores de ALK de segunda geração, como alectinibe, devem ser priorizados como o tratamento de escolha em primeira linha para pacientes com CPCNP ALK+, dado a magnitude do benefício clínico em comparação ao crizotinibe.</i> (...) <i>Escolha do comparador da tecnologia no contexto do SUS: Em linha com pareceres das principais agências de ATS internacionais, a Roche considera que o comparador adequado para a avaliação da introdução de alectinibe no tratamento de primeira linha de CPCNP avançado e metastático ALK positivo no SUS seja o crizotinibe, uma vez que o mesmo foi recentemente incorporado no Sistema Único de Saúde para esta população (Portaria SCTIE/MS nº 168/2022).</i> (...) <i>Avaliação da qualidade das evidências: Com relação aos dados de sobrevida global (SG) descritos no trecho acima, se faz necessária uma retificação. No estudo ALESIA, os resultados para SG foram - HR: 0,28; IC 95% (0,12 a 0,68); enquanto no estudo ALEX os resultados observados para SG foram – HR: 0,67; IC 95% (0,46 – 0,98). Desta forma, apesar das magnitudes dos resultados encontrados diferem nos valores de HR, em ambos os estudos, os intervalos de confiança encontram-se abaixo da nulidade (1,0) e corroboram o benefício observado.</i> (...) <i>Evidências clínicas do alectinibe: Pacientes em uso de alectinibe tiveram aproximadamente 4 vezes menos progressão no SNC, no período de 12 meses, quando comparado ao grupo com crizotinibe (9,4% vs. 41,4%), o que representa uma redução no risco de metástase no SNC de 84%.</i> (...)”</p>	<p>Agradecemos pela contribuição.</p> <p>Relacionado ao alectinibe como tratamento de escolha para primeira linha, isso depende da incorporação e decisão da Conitec, com sugestão de ajuste das DDT.</p> <p>O crizotinibe foi utilizado como um dos comparadores, uma vez que foi incorporado ao SUS em 2022, no entanto, o cenário atual também contempla o uso da quimioterapia e, portanto, ela também foi considerada comparador elegível.</p> <p>Os valores do intervalo de confiança foram ajustados, no entanto, embora demonstre significância estatística, a significância clínica não é alcançada, uma vez que contempla o efeito importante e o não importante.</p> <p>O desfecho de metástase do Sistema Nervoso Central não foi priorizado em reunião de escopo e priorização de pergunta de pesquisa e, portanto, não foi incluído na Revisão Sistemática, mas o Nats incluiu esses resultados na avaliação econômica que está apresentada no tópico das análises complementares.</p>

Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT)

(...)

“O estudo randomizado de fase III ALEX comparou diretamente o alectinibe contra o crizotinibe em pacientes com CPCNP metastático e rearranjo do ALK. O ALEX demonstrou maior taxa de resposta objetiva (82,9%), maior sobrevida livre de progressão (34,8 meses), menor recorrência de doença em SNC (4,6% com alectinibe x 31,5% com crizotinibe em 1 ano, nos pacientes sem metástase cerebral ao diagnóstico) e maior sobrevida global (mediana não alcançada x 57,4 meses; HR=0,67, p=0,0376). Dois outros estudos randomizados em população oriental (J-ALEX e ALESIA) mostraram resultados semelhantes.”

“Pelos motivos apontados acima, o Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica defende a incorporação do alectinibe no rol de procedimentos da ANS uma vez que isso beneficiaria enormemente os pacientes com CPCNP com rearranjos de ALK, aumentando o número de vidas poupadas por ano e diminuindo o número de dias funcionais perdidos por disfunção ou limitação causa da pelo câncer.”

Agradecemos as contribuições, que corroboram as evidências apresentadas neste relatório de recomendação.

Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (SPPT)

(...)

“Quando avaliado na primeira linha (pacientes virgens de tratamento), comparado ao crizotinibe (4), o alectinibe conferiu uma sobrevida livre de progressão cerca de três vezes superior (34,8 meses contra 10,9 meses) ao crizotinibe, além de sobrevida global em 5 anos de 62,5%, comparada a 45,5%, observada com crizotinibe.

Dados de segurança também favorecem o alectinibe no que diz respeito a menores incidências de eventos adversos graves.”

“...recomendo a incorporação do alectinibe no tratamento do adenocarcinoma de pulmão metastático com fusão do gene ALK.”

(...)

Agradecemos as contribuições, que corroboram as evidências apresentadas neste relatório de recomendação.

Profissionais de saúde

“Acredito que a droga seja superior ao Crizotinibe (droga atualmente disponível pelo SUS nesse cenário), especialmente no que diz respeito ao controle de doença em sistema nervoso central conforme dados do estudo Alex trial.”

“Estudo ALEX demonstrou ganho de sobrevida global”

“Pacientes portadores de câncer de pulmão com mutação específica vem demonstrando excelente resposta ao tratamento.”

“Sim, hoje o medicamento disponível no SUS para estes pacientes não é terapia de escolha em nenhum guideline

Agradecemos as contribuições, que corroboram as evidências apresentadas neste relatório de recomendação.

Contribuição	Comentário do Nats
<p><i>internacional, gostaríamos como médicos de termos disponíveis para todos os brasileiros possíveis o melhor tratamento usado no mundo inteiro.”</i></p> <p><i>“Baseado nos resultados do estudo fase 3, ALEX trial, o Alectinibe demonstrou benefício em sobrevida global, sobrevida livre de progressão, maior taxa de resposta e controle de doença em sistema nervoso central, na 1ª linha, em pacientes com fusão de ALK.”</i></p> <p><i>“A medicação já se mostrou superior inclusive em primeira linha quando comparada ao crizotinibe, com perfil de toxicidade manejável e melhor controle de doença em sistema nervoso central.”</i></p> <p><i>“O estudo randomizado de fase III ALEX comparou diretamente o alectinibe contra o crizotinibe em pacientes com CPCNP metastático e rearranjo do ALK. O ALEX demonstrou maior taxa de resposta objetiva (82,9%), maior sobrevida livre de progressão (34,8 meses), menor recorrência de doença em SNC (4,6% com alectinibe x 31,5% com crizotinibe em 1 ano, nos pacientes sem metástase cerebral ao diagnóstico) e maior sobrevida global (mediana não alcançada x 57,4 meses, HR=0,67, p=0,0376).”</i></p>	
<p>Empresa fabricante do brigatinibe</p> <p>(...)</p> <p><i>“A Takeda é favorável a incorporação de novas opções terapêuticas ao SUS para o tratamento do CPNPC ALK+, entretanto ressaltamos que a economicidade para o SUS é um elemento a ser considerado. Desde 1º de janeiro de 2023, alectinibe, brigatinibe e crizotinibe passaram a contar com isenção do ICMS conforme Convênio ICMS 162/94 (alterado pelo Convênio ICMS 132/21)</i></p> <p>(...)</p> <p><i>“No contexto de múltiplas opções registradas para uso nessa indicação, com igual nível de recomendação para uso na primeira linha de tratamento, conforme as principais diretrizes médicas nacionais e internacionais, consideramos oportuna a avaliação de todas as opções terapêuticas (alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe) e não apenas o objeto desta consulta, conforme também foi deliberado durante esta pauta pelo Comitê de Medicamentos.”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Entretanto, em um processo de elaboração de PCDT, são definidas as tecnologias prioritárias para realização do processo de ATS, sendo que na reunião de priorização de perguntas de pesquisa das DDTs do Câncer de Pulmão, realizada em 23/11/2021, entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas, o brigatinibe e lorlatinibe não foram consideradas tecnologias prioritárias de avaliação. No entanto, qualquer pessoa da sociedade, a qualquer momento, pode solicitar a avaliação de tecnologia para incorporação e uma vez incorporada as DDT podem ser novamente atualizadas.</p>

Nota: O texto das contribuições foi retirado das respostas do formulário e/ou dos anexos que, em geral, são documentos de múltiplas páginas e, portanto, foram destacadas as principais contribuições, apresentando a supressão de texto por (...), e transcritos como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

Legenda: ALK+: positivo para quinase do linfoma anaplásico; ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde; DDT: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas; Nats: Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde; SUS: Sistema Único de Saúde.

Com relação às publicações citadas, todas elas dizem respeito à alguma publicação do estudo ALEX, sendo que todas elas foram incluídas no PTC deste relatório.

Contribuições para o tópico “Avaliação Econômica”

Neste campo foi novamente apresentada contribuição da empresa fabricante com proposta de desconto no preço da tecnologia, bem como uma proposta de acesso gerenciado, além de outras contribuições que são apresentadas no quadro a seguir, com comentários do Nats.

Quadro 16. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.

Contribuição	Comentário do Nats
<p>Empresa fabricante do alectinibe</p> <p>(...) <i>Preço proposto: O preço de alectinibe considerado pelo parecerista no relatório de recomendação inicial da Conitec, foi de R\$ 98,93/cápsula de 150mg (correspondente a R\$ 22.160,32 por caixa), o menor preço de compras públicas federais identificado em banco de dados de preços (Banco de Preços em Saúde - BPS). Neste contexto, buscando viabilizar a disponibilização desta importante tecnologia para os pacientes de CPCNP ALK+, a Roche apresenta a seguinte proposta de preço: cápsula de 150mg com preço proposto com imposto de R\$86,91, que corresponde a R\$19.467,50 a caixa com 224 cápsulas de 150mg (28 dias de tratamento).</i></p> <p>(...) <i>“... adicionalmente ao desconto proposto acima, propomos também um modelo de acesso gerenciado que busca garantir a alocação de recursos para os pacientes que mais se beneficiam do tratamento...”</i></p> <p><i>“Como na maioria dos estudos pivotais em oncologia, observa-se nas curvas de sobrevivência de Kaplan Meier que a parcela de pacientes que progridem logo no início do tratamento performam de forma semelhante em ambos os braços, intervenção e comparador (fase em que as curvas são sobrepostas). Considerando as curvas de SLP do estudo ALEX, observa-se a abertura das curvas (as mesmas deixam de se sobrepor) a partir do mês 6 de tratamento, onde a partir desse momento foi possível observar a magnitude do benefício clínico de alectinibe versus crizotinibe e que se manteve consistente ao longo de todo o período de acompanhamento. Entende-se, então, adequado a Roche se responsabilizar pelo os custos dos pacientes que progridem nesta fase inicial do tratamento, para permitir a alocação dos recursos para o</i></p>	<p>Agradecemos as contribuições.</p> <p>Elaboramos análises adicionais considerando (1) a proposta de preço e (2) o acordo de acesso gerenciado, baseado na cessão não onerosa de 14% do volume total de aquisição do alectinibe.</p>

tratamento de pacientes que derivem um benefício clínico além deste período.”

(...)

“Para fins de cálculo, a fim de informar o modelo econômico, é possível afirmar que seria o equivalente à Roche arcar com 14% do volume total para tratar os pacientes elegíveis ao alectinibe, ...”

“Durante o período de construção (de um acordo de acesso gerenciado baseado em dados de vida real), com o objetivo de antecipar e dar celeridade ao acesso dos pacientes, a Roche se compromete não apenas ao desconto adicional, como também à cessão não onerosa de 14% do volume total de aquisição do medicamento...”

(...)

“Reconhecemos que o resultado da RCEI com a proposta apresentada acima não está dentro do limiar de custo-efetividade indicado pela Conitec...”

(...)

...a Roche, respeitosamente, sugere que a interpretação pela Conitec dos resultados da avaliação econômica exposta neste documento não seja considerada de forma isolada, e contemple os diversos elementos expostos nesta contribuição.

(...)”

Profissionais de saúde

“Infelizmente é o grande gargalo do sistema. Mas não justifica sua não incorporação.”

“Impacto econômico positivo já que aumenta tempo de vida e qualidade de vida dos pacientes. Consequentemente conseguem trabalhar e contribuir com a economia”

“Redução do impacto econômico melhorando a saúde de vários pacientes”

“Diante dos relatos apresentados por pacientes que conseguiram tratar, acho injusto os demais que não possui condições financeiras.”

Agradecemos as contribuições.

“Se houvesse um sistema de rastreamento eficaz no SUS, o custo efetivo de tratamento para muitas neoplasias malignas seria muito inferior.”

“Droga de alto custo, mas com alta eficácia e custo efetividade favorável”

“MENOS DE 5% 5% dos cânceres de pulmão de não pequenas células têm uma mutação no gene ALK”

Contribuição	Comentário do Nats
<p><i>“O número de pacientes com tal mutação é baixo, não comprometendo esfera econômica.”</i></p> <p><i>“Apesar do elevado custo da medicação em comparação com quimioterapia, que é o tratamento que temos disponível hoje no SUS, a incorporação do Alectinibe permitirá uma melhora na qualidade de vida dos pacientes, que em sua maioria são jovens, em fase produtiva. Permitindo que muitos deles retomem suas atividades laborais, o que seria pouco provável de alcançar com quimioterapia.”</i></p> <p><i>“Com o importante benefício de sobrevida global e excelente tolerabilidade, os pacientes ganharão anos de vida útil e como população economicamente ativa, o que beneficiará a economia do país e fará jus ao custo do medicamento.”</i></p> <p><i>“Menor necessidade de internações e suporte adicionais ao paciente além de capacidade laboral possível com uso da medicação”</i></p> <p><i>“Apesar de ser uma terapia de alto custo, globalmente a assistência ao paciente é custoefetiva. Menos complicações, menos idas ao pronto socorro, menos gastos em internação hospitalar, possibilidade de poupar o paciente de radioterapia cerebral, etc”</i></p>	
<p>Empresa fabricante do brigatinibe</p> <p>A empresa apresentou o custo diário de tratamento das quatro tecnologias (alectinibe, brigatinibe, crizotinibe e lorlatinibe) em ordem crescente de custo (brigatinibe, alectinibe, crizotinibe e lorlatinibe/0, com base nos preços máximos de venda ao governo.</p>	<p>Agradecemos a contribuição. Entretanto, em um processo de elaboração de PCDT, são definidas as tecnologias prioritárias para realização do processo de ATS, sendo que na reunião de priorização de perguntas de pesquisa das DDTs do Câncer de Pulmão, realizada em 23/11/2021, entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas, o brigatinibe e lorlatinibe não foram consideradas tecnologias prioritárias de avaliação. No entanto, qualquer pessoa da sociedade, a qualquer momento, pode solicitar a avaliação de tecnologia para incorporação e uma vez incorporada as DDT podem ser novamente atualizadas.</p>

Nota: O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções

Legenda: ALK+: positivo para quinase do linfoma anaplásico; ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde; DDT: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas; Nats: Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde; SUS: Sistema Único de Saúde.

Contribuições para o tópico “Análise de impacto orçamentário”

Relativo à análise de impacto orçamentário, apenas quatro contribuições foram recuperadas, sendo que uma delas apontou acreditar não haver impacto orçamentário, no entanto, nenhum dado adicional foi incluído, a fim de permitir uma análise de sensibilidade

para verificar tal afirmação. As contribuições relativas à análise de impacto orçamentário, são apresentadas no quadro a seguir, com comentários do Nats.

Quadro 17. Contribuições técnico-científicas sobre o impacto orçamentário.

Contribuição	Comentário do Nats
<p>Empresa fabricante do alectinibe</p> <p>(...) <i>“Para estimar a população elegível, partiu-se da identificação da produção histórica de registros no DATASUS (Período: Mar-2022 a Fev-2023) de novos pacientes com câncer de pulmão, e sobre estes a identificação daqueles que realizaram o procedimento de quimioterapia paliativa “Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado” (SIGTAP 03.04.02.021-4). Sobre este total foi, então, multiplicada a prevalência da translocação ALK, que é de 5,4% (3), obtendo-se, assim, o número de pacientes elegíveis ao tratamento de primeira linha 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 2024 a 2028.”</i></p> <p>(...) <i>“No cenário proposto, assumiu-se a transição de uma parcela significativa dos pacientes em uso de terapia-alvo para o tratamento com alectinibe.”</i></p> <p>(...) <i>“Para definição do tempo até a descontinuação do tratamento dos pacientes com alectinibe e crizotinibe foram utilizados os dados reportados no ensaio clínico ALEX. Para os pacientes tratados com quimioterapia, consideraram-se os dados dos pacientes incluídos nos estudos ASCEND-4 e PROFILE 1014”</i></p> <p>(...)”</p>	<p>Agradecemos as contribuições.</p> <p>Embora a base de cálculo da população elegível tenha diferido entre o Nats e o fabricante, a população elegível estimada foi próxima.</p> <p>Análises adicionais foram elaboradas, considerando as taxas de sobrevividas reportadas nos estudos clínicos e (1) desconto proposto e (2) o acesso gerenciado.</p> <p>O <i>market share</i>, foi ajustado para a taxa de difusão utilizada no relatório de recomendação da incorporação do crizotinibe e dividido em iguais proporções entre alectinibe e crizotinibe.</p>
<p>Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (SPPT)</p> <p>(...) <i>“Complementando apenas um dimensionamento da população elegível para esse tratamento, consideraríamos, a partir de um universo de 32.000 casos novos a cada ano, 85% deles (perfazendo então 27.200 pacientes) como tendo carcinomas de células não pequenas. Destes, 40% (cerca de 11.000 pacientes) teriam adenocarcinomas. Ao diagnóstico, cerca de 40% deles (cerca de 4350 pacientes) apresentariam doença metastática. Por fim, 5% destes pacientes com adenocarcinomas metastáticos teriam a alteração genômica alvo do tratamento com alectinibe, ou seja, cerca de 220 casos a cada ano no Brasil.”</i></p>	<p>Agradecemos as contribuições, que corroboram a população elegível identificada pelos pareceristas do Nats, por meio da metodologia de demanda aferida.</p>
<p>Profissionais de saúde</p> <p><i>“Impacto econômico positivo já que aumenta tempo de vida e qualidade de vida dos pacientes. Consequentemente conseguem trabalhar e contribuir com a economia”</i></p>	<p>Agradecemos as contribuições.</p>

“Redução do impacto econômico melhorando a saúde de vários pacientes”

“A incidência de mutação dr ALK é baixa, 5% dos casos de adenocarcinoma de pulmão. O impacto orçamentário será minimizado pela redução de custos hospitalares e manutenção da produtividade do paciente.”

“Com a incorporação ao SUS e compra centralizada há possibilidade de redução do valor.”

“Em termos de eficácia do tratamento em primeira linha e número pequeno de pacientes com esta mutação o impacto total no orçamento de oncologia deve ser desprezível com um ganho gigante de acesso.”

“Redução dos custos de internação devido a complicações do tratamento e progressão de doença.”

“quanto ao impacto orçamentario , acho que sera pequeno por conta de ser uma terapia alvo (ALK) e só 4% dos pacientes se encaixariam no perfil de tratamento”

“O custo do uso é inferior ao custo de internação/investigação/novas linhas de tratamento.”

“Com relação ao impacto orçamentário desta tecnologia referente as demandas judiciais do Estado de São Paulo, compartilhamos que atendemos a 16 pacientes, com custo de aproximadamente R\$ 4,5 milhões /ano.”

Nota: O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

Legenda: ALK+: positivo para quinase do linfoma anaplásico; ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde; DDT: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas; Nats: Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde; SUS: Sistema Único de Saúde.

Contribuições para o tópico “Outros aspectos”

As contribuições realizadas referentes a outros aspectos, além dos citados, são apresentadas no quadro a seguir, com comentários do Nats.

Quadro 18. Contribuições técnico-científicas sobre outros aspectos além dos citados.

Contribuição	Comentário do Nats
<p>Paciente</p> <p><i>“Todos temos direito a um tratamento igualitário”</i></p>	Agradecemos o comentário.
<p>Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT)</p> <p><i>“Todos os profissionais médicos do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica endossam, baseados experiência pessoal prática, a importância da disponibilidade do alectinibe para o tratamento do câncer de pulmão com rearranjo do gene ALK dada a elevada atividade da droga e o impacto da mesma na melhora da qualidade de vida dos pacientes acometidas por tal doença.”</i></p>	Agradecemos a contribuição.
<p>Profissionais de saúde</p> <p><i>“Impacto econômico positivo já que aumenta tempo de vida e qualidade de vida dos pacientes. Consequentemente conseguem trabalhar e contribuir com a economia”</i></p> <p><i>“A vida deve estar acima de tudo, não é justo que a condição financeira determine sua saúde.”</i></p> <p><i>“Fundamental incorporação e melhor tratamento aos pacientes.”</i></p>	Agradecemos os comentários.

Nota: O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

Legenda: ALK+: positivo para quinase do linfoma anaplásico; ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde; DDT: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas; Nats: Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde; SUS: Sistema Único de Saúde.

Análises complementares

Análises complementares foram conduzidas considerando as contribuições realizadas. A empresa fabricante da tecnologia fez uma proposta de preço e acordo de acesso de acesso gerenciado que poderia impactar no resultado final das análises econômicas.

Vale ressaltar que para as análises abaixo reportadas, além da proposta de preço e de acesso gerenciado, foi ainda incluído o custo com o tratamento das metástases do Sistema Nervoso Central, conforme sugestão do fabricante (dados do estudo ALEX), sendo utilizados os custos e proporções apresentados no quadro abaixo:

Proposta de Acordo de Acesso Gerenciado

Durante a consulta pública a Roche, empresa fabricante da tecnologia, enviou uma proposta de acordo de acesso gerenciado baseado em desempenho para o alectinibe no tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas, localmente avançado ou metastático, ALK+ em pacientes não tratados ou após falha com crizotinibe.

Por meio do modelo proposto, a empresa se responsabilizaria pelos custos dos pacientes que progredissem na fase inicial do tratamento, o que corresponderia a 24% dos indivíduos em seis meses, e a 14% do volume total de caixas de alectinibe necessárias para o tratamento em um ano.

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Acesso Gerenciado – SubAG do Ministério da Saúde (MS), em reunião realizada no dia 21 de setembro de 2023, da qual participaram representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde – SECTICS (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – DAF, Departamento de Ciência e Tecnologia – DECIT, Departamento de Economia da Saúde, Investimento e Desempenho – DESID), da Secretaria Executiva – SE (Departamento de Logística em Saúde– DELOG) e da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES.

A SubAg avaliou que o acordo de acesso gerenciado proposto pela Roche não endereçava uma incerteza, uma vez que por meio das evidências apresentadas é possível estimar a quantidade de pacientes em uso do medicamento que progridem na doença no critério de tempo considerado, de seis meses. O modelo também acarretaria custo e carga administrativa adicionais, incluindo a necessidade de criação de um instrumento para assegurar o cumprimento do acordo para compra descentralizada, o custo com monitoramento do desempenho da tecnologia, e o custo do monitoramento dos acordos de compra entre fabricante e os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia – Cacons/ Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia – Unacons. Além disso, a proposta não alterou a conclusão sobre a eficiência da tecnologia, mantendo-se não custo-efetiva.

Quadro 19. Componentes de custo do tratamento de metástase do Sistema Nervoso Central.

Componente do custo	Proporção	Custo unitário
Custo com progressão relacionada a metástase Sistema Nervoso Central (alectinibe)		
Tratamento clínico do paciente oncológico (hospitalização) (03.04.10.002-1)	9,4%	R\$ 367,44
Radioterapia de metástase em sistema nervoso central (03.04.01.052-9)	4,7%	R\$ 2.439,00
Internação para radioterapia estereotáxica do sistema nervoso central (03.04.01.035-9)	4,7%	R\$ 23,08
Radioterapia estereotáxica (03.04.01.051-0)	4,7%	R\$ 5.035,00
Custo com progressão relacionada à metástase Sistema Nervoso Central (crizotinibe)		
Tratamento clínico do paciente oncológico (hospitalização) (03.04.10.002-1)	41,4%	R\$ 367,44
Radioterapia de metástase em sistema nervoso central (03.04.01.052-9)	20,7%	R\$ 2.439,00
Internação para radioterapia estereotáxica do sistema nervoso central (03.04.01.035-9)	20,7%	R\$ 23,08
Radioterapia estereotáxica (03.04.01.051-0)	20,7%	R\$ 5.035,00
Custo com progressão relacionada à metástase Sistema Nervoso Central (alectinibe)		
Tratamento clínico do paciente oncológico (hospitalização) (03.04.10.002-1)	41,4%*	R\$ 367,44
Radioterapia de metástase em sistema nervoso central (03.04.01.052-9)	20,7%*	R\$ 2.439,00
Internação para radioterapia estereotáxica do sistema nervoso central (03.04.01.035-9)	20,7%*	R\$ 23,08
Radioterapia estereotáxica (03.04.01.051-0)	20,7%*	R\$ 5.035,00

Fonte: elaboração própria. *Uma vez que essa proporção não está disponível para quimioterapia, a mesma proporção de crizotinibe foi utilizada.

Considerando a proposta de preço feita pela empresa fabricante do alectinibe para cada cápsula de 150mg com preço proposto com imposto de R\$86,91, que corresponde a R\$ 19.467,50 a caixa com 224 cápsulas de 150mg (28 dias de tratamento), as RCEI foram de R\$ 448.903 e R\$ 292.970, para QALY ganho e AV ganho, respectivamente quando comparado à quimioterapia e de R\$ 587.493 e R\$ 413.133 para QALY ganho e AV ganho, respectivamente, quando comparado a crizotinibe, conforme apresentado na tabela abaixo:

Tabela 7. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade, considerando desconto sobre o preço do alectinibe.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental 1 (QALY)	Efetividade 2 (AV)	Efetividade incremental 2 (AV)	RCEI 1 QALY (R\$)	RCEI 2 AVG (R\$)
Alectinibe	799.421	-	2,89	-	4,95	-	-	-
Quimioterapia	92.211	707.210	1,31	1,58	2,54	2,41	448.903	292.970
Crizotinibe	227.952	571.469	1,92	0,97	3,57	1,38	587.493	413.133

Fonte: elaboração própria. Legenda: AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Adicionalmente à proposta de preço, a empresa fabricante do alectinibe propôs um acordo de acesso gerenciado, que “durante o período de construção, com o objetivo de antecipar e dar celeridade ao acesso dos pacientes, a Roche se compromete não apenas ao desconto adicional, como também à cessão não onerosa de 14% do volume total de aquisição do medicamento...”. Sendo assim, adicionalmente ao preço proposto, foi elaborada uma análise considerando o desconto de 14% no custo do alectinibe, sendo que as RCEI foram de R\$ 395.417 e R\$ 258.063, para QALY ganho e AV ganho, respectivamente, quando comparado à quimioterapia e de R\$ 489.313 e R\$ 344.092, para QALY ganho e AV ganho, respectivamente, quando comparado a crizotinibe, conforme apresentado na tabela abaixo:

Tabela 8. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade, considerando desconto sobre o preço do alectinibe e proposta de acesso gerenciado.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental 1 (QALY)	Efetividade 2 (AV)	Efetividade incremental 2 (AV)	RCEI 1 QALY (R\$)	RCEI 2 AV (R\$)
Alectinibe	674.244	-	2,89	-	4,95	-	-	-
Quimioterapia	51.297	622.948	1,31	1,58	2,54	2,41	395.417	258.063
Crizotinibe	198.276	475.968	1,92	0,97	3,57	1,38	489.313	344.092

Fonte: elaboração própria. Legenda: AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

As análises adicionais para o impacto orçamentário consideraram o seguinte *market share*, conforme reportado no relatório de recomendação do crizotinibe (novembro/2022):

Quadro 20. Cenário atual do *market share* utilizado na AIO.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	50%	40%	30%	20%	10%
Crizotinibe	50%	60%	70%	80%	90%

Alectinibe	0%	0%	0%	0%	0%
-------------------	----	----	----	----	----

Fonte: elaboração própria.

Quadro 21. Cenário proposto do *market share* utilizado na AIO.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	50%	40%	30%	20%	10%
Crizotinibe	25%	30%	35%	40%	45%
Alectinibe	25%	30%	35%	40%	45%

Fonte: elaboração própria.

Além disso, a análise foi desacoplada da análise de custo-efetividade e utilizou as taxas de pacientes livres de progressão reportadas no estudo ALEX e taxas de óbito a partir da sobrevida global extraída do Kaplan Meier do estudo ALEX para alectinibe e crizotinibe. Para quimioterapia, foi utilizado os dados para cada tempo, conforme curvas extrapoladas. Os valores utilizados estão apresentados no quadro abaixo:

Quadro 22. Taxa de pacientes livres de progressão e óbito para cada tecnologia.

Alternativa	Taxa de livre de progressão	Taxa de óbito (1-taxa de SG)
Alectinibe (12 meses)	0,678	0,153
Alectinibe (24 meses)	0,566	0,273
Alectinibe (36 meses)	0,464	0,329
Alectinibe (48 meses)	0,437	0,347
Crizotinibe (12 meses)	0,480	0,173
Crizotinibe (24 meses)	0,248	0,343
Crizotinibe (36 meses)	0,135	0,465
Crizotinibe (48 meses)	0,040*	0,490
Quimioterapia (12 meses)	0,17	0,296
Quimioterapia (24 meses)	0,07	0,505
Quimioterapia (36 meses)	0,04	0,651
Quimioterapia (48 meses)	0,01	0,755

Fonte: elaboração própria. *dado não disponível no estudo e, portanto, utilizado da curva extrapolada.

Considerando a proposta de preço feita pela empresa fabricante do alectinibe para cada cápsula de 150 mg com preço proposto com imposto de R\$ 86,91, que corresponde a R\$ 19.467,50 a caixa com 224 cápsulas de 150 mg (28 dias de tratamento), observa-se que uma possível incorporação do alectinibe no SUS geraria um incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo, iniciando com um incremento de R\$ 5.562.459 no primeiro ano, chegando a um incremento de aproximadamente R\$ 1,5 milhão no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 19,8 milhões em cinco anos (Tabela 9).

Tabela 9. Resultado do impacto orçamentário para o cenário alternativo 1 (todos os custos envolvidos), considerando desconto sobre o preço do alectinibe.

	Custos (R\$)					
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Cenário atual	27.580.282	33.066.464	39.717.095	46.511.401	55.031.313	201.906.555
Cenário alternativo 1	33.142.741	38.145.540	43.832.470	50.023.183	56.548.363	221.692.297
Impacto orçamentário	5.562.459	5.079.076	4.115.375	3.511.781	1.517.050	19.785.742

Fonte: elaboração própria.

Para um cenário considerando apenas os custos das tecnologias, uma possível incorporação do alectinibe no SUS geraria um impacto econômico positivo, iniciando com um incremento de custo de R\$ 5.562.459 no primeiro ano, chegando a um incremento de custo de aproximadamente R\$ 3,7 milhão no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 25 milhões em cinco anos (Tabela 10).

Tabela 10. Resultado do impacto orçamentário para o cenário alternativo 2 (apenas custos das tecnologias), considerando desconto sobre o preço do alectinibe.

	Custos (R\$)					
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Cenário atual	26.423.946	29.541.119	33.923.768	38.868.787	44.952.297	173.709.918
Cenário alternativo 2	31.986.405	35.139.797	39.206.100	43.779.771	48.655.072	198.767.145
Impacto orçamentário	5.562.459	5.598.677	5.282.332	4.910.984	3.702.774	25.057.227

Fonte: elaboração própria.

Adicionalmente à proposta de preço, a empresa fabricante do alectinibe propôs um acordo de acesso gerenciado, que *“durante o período de construção, com o objetivo de antecipar e dar celeridade ao acesso dos pacientes, a Roche se compromete não apenas ao desconto adicional, como também à cessão não onerosa de 14% do volume total de aquisição do medicamento...”*. Sendo assim, adicionalmente ao preço proposto, foi elaborada uma análise considerando o desconto de 14% no custo do alectinibe.

Para o cenário alternativo 3, considerando todos os custos envolvidos, uma possível incorporação do alectinibe no SUS geraria um incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo, iniciando com um incremento de custo de R\$ 3,1 milhões no primeiro ano,

chegando a uma economia de custo de aproximadamente R\$ 2,1 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 4,6 milhões em cinco anos (Tabela 11).

Tabela 11. Resultado do impacto orçamentário para o cenário alternativo 3 (todos os custos envolvidos), considerando desconto sobre o preço do alectinibe e proposta de acesso gerenciado.

Custos (R\$)						
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Cenário atual	27.580.282	33.066.464	39.717.095	46.511.401	55.031.313	201.906.555
Cenário alternativo 3	30.645.991	35.414.410	40.835.644	46.696.208	52.936.351	206.528.605
Impacto orçamentário	3.065.709	2.347.946	1.118.549	184.807	-2.094.962	4.622.049

Fonte: elaboração própria.

Para um cenário considerando apenas os custos das tecnologias, uma possível incorporação do alectinibe no SUS geraria um impacto econômico positivo, iniciando com um incremento de custo de R\$ 3.065.709 no primeiro ano, chegando a um incremento de custo de aproximadamente R\$ 90.762 no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 9,9 milhões em cinco anos (Tabela 12).

Tabela 12. Resultado do impacto orçamentário para o cenário alternativo 4 (apenas custos das tecnologias), considerando desconto sobre o preço do alectinibe e proposta de acesso gerenciado.

Custos (R\$)						
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Cenário atual	26.423.946	29.541.119	33.923.768	38.868.787	44.952.297	173.709.918
Cenário alternativo 4	29.489.655	32.408.667	36.209.274	40.452.797	45.043.060	183.603.452
Impacto orçamentário	3.065.709	2.867.548	2.285.506	1.584.010	90.762	9.893.534

Fonte: elaboração própria.

15.2 Contribuições de experiência ou opinião

Método de análise de dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 18/2023, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Síntese dos Resultados

A Consulta Pública nº 28/2023 ficou aberta no período de 26/07/2023 a 14/08/2023 e recebeu 38 contribuições de experiência e opinião, sendo validadas 36 participações, considerando que duas abordavam o tema de outra consulta pública. Em geral, verificou-se a diversidade entre os participantes, sendo que o segmento mais recorrente foi o de profissionais de saúde, que contabilizou 13 participações (36%). O segundo que mais contribuiu foi o de familiares, amigos ou cuidadores de paciente, com 8 (22%), e o terceiro, foi o de interessados no tema, com 7 (20%). Por sua vez, organização da sociedade civil, representou 4 participações (11%), e o segmento de pacientes apenas 3 (8%). Contou-se ainda com a participação de um representante identificado como sendo da empresa (3%).

Sobre as características dos participantes, conforme Tabela 13, a maioria se identificou como mulher cisgênero (24;67%), com faixa etária entre 25 e 39 anos (18;50%), autodeclaradas como brancas (23;64%) e residentes na região Sudeste do país (21;59%). Sobre a distribuição geográfica, destaca-se a baixa participação das regiões Sul (3;8%) e Norte (3;8%). Além disso, a consulta pública também não contou com a participação de pessoas autodeclaradas amarelas e indígenas e na faixa etária dos 18 a 24 anos.

Tabela 13 - Caracterização dos respondentes do formulário de experiência e opinião da CP nº 98/2022

Características	N (36)	%
Gênero		
Mulher cisgênero	24	67
Homem cisgênero	10	28
Outros	2	5
Faixa etária		
18 a 24 anos	0	0
25 a 39 anos	18	50

Características	N (36)	%
40 a 59 anos	11	31
60 anos ou mais	6	16
Não informado	1	3
Cor ou etnia		
Branco	23	64
Pardo	9	25
Preto	4	11
Amarelo	0	0
Indígena	0	0
Regiões brasileiras		
Sul	3	8
Sudeste	21	59
Centro-Oeste	4	11
Norte	3	8
Nordeste	5	14

Fonte: CP nº 28/2023, Conitec.

A análise das contribuições do formulário de experiência e opinião contemplou três eixos temáticos, seguindo a estrutura do formulário, a saber: 1) opiniões sobre a recomendação inicial da Conitec; 2) experiência com o medicamento avaliado; e 3) experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde.

No primeiro eixo temático, “opiniões sobre a recomendação inicial da Conitec”, 35 participantes (97%) discordaram da recomendação preliminar da Conitec e afirmaram que a tecnologia em avaliação - o alectinibe - deveria ser incorporada ao SUS. Apenas um respondente (3%), identificado como profissional de saúde, foi desfavorável à incorporação, argumentando sobre a falta de conhecimento da população sobre a eficácia do medicamento a ser incorporado ao SUS.

Quanto aos argumentos que sustentaram as opiniões favoráveis à incorporação do alectinibe ao SUS para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas, esses se concentraram: 1) nos impactos positivos para a SUS, resultando em uma redução de custo e de sobrecarga do sistema; 2) na premissa do acesso de todos à tecnologia e à tratamentos mais eficazes para esta condição de saúde, assim como na garantia de uma opção terapêutica para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas com mutação no gene ALK; e, 3) nos benefícios que esta tecnologia em avaliação apresenta para os seus usuários, tais como, menos eventos adversos do que outros tratamentos, controle da progressão da doença e o aumento da sobrevida e da qualidade de vida (**Quadro 23**).

Quadro 23 - Trechos ilustrativos de contribuições de experiência ou opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec acerca do 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, presentes na CP nº 28/2023

Argumentos em relação à incorporação do alectinibe no SUS		Trechos ilustrativos de contribuições	
Desfavorável		Desconhecimento sobre eficácia	“O usuário Final do SUS, pouco tem conhecimento sobre Fármacos e para isso, alguém precisa questionar, investigar e garantir o mínimo de Eficácia”. (Profissional de saúde)
Favorável	Impactos no SUS	Redução de custo	“[...] no final fica mais barato para o governo um tratamento que traz menos toxicidade (diminui internações e aumenta sobrevida mantendo o paciente trabalhando inclusive)”. (Profissional de saúde)
		Redução da sobrecarga	“Oferecer um medicamento alvo para pacientes ALK mutado é a chance de tratamento assertivo, com menor risco de complicações quando comparado com a quimioterapia, menor chance de internações, reduzindo o sobrecarga no sistema de saúde, aumentando a sobrevida e qualidade de vida desses pacientes. É de extrema importância a incorporação do alectinibe no SUS.” (Profissional de saúde)
	Acesso à tecnologia	Garantia de acesso universal	“É de suma importância que todos os medicamentos sejam garantidos pelo SUS tanto de via universal, quanto a quem deles necessitar, ainda mais se for para tratamentos contra doenças agressivas ameaçadoras e limitadoras da vida como o câncer”. (Profissional de saúde)
		Acesso a tratamento eficaz	“Quero que todo brasileiro tenha direito ao tratamento eficaz para o câncer de pulmão com ALK positivo” (Paciente)
		Opção terapêutica para pacientes ALK+	“Necessidade de caráter urgente para implementação de tratamento específico com droga alvo para pacientes ALK+”. (Profissional de saúde)
Favorável	Benefícios do uso da tecnologia	Aumento da qualidade de vida	“Sou médico do SUS e do privado. É uma angústia imensa termos pacientes que poderiam receber um tratamento que muda completamente o horizonte da doença e qualidade de vida. Que com um comprimido apenas, voltam a andar, trabalhar, param de usar remédio pra dor e ainda deixam de usar vaga de quimioterapia pra outros que só tem essa opção.” (Profissional de Saúde)
		Aumento da sobrevida	“É fundamental para o paciente ALK positivo, muda completamente a expectativa de vida desses pacientes” (Empresa)
		Menos eventos adversos que outros tratamentos	“Meu pai faz uso desse medicamento a aproximadamente 2 anos. A patologia está controlada e os efeitos colaterais são muito menores que uma quimio convencional.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
		Controle da progressão da doença	“Eu cuidei de uma paciente que fez uso de Alectinibe em um estudo clínico, pois já não havia mais opção de tratamento pelo SUS. A expectativa de vida da paciente não era nem dois anos e a paciente já estava há 5 anos em tratamento com Alectinibe e sem

Argumentos em relação à incorporação do alectinibe no SUS	Trechos ilustrativos de contribuições
	progressão de doença. Se não fosse essa medicação a paciente não teria oportunidade de viver”. (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 28/2023, Conitec. Grifo nosso.

Quanto à “experiência com o medicamento avaliado”, o segundo eixo temático, 19 participantes afirmaram que tiveram a experiência com o alectinibe, sendo em sua maioria profissionais de saúde. Sobre os efeitos positivos e facilidades, os participantes destacaram o controle da doença, a baixa toxicidade, a redução das internações e idas ao hospital, a ausência de efeitos colaterais, a melhora na qualidade de vida e na sobrevivência e a adesão ao tratamento. Em relação aos efeitos negativos e dificuldades, os argumentos se concentraram nos eventos adversos, destacados pelos participantes como manejáveis, e no alto custo do medicamento que dificulta o acesso a esta tecnologia (**Quadro 24**).

Quadro 24 - Trechos ilustrativos de opiniões e experiência dos participantes da CP nº 28/2023 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relativas à tecnologia avaliada.

Argumentos em relação aos efeitos da tecnologia	Trechos ilustrativos de contribuições	
Efeitos positivos/facilidades	Controle da doença	“O medicamento contribui para a redução do risco de progressão da doença, protege o sistema nervoso central, reduzindo o risco de metástases, e contribui para a redução da própria metástase, pontos muito valorizados porque estão diretamente ligados à oferta de mais tempo de vida com qualidade.” (Organização da Sociedade Civil)
	Baixa toxicidade	“Resposta melhor, mais duradoura, menos toxicidade melhor qualidade de vida em comparação com resultados e toxicidade de quimioterapia (Profissional de saúde).
	Redução das internações e idas ao hospital	“Meu pai possui efeitos colaterais bem menores do que a quimioterapia endovenosa. Menos idas ao hospital (apenas consulta mensal)”. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente). “Maior resposta ao tratamento, maior sobrevivência, melhora da qualidade de vida, menor incidência de internação e toxicidades” (Profissional de saúde).
	Ausência de efeitos colaterais	“Praticamente não tive nenhum efeito colateral, e conforme exames de imagem em 3 meses já não tenho sinais da doença.” (Paciente)
	Qualidade de vida	“Maior resposta ao tratamento, maior sobrevivência, melhora da qualidade de vida, menor incidência de internação e toxicidades”. (Profissional de saúde).
	Aumento da Sobrevivência	
	Adesão ao tratamento	“Fácil e excelente adesão medicamentosa, raros efeitos colaterais, resolução dos sintomas relacionados a doença de base (câncer de pulmão)” (Profissional de saúde).
Efeitos negativos/dificuldades	Eventos adversos manejáveis	“Aconteceu alguns efeitos adversos, como infecção intestinal e alteração hormonais, porém todos os sintomas foram bem gerenciados e controlados”. (Profissional de saúde).

		“Nos pacientes que utilizei não tive dificuldades, os efeitos colaterais foram manuseáveis” (Profissional de saúde).
	Alto custo	“O alto custo do medicamento, a demora para fornecimento pelo governo e, até hoje estamos amparados por liminar” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente).

Fonte: CP nº 28/2023, Conitec. Grifo nosso.

O terceiro eixo temático refere-se à experiência dos participantes com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde, em que 19 participantes (53%) afirmaram já ter utilizado. No total, foram listados 11 medicamentos sendo o mais recorrente o crizotinibe. Além dele, o lorlatinibe, o brigatinibe, a cisplatina e o nivolumabe também foram mencionados, entre outros, contudo em menor escala, conforme a nuvem abaixo (Figura 1).



Figura 1 - Frequência de outros medicamentos para tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas que os participantes da CP nº 28/2023 informaram ter experiência. Fonte: CP nº 28/2023, Conitec.

Sobre os efeitos positivos do uso das tecnologias mencionadas, de acordo com os participantes destacam-se: 1) a estabilização da doença; 2) a melhora do quadro clínico para pacientes na fase inicial do tratamento; e, 3) o impacto na sobrevivência e na qualidade de vida dos usuários. Em relação aos efeitos negativos, foram elencados: 1) o atraso do tratamento por conta dos eventos adversos do uso dessas tecnologias; 2) a progressão da doença; 3) o impacto negativo na qualidade de vida; e, 4) os eventos adversos, tais como a alta toxicidade, infecções, limitações respiratórias e desconforto torácico.

Quadro 25 - Trechos ilustrativos das contribuições dos participantes da CP nº 28/2023 acerca da experiência com outras tecnologias.

Argumentos em relação à experiência dos participantes com outras tecnologias		Trechos ilustrativos de contribuições	
Efeitos positivos	Estabilização da doença	“Estabilização do tamanho do tumor”. (Profissional de saúde) [nivolumabe]*	
	Melhora do quadro clínico na fase inicial da doença	“Melhora dos pacientes com o tratamento ofertado em tempo oportuno na fase inicial da doença”. (Profissional de saúde) [antineoplásticos]	
	Impacto na sobrevida e na qualidade de vida	“Boa tolerância e relevante impacto em sobrevida/qualidade de vida”. (Profissional de saúde) [crizotinibe e lorlatinibe]	
Efeitos negativos	Atraso no tratamento	“Atrasos nas datas previstas por toxicidade o que atrapalha o efeito biológico da droga”. (Profissional de saúde) [quimioterapia]	
	Progressão da doença	“[nome de paciente] fez uso do medicamento crizotinibe entre junho e dezembro de 2019. Primeiro, houve resposta parcial, porém depois teve progressão de doença”. (Organização da Sociedade Civil) [crizotinibe]	
	Impacto negativo na qualidade de vida		“[nome de paciente] estava acamada, com fortes dores e dificuldade de realização de atividades diárias básicas, sentia constantemente enjoos, falta de paladar e indisposição”. (Organização da Sociedade Civil) [crizotinibe]
			“Toxicidade medular, gástrica e dificuldade para manter a qualidade de vida com o tratamento”. (Profissional de saúde) [quimioterapia]
	Eventos adversos	Alta toxicidade	“Toxicidade significativa” (Profissional de saúde) [crizotinibe]
		Infecções	“Intoxicação medicamentosa, reação adversas, infecções graves”. (Profissional de saúde) [pemetrexede, crizotinibe, osimertinibe, gencitabina, paclitaxel, carboplatina, cisplatina, nivolumabe]
		Limitações respiratórias	“Limitações respiratórias e incômodo torácico”. (Profissional de saúde) [pleurodese]
Incômodo torácico			

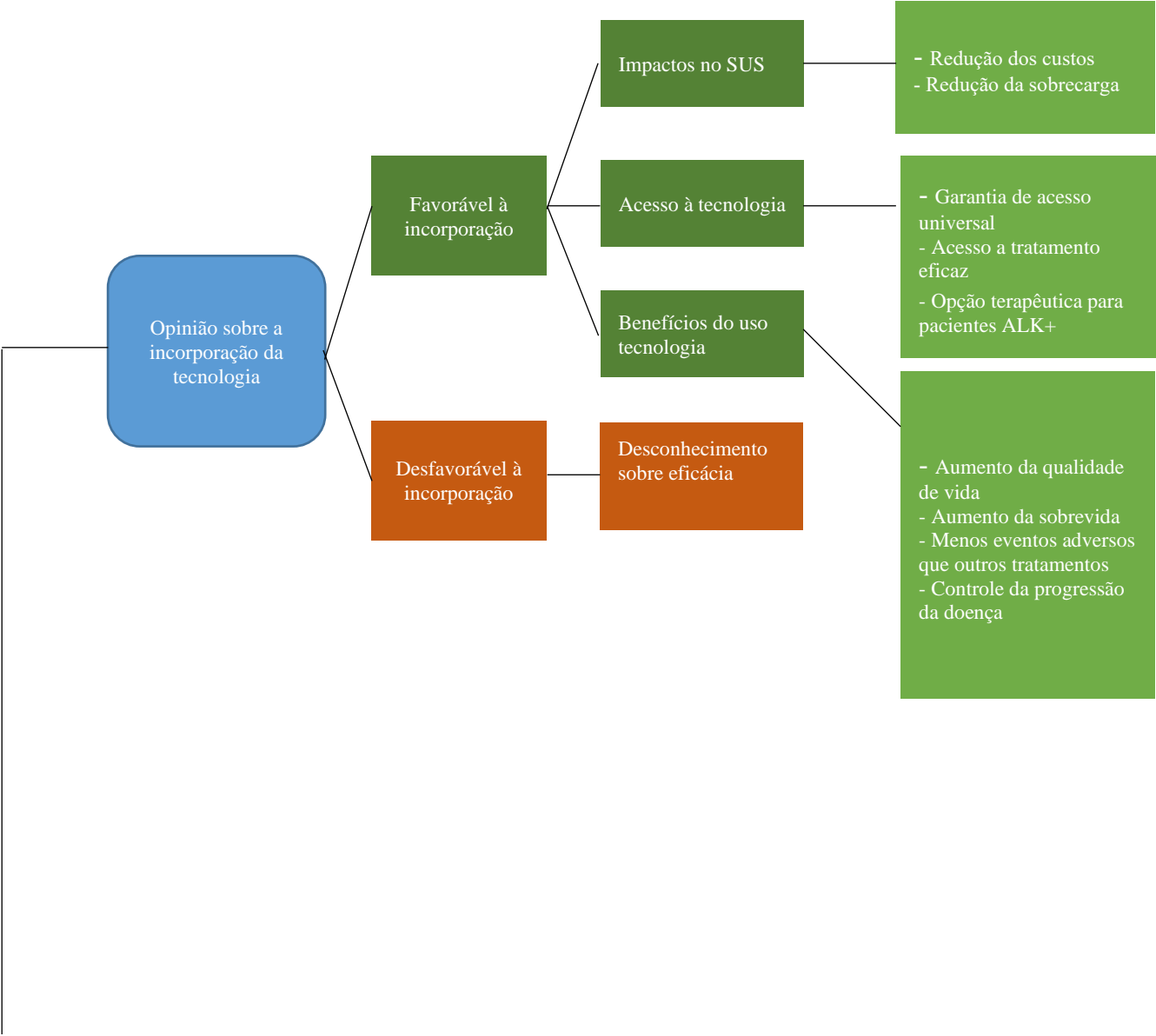
Fonte: CP nº 28/2023, Conitec. Grifo nosso.

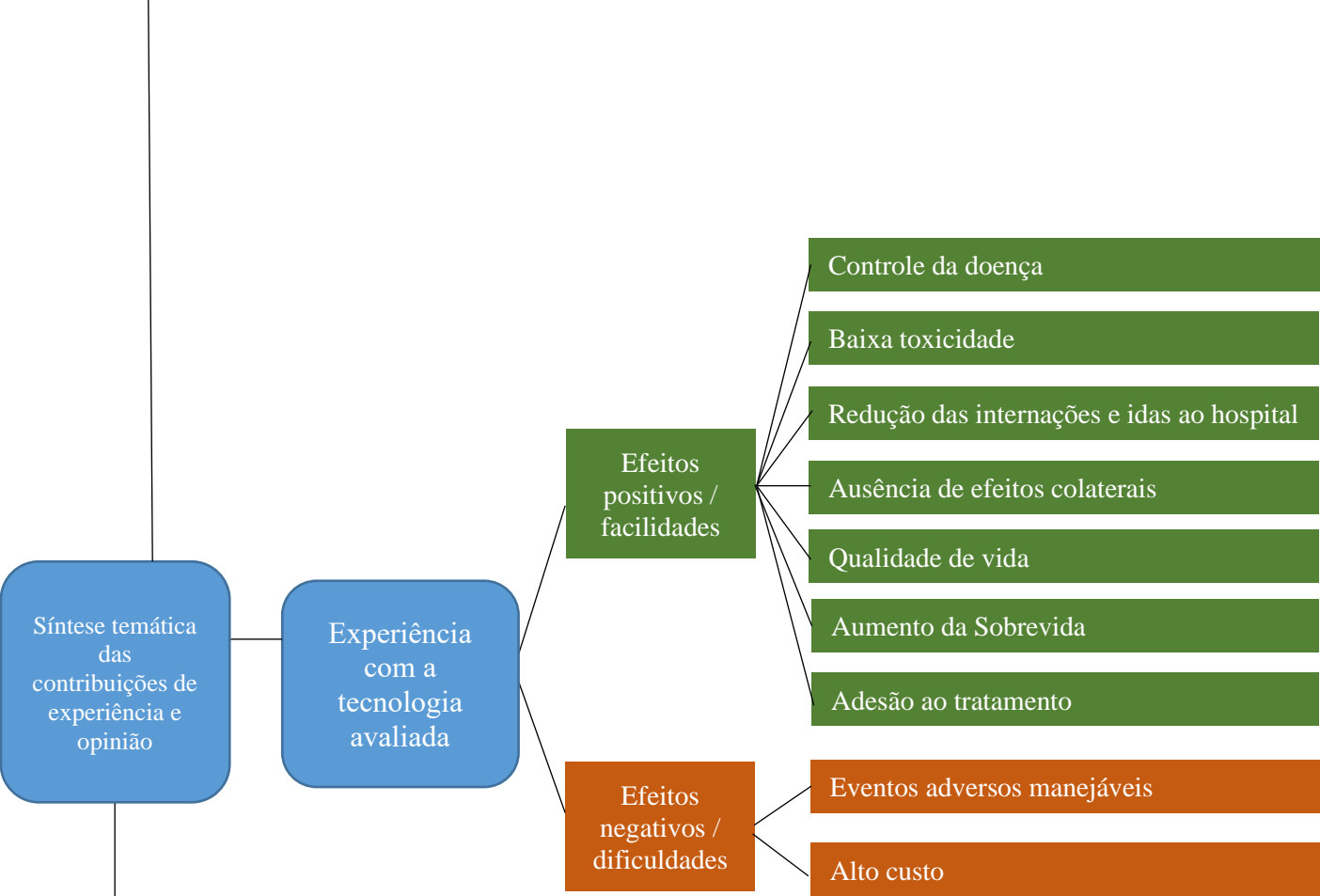
Em síntese, os participantes, em sua maioria, foram favoráveis à incorporação do alectinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático cujos tumores expressam rearranjo no gene ALK em pacientes não tratados previamente ou após falha com crizotinibe. Os argumentos consideraram os benefícios do uso da tecnologia para controle da progressão da doença e o aumento na sobrevida e qualidade de vida dos usuários. A incorporação também foi pontuada como um meio de assegurar acesso aos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas com mutação no gene ALK+. Entre os benefícios do uso do alectinibe, foram ressaltados pelos participantes o controle da doença, a baixa toxicidade e os ganhos relacionados ao tratamento e a qualidade de vida. Foram ainda pontuados eventos adversos do seu uso, porém manejáveis. Por fim, em relação à experiência com outras tecnologias, os participantes pontuaram que essas contribuíram para melhora do quadro clínico, quando utilizado na fase inicial da doença e os seus impactos na sobrevida e qualidade de vida dos seus usuários, porém também destacaram como efeito

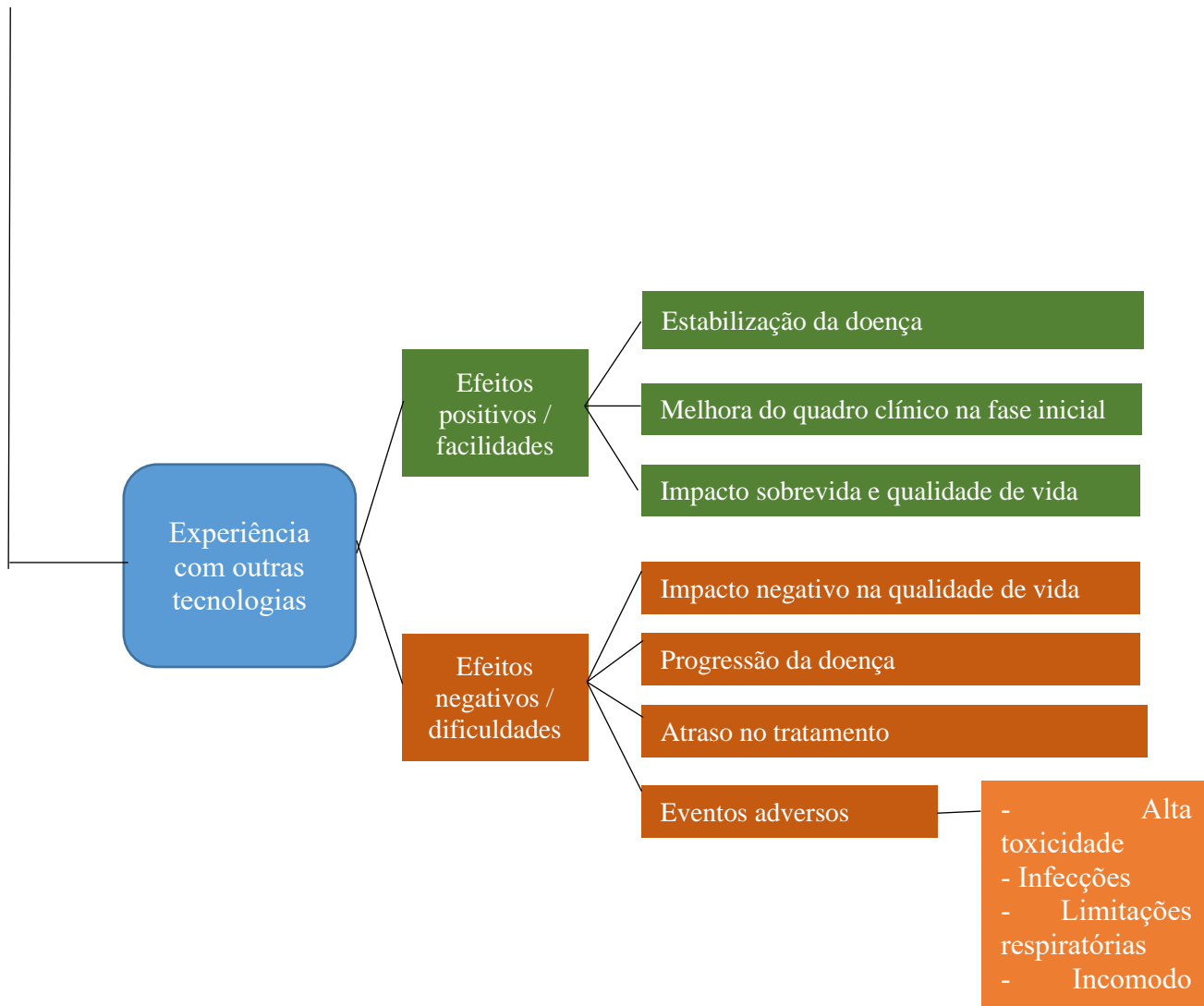
negativos do seu uso possíveis progressão da doença, atraso no tratamento e a ocorrência de eventos adversos.

Uma síntese com as contribuições por eixo temático é apresentada na Figura 2.

Figura 2 - Síntese temática das contribuições de experiência e opinião referente a CP 28/2023







16 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 123ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia quatro de outubro de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação de alectinibe para o tratamento de CPCNP avançado ou metastático ALK+. Houve entendimento de que as relações de custo-efetividade apresentadas estariam relacionadas a aumento da ineficiência do sistema de saúde. Além disso, ponderou-se que há outros medicamentos da classe dos inibidores de tirosina quinase disponíveis para o tratamento da doença e que seria mais apropriado fazer uma análise da classe desses medicamentos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 853/2023. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SECTICS/MS nos termos do Decreto nº 7.646/2011.

17 DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 63, DE 9 DE NOVEMBRO DE 2023

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o alectinibe para tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático positivos para ALK.

Ref.: 25000.067389/2023-07

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE - SUBSTITUTO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts 20 e 23 do decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o alectinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático positivos para ALK.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LEANDRO PINHEIRO SAFATLE

18 REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(1):7–34.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Vol. 68, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018. p. 394–424.
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: a cancer journal for clinicians*. 2021 May;71(3):209–49.
4. Araujo LH, Baldotto C, De Castro G, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Câncer de pulmão no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018;44(1):55–64.
5. Estimativa. Síntese de Resultados e Comentários. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2020;
6. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*. 2010;127(12):2893–917.
7. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ambiente, trabalho e câncer; Aspectos epidemiológicos, toxicológicos e regulatórios. 2021. 1–293 p.
8. Cavalheri V, Burtin C, Formico VR, Nonoyama ML, Jenkins S, Spruit MA, et al. Exercise training undertaken by people within 12 months of lung resection for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019(6).
9. Vieira, Vanessa de Souza ; da Cruz, Vanessa de Souza Pimenta; Soares, Nayane Peixoto Soares; Faquim, Ruan Carlos Pires; Araújo EG. CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS. *Enciclopédia Biosfera*. 2017;(October 2019):530–43.
10. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Rusch VW, Vallières E, Groome P, et al. The IASLC lung cancer staging project: external validation of the revision of the TNM stage groupings in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(7):1109–21.
11. Vansteenkiste J, Doooms C, de Leyn P. Early stage non-small-cell lung cancer: Challenges in staging and adjuvant treatment: Evidence-based staging. *Annals of Oncology*. 2010;21(SUPPL. 7):189–95.

12. Darling GE, Dickie AJ, Malthaner RA, Kennedy EB, Tey R. Invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: A clinical practice guideline. *Current Oncology*. 2011;18(6):304–10.
13. NCCN Guideline. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 6. 2021;
14. Brasil. Ministerio 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;
15. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Bula do medicamento Alecensa. 2022.
16. Brasil. Ministério da Saúde. “Banco de Preços em Saúde - BPS.” 2022.
17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação CMED. Secretaria Executiva. “PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS PREÇO FÁBRICA (PF) E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (PMVG).” 2022.
18. 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 of Systematic Reviews*. 2022;(1).
19. Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2019 May;7(5):437–46.
20. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017 Aug;377(9):829–38.
21. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020 Aug;31(8):1056–64.
22. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl j Med*. 2014;371:2167–77.
23. 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. *Journal of*

- clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018 Aug;36(22):2251–8.
24. 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. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(10):1539–48.
 25. Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018 Jun;29(6):1409–16.
 26. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: an approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS medicine*. 2020;17(4):e1003082.
 27. McMaster University and Evidence Prime. GRADEpro Guideline Development Tool. 2022. p. <https://gdt.gradepro.org/>.
 28. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 957, de 26 de setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Ter do Câncer Pulmão. Secretaria de Atenção à Saúde. 2014;
 29. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes*. 2008;6(1):1–15.
 30. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em Saúde D de G e I de T e I em Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia 1 ed, 1 reimpr – Brasília: Ministério da Saúde. 2012;
 31. Araujo LH, Baldotto C, Castro G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Câncer de pulmão no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018;44:55–64.
 32. Anvisa. Página Inicial - Anvisa [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
 33. European Medicines Agency (EMA). Medicines - EMA [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
 34. U.S.FDA. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: www.fda.gov

35. NICE. NICE - The National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
36. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). CADTH. 2023 [cited 2023 May 15]; Available from: <https://www.cadth.ca/>
37. Brasil., Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. [Internet]. 2014 [cited 2023 May 15]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/ddt_capulmao_26092014.pdf
38. Clinical Trials. Trial NCT05204628 [Internet]. 2022 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05204628>
39. NICE. National institute for health and Care Excellence. Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. 2018;
40. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Enzalutamide (Xtandi) for Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer - Details (Xtandi). 2020.
41. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Alecensaro for Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (second line) – Details. 2018;
42. Scottish Medicines Consortium (SMC). Enzalutamide (Xtandi). 2013.
43. Scottish Medicines Consortium (SMC). enzalutamide (Xtandi). 2016.
44. Scottish Medicines Consortium (SMC). enzalutamide (Xtandi). 2019.
45. Scottish Medicines Consortium (SMC). alectinib hydrochloride (Alecensa). 2018;
46. PBAC. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. ALECTINIB. 2022;
47. NICE. National institute for health and Care Excellence. Alectinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer (terminated appraisal). 2017;
48. Scottish Medicines Consortium (SMC). alectinib hydrochloride (Alecensa). 2017;

MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

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

Brasília - DF
2023

1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico-científico (PTC) se refere à avaliação do **allectinibe** para o tratamento de 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 no Sistema Único de Saúde (SUS). Esta foi uma demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS), advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Este estudo foi elaborado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta: Alectinibe é eficaz e seguro para o tratamento de indivíduos com CPCNP localmente avançado ou metastático cujos tumores expressam rearranjo no gene *ALK* não tratados previamente ou após falha com crizotinibe quando comparado à quimioterapia à base de platina e ou ao crizotinibe?

População-alvo: Indivíduos com CPCNP localmente avançado ou metastático cujos tumores expressam rearranjo no gene *ALK*.

Tecnologias: Alectinibe

Comparadores: Crizotinibe e quimioterapia à base de platina

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, Embase® e *The Cochrane Library*. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos foi realizada visando à identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais. Adicionalmente, foram realizadas buscas manuais nas referências de artigos incluídos no PTC e de revisões sistemáticas com perguntas semelhantes à do presente PTC. Foram consideradas para inclusão revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e de alta qualidade metodológica pelo AMSTAR 2. Revisões sistemáticas que não incluíram concomitantemente alectinibe, crizotinibe e quimioterapia foram excluídas. Caso não existissem RS com os critérios de elegibilidade, ECR seriam priorizados. Não foi feita restrição para data de publicação e idioma. Os dados dos estudos selecionados foram extraídos segundo as características dos estudos, dos participantes e resultados. Os seguintes desfechos foram priorizados: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, qualidade de vida e eventos adversos. A avaliação do risco de viés da revisão sistemática foi conduzida pela ferramenta *A measurement tool for the 'assessment of multiple systematic reviews'* (AMSTAR-2). Também foi realizada a avaliação do risco de viés dos ECRs extraídos desta RS pela ferramenta de avaliação de risco de viés - Rob 2. A certeza nas estimativas gerada através da metanálise em rede foi avaliada com a estrutura Confidence in Network Meta-Analysis (CINeMA) e as evidências oriundas do ECR não metanalizado em rede, foi avaliada pela abordagem GRADE. A apresentação dos resultados dos estudos foi realizada de forma descritiva, porém, sempre que possível, os resultados foram sumarizados por meio de metanálises.

Síntese das evidências: Foi selecionada para a inclusão no PTC uma revisão sistemática. Foram considerados para a elaboração da metanálise em rede e da síntese descritiva cinco estudos

clínicos randomizados (ECRs) oriundos dessa RS de alta qualidade e atualizada. Desses cinco estudos, avaliaram-se, em quatro deles, pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+, sem tratamento prévio e em um ECR, pacientes com CPCNP tratados previamente com crizotinibe. As tecnologias incluídas na metanálise em rede foram o alectinibe, crizotinibe e quimioterapia. Um único estudo avaliou alectinibe em pacientes que falharam com crizotinibe e seus resultados foram reportados descritivamente.

Para pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+, sem tratamento prévio, foi identificada evidência de que tratamentos com alectinibe podem estar associados a um aumento da sobrevida global quando comparados àqueles com crizotinibe (HR 0,52; IC 95% 0,32 a 0,87) e quando comparados à quimioterapia (HR: 0,43; IC 95% 0,22 a 0,83). Há também, evidência de que usar alectinibe pode resultar em um aumento da sobrevida livre de progressão quando comparado ao crizotinibe (HR: 0,41; IC95% 0,32 a 0,54) e quando comparado à quimioterapia (HR: 0,18; IC95% 0,13 a 0,25) nesses pacientes.

Para pacientes com CPCNP que cuja doença progrediu com uso de crizotinibe, há evidências de que usar alectinibe pode aumentar a sobrevida livre de progressão quando comparado à quimioterapia (HR: 0,20; IC95% 0,12 a 0,33, um estudo, 107 pacientes), no entanto, há evidências de que alectinibe pode não aumentar a sobrevida global quando comparado à quimioterapia (HR 0,91; IC95% 0,49; 1,69, um estudo, 107 pacientes).

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer técnico-científico

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre a utilização de **alectinibe** para o tratamento de 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 visando a avaliar a incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A solicitação para a realização deste PTC surgiu durante o processo de atualização das DDT do Câncer de Pulmão. A pergunta norteadora deste PTC foi definida a partir de reunião realizada em 23 de novembro de 2021, com a presença de representantes do grupo gestor (Ministério da Saúde), do grupo elaborador e especialistas médicos.

5. MÉTODOS

5.1 Pergunta de pesquisa

A seguir apresenta-se o acrônimo PICO detalhado avaliado neste parecer para responder à pergunta 'Alectinibe é eficaz e seguro quando comparado à quimioterapia à base de platina e ou ao crizotinibe em pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+ não tratados previamente ou que falharam com crizotinibe?' (Quadro 1).

Quadro 1 Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).

População	Pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK positivo não tratados anteriormente ou após falha com crizotinibe
Intervenção (tecnologia)	Alectinibe
Comparador	Crizotinibe QT à base de platina
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<u>Primário:</u> Sobrevida livre de progressão Sobrevida global <u>Secundário:</u> Taxa de resposta objetiva Qualidade de vida Eventos adversos
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (RS) com metanálise e ensaios clínicos randomizados (ECR).

5.2 Critérios de elegibilidade

População

A população priorizada neste PTC é composta por pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK positivo, em primeira e segunda linha de tratamento. Todos os pacientes foram diagnosticados segundo os critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) e com ECOG OS entre 0 e 2 e com idade mediana variando de 48 anos a 74 anos.

Intervenção e comparadores

- Intervenção de interesse: Alectinibe 600mg mg por via oral ingerido duas vezes ao dia, continuamente.
- Comparadores:
 - Quimioterapia utilizando os seguintes regimes:

- Pemetrexede 500 mg/m² ou docetaxel 75 mg/m², por via intravenosa, a cada 3 semanas, continuamente
- Cisplatina 75mg/m²/pemetrexede 500 mg/m² ou carboplatina AUC 5 ou 6 ciclos pemetrexede 500 mg/m
- Crizotinibe 250 mg por via oral, duas vezes ao dia, continuamente

Desfechos

Em reunião realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos de eficácia e segurança considerados clinicamente relevantes para o paciente, profissionais de saúde, serviços e sistema de saúde, segundo especialistas que participaram da reunião de escopo, sendo estes, condizentes com diretrizes nacionais e internacionais¹⁻³, a saber sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), taxa de resposta objetiva, qualidade de vida e eventos adversos.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas com metanálises e de alta qualidade metodológica avaliadas pela ferramenta AMSTAR 2. Revisões sistemáticas que não incluíram concomitantemente alectinibe, crizotinibe e quimioterapia foram excluídas. Caso não existissem RS com os critérios descritos anteriormente, ECR seriam priorizados. Não foi feita restrição para data de publicação e idioma. Foram excluídos deste parecer resumos de congresso.

5.3 Fontes de informações e estratégias de busca

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em outubro de 2022 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE® e *The Cochrane Library*. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos foi realizada visando à identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais. O quadro a seguir detalha a estratégia de busca efetuada em cada plataforma.

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em outubro de 2022.

Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed	<p>((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR lung cancer*[Title/Abstract] OR lung carcinoma[Title/Abstract] OR lung neoplasm*[Title/Abstract] OR lung tumor*[Title/Abstract] OR lung tumour*[Title/Abstract] OR non small cell*[Title/Abstract] OR nonsmall cell*[Title/Abstract])) AND ("alectinib"[Supplementary Concept] OR alectinib OR Alecensa)) AND (((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))</p>
EMBASE	<p>#1 'non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer' OR 'bronchial non small cell cancer'/exp OR 'bronchial non small cell carcinoma' OR 'bronchial non small cell carcinoma'/exp OR 'carcinoma, non-small-cell lung'/exp OR 'carcinoma, non-small-cell lung' OR 'lung cancer, non small cell'/exp OR 'lung cancer, non small cell' OR 'lung non small cell cancer'/exp OR 'lung non small cell carcinoma'/exp OR 'lung non small cell carcinoma' OR 'non small cell bronchial cancer'/exp OR 'non small cell bronchial cancer' OR 'non small cell cancer, lung'/exp OR 'non small cell cancer, lung' OR 'non small cell lung carcinoma'/exp OR 'non small cell lung carcinoma' OR 'non small cell pulmonary cancer'/exp OR 'non small cell pulmonary carcinoma' OR 'non-small-cell lung carcinoma'/exp OR 'non-small-cell lung carcinoma' OR 'pulmonary non small cell cancer'/exp OR 'pulmonary non small cell cancer' OR 'pulmonary non small cell carcinoma'/exp OR 'pulmonary non small cell carcinoma'</p> <p>#2 'alectinib'/exp OR '9 ethyl 6, 11 dihydro 6, 6 dimethyl 8 (4 morpholino 1 piperidinyl) 11 oxo 5h benzo [b] carbazole 3 carbonitrile' OR '9 ethyl 6, 11 dihydro 6, 6 dimethyl 8 [4 (4 morpholinyl) 1 piperidinyl] 11 oxo 5h benzo [b] carbazole 3 carbonitrile' OR '9 ethyl 6, 6 dimethyl 8 [4 (morpholin 4 yl) piperidin 1 yl] 11 oxo 6, 11 dihydro 5h benzo [b] carbazole 3 carbonitrile' OR 'af 802' OR 'af802' OR 'alecensa' OR 'alectinib' OR 'alectinib hydrochloride' OR 'ch 5424802' OR 'ch5424802' OR 'rg 7853' OR 'rg7853' OR 'ro 5424802' OR 'ro5424802'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 ('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review/it)) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)))</p> <p>#5 #3 AND #4</p> <p>#6 #5 AND ((embase)/lim NOT ((embase)/lim AND [medline]/lim) OR [preprint]/lim)</p>
The Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees</p> <p>#2 Carcinoma, Non-Small-Cell Lung 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 Non-Small-Cell Lung Carcinoma OR Non Small Cell Lung Carcinoma OR Carcinoma, Non-Small Cell Lung OR Non-Small Cell Lung Carcinoma OR Non-Small Cell Lung Cancer OR Nonsmall Cell Lung Cancer</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 alectinib OR Alecensa</p> <p>#5 #3 AND #4</p> <p>Filter: Cochrane Reviews.</p>

5.4 Seleção de estudos

Toda a etapa de seleção (resolução de duplicatas e classificação quanto à seleção dos estudos [triagem e elegibilidade]) foi realizada no software Rayyan ⁴, por um pesquisador, sendo consultado um segundo avaliador em caso de dúvidas.

5.5 Extração de dados

A extração de dados foi realizada por um único avaliador e revisada por um segundo ⁵, usando planilhas do *software* Microsoft Office Excel[®]. Os seguintes dados foram extraídos de artigos, protocolos e materiais suplementares:

- i) Características dos estudos e intervenções: ano da primeira publicação dos estudos; população/duração do estudo; tecnologia avaliada; comparador avaliado; desfechos clínicos; tempo de acompanhamento; % de *crossover*; tipo de estudo; país e financiamento.
- ii) Características dos participantes: número de participantes, gênero; idade média; % de pacientes com escore de ECOG 0 a 1, % estágio da doença IV ao entrar no estudo; % terapia prévia com QT ou terapia alvo (TA)
- iii) Resultados: SLP, SG, taxa de resposta objetiva, eventos adversos (gerais e grave), resultado por braço, tamanho do efeito, direção do efeito.

5.6 Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés

A qualidade da RS incluída foi avaliada pela ferramenta *A measurement tool for the 'assessment of multiple systematic reviews'* (AMSTAR-2) ⁷. Para a avaliação do risco de viés dos ECRs oriundos da RS, foi utilizada a ferramenta Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (Rob 2) ⁶.

5.7 Síntese e análise dos dados

Dos estudos recuperados, decidiu-se incluir uma revisão sistemática. Em seguida, optou-se por utilizar os ECRs incluídos nessa RS selecionada para elaborar as metanálises em rede utilizando apenas as intervenções elencadas durante a reunião de escopo e reunião de validação de PICO. Quando não foi possível agrupar os dados em metanálises, os resultados foram descritos narrativamente. A elaboração de uma metanálises em rede foi realizada devido à falta de dados diretos para a comparação alectinibe vs. QT em pacientes não tratados previamente. Ademais, a decisão de incluir estudos em metanálises foi tomada com base na suposição de transitividade, após descartar a heterogeneidade metodológica e clínica entre os estudos. A heterogeneidade estatística foi avaliada considerando o I^2 gerado nas metanálises em rede, onde 0% a 40% (pode não ser importante), 30% a 60% (pode representar uma heterogeneidade moderada), de 50%

a 90% (pode representar uma heterogeneidade substancial) e 75% a 100% (heterogeneidade considerada). No entanto, destaca-se que, como as redes formadas no presente relatório não formaram *loop* fechado e poucos estudos contribuíram para a formação de cada comparação, o teste estatístico é pouco informativo ⁸.

Foi utilizado o método de comparação mista de tratamentos para a metanálise de rede, dentro de uma estrutura frequentista. As análises de SLP e SG foram realizadas no *software* R, com o pacote *netmeta* e as análises de eventos adversos e taxa de resposta foram realizadas no *MetalInsight*.

5.8 Avaliação da qualidade da evidência

A certeza das estimativas geradas através da meta-análise em rede foi avaliada com a ferramenta *Confidence in Network Meta-Analysis* (CINeMA) ^{9,10}. Os seguintes domínios foram avaliados: risco de viés; viés de relato; evidência indireta; imprecisão de estimativa de efeito; heterogeneidade e incoerência.

6. RESULTADOS

6.1 Estudos selecionados

Foram recuperadas 117 publicações nas bases de dados consultadas, restando 102 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 88 registros foram considerados irrelevantes na triagem e 13 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra (**Figura 1**) e as descrições das razões para a exclusão estão apresentadas no **Quadro 3**.

Por fim, da estratégia de busca estruturada foi selecionada uma RS de qualidade alta e atualizada, que teve como objetivo avaliar a segurança e a eficácia dos inibidores de ALK administrados como monoterapia para tratar CPCNP avançado ou localmente metastático ALK+¹¹. No entanto, como essa RS não avaliava a comparação alectinibe vs. QT (comparação de interesse deste relatório) em pacientes não tratados previamente, optou-se por utilizar os ECRs desta revisão para compor a metanálise em rede elaborada para este parecer. Foram incluídos seis registros referentes a cinco estudos, sendo quatro ECRs com pacientes não tratados previamente ¹²⁻¹⁷ e um com pacientes previamente tratados com crizotinibe ¹⁸.

Quadro 3. Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos de exclusão

Autor e ano.	Título	Motivo de exclusão
Yu,2022	Efficacy and Safety of First-Line Treatments for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Indirect Treatment Comparison	<u>Tipo de estudo</u> : resumo de congresso
Wen,2022	The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis	<u>Tipo de estudo</u> : revisão sistemática desatualizada (com estudo importante faltante)
Zeng, 2022	Crizotinib versus Alectinib for the Treatment of ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.	<u>Tipo de estudo</u> : revisão sistemática desatualizada (com estudo importante faltante)
Hao-chuan Ma, 2021	Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with ALK-rearranged: a meta-analysis of clinical trial	<u>Tipo de estudo</u> : revisão sistemática desatualizada (com estudo importante faltante)
Wu, 2021	First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for ALK-Positive Lung Cancer in Asian Populations: Systematic Review and Network Meta-Analysis	<u>Tipo de estudo</u> : revisão sistemática desatualizada (com estudo importante faltante)
Chuang, 2021	Systematic Review and Network Meta-Analysis of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for Treatment-Naive ALK-Positive Lung Cancer.	<u>Tipo de estudo</u> : revisão sistemática desatualizada (com estudo importante faltante).
Elliot, 2020	ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis	<u>Tipo de estudo</u> : revisão sistemática desatualizada (utilização de publicações com seguimentos mais longos)
Tang, 2021	Comparison of Clinical Efficacy of Alectinib Versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis	<u>Tipo de estudo</u> : revisão sistemática desatualizada (utilização de publicações com seguimentos mais longos)
Peng, 2021	Efficacy and Safety of First-Line Treatment Strategies for Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Bayesian Network Meta-Analysis	<u>Tipo de estudo</u> : revisão sistemática desatualizada (com estudo importante faltante).
Yang,2020	Effect of alectinib versus crizotinib on progression-free survival, central nervous system efficacy and adverse events in ALK-positive non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.	<u>Tipo de estudo</u> : revisão sistemática desatualizada e com tipos de estudos (observacionais prospectivos e retrospectivos)
Fan, 2018	19 The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis	<u>Tipo de estudo</u> : revisão sistemática desatualizada e com inclusão de estudos não elegíveis para este relatório
Luo, 2018	Clinical outcomes of alectinib for the treatment of non-small cell lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis.	<u>Tipo de estudo</u> : resumo de congresso
Profile 1007, 2013	20 Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer	PICO não compatível: estudo avaliando pacientes sem uso prévio com crizotinibe

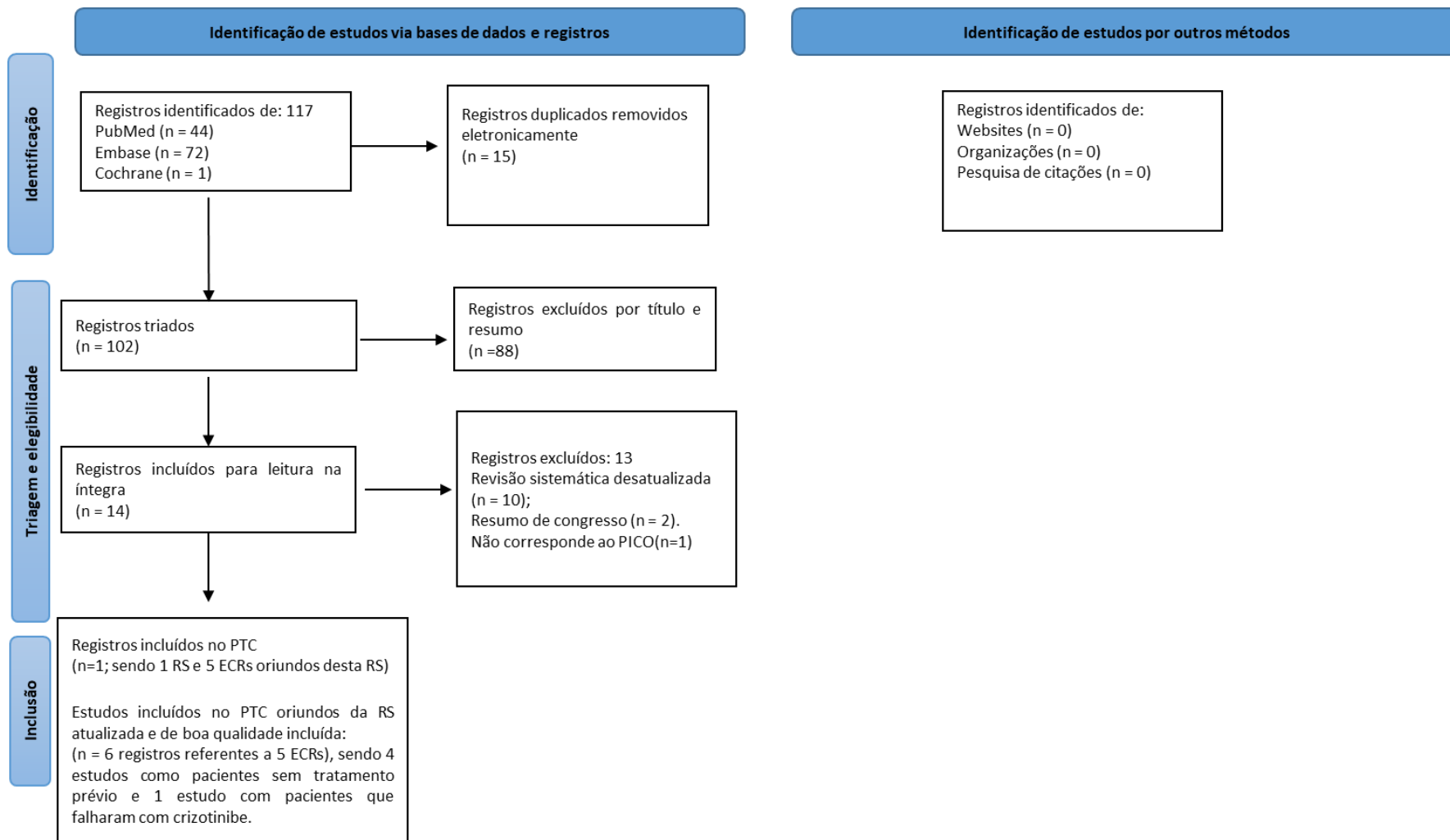


Figura 1 . Fluxograma da seleção dos estudos

6.2 Caracterização dos estudos incluídos

Como o presente PTC apresenta duas populações elegíveis, optou-se por apresentar os resultados delas de forma estratificada por população (pacientes sem tratamento prévio (primeira linha) e pacientes tratados anteriormente).

Todos os ECRs foram de fase 3 e receberam financiamento de indústrias farmacêuticas, a saber: Roche (ALESIA, ALEX e ALUR) e Pfizer (PROFILE 1014 e 1029). As características das intervenções eram similares entre os estudos, com dosagens e posologias do alectinibe (tecnologia de interesse) e crizotinibe (comparador de interesse) idênticas entre os estudos. Todos os regimes de QT (comparador de interesse), para os pacientes sem tratamento prévio, envolveram quimioterápicos à base de platina. Já, os pacientes que falharam com crizotinibe, também haviam recebido um regime de QT à base de platina previamente e, portanto, receberam como intervenção controle outros quimioterápicos que não à base de platina. Com relação às características dos participantes (n = 1.040, pacientes não tratados previamente n= 107 pacientes previamente tratados com crizotinibe), cerca de 90% deles apresentaram estágio da doença IV ao entrar no estudo. A maioria apresentou ECOG 0 a 1. A mediana de idade variou de 48 a 74 anos. A taxa de homens e mulheres foi balanceado entre os grupos. Mais detalhes sobre a caracterização podem ser observados nos **Quadros 4 e 5**.

Quadro 4. Características dos estudos clínicos randomizados incluídos no PTC.

Estudo e ano	Características gerais da população	País ou N/N centros	Período do estudo	Tempo de acompanhamento	Alternativas comparadas
PACIENTES COM CPCNP LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO ALK POSITIVO SEM TRATAMENTO PRÉVIO					
ALESIA 2019 ¹² NCT02838420	Pacientes com CPCNP avançado ou recorrente (estágio IIIB não passível de tratamento multimodal) ou metastático (estágio IV), ALK-positivo, conforme avaliado pelo teste de imuno-histoquímica, com expectativa de vida de pelo menos 12 semanas. ECOG PS de 0 a 2. <u>Sem histórico de receber tratamento sistêmico prévio para CPCNP avançado, recorrente (estágio IIIB não passível de tratamento multimodal) ou metastático (estágio IV).</u>	3/21	2016-2017	Aproximadamente 40 meses	Alectinibe 600 mg por via oral, duas vezes ao dia, continuamente (n=125) Crizotinibe 250 mg por via oral, duas vezes ao dia, continuamente (n=62)
ALEX 2017 ^{13,14} NCT02075840	Pacientes com CPNPC avançado ou recorrente (estágio IIIB não passível de tratamento multimodal) ou metastático (estágio IV), ALK-positivo, conforme avaliado pelo teste de imuno-histoquímica, com expectativa de vida de pelo menos 12 semanas. ECOG PS de 0 a 2. <u>Sem histórico de receber tratamento sistêmico prévio para CPNPC avançado ou recorrente (estágio IIIB não passível de tratamento multimodal) ou metastático (estágio IV).</u>	Multicêntrico [América do Norte/Sul, Europa, Ásia] / 126	2014-2016	A cada 8 semanas até 33 meses	Alectinibe 600 mg por via oral, duas vezes ao dia, continuamente (n=152) Crizotinibe 250 mg por via oral, duas vezes ao dia, continuamente (n=151)
PROFILE 1014 2014 ^{15,16} NCT01154140	Pacientes com CPCNP, recorrente e metastático, ALK positivo. <u>Sem tratamento sistêmico prévio para doença localmente avançada ou metastática;</u> pacientes com metástases cerebrais apenas se tratados e neurologicamente estáveis, sem necessidade contínua de corticosteroides.	(multicêntrico [América do Norte/Sul, Europa, Ásia] /249	2011-2013	Até 35 meses	Crizotinibe 250 mg por via oral, duas vezes ao dia, continuamente (n=172) QT (Cisplatina 75mg/m ² /pemetrexede 500 mg/m ² ou carboplatina AUC 5 ou 6/pemetrexede 500 mg/m ²) por via intravenosa, a cada 3 semanas (n= 171)
PROFILE 1029 2018 ¹⁷	Pacientes com CPCNP localmente avançado não	(multicêntrico Ásia] /47	2012-2014	Até 33 meses	Crizotinibe 250 mg por via oral, duas vezes ao

NCT01639001	adequado para tratamento local, recorrente e metastático ALK positivo. <u>Sem tratamento sistêmico prévio para doença localmente avançada ou metastática.</u> Pacientes com metástases cerebrais apenas se tratados e neurologicamente estáveis por pelo menos 2 semanas				dia, continuamente (n= 104) QT (Pemetrexede 500 mg/m ² + cisplatina 75 mg/m ² por via intravenosa, a cada 3 semanas, no máximo 6 ciclos ou pemetrexede 500 mg/m ² + carboplatina AUC 5/6 por via intravenosa, a cada 3 semanas, no máximo 6 ciclos (n= 103)
PACIENTES COM CPCNP LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO ALK POSITIVO <u>COM</u> TRATAMENTO PRÉVIO					
ALUR 2018 ¹⁸ NCT02604342	Paciente com CPCNP avançado ou recorrente (estágio IIIB não passível de tratamento multimodal) ou metastático (estágio IV) que é ALK-positivo, determinado por um teste validado de hibridização in situ de fluorescência (FISH) ou um teste de imunohistoquímica (IHC), <u>que recebeu 2 linhas de terapia sistêmica anteriores, que devem ter incluído 1 linha de quimioterapia à base de platina e 1 linha de crizotinibe</u>	multicêntrico [Europa, Ásia] /54	NR	Até 33 meses	Alectinibe 600mg mg por via oral, duas vezes ao dia, continuamente (n= 72) QT (Pemetrexede 500 mg/m ² ou docetaxel 75 mg/m ²), por via intravenosa, a cada 3 semanas, continuamente (n= 35)

Legenda: QT: quimioterapia; N: número; NR: não reportado.

Quadro 5. Características dos participantes incluídos nos estudos com participantes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK positivo.

Estudo	Alternativas comparadas	N participantes	Idade média em anos (DP)	Gênero (feminino %)	Pacientes com escore de ECOG 0 a 1, (%)	Estágio da doença IV ao entrar no estudo (%)	Terapia prévia com QT ou terapia alvo (TA) (%)
ALESIA ¹²	Alectinibe	125	mediana 51 (variação 43 a 59)	49%	97%	97%	0%
	Crizotinibe	62	mediana 49 (variação 41 a 59)	45%	98%	96%	0%
ALEX ^{13,14}	Alectinibe	152	mediana 58 (variação 25 a 88)	55%	93%	97%	0%
	Crizotinibe	151	mediana 54 (variação 18-91)	58%	93%	96%	0%
PROFILE 1014 ^{15,16}	Crizotinibe	172	mediana 52 (variação 22 a 76)	60%	94%	98%	0%
	QT à base de platina ^a	171	mediana 54 (variação 19 a 78)	63%	95%	98%	0%
PROFILE 1029 ¹⁷	Crizotinibe	104	mediana 48 (variação 24 a 67)	51,9%	96,2%	87,5%	0%
	QT à base de platina ^a	103	mediana 74,2 (variação 54-80)	58,3%	96,1%	93,2%	0%
ALUR ¹⁸	Alectinibe	72	mediana 55,5 (variação 21 a 82)	43,1%	91,7%	95,8%	100% (QT) 100% (TA)
	QT ^b	35	mediana 59 (variação 37 a 80)	51,4%	85,7%	97,1%	100% (QT) 100% (TA)

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** DP: desvio-padrão; N: número; NR: não reportado; IQR: variação interquartil, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) escala variando de 0-5, utilizada para avaliar o estado funcional do paciente na qual a partir do escore 1 o paciente apresenta restrição de atividades físicas e 5 mortes.; TA: terapia alvo; ^a QT a base de platina com as seguintes medicações: cisplatina, carboplatina ou pemetrexede. ^b QT com as seguintes medicações: pemetrexede ou docetaxel.

6.3 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos

A revisão incluída¹¹ apresentou alta qualidade metodológica, uma vez que atendeu aos domínios críticos e não críticos da ferramenta AMSTAR-2 ²¹. O julgamento é apresentado no **Quadro 6**.

Quadro 6. Avaliação metodológica da RS incluída.

Domínio	Julgamento
As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim
O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e justificou qualquer alteração significativa do protocolo?	Sim
Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Não
Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?	Sim
Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	Sim
Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim
Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Sim
Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim
Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim
Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim
Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	Sim
Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim
Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	Sim
Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim
Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim
Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	Sim
Julgamento	Alta

Para todos os ECRs oriundos da RS selecionada para este PTC, a avaliação geral do risco de viés, tanto para desfechos de eficácia quanto para desfechos de segurança (EAs e EAs graves), resultaram em ‘algumas preocupações’ devido a(à): i) falta de cegamento dos avaliadores para desfechos subjetivos, como taxa de resposta objetiva, SLP, qualidade de vida e eventos adversos. Nota-se que para o desfecho SG, um desfecho objetivo, não há influência do cegamento, e, portanto, a falta de cegamento não foi penalizada para este desfecho e ii) ausência de informação quanto à randomização e ocultação da alocação (em um estudo apenas). A avaliação do risco de viés é apresentada na **Figura 2**.

Intenção de tratar	Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Intenção de tratar	ALESIA 2019	Alectinibe	Crizotinibe	Sobrevida global	+	+	+	+	+	+	+
Intenção de tratar	ALESIA 2019a	Alectinibe	Crizotinibe	Sobrevida livre de progressão	+	+	+	!	+	!	!
Intenção de tratar	ALESIA 2019b	Alectinibe	Crizotinibe	Taxa de resposta objetiva	+	+	+	!	+	!	!
Per protocolo	ALESIA 2019c	Alectinibe	Crizotinibe	Evento adverso geral	+	+	+	!	+	!	!
Per protocolo	ALESIA 2019d	Alectinibe	Crizotinibe	Evento adverso grave	+	+	+	!	+	!	!
Intenção de tratar	ALEX 2017	Alectinibe	Crizotinibe	Sobrevida livre de progressão	+	+	+	!	+	!	!
Intenção de tratar	ALEX 2017a	Alectinibe	Crizotinibe	Taxa de resposta objetiva	+	+	+	!	+	!	!
Intenção de tratar	ALEX 2017b	Alectinibe	Crizotinibe	Sobrevida global	+	+	+	+	+	+	+
Per protocolo	ALEX 2017d	Alectinibe	Crizotinibe	Evento adverso geral	+	+	+	!	+	!	!
Per protocolo	ALEX 2017e	Alectinibe	Crizotinibe	Evento adverso grave	+	+	+	!	+	!	!
Intenção de tratar	ALEX 2017f	Alectinibe	Crizotinibe	Qualidade de vida	+	+	+	!	+	!	!
Intenção de tratar	ALUR 2018	Alectinibe	QT	Sobrevida global	+	+	+	+	+	+	+
Intenção de tratar	ALUR 2018a	Alectinibe	QT	Sobrevida livre de progressão	+	+	+	!	+	!	!
Intenção de tratar	ALUR 2018b	Alectinibe	QT	Taxa de resposta objetiva	+	+	+	!	+	!	!
Per protocolo	ALUR 2018c	Alectinibe	QT	Eventos adversos gerais	+	+	+	!	+	!	!
Per protocolo	ALUR 2018d	Alectinibe	QT	Eventos adversos graves	+	+	+	!	+	!	!
Intenção de tratar	PROFILE 1014	Crizotinibe	QT	Sobrevida global	+	+	+	+	+	+	+
Intenção de tratar	PROFILE 1014a	Crizotinibe	QT	Sobrevida livre de progressão	+	+	+	!	+	!	!
Intenção de tratar	PROFILE 1014b	Crizotinibe	QT	Taxa de resposta objetiva	+	+	+	!	+	!	!
Intenção de tratar	PROFILE 1014c	Crizotinibe	QT	Qualidade de vida	+	+	+	!	+	!	!
Per protocolo	PROFILE 1014d	Crizotinibe	QT	Eventos adversos gerais	+	+	+	!	+	!	!
Per protocolo	PROFILE 1014e	Crizotinibe	QT	Eventos adversos graves	+	+	+	!	+	!	!
Intenção de tratar	PROFILE 1029a	Crizotinibe	QT	Sobrevida global	!	+	+	+	+	+	+
Intenção de tratar	PROFILE 1029b	Crizotinibe	QT	Sobrevida livre de progressão	!	+	+	!	+	!	!
Intenção de tratar	PROFILE 1029c	Crizotinibe	QT	Taxa de resposta objetiva	!	+	+	!	+	!	!
Per protocolo	PROFILE 1029d	Crizotinibe	QT	Eventos adversos gerais	!	+	+	!	+	!	!
Per protocolo	PROFILE 1029e	Crizotinibe	QT	Eventos adversos graves	!	+	+	!	+	!	!
Intenção de tratar	PROFILE 1029f	Crizotinibe	QT	Qualidade de vida	!	+	+	!	+	!	!

+

!

!

Baixo

Algumas preocupações

Alto risco

D1 Processo de randomização

D2 Desvios da intervenção pretendida

D3 Dados de desfecho faltante

D4 Mensuração de desfecho

D5 Seleção do resultado reportado

Figura 2. Risco de viés dos estudos primários.

6.4 Síntese dos resultados

Não foi identificada nenhuma revisão que apresentasse simultaneamente todos os estudos ou que avaliasse apenas as comparações de interesse para este parecer, tais como a comparação entre alectinibe versus QT para pacientes com CPCNP localmente avançado metastático ALK+ não tratados previamente. Assim foram conduzidas novas metanálises dos ECR incluídos na RS incluída ao invés de apresentar os resultados das revisões sistemáticas ou atualizar uma delas. A caracterização e os resultados de cada estudo incluído são apresentados no **Quadro 7**. Já os dados da mediana da SLP e da SG de cada estudo incluído é apresentado no **Quadro 8**.

Quadro 7. Caracterização dos estudos selecionados.

Estudo e ano NCT	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito (IC 95%)	Direção do efeito
PACIENTES COM CPCNP LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO ALK POSITIVO SEM TRATAMENTO PRÉVIO				
ALESIA 2019 NCT02838420	1. SLP 2. SG 3. Taxa de resposta objetiva 4. Eventos adversos 4.1 EA geral 4.2 EA fatal	1. Log [Hazard Ratio]; EP -0,9943; 0,2652 2. Log [Hazard Ratio]; EP -1,273; 0,4323 3. n. de eventos/n. de participantes Alectinibe: 114/125 Crizotinibe: 48/62 4.1 n. de eventos/n. de participantes Alectinibe: 124/125 Crizotinibe: 62/62 4.2 n. de eventos/n. de participantes Alectinibe: 2/125 Crizotinibe: 3/62	1. HR: 0,37; IC 95% (0,22 a 0,62) 2. HR: 0,28; IC 95% (0,12 a 0,65) 3. RR 1,18; IC 95% (1,02 a 1,36) 4.1. RR 1,00; IC 95% (0,97 a 1,03) 4.2 RR 0,33; IC95% (0,06 a 1,93)	1.Favorece tecnologia avaliada (alectinibe) - com significância 2.Favorece tecnologia avaliada (alectinibe) – com significância 3. Favorece tecnologia avaliada (alectinibe) - com significância 4.1. Sem significância 4.2 Favorece a tecnologia avaliada (alectinibe) - sem significância
ALEX 2017 NCT02075840	1. SLP 2. SG 3. Taxa de resposta objetiva 4. Eventos adversos 4.1 EA geral 4.2 EA fatal 5. Qualidade de vida	1. Log [Hazard Ratio]; EP -0,8439; 0,1517 2. Log [Hazard Ratio]; EP -0,398366; 0,2043 3. n. de eventos/n. de participantes Alectinibe: 126/152 Crizotinibe: 114/151 4.1 n. de eventos/n. de participantes	1. HR: 0,43; IC 95% (0,32 a 0,58) 2. HR: 0,67; IC 95% (0,45 a 1,00) 3. RR 1,10; IC 95% (0,98 a 1,23) 4.1. RR 0,99; IC 95% (0,96 a 1,03) 4.2 RR 0,85; IC95% (0,29 a 2,47) 5. HR: 1,10; IC95% (0,72 a 1,68)	1.Favorece tecnologia avaliada (alectinibe) - com significância 2.Favorece tecnologia avaliada (alectinibe) – sem significância 3. Favorece tecnologia avaliada (alectinibe) - sem significância 4.1. Sem significância (resultado próximo a linha de nulidade) 4.2 Favorece tecnologia (alectinibe)- resultado próximo a linha de nulidade 5. Sem significância (resultado próximo a linha de nulidade)

		<p>Alectinibe: 147/152 Crizotinibe: 147/151</p> <p>4.2 n. de eventos/n. de participantes Alectinibe: 6/152 Crizotinibe: 7/151</p> <p>5. Log [Hazard Ratio]; EP 0,0953; 0,2161</p>		
<p>PROFILE 1014 2014 NCT01154140</p>	<p>1. SLP 2. SG 3. Taxa de resposta objetiva 4. Eventos adversos 4.1 EA geral 4.2 EA fatal 5. Qualidade de vida</p>	<p>1. Log [Hazard Ratio]; EP -0,7985; 0,1375</p> <p>2. Log [Hazard Ratio]; EP -0,2744; 0,1669</p> <p>3. n. de eventos/n. de participantes Crizotinibe: 128/172 QT: 77/171</p> <p>4.1 n. de eventos/n. de participantes Crizotinibe: 171/172 QT: 170/171</p> <p>4.2 n. de eventos/n. de participantes Crizotinibe: 4/172 QT: 3/171</p> <p>5. Log [Hazard Ratio]; EP -0,5276; 0,1370</p>	<p>1. HR: 0,45; IC 95% (0,34 a 0,59) 2. HR: 0,76; IC 95% (0,55 a 1,05) 3. RR 1,65; IC 95% (1,37 a 1,99) 4.1. RR 0,99; IC 95% (0,96 a 1,03) 4.2 RR 6,96; IC95% (2,11 a 22,90) 5. HR 0,59; IC95% (0,45 a 0,77)</p>	<p>1.Favorece tecnologia (crizotinibe) - com significância 2.Favorece tecnologia (crizotinibe) - sem significância 3. Favorece tecnologia (crizotinibe) - sem significância 4.1. Sem significância (resultado próximo a linha de nulidade) 4.2 Favorece tecnologia (QT) -com significância 5. Favorece tecnologia (crizotinibe)- com significância.</p>
<p>PROFILE 1029 2018 NCT01639001</p>	<p>1. SLP 2. SG 3. Taxa de resposta objetiva 4. Eventos adversos 4.1 EA fatal 5. Qualidade de vida</p>	<p>1. Log [Hazard Ratio]; EP -0,9111; 0,1736</p> <p>2. Log [Hazard Ratio]; EP -0,1087; 0,244</p> <p>3. n. de eventos/n. de participantes</p>	<p>1. HR: 0,40; IC 95% (0,29 a 0,57) 2. HR: 0,90; IC 95% (0,56 a 1,45) 3. RR 1,92; IC 95% (1,53 a 2,40) 4.1 RR 4,95; IC 95% (0,24 a 101,91) 5. HR 0,43; IC95% (0,31 a 0,61)</p>	<p>1.Favorece tecnologia (crizotinibe) - com significância 2.Favorece tecnologia (crizotinibe) - sem significância com resultado próximo a linha de nulidade 3. Favorece tecnologia (crizotinibe) - com significância 4.1. Favorece tecnologia (QT)- sem significância estatística 4.2 Favorece tecnologia (QT) -com significância 5. Favorece tecnologia (crizotinibe)- com significância.</p>

		<p>Crizotinibe: 91/104 QT: 47/103</p> <p>4.1 n. de eventos/n. de participantes Crizotinibe: 2/104 QT: 0/103</p> <p>5. Log [Hazard Ratio]; EP -0,8393; 0,1751</p>		
PACIENTES COM CPCNP LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO ALK POSITIVO COM TRATAMENTO PRÉVIO				
ALUR 2018 NCT02604342	<p>1. SLP 2. SG 3. Taxa de resposta objetiva 4. Eventos adversos 4.1 EA geral 4.2 EA fatal</p>	<p>1. Log [Hazard Ratio]; EP 1,6094; 0,2580</p> <p>2. Log [Hazard Ratio]; EP -0,0943; 0,3158</p> <p>3. n. de eventos/n. de participantes Alectinibe: 27/72 QT: 1/35</p> <p>4.1 n. de eventos/n. de participantes Alectinibe: 56/72 QT: 30/35</p> <p>4.2 n. de eventos/n. de participantes Alectinibe: 0/72 QT: 1/35</p>	<p>1. HR: 0,20; IC 95% (0,12 a 0,33)</p> <p>2. HR: 0,91; IC 95% (0,49 a 1,69)</p> <p>3. RR 13,13 IC 95% (1,86 a 92,68)</p> <p>4.1 RR 0,91; IC 95% (0,76 a 1,09)</p> <p>4.2 RR 0,16; IC 95% (0,01 a 3,94)</p>	<p>1. Favorece tecnologia (alectinibe) - com significância</p> <p>2. Favorece tecnologia (alectinibe) - sem significância</p> <p>3. Favorece tecnologia (alectinibe) - com significância</p> <p>4.1. Favorece tecnologia (alectinibe) - sem significância. Resultado muito próximo da linha de nulidade.</p> <p>4.2 Favorece tecnologia (alectinibe) - sem significância</p>

DP: Desvio Padrão; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; n: número; EP: erro padrão

Quadro 08. Dados da mediana da sobrevida global e sobrevida livre de progressão por estudo.

Estudo e ano NCT	Sobrevida livre de progressão mediana Meses (IC 95%)	Sobrevida Global Mediana Meses (IC 95%)	Acompanhamento mediano meses	% de crossover
ALESIA 2019 NCT02838420	Alectinibe: NE (16, 7 a NE) Crizotinibe: 10,7 (7,4 a NE)	Alectinibe: NR (NR a NR) Crizotinibe: NR (NR a NR)	Alectinibe: 27,8 Crizotinibe: 22,8	0%
ALEX 2017 NCT02075840	Alectinibe: 34,8 (17,7 a NE) Crizotinibe: 10,9 (9,1 a 12,9)	Alectinibe: NA (NA a NA) Crizotinibe: 57,4 (34,6 a NA)	Alectinibe: 48,2 Crizotinibe: 23,3	0%
PROFILE 1014 2014 NCT01154140	Crizotinibe: 10,9 (8,3 a 13,9) QT: 7 (6,8 a 8,2)	Crizotinibe: NR (45,8 a NA) QT: 47,5 (32,2 a NA)	Crizotinibe: 46 QT: 46	74,9%
PROFILE 1029 2018 NCT01639001	Crizotinibe: 11,1 (8,3 to 12,6) QT: 6,8 (5,7 a 7,0)	Crizotinibe: 28,5 (26,4 a NA) QT: 27,7 (23,9 a NA)	Crizotinibe: 22,5 QT: 21,6	80,6 %
ALUR 2018 NCT02604342	Alectinibe: 7,1 (6,3 a 10,8) QT: 1,6 (1,3 a 4,1)	Crizotinibe: 12,6 (9,7 a NA) QT: NA (NA a NA)	Crizotinibe: NA QT: NA	70,6%

Legenda: NE: Não estimável; NA: Não alcançado; IC: Intervalo de confiança.

6.4.1 Pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+ sem tratamento prévio

Sobrevida Global

Definida como o tempo da randomização até morte por qualquer causa.

Tratamentos com alectinibe tanto para comparação direta (alectinibe vs. crizotinibe; HR: 0,52; IC95% 0,32 a 0,87) quanto indireta (alectinibe vs. QT; HR: 0,43; IC95% 0,22 a 0,83) foram associados a um aumento da SG em pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+ sem tratamento prévio (Tabela 1).

Tabela 1. League table da comparação dada por efeitos randômicos para o desfecho SG. Os valores são descritos como Hazard Ratio (HR) e intervalo de confiança de 95%.

Alectinibe	0,52 [0,32; 0,87]	
	Crizotinibe	0,81 [0,53; 1,24]
0,43 [0,22; 0,83]		Quimioterapia

Nota: As medidas de efeito com diferença estatisticamente significativa estão em negrito. Os resultados para a comparação direta estão acima da marcação em azul e os da comparação indireta estão abaixo. Medidas de heterogeneidade (envolvendo todas as comparações): tau²=0,05%; I²=45,5%

Sobrevida livre de progressão

Definida como o tempo entre a randomização e a progressão da doença ou morte do paciente por qualquer causa.

Observou-se que utilizar alectinibe em relação ao crizotinibe (comparação direta - alectinibe vs. crizotinibe; HR: 0,41; IC95% 0,32 a 0,54] e à QT (comparação indireta - alectinibe vs. QT; HR: 0,18; IC95% 0,13 a 0,25]), foi associado a um aumento da SLP em pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+ sem tratamento prévio (Tabela 2).

Tabela 2. League table da comparação dada por efeitos randômicos para o desfecho SLP. Os valores são descritos como hazard ratio e intervalo de confiança de 95%.

Alectinibe	0,41 [0,32; 0,54]	
	Crizotinibe	0,43 [0,35; 0,53]
0,18 [0,13; 0,25]		Quimioterapia

Nota: Os tamanhos do efeito com diferença estatisticamente significativa estão em negrito. Os resultados para a comparação direta estão acima da marcação em azul e os da comparação indireta estão abaixo. Medidas de heterogeneidade (envolvendo todas as comparações): tau²=0%; I²=0%

Taxa de resposta objetiva

Definida como a resposta entre à randomização para a primeira progressão da doença documentada, morte ou retirada, o que ocorrer primeiro.

Tratamentos com alectinibe em relação a crizotinibe (alectinibe vs. crizotinibe; RR:1,13; IC95% 1,03 a 1,24) e à QT (alectinibe vs. QT; RR: 1,98; IC95% 1,67 a 2,35) foram associados a um aumento da taxa de resposta objetiva em pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+ sem tratamento prévio (Tabela 3).

Tabela 3. League table da comparação dada por efeitos randômicos para o desfecho taxa de resposta objetiva. Os valores são descritos como risco relativo e intervalo de confiança de 95%.

Alectinibe	1,13 [1,03; 1,24]	
	Crizotinibe	1,76 [1,52; 2,03]
1,98 [1,67; 2,35]		Quimioterapia

Nota: As medidas de efeito com diferença estatisticamente significativa estão em negrito. Os resultados para a comparação direta estão acima da marcação em azul e os da comparação indireta estão abaixo. Medidas de heterogeneidade (envolvendo todas as comparações): tau²=0%; I²=0%

Qualidade de vida

Definida como medidas agrupadas de funcionamento físico relatadas pelo paciente envolvendo os principais sintomas de câncer de pulmão (tosse, dispneia e dor no peito) avaliada por ferramentas validadas como *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Core Questionnaire* (QLQ-C30) ou o correspondente módulo câncer de pulmão (QLQ-LC13) e analisados como tempo para deterioração da doença.

Não foi observado uma diferença estatisticamente significativa para nenhuma comparação envolvendo alectinibe para qualidade de vida (Tabela 4).

Tabela 4 . League table da comparação dada por efeitos randômicos para o desfecho qualidade de vida. Os valores são descritos como hazard ratio e intervalo de confiança de 95%.

Alectinibe	1,10 [0,65; 1,85]	
	Crizotinibe	0,51 [0,38; 0,70]
0,57 [0,31; 1,03]		QT

Nota: As medidas de efeito com diferença estatisticamente significativa estão em negrito. Os resultados para a comparação direta estão acima da marcação em azul e os da comparação indireta estão abaixo. Medidas de heterogeneidade (envolvendo todas as comparações): $\tau^2=0,02\%$; $I^2=49,3\%$

Eventos adversos gerais

Definido como relatos graduados conforme *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versão 4.0.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para nenhuma das comparações quando eventos adversos gerais foram avaliados (Tabela 5).

Tabela 5. League table da comparação dada por efeitos randômicos. Os valores são descritos como risco relativo e intervalo de confiança de 95%.

Alectinibe		0,99 [0,98; 1,01]
0,99 [0,97; 1,01]	QT	1,00 [0,98; 1,02]
		Crizotinibe

Nota: Os resultados para a comparação direta estão acima da marcação em azul e os da comparação indireta estão abaixo. Medidas de heterogeneidade (envolvendo todas as comparações): $\tau^2=0\%$; $I^2=0\%$

Eventos adversos fatais

Definido como relatos graduados conforme *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versão 4.0., sendo considerado de grau 5 (excluindo doença progressiva).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para nenhuma das comparações para o desfecho eventos adversos fatais (Tabela 6).

Tabela 6. League table da comparação dada por efeitos randômicos. Os valores são descritos como risco relativo e intervalo de confiança de 95%.

Alectinibe	0,66 [0,27; 1,65]	
	Crizotinibe	1,71[0,45; 6,47]
1,13 [0,23; 5,68]		QT

Nota: Os resultados para a comparação direta estão acima da marcação em azul e os da comparação indireta estão abaixo. Medidas de heterogeneidade (envolvendo todas as comparações): $\tau^2=0\%$; $I^2=0\%$

6.4.2 Pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+ tratados previamente com crizotinibe

Sobrevida Global

Não foi observado uma diferença estatisticamente significativa quando alectinibe foi comparado à QT para a SG (HR 0,91; IC95% 0,49 a 1,69, um estudo, 107 pacientes) (Figura 2).

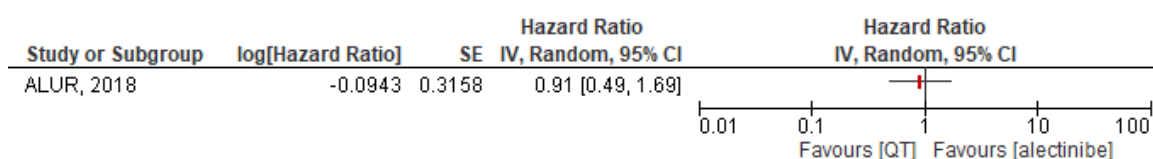


Figura 2. Gráfico de floresta. Comparação alectinibe vs. QT para sobrevida global

Sobrevida livre de progressão

Tratamento com alectinibe em relação à QT (HR: 0,20; IC95% 0,12 a 0,33, um estudo, 107 pacientes) foi associado a um aumento relativo da SLP (Figura 3).

Figura 3. Gráfico de floresta. Comparação alectinibe vs. QT para sobrevida livre de progressão

Taxa de resposta objetiva

Tratamento com alectinibe em relação à QT (RR: 13,13; IC95% 1,86 a 92,68, um estudo, 107 pacientes) foi associado a um aumento da taxa de resposta objetiva (Figura 4).

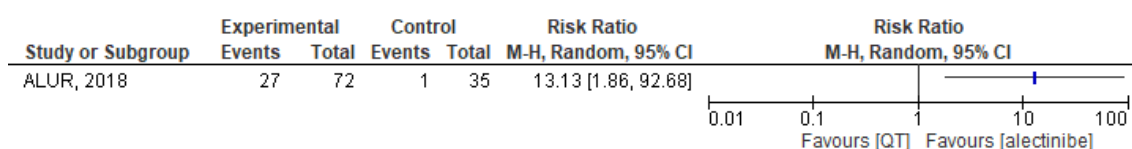


Figura 4. Gráfico de floresta. Comparação alectinibe vs. QT para taxa de resposta

Eventos adversos

Não foi observada uma diferença estatisticamente significativa envolvendo alectinibe quando comparada à QT para eventos adversos gerais (RR:0,91; IC95% 0,76 a 1,09, um estudo, 107 pacientes, Figura 5) e para eventos adversos fatais (RR: 0,16; IC95% 0,01 a 3,91, um estudo, 107 pacientes, Figura 6).

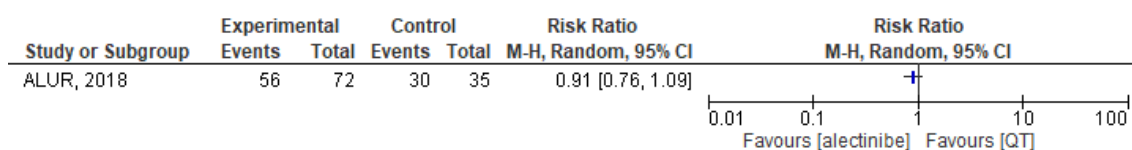


Figura 5. Gráfico de floresta. Comparação alectinibe vs. QT para evento adverso gerais

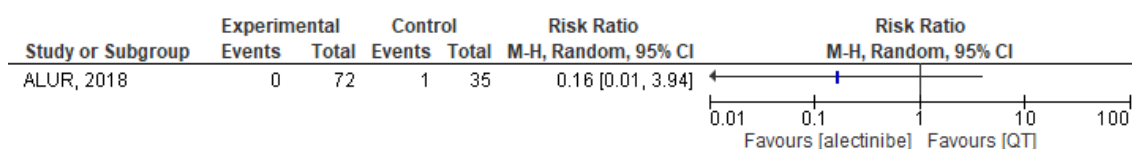


Figura 6. Gráfico de floresta. Comparação alectinibe vs. QT para evento adverso fatal

6.5 Avaliação da certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada considerando *Confidence in Network Meta-Analysis* (CINeMA) ⁹ e a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) ²².

Para pacientes sem tratamento prévio para sobrevida global da comparação entre alectinibe e crizotinibe, a qualidade da evidência foi classificada como moderada devido à heterogeneidade identificada. Embora o resultado combinado demonstre significância estatística favorecendo alectinibe, os estudos se contradizem quanto à significância estatística e clínica (ALESIA: HR: 0,28; IC 95% [0,12 a 0,65] e ALEX: HR: 0,67; IC 95% [0,45 a 1,00]), já que o estudo ALEX inclui a nulidade, não demonstrando diferença estatisticamente significativa. Para sobrevida livre de progressão, a qualidade da evidência foi classificada como moderada devido às limitações de qualidade metodológica (falta de cegamento dos avaliadores). Para a taxa de resposta, a qualidade foi classificada como baixa, devido às limitações de qualidade metodológica e imprecisão; para os eventos adversos gerais e fatais, a qualidade da evidência foi baixa, devido às limitações metodológicas e imprecisão.

Para pacientes sem tratamento prévio, para sobrevida global da comparação entre alectinibe e quimioterapia, a qualidade da evidência foi classificada como baixa, devido a uma importante heterogeneidade (considerando que o amplo intervalo de predição (0,002 a 76,708) incluiu o efeito clinicamente importante (considerado nesta avaliação como 0,65, segundo definição da ESMO) e o efeito não importante. Para sobrevida livre de progressão, a qualidade foi classificada como baixa devido às limitações de qualidade metodológica (ausência de informação sobre randomização, falta de cegamento dos avaliadores e alocação dos participantes) e considerável heterogeneidade (considerando que o intervalo de predição (0,021 a 1,514) incluiu efeito clinicamente importante e não importante (considerado nesta avaliação como 0,65, segundo definição da ESMO). Para a taxa de resposta, a qualidade foi classificada como baixa, devido às limitações de qualidade metodológica e imprecisão; para os eventos adversos gerais e fatais, a qualidade da evidência foi baixa, devido às limitações metodológicas e imprecisão.

Para pacientes que falharam no tratamento com crizotinibe, para sobrevida global para a comparação de alectinibe e quimioterapia, a qualidade da evidência foi classificada como baixa, devido à imprecisão penalizada em dois níveis (HR: 0,91; IC 95% (0,49 a 1,69),

isto é, tanto pela falta de significância estatística, quanto pelo pequeno tamanho amostral. Para sobrevida livre de progressão, a qualidade da evidência foi classificada como baixa, devido às limitações de qualidade metodológica (falta de cegamento dos avaliadores) e imprecisão decorrente do pequeno número amostral. Para taxa de resposta, além das limitações de qualidade metodológica (falta de cegamento dos avaliadores), foi identificada imprecisão pelo amplo intervalo de confiança e reduzido tamanho amostral.

Destaca-se que o julgamento para o domínio incoerência, ou seja, a discordância entre os efeitos relativos diretos e indiretos, foi considerado “some concerns” pela ausência de loop; segundo o critério do CInEMA, a ausência da comparação sugeriria “major concerns” (26), no entanto, os autores deste PTC optaram por não penalizar em dois níveis. O julgamento da certeza da evidência, por desfecho, pode ser observado com mais detalhes nos Quadros 9 e 10.

Quadro 9. Julgamento da certeza da evidência pela ferramenta CINeMA para a pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK positivo sem tratamento prévio.

	Número de estudos	Viés dentro do estudo	Viés de relato (publicação)	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Julgamento global
Sobrevida livre de progressão								
Alectinibe vs Crizotinibe	2	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Moderada
Alectinibe vs. QT	Evidência indireta	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixa
Sobrevida Global								
Alectinibe vs Crizotinibe	2	Baixo	Não detectado	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Moderada
Alectinibe vs. QT	Evidência indireta	Baixo	Não detectado	Baixo	Baixo	Preocupações maiores	Algumas preocupações	Baixa
Taxa de resposta								
Alectinibe vs Crizotinibe	2	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixa
Alectinibe vs. QT	Evidência indireta	Alguma preocupação	Não detectado	Baixa	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixa
Qualidade de vida								
Alectinibe vs Crizotinibe	1	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Alguma preocupação	Baixo	Algumas preocupações	Baixa
Alectinibe vs. QT	Evidência indireta	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Alguma preocupação	Baixo	Algumas preocupações	Baixa
Evento adverso geral								
Alectinibe vs Crizotinibe	1	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Alguma preocupação	Baixo	Algumas preocupações	Baixa
Alectinibe vs. QT	Evidência indireta	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Alguma preocupação	Baixo	Algumas preocupações	Baixa
Evento adverso fatal								
Alectinibe vs Crizotinibe	2	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Alguma preocupação	Baixo	Algumas preocupações	Baixa
Alectinibe vs. QT	Evidência indireta	Alguma preocupação	Não detectado	Baixo	Alguma preocupação	Baixo	Algumas preocupações	Baixa

Quadro 10. Julgamento da certeza da evidência pela ferramenta GRADE para pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK positivo que falharam com crizotinibe.

Paciente ou população: Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático ALK+ que falharam com crizotinibe			
Intervenção: Alectinibe			
Comparação: QT			
Desfechos	Efeito relativo (95% IC)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Sobrevida Global	HR 0,91 (0,49 a 1,69)	107 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}
Sobrevida livre de progressão	HR 0,20 (0,12 a 0,33)	107 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,c}
Taxa de resposta	RR 13,13 (1,86 a 92,98)	107 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,c,d}
Explicações			
a. Tamanho amostral pequeno			
b. IC cruzando a linha de nulidade, demonstrando imprecisão na estimativa.			
c. Limitações metodológicas: algumas preocupações com a falta de cegamento dos avaliadores.			
d. Número de eventos pequeno e IC amplo			
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group			
Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito			
Legenda: IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio			

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Comparado ao crizotinibe e a QT, foi identificado um aumento da SG, da taxa de resposta objetiva e da SLP com o uso do alectinibe em pacientes com CPCNP avançado ou metastático ALK+ não tratados previamente. Além disso, não há evidências de uma diferença estatisticamente significativa no aumento relativo de desfechos indesejáveis, como eventos adversos fatais (considerando grau 5, e excluindo doença progressiva) para esta tecnologia. Devido à falta de estudos comparando diretamente alectinibe vs. quimioterapia, optou-se por realizar uma metanálise em rede comparando alectinibe vs. crizotinibe ou quimioterapia como primeira linha de tratamento. Nossos resultados corroboram com os achados da revisão sistemática com metanálise *pairwise* atualizada e de alta qualidade, que avaliou terapias-alvo (qualquer terapia) para CPCNP avançado ALK+ ¹¹. Esta revisão apresentou o alectinibe como um dos melhores tratamentos de primeira linha para pessoas com CPCNP avançado ou metastático ALK+.

Para a população que falhou com crizotinibe, o tratamento com alectinibe, quando comparado à QT, apresentou aumento da SLP e da taxa de resposta mas não foi

observado aumento da SG (resultado sem significância estatística para um desfecho crítico importante para oncologia) embora não haja diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para os desfechos indesejáveis, como a incidência de eventos adversos fatais (considerando grau 5, e excluindo doença progressiva) para esta tecnologia.

Alectinibe é indicado em diretrizes internacionais tanto em primeira como para segunda linha de tratamento ^{2,3}. As agências de ATS CADTH (Canadá)²³ e PBAC (Austrália)²⁴ recomendam o uso do alectinibe em ambas as linhas de tratamento. No entanto, as agências NICE (Reino Unido)^{25,26} e SMC (Escócia)²⁷ recomendam alectinibe apenas em primeira linha. Desta forma, os resultados deste relatório também corroboram com os achados das agências de ATS internacionais e diretrizes sobre o uso do alectinibe em pacientes com CPCNP avançado ou metastático ALK+.

Esta revisão sistemática apresenta algumas limitações: i) necessidade da realização de evidências indiretas devido à escassez de dados para a comparação alectinibe vs. QT em pacientes sem tratamento prévio; ii) como toda busca sistemática, estudos podem ter sido perdidos, entretanto em busca manual conduzida nas referências de outras revisões sistemáticas, nenhum estudo adicional que atendesse aos critérios de inclusão da presente revisão, foi incluído; iii) os regimes utilizados para o tratamento de pacientes em falha com crizotinibe, não utilizaram de QT à base de platina terapia comumente utilizada no SUS para tratamento de CPCNP avançado ou metastático ALK+.

8. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministerio da Saúde. Portaria 957, de 26 de setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Ter do Câncer Pulmão. *Secr Atenção à Saúde*. Published online 2014.
2. 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 (updated on 15 September 2020). *Ann Oncol*. Published online 2020.
3. Network NCC. Non-Small Cell Lung Cancer. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol Version 4*. Published online 2021.
4. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
5. Tricco A, Langlois E, Straus S. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide. Published online 2017.
6. Higgins JP, Savović J, Page MJ SJ. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Published online 2016:52.
7. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7(1):10. doi:10.1186/1471-2288-7-10
8. Veroniki AA, Mavridis D, Higgins JPT, Salanti G. Characteristics of a loop of evidence that affect detection and estimation of inconsistency: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:106. doi:10.1186/1471-2288-14-106
9. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, et al. CINeMA: an approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(4):e1003082.
10. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. Cinema: software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. *Campbell Syst Rev*. 2020;16(1):e1080.
11. Cameron LB, Hitchen N, Chandran E, et al. Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;(1). doi:10.1002/14651858.CD013453.pub2
12. Zhou C, Kim S-W, Reungwetwattana T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):437-446. doi:10.1016/S2213-2600(19)30053-0
13. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-838. doi:10.1056/NEJMoa1704795
14. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020;31(8):1056-1064. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.478
15. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:2167-2177.

16. Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(22):2251-2258. doi:10.1200/JCO.2017.77.4794
17. Wu Y-L, Lu S, Lu Y, 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):1539-1548.
18. Novello S, Mazières J, Oh I-J, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(6):1409-1416. doi:10.1093/annonc/mdy121
19. Blackhall F, Kim D-W, Besse B, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(11):1625-1633.
20. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385-2394.
21. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1-9. doi:10.1136/bmj.j4008
22. McMaster University and Evidence Prime. GRADEpro Guideline Development Tool.
23. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Alecensaro for Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (second line) – Details. Published online 2018.
24. PBAC. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. ALECTINIB. Published online 2022.
25. NICE. National institute for health and Care Excellence. Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. Published online 2018.
26. NICE. National institute for health and Care Excellence. Alectinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer (terminated appraisal). Published online 2017.
27. Scottish Medicines Consortium (SMC). alectinib hydrochloride (Alecensa). Published online 2017.

MATERIAL SUPLEMENTAR 2- AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

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

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação econômica referente a uma possível incorporação do **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 cuja doença progrediu com uso de crizotinibe no Sistema Único de Saúde (SUS). Esta é uma demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS), advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Este estudo foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental advinda de comparações entre tratamentos com alectinibe e quimioterapia ou crizotinibe para pacientes com CPCNP avançado ou metastático ALK positivo, não tratados previamente (primeira linha) ou que progrediram em terapia com crizotinibe (segunda linha).

Para a análise foi elaborado um modelo econômico (análise de custo-efetividade [ACE] e análise de custo-utilidade [ACU]) em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (1). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022* (2). Foram utilizados os mesmos aspectos tanto para a primeira quanto para a segunda linhas de tratamento com alectinibe. Os principais aspectos da análise de custo-efetividade estão sumarizados no **Quadro 1**

Quadro 01. Características do modelo de análise de custo-efetividade para ambas as indicações terapêuticas do alectinibe.

População-alvo	Pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+ sem tratamento prévio Pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+ tratados previamente com crizotinibe
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Alectinibe
Comparador	Quimioterapia sistêmica Crizotinibe
Horizonte temporal	20 anos (240 ciclos mensais)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Anos de vida (AV)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos de efetividade
Modelo escolhido	Análise de sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Safety Assessment – PSA</i>).

Fonte: elaboração própria. Legenda: CPCNP; câncer de pulmão células não pequenas.

4. MÉTODOS

4.1 Plano da avaliação econômica em saúde

Não foi elaborado um protocolo para o modelo aqui apresentado.

4.2 População de estudo

A população sem tratamento prévio considerada como base para cálculo dos custos e desfechos da primeira avaliação econômica consiste em pacientes adultos (≥ 18 anos), diagnosticados com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK positivo não tratados previamente. A média de idade variou entre 53 e 56 anos, a média de idade dos pacientes do estudo clínico ALEX, identificado na análise da evidência clínica e utilizado para embasar esta análise econômica (3,4).

A população tratada previamente com crizotinibe considerada como base para cálculo dos custos e desfechos da segunda avaliação econômica consiste em pacientes adultos (≥ 18 anos), diagnosticados com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+ que falharam com crizotinibe. A média de idade variou entre 55 e 59 anos, a média de idade dos pacientes do estudo clínico ALUR, identificado na análise da evidência clínica e utilizado para embasar esta análise econômica (5).

4.3 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.4 Comparador

Para a avaliação do alectinibe em pacientes não tratados previamente, foram utilizados os dados dos estudos ALEX (3,4) na análise da evidência. Estes estudos incluíram pacientes que não faziam uso de tratamento sistêmico para o CPCNP. Nestes estudos utilizou-se como comparador a terapia alvo crizotinibe 250mg 2x ao dia continuamente, recentemente aprovado pela Conitec para o tratamento do CPCNP. Dada a ausência de ensaios clínicos que comparassem diretamente alectinibe e quimioterapia, foi realizado uma metanálise em rede, adicionando à rede, os estudos PROFILE 1014 e PROFILE 1029 (6,7), em que foram comparados o crizotinibe 250mg 2x/dia continuamente e a quimioterapia à base de platina (cisplatina 75mg/m²/pemetrexede 500 mg/m² ou carboplatina AUC 5 ou 6/pemetrexede 500 mg/m²) a cada 3 semanas.

Para a avaliação do alectinibe em pacientes cuja doença progrediu com crizotinibe, utilizou-se o estudo ALUR (5) recuperado na análise da evidência. Neste estudo foram incluídos pacientes que já haviam recebido quimioterapia à base de platina e para os

quais também houve progressão da doença com crizotinibe. Os pacientes receberam alectinibe continuamente ou QT (pemetrexede 500mg/m² ou docetaxel 75 mg/m²) a cada 3 semanas.

Assim, os comparadores escolhidos para esta análise de custo-efetividade dos pacientes não tratados foram a quimioterapia à base de platina e o crizotinibe. Enquanto para os pacientes tratados previamente com crizotinibe, o comparador foi QT.

4.5 Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Devido à cronicidade do CPCNP, com base nos dados extraídos das curvas de Kaplan-Meier dos estudos ALEX (sem tratamento prévio) (3,4) e ALUR (5) (em progressão com crizotinibe), foram geradas curvas de extrapolação para os modelos de custo-efetividade e custo-utilidade elaborados, considerando um horizonte temporal de 20 anos (240 ciclos mensais), o que é o equivalente a *lifetime* (i.e., vida inteira).

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5%, para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AE do MS (1).

4.6 Desfechos em saúde

A efetividade foi mensurada em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida (AV), que foram considerados os desfechos primários dessa análise. Considerando a falta de dados de utilidade para brasileiros com CPCNP e que a utilidade média reportada para população brasileira com idade entre 53 e 56 anos (idade da coorte utilizada para pacientes não tratados previamente) é de 0,765 e entre 55 e 59 anos (idade da coorte utilizada para pacientes tratados previamente) é de 0,762 (9), optou-se por extrair as medidas de qualidade de vida utilizada nesta análise econômica do estudo de Nafees e colaboradores cujo objetivo foi obter valores de utilidade para diferentes estágios do CPCNP (10). Neste estudo os pesquisadores utilizaram o método direto *Standard Gamble* para medir preferências por estados de saúde (**Quadro 2**).

Quadro 02. Valores de utilidade utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
SLP	0,67	Beta	Nafees, 2008 (10)
Doença em progressão	0,47	Beta	Nafees, 2008 (10)

Fonte: elaboração própria.

Para a população sem tratamento prévio, as taxas de eventos adversos de grau ≥ 3 utilizadas para composição do custo foram extraídos do estudo ALEX (3,4), para o alectinibe 41% e 50% para crizotinibe. A taxa de eventos adversos de grau ≥ 3 utilizada

para compor os custos da quimioterapia (43,6%), foi extraída do estudo PROFILE 1029 (7).

Para a população cuj a doença progrediu com crizotinibe, as taxas de eventos adversos de grau ≥ 3 utilizadas para composição do custo foram extraídos do estudo ALUR, para o alectinibe 27,10% e 41,20% para quimioterapia à base de platina. (11).

Os parâmetros utilizados para a extrapolação das curvas foram gerados a partir dos dados extraídos da curva de Kaplan-Meier, utilizando o software RStudio e R 3.3.0. Dada a ausência de ensaios clínicos que comparassem diretamente alectinibe vs. quimioterapia, usamos os HRs de sobrevida global e sobrevida livre de progressão para essa comparação extraindo dados da metanálise de rede elaborada neste relatório para compor as evidências clínicas. Para calcular as probabilidades de transição para a quimioterapia em pacientes sem tratamento prévio, primeiro extraímos os dados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão das curvas de Kaplan-Meier do ensaio clínico ALEX (3,4) por meio do aplicativo online *WebPlotDigitizer*. O mesmo processo foi realizado para calcular as probabilidades de transição em paciente em progressão da doença com crizotinibe e para a extração dos dados de SG e SLP das curvas de Kaplan-Meier do estudo ALUR (5). Devido a necessidade de extrair dados da metanálise em rede, pela inexistência da comparação direta de alectinibe versus QT em pacientes não tratados previamente, gerou-se a necessidade de ajustar o lambda (λ) e assim foi utilizado para estimar a probabilidade de sobrevida (S) em um dado ciclo de tempo (t), a seguinte fórmula adaptada: $S(t) = \exp(-\lambda t)$, onde λ do comparador (QT) = λ do alectinibe multiplicado por HR do alectinibe vs. comparador (QT). Os valores encontrados e utilizados para cada curva, para a população não tratada previamente ou que falharam com crizotinibe estão dispostos na **Tabela 1 e Tabela 2**

Tabela 01 - Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida (sem tratamento prévio).

	Exponencial	Weibull	Lognormal	Loglogística
Sobrevida global – alectinibe				
Intercepto	4,3750	4,8186	4,3032	4,2161
Escala	1,0000	1,4009	2,0546	1,0910
AIC	-392,5669	-387,7112	-390,6874	-390,8908
BIC	-389,5925	-384,7367	-387,7130	-387,9164
Lambda	0,0126	0,0321	0,1231	0,0210
Gamma	1,0000	0,7138	0,4867	0,9166
Sobrevida global – crizotinibe				
Intercepto	3,9393	3,853326	3,5680	3,5268
Escala	1,0000	0,8931	1,3353	0,7636
AIC	-426,6094	-425,9830	-420,8579	-423,8100
BIC	-423,6675	-423,0411	-417,9160	-420,8681
Lambda	0,0195	0,0134	0,0691	0,0099
Gamma	1,0000	1,1197	0,7489	1,3095
Sobrevida global – quimioterapia				
Intercepto	4,3750	4,8186	4,3032	4,2161

	Exponencial	Weibull	Lognormal	Loglogística
Escala	1,0000	1,4009	2,0546	1,0910
AIC	-392,5669	-387,7112	-390,6874	-390,8908
BIC	-389,5925	-384,7367	-387,7130	-387,9164
Lambda	0,0126	0,0321	0,1231	0,0210
Lambda ajustado	0,0293	0,0746	0,2864	0,0488
Gamma	1,0000	0,7138	0,4867	0,9166
Sobrevida livre de progressão – alectinibe				
Intercepto	3,6478	3,820246	3,2998	3,2565
Escala	1,0000	1,3384	1,8633	1,0719
AIC	-647,6649	-639,8683	-632,9510	-637,1174
BIC	-644,5804	-636,7838	-629,8665	-634,0329
Lambda	0,0260	0,0576	0,1702	0,0479
Gamma	1,0000	0,7471	0,5367	0,9330
Sobrevida livre de progressão – Crizotinibe				
Intercepto	2,7126	2,750943	2,3376	2,3366
Escala	1,0000	0,7766	0,8923	0,5262
AIC	-909,7261	-898,8053	-890,6208	-894,7277
BIC	-906,6229	-895,7021	-887,5176	-891,6245
Lambda	0,0664	0,0289	0,0728	0,0118
Gamma	1,0000	1,2877	1,1207	1,9003
Sobrevida livre de progressão – quimioterapia				
Intercepto	3,6478	3,820246	3,2998	3,2565
Escala	1,0000	1,3384	1,8633	1,0719
AIC	-647,6649	-639,8683	-632,9510	-637,1174
BIC	-644,5804	-636,7838	-629,8665	-634,0329
Lambda	0,0260	0,0576	0,1702	0,0479
Lambda ajustado	0,1447	0,3200	0,9454	0,2662
Gamma	1,0000	0,7471	0,5367	0,9330

Fonte: elaboração própria. Legenda: AIC: Critério de informação de Akaike; BIC: Critério Bayesiano de Schwarz.

Tabela 02 - Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida (população que falhou com crizotinibe)

	Exponencial	Weibull	Lognormal	Loglogística
Sobrevida global – quimioterapia				
Intercepto	3,5529	3,986775	3,3852	3,3116
Escala	1,0000	1,5429620	2,1101	1,2097
AIC	-94,4484	-91,9216	-90,3828	-91,6289
BIC	-92,5247	-89,9980	-88,4591	-89,7053
Lambda	0,0286	0,0755	0,2010	0,0647
Gamma	1,0000	0,6481	0,4739	0,8267
Sobrevida global – alectinibe				
Intercepto	3,6199	4,016291	3,4257	3,3751
Escala	1,0000	1,5617	2,2277	1,2334
AIC	-322,8502	-320,3091	-319,5090	-320,4248
BIC	-320,4450	-317,9024	-317,1023	-318,0181
Lambda	0,0268	0,0764	0,2149	0,0648
Gamma	1,0000	0,6403	0,4489	0,8107
Sobrevida livre de progressão – quimioterapia				
Intercepto	1,0952	1,132894	0,7535	0,6599
Escala	1,0000	0,9290	0,6845	0,3318

	Exponencial	Weibull	Lognormal	Loglogística
AIC	-183,3436	-182,8795	-161,0760	-153,8523
BIC	-181,5501	-181,0860	-159,2825	-152,0588
Lambda	0,3345	0,2954	0,3326	0,1369
Gamma	1,0000	1,0765	1,4610	3,0134
Sobrevida livre de progressão – alectinibe				
Intercepto	2,8171	2,815036	2,3630	2,4012
Escala	1,0000	0,9746	1,3306	0,7492
AIC	-357,7733	-357,7337	-360,3762	-358,7866
BIC	-355,2953	-355,2557	-357,8983	-356,3086
Lambda	0,0598	0,0557	0,1693	0,0406
Gamma	1,0000	1,0261	0,7515	1,3348

Fonte: elaboração própria. Legenda: AIC: Critério de informação de Akaike; BIC: Critério Bayesiano de Schwarz.

4.7 Mensuração e valoração de custos

Para ambas as indicações terapêuticas do alectinibe (primeira linha e após falha com crizotinibe), foram incluídos no modelo custos médicos diretos. Para a composição dos custos totais, foram considerados os custos relacionados à intervenção (custo com diagnóstico, custo da medicação, custos de acompanhamento e custos com progressão) seguindo as recomendações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão (12).

Os custos com procedimentos médicos foram extraídos do SIGTAP. Ademais, o registro de preço do alectinibe e crizotinibe foi obtido do Banco de Preços em Saúde em dezembro de 2022, considerando o menor preço de aquisição praticado no período (18 meses). Os custos de tratamento foram calculados considerando a posologia apresentada em bula.

Adicionalmente, foi considerado no modelo o exame para diagnóstico da mutação do gene ALK (imuno-histoquímica de neoplasias malignas (por marcador) – 02.03.02.004-9). Em um estudo com dados nacionais utilizou-se a taxa de positividade de 4% (13) que foi empregada para compor os custos do teste, sendo seu valor praticado no SUS dividido pela taxa de positividade (4%).

Os custos estão dispostos de forma detalhada na **Tabela 3** para pacientes sem tratamento prévio e **Tabela 4** para pacientes que falharam com crizotinibe.

Tabela 03. Custos utilizados no modelo (sem tratamento prévio).

Recurso	Valor utilizado (em R\$)	Fonte
Teste diagnóstico – APENAS NO PRIMEIRO CICLO	3.288,00	
Imuno-histoquímica de neoplasias malignas (por marcador) (02.03.02.004-9)	(131,52– valor do teste)	SIGTAP/Datusus
Alectinibe - MENSAL	23.743,20	BPS/SIASG

Recurso	Valor utilizado (em R\$)	Fonte
(600 mg (quatro cápsulas de 150 mg) administradas por via oral duas vezes ao dia (dose diária total de 1200 mg)) - MENSAL		
Eventos adversos ≥ grau 3, relacionados ao alectinibe - MENSAL Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (03.04.10.001-3)	18,83 ¹	SIGTAP/Datasus
Quimioterapia (estado livre de progressão) - MENSAL Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado (03.04.02.021-4)	1.100,00	SIGTAP/Datasus
Eventos adversos ≥ grau 3, relacionados à quimioterapia - MENSAL Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (03.04.10.001-3)	20,03 ¹	SIGTAP/Datasus
Crizotinibe - MENSAL (250 mg por via oral duas vezes ao dia)	14.352,60	BPS/SIASG
Eventos adversos ≥ grau 3, relacionados ao crizotinibe - MENSAL Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (03.04.10.001-3)	22,97 ¹	SIGTAP/Datasus
Acompanhamento do paciente durante o tratamento - MENSAL Consulta médica em atenção especializada Dosagem de Transaminase glutamico-oxalacetica (mensal) Dosagem de Transaminase glutamico-piruvica (mensal) Dosagem de bilirrubina total e fracoes (mensal) Dosagem de desidrogenase latica (mensal) Dosagem de gama-glutamyl-transferase (mensal) Dosagem de 5-nucleotidase (mensal) Hemograma completo (mensal) Dosagem de cálcio (mensal) Dosagem de sódio (mensal) Dosagem de fosforo (mensal) Dosagem de amilase (mensal) Determinação de tempo e atividade da protrombina (mensal) TC de tórax (cada seis meses)	64,11	SIGTAP/Datasus
Custo com Progressão Consulta médica em atenção especializada (mensal) TC de tórax (cada dois meses) TC de crânio (cada dois meses) RADIOTERAPIA DE TRAQUEIA, BRÔNQUIO, PULMÃO, PLEURA E MEDIASTINO Pesquisa de antígeno carcinoembrionário (trimestral) QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO Eventos adversos grau ≥ 3 (Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico) Tratamento clínico de paciente oncológico (hospitalização)	3.391,65	SIGTAP/Datasus

Fonte: elaboração própria. medicamento incorporado recentemente no SUS, não tendo o valor praticado em compras públicas

¹Diferentes taxas de eventos adversos entre os grupos contribuem para a diferença de custo.

Tabela 04. Custos utilizados no modelo (pacientes em progressão com crizotinibe).

Recurso	Valor utilizado (em R\$)	Fonte
Alectinibe - MENSAL (600 mg (quatro cápsulas de 150 mg) administradas por via oral duas vezes ao dia (dose diária total de 1200 mg)) - MENSAL	23.743,20	BPS/SIASG
Eventos adversos ≥ grau 3, relacionados ao alectinibe - MENSAL Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (03.04.10.001-3)	12,45 ¹	SIGTAP/Datasus
Quimioterapia (estado livre de progressão) - MENSAL Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado (03.04.02.021-4)	1.100,00	SIGTAP/Datasus
Eventos adversos ≥ grau 3, relacionados à quimioterapia - MENSAL Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (03.04.10.001-3)	18,92 ¹	SIGTAP/Datasus
Acompanhamento do paciente durante o tratamento - MENSAL Consulta médica em atenção especializada Dosagem de Transaminase glutamico-oxalacetica (mensal) Dosagem de Transaminase glutamico-piruvica (mensal) Dosagem de bilirrubina total e fracoes (mensal) Dosagem de desidrogenase latica (mensal) Dosagem de gama-glutamyl-transferase (mensal) Dosagem de 5-nucleotidase (mensal) Hemograma completo (mensal) Dosagem de cálcio (mensal) Dosagem de sódio (mensal) Dosagem de fosforo (mensal) Dosagem de amilase (mensal) Determinação de tempo e atividade da protrombina (mensal) TC de tórax (cada seis meses)	64,11	SIGTAP/Datasus
Custo com Progressão Atendimento de pacientes em cuidados paliativos Consulta médica em atenção especializada (mensal) TC de tórax (cada dois meses) TC de crânio (cada dois meses) RADIOTERAPIA DE TRAQUEIA, BRÔNQUIO, PULMÃO, PLEURA E MEDIASTINO Pesquisa de antígeno carcinoembrionário (trimestral) QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO Tratamento clínico de paciente oncológico (hospitalização)	5.160,70	SIGTAP/Datasus

Fonte: elaboração própria. ¹Diferentes taxas de eventos adversos entre os grupos contribuem para a diferença de custo.

Os custos relacionados aos eventos adversos na população sem tratamento prévio foram imputados considerando as taxas e eventos adversos de grau ≥3 relatado no estudo ALEX e PROFILE 1029, e os custos relacionados aos eventos adversos na população

previamente tratada foram imputados considerando as taxas e eventos adversos de grau ≥ 3 relatado no estudo ALUR. Os valores com os eventos adversos foram multiplicados primeiramente pelo custo de R\$45,93 (03.04.10.001-3 – Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico) e multiplicado pela taxa de eventos entre os grupos (dados dos estudos clínicos).

4.8 Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em dezembro de 2022. Conversões de moeda não foram realizadas.

4.9 Racional e descrição do modelo

Uma análise de sobrevida particionada (PartSA) foi escolhida para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU).

A análise de sobrevida particionada seguiu o modelo conceitual apresentado na Figura, com os respectivos estados de saúde: livre de progressão, pós progressão e morte. A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. As estimativas de sobrevida global (SG) e sobrevidas livre de progressão (SLP) foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier através da digitalização no *software WebPlotDigitizer* (versão 4.6).



Figura 01. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde. Fonte: elaboração própria.

A PartSA foi a análise escolhida, em detrimento dos estados transicionais de Markov, pela possibilidade do uso, no primeiro caso, de dados extraídos diretamente das curvas de SG e SLP dos estudos, para cálculo da população nos estados de saúde. Por outro lado, um modelo de estados transicionais necessitaria de probabilidades, ou dados suficientes para o cálculo das probabilidades de transição, como por exemplo dados desagregados de óbitos provenientes do estado livre de progressão e óbitos provenientes de cada

estado pós-progressão, enquanto os estudos recuperados neste relatório apresentam SG, que é a somatória de todos os óbitos observados na população em análise. Além disso, a SG para os pacientes em uso de alectinibe não foi atingida, portanto a PartSA permite que os dados do período do estudo sejam extrapolados, utilizando cálculos paramétricos que considerando a tendência projetam curvas para horizontes temporais além do período do estudo (14).

A adequação das curvas se deu através de inspeção visual primeiramente, seguida de teste AIC/BIC, que avalia a robustez da curva, sendo que utilizam da verossimilhança para ajuste da curva e o modelo com menor valor de AIC (critério de informação de Akaike) e/ou BIC (Critério Bayesiano de Schwarz) é considerado o modelo de melhor ajuste.

A proporção de pacientes no estado de saúde 'óbito' é calculada por 1-SG, enquanto a proporção de pacientes do estado 'progressão' subtrai-se SLP da SG. Por fim, o estado 'livre de progressão' irá receber os dados da SLP, que já está no formato próprio para uso.

É importante ressaltar que uma das premissas da PartSA, é que os pacientes não retornam ao estado de saúde anterior.

4.10 Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica, o que pode representar limitações à validade externa da análise.

- Para condução das análises, todos os tratamentos foram considerados até a progressão da doença ou óbito;
- O custo do tratamento de intercorrência clínica de paciente oncológico, foi imputado para todos os eventos adversos de grau ≥ 3 ;
- Para população sem tratamento prévio. Devido à falta de dados diretos para a comparação do alectinibe vs. quimioterapia, foi necessário ajuste do lambda, considerando o lambda já calculado do alectinibe pelos autores do relatório. Só então, as curvas de sobrevida foram extrapoladas (15).

4.11 Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (tornado).

Para a PSA foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito.

Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC). Para construção das CEAC foram considerados valores de limiar de custo-efetividade conforme recomendado pela Conitec (R\$ 40.000,00 por QALY e R\$ 35.000,00 por AV ganho) (16), sendo variados entre uma e três vezes o valor de referência.

Além disso, as análises de sensibilidade determinística univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos; quando a variação não estava disponível, uma variação de $\pm 20\%$ foi assumida, conforme **Tabela 5 e Tabela 6**. Destaca-se que o valor máximo da utilidade da SLP, foi adicionada manualmente, seguindo os dados de um estudo transversal brasileiro que apresentou a média das utilidades, através do questionário EQ-5D, para a população brasileira com idade entre 55-59 anos (idade da coorte não tratada previamente) e idade entre 53-56 anos (idade da coorte tratada previamente) foi de aproximadamente 0,76 (9).

Tabela 05 Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística para o desfecho QALY

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo	Fonte
Taxa_desconto_aplicada	0,050000	0,0400	0,0600	Diretriz Brasileira de avaliação econômica,2014(1)
Correção_SLP_QT	5,555600	4,4444	6,6667	Parâmetros ajustado com base em Luo,2022(15)
Correção_SG_QT	2,325581	1,8605	2,7907	Parâmetros ajustado com base em Luo,2022(15)
Sessões de radioterapia	5,000000	1,0000	10,000	Opinião de especialista
Taxa uso de primeira linha de tratamento	0,6900	0,5520	0,8280	Araujo,2018 (13)
Correção_tripartite	1,0000	1,0000	2,8000	Plano internacional de contabilidade, 2018 (17)
Taxa_positividade_ALK	0,040000	0,0320	0,0480	Araujo,2018 (13)
SLP	0,670000	0,5360	0,7600	Nafess,2008 (10)
Doença em progressão	0,470000	0,3760	0,5640	Nafees,2008(10)
Alectinibe	23.762,03	19.009,63,74	33.597,93	BPS/SIASG;
Quimioterapia*	1.120,03	896,02	1.344,03	SIGTAP/Datasus
Crizotinibe *	14.375,57	11.500,45	34.320,33	/BPS/SIASG
Diagnostico ALK+	3.288,00	2.630,40	3.945,60	SIGTAP/Datasus
Acompanhamento tratamento	64,11	51,28	76,93	SIGTAP/DDT vigente
Custo com progressão pacientes não tratados	3.391,65	2.713,32	4.069,98	SIGTAP/Datasus

Custo com progressão pacientes tratados 5.160,70 4.128,56 6.192,84 SIGTAP/Datasus

Fonte: elaboração própria. * foram incluídas apenas nas respectivas comparações. ** Maior custo de aquisição segundo BPS/SIASG

Tabela O6 Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística para o desfecho AV.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo	Fonte
Taxa_desconto_aplicada	0,050000	0,0400	0,0600	Diretriz Brasileira de avaliação econômica,2014(1)
Correção_tripartite	1,0000	1,0000	2,8000	Plano internacional de contabilidade, 2018 (17)
Sessões de radioterapia	5,000000	1,0000	10,000	Opinião de especialista
Taxa_positividade_ALK	0,040000	0,0320	0,0480	Araujo,2018 (13)
Taxa uso de primeira linha de tratamento	0,6900	0,5520	0,8280	Araujo,2018 (13)
Alectinibe	23.762,03	19.009,63,74	33.597,93**	BPS/SIASG;
Quimioterapia*	1.120,03	896,02	1.344,03	SIGTAP/Datasus
Crizotinibe *	14.375,57	11.500,45	34.320,33**	/BPS/SIASG
Diagnostico ALK+	3.288,00	2.630,40	3.945,60	SIGTAP/Datasus
Acompanhamento tratamento	64,11	51,28	76,93	SIGTAP/DDT vigente
Custo com progressão pacientes não tratados	3.391,65	2.713,32	4.069,98	SIGTAP/Datasus
Custo com progressão pacientes tratados	5.160,70	4.128,56	6.192,84	SIGTAP/Datasus
Correção_SLP_QT	5,555600	4,4444	6,6667	Parâmetros ajustado com base em Luo,2022(15)
Correção_SG_QT	2,325581	1,8605	2,7907	Parâmetros ajustado com base em Luo,2022(15)

Fonte: elaboração própria. * foram incluídas apenas nas respectivas comparações. ** Maior custo de aquisição segundo BPS/SIASG

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (18,19), foi realizada validação interna dos dados, por meio da avaliação em duplicata, a fim de certificar que todas as equações foram descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, a qual identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas para a construção dele.

5. RESULTADOS

Para a população não tratada previamente e que recebeu alectinibe como intervenção, o teste AIC/BIC indicou a maior robustez das curvas de extrapolação ao utilizar a curva exponencial para as sobrevidas. Para SG, o teste AIC/BIC corrobora a inspeção visual, sendo também a derivação que mais se aproxima do zero (menor área sob a curva), conforme apresentado na Figura. O KM para a quimioterapia não estava disponível por comparação direta, mas através da comparação indireta elaborada neste relatório através de uma metanálise em rede, foi realizada um ajuste utilizando o cálculo proposto por Luo e colaboradores(15) para os parâmetros intercepto (γ) e escala (λ) seguindo a seguinte fórmula: $\lambda_{QT} = \lambda_{\text{alectinibe}} \times \text{HR da QT vs alectinibe}$. Também, γ da QT = γ do alectinibe, sendo possível realizar a extrapolação das curvas (Fig 2).

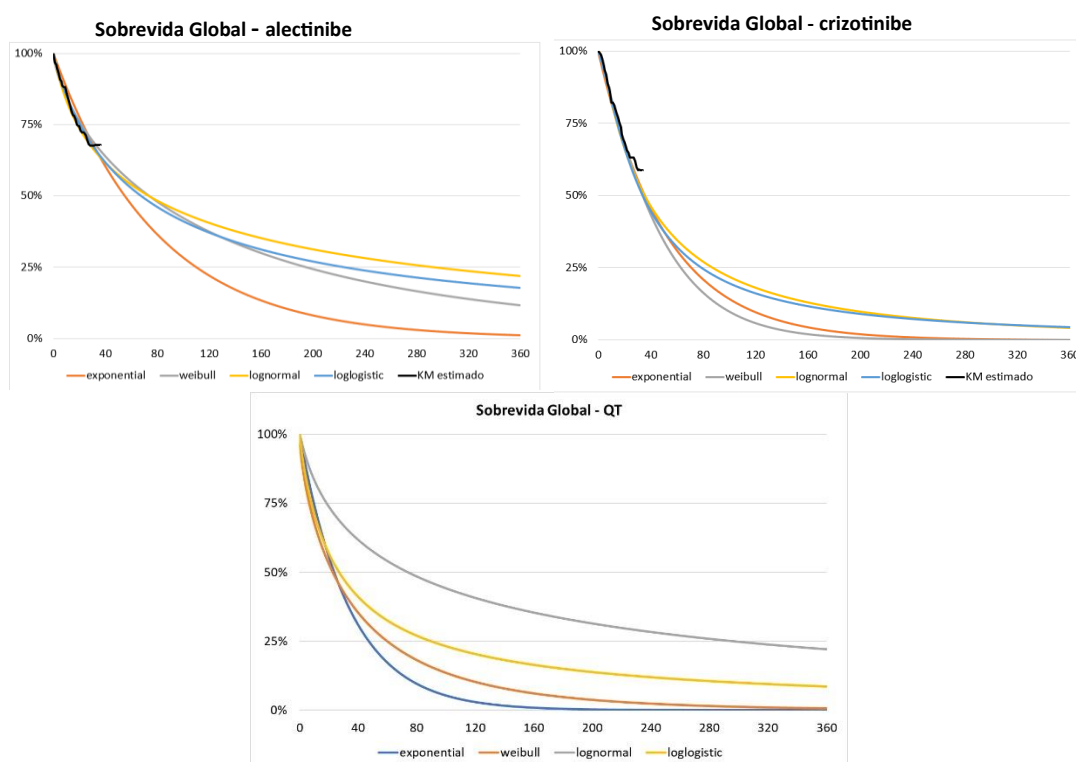


Figura 2. Curvas de extrapolação para sobrevida global para pacientes não tratados previamente

Para a sobrevida livre de progressão em pacientes não tratados previamente, é apresentado um cenário na Figura 3. Novamente, o teste AIC/BIC demonstra menores valores para a extrapolação utilizando estatística paramétrica exponencial e, portanto, aponta maior robustez para a derivação utilizada na curva exponencial.

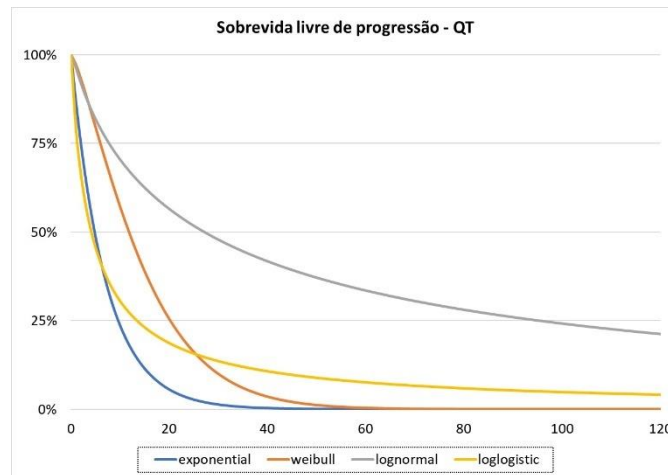
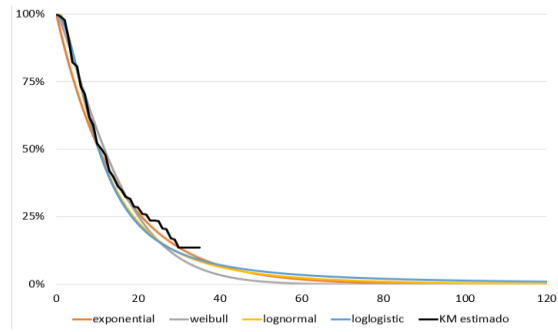


Figura 3. Curvas de extrapolação para sobrevivida livre de para pacientes não tratados previamente.

O mesmo teste AIC/BIC foi utilizado para a avaliação da sobrevivida global em pacientes que falharam com crizotinibe e que receberam alectinibe a extrapolação da curva é apresentado na Figura 4.

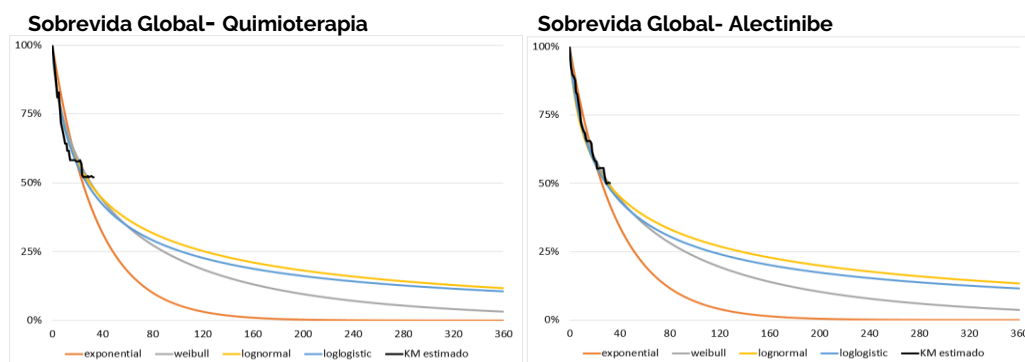


Figura 4. Curvas de extrapolação para sobrevivida global em pacientes que falharam com crizotinibe.

Para a sobrevivida livre de progressão em pacientes que falharam com crizotinibe, é apresentado um cenário na Figura 5. Novamente, o teste AIC/BIC demonstra menores

valores para a extrapolação utilizando estatística paramétrica exponencial, com exceção da sobrevida livre de progressão da QT e, portanto, aponta maior robustez para a derivação utilizada na curva exponencial.

Sobrevida livre de progressão- Quimioterapia

Figura 5. Curvas de extrapolação para sobrevida livre de progressão em pacientes que falharam com crizotinibe.

Para a população não tratada previamente, o resultado das análises de custo-efetividade e custo-utilidade, para o horizonte temporal de 20 anos, demonstrou que alectinibe para pacientes com CPCNP avançado ou metastático ALK+ apresentou maior benefício clínico a um maior custo total de tratamento quando comparado a crizotinibe, apresentando a razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 687.395,03 e R\$ 483.385,39 para QALY e AV ganho, respectivamente. Os valores incrementais de QALY e AV ganho com uso do alectinibe foram de respectivamente 0,97 e 1,38.

Quando o tratamento com alectinibe foi comparado à quimioterapia, foi identificada a RCEI de R\$ 510.586,45 e R\$ 333.227,13 para QALY e AV ganho, respectivamente. Os valores incrementais de QALY e AV ganho com uso do alectinibe foram de respectivamente 1,58 e 2,41. Os resultados são apresentados na **Tabela 7**.

Tabela 7. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade (em pacientes não tratados previamente).

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental 1 (QALY)	Efetividade 2 (AVG)	Efetividade incremental 2 (AVG)	RCEI 1 QALY	RCEI 2 AVG
Alectinibe	R\$ 896.598,97	R\$ 804.387,51	2,89	1,58	4,95	2,41	R\$ 510.586,45	R\$ 333.227,13
Quimioterapia	R\$ 92.211,46		1,31		2,54			
Crizotinibe	R\$ 227.951,74	R\$ 668.647,23	1,92	0,97	3,57	1,38	R\$ 687.395,03	R\$ 483.385,39

Fonte: elaboração própria. Legenda: AVG: anos de vida ganhos; QALY: ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Embora existam limitações para as análises de sensibilidades probabilísticas em PartSA, visto que as transições entre os estados de saúde não são alteradas na análise, nota-se

acentuada dispersão e, conseqüente, incerteza. Desta forma, é importante ponderar a validade desta análise de sensibilidade, uma vez que somente os custos e os valores de utilidade variam simultaneamente, influenciando nos resultados apresentados na **Figura 6**.

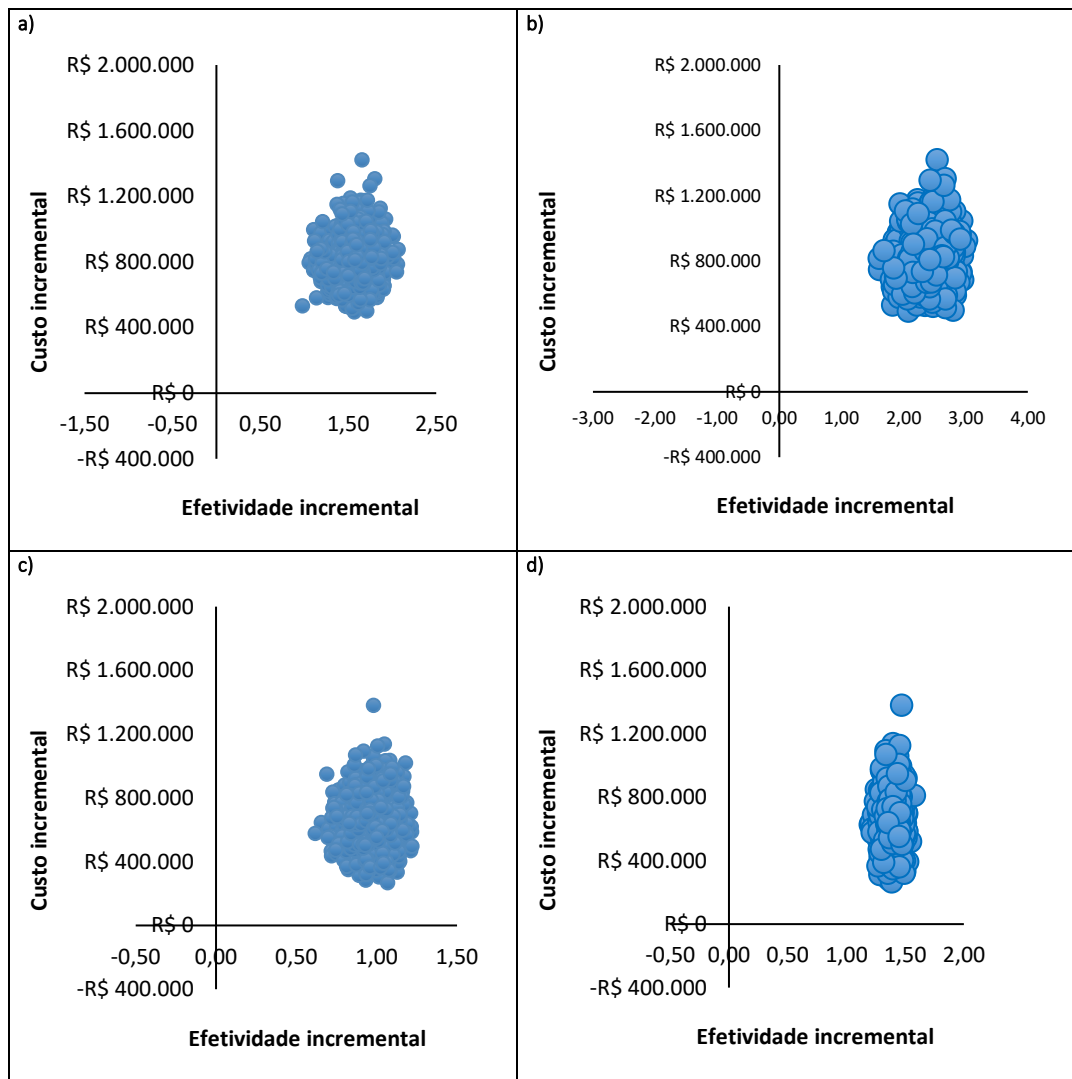


Figura 6. Gráficos de dispersão da análise probabilística. Legenda: **a)** anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ganhos para alectinibe vs. QT; **b)** anos de vida (AV) ganhos para alectinibe vs. QT; **c)** QALY ganhos para alectinibe vs. crizotinibe; **d)** AV ganhos para alectinibe vs. crizotinibe.
Fonte: elaboração própria.

Além disso, considerando o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec, os gráficos das curvas de aceitabilidade, apresentados a seguir, demonstram que o tratamento de pacientes com CPCNP avançado ou metastático ALK+ com alectinibe em primeira linha não é custo-efetivo para nenhuma das comparações, independentemente do limiar de disposição a pagar (um a três vezes o valor de referência), para ambos os desfechos, QALY ou AV ganho (Figura 7). Sendo necessário, de acordo com os limiares

adotados no SUS, uma redução de 77% do preço praticado no BPS (R\$ 5.460,94), o que resultaria em uma RCEI de R\$ 119.668,89/QALY para se tornar custo-efetivo quando comparado à QT e uma redução de 70% no preço praticado no BPS (R\$ 7.360,39), o que resultaria em uma ICER de R\$ 120.047,82 para se tornar custo-efetivo quando comparado ao crizotinibe.

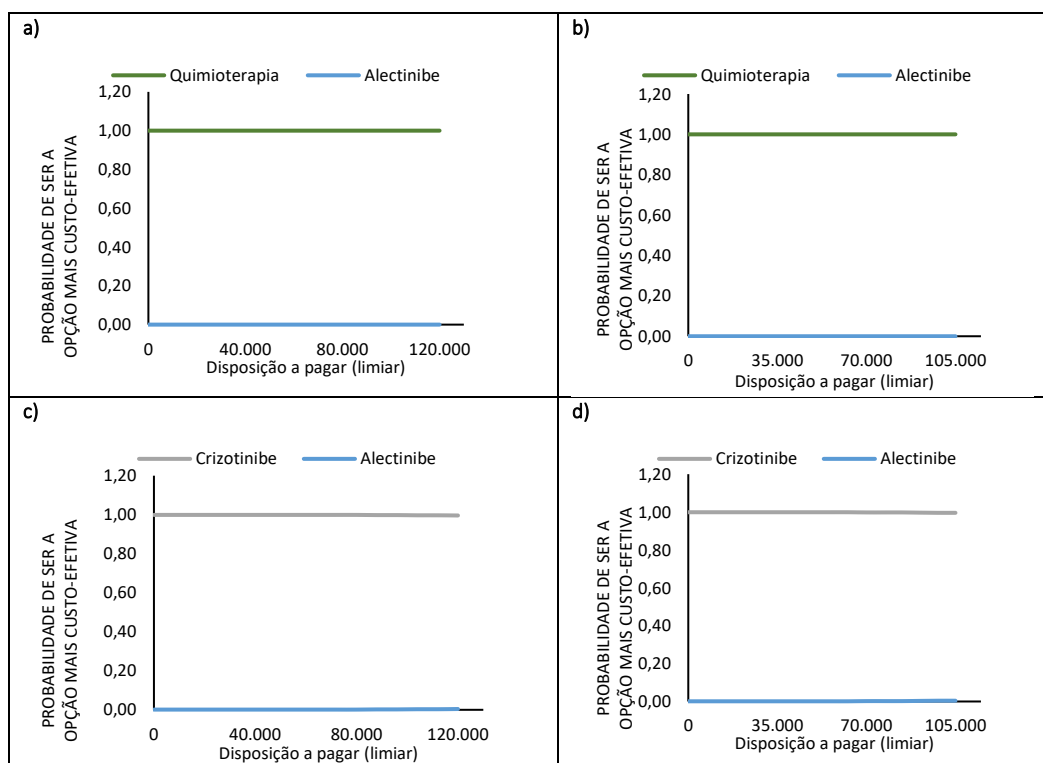


Figura 7. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade da análise probabilística. Legenda: **a)** ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) para alectinibe vs. QT, **b)** anos de vida ganhos (AVG) para alectinibe vs. QT, **c)** QALY para alectinibe vs. crizotinibe, **d)** AVG para alectinibe vs. crizotinibe.

Fonte: elaboração própria.

Através da análise de sensibilidade univariada determinística, custo com alectinibe e utilidade em SLP para o desfecho QALY, considerando a comparação alectinibe vs. QT, foram os parâmetros que mais impactaram na RCEI, conforme apresentado na **Figura 8**. Para a comparação alectinibe vs. crizotinibe, o custo com alectinibe, seguido da utilidade em SLP foram os parâmetros que mais impactaram na RCEI, conforme **Figura 9**. Já para o desfecho AV ganho, o custo do alectinibe, seguido da correção da SG para aQT foram os parâmetros que mais impactaram na RCEI para a comparação alectinibe vs. quimioterapia. Já para a comparação alectinibe e crizotinibe, os parâmetros que mais impactaram na RCEI foram o custo do alectinibe e custo do crizotinibe, como apresentado nas **Figuras 10 e Figura 11**.

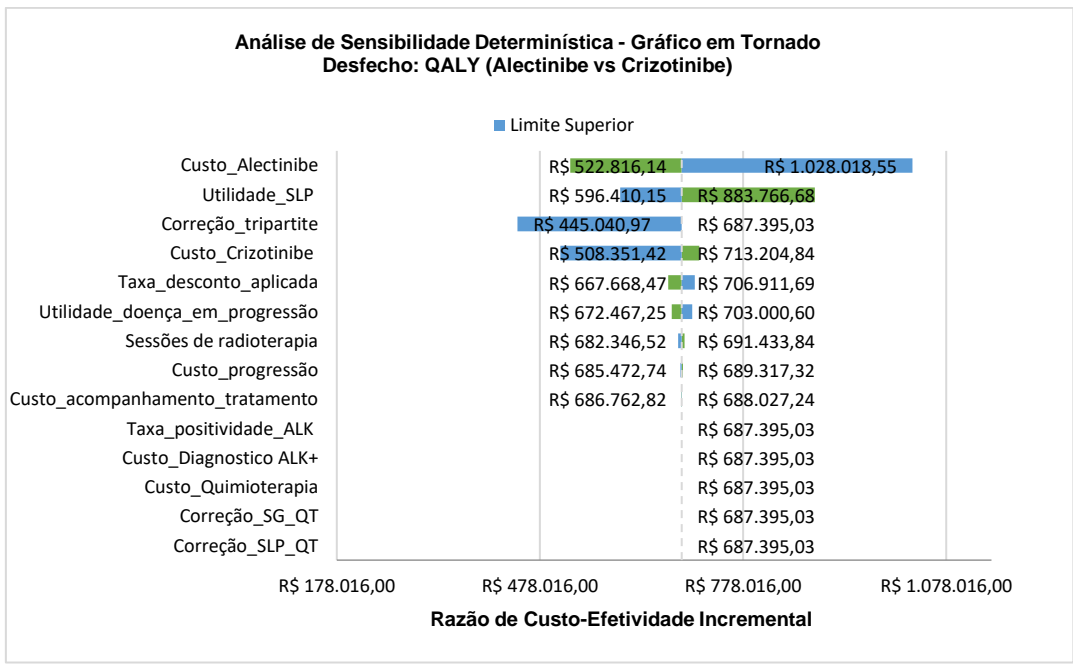


Figura 9. Diagrama de tornado (desfecho: QALY ganho; alectinibe vs. crizotinibe).
Fonte: elaboração própria.

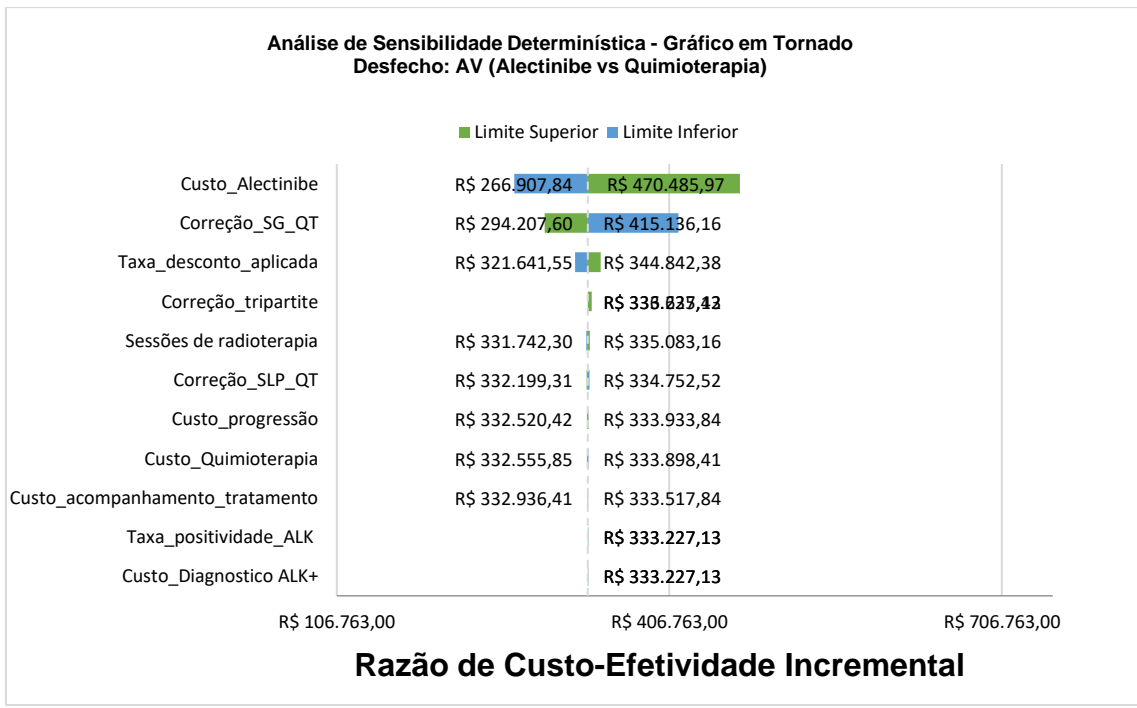


Figura 10. Diagrama de tornado (desfecho: AV ganho, alectinibe vs. QT). Fonte: elaboração própria.

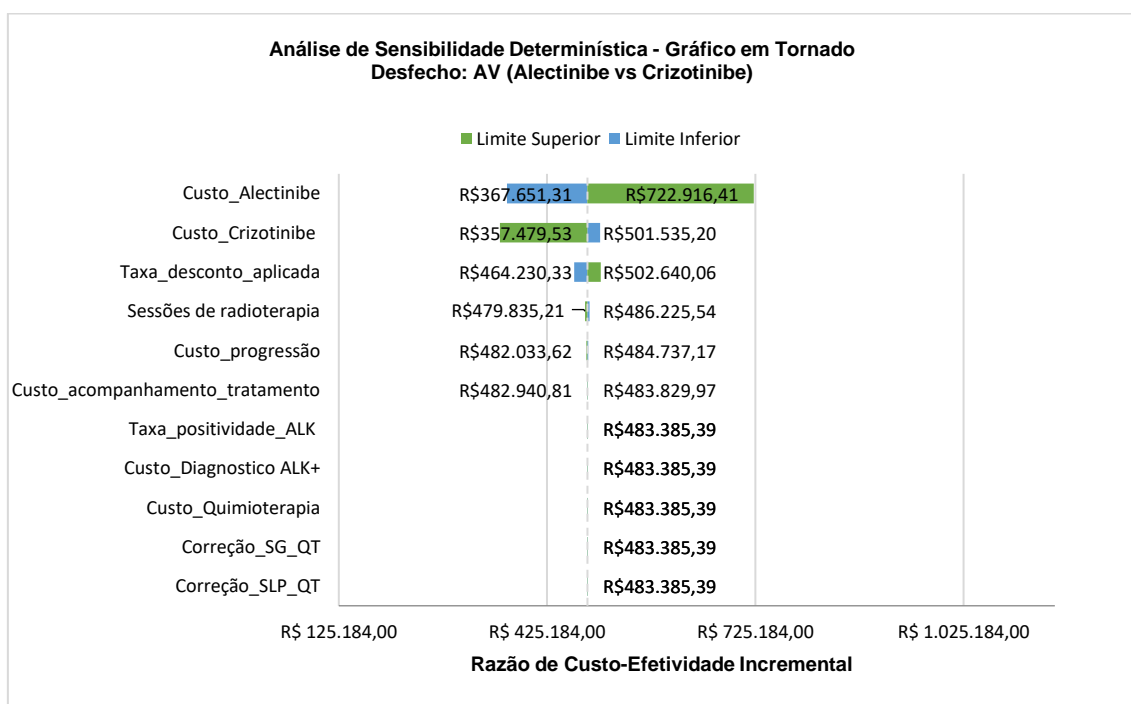


Figura 11. Diagrama de tornado (desfecho: Anos de vida ganho; alectinibe vs. crizotinibe).
Fonte: elaboração própria.

Para a população que falhou com crizotinibe, o resultado das análises de custo-efetividade e custo-utilidade, para o horizonte temporal de 20 anos, demonstrou que alectinibe para pacientes com CPCNP avançado ou metastático ALK+ apresentou maior benefício clínico a um maior custo total de tratamento quando comparada à quimioterapia, apresentando a RCEI de R\$1.095.578,45 e R\$ 997.681,21 para QALY e AV ganho, respectivamente. Os valores incrementais de QALY e AV ganho com uso do alectinibe em segunda linha de tratamento foram de respectivamente 0,29 e 0,15.

Tabela 8. Custos, desfechos e RCEI para a análise de custo-efetividade/utilidade (em pacientes que falharam com crizotinibe).

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental 1 (QALY)	Efetividade 2 (AV)	Efetividade incremental 2 (AV)	RCEI 1 QALY (R\$)	RCEI 2 AV (R\$)
Alectinibe	471.465,01	322.344,47	1,56	0,29	2,74	0,15	1.095.578,45	997.681,21
Quimioterapia	149.121,15		1,26		2,59			

Fonte: elaboração própria. Legenda: AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Embora existam limitações para as análises de sensibilidades probabilísticas em PartSA, visto que as transições entre os estados de saúde não são alteradas na análise, nota-se acentuada dispersão, e consequente incerteza. Desta forma, é importante ponderar a validade desta análise de sensibilidade, uma vez que somente os custos e os valores de utilidade variam simultaneamente, influenciando nos resultados apresentados na Figura 12.

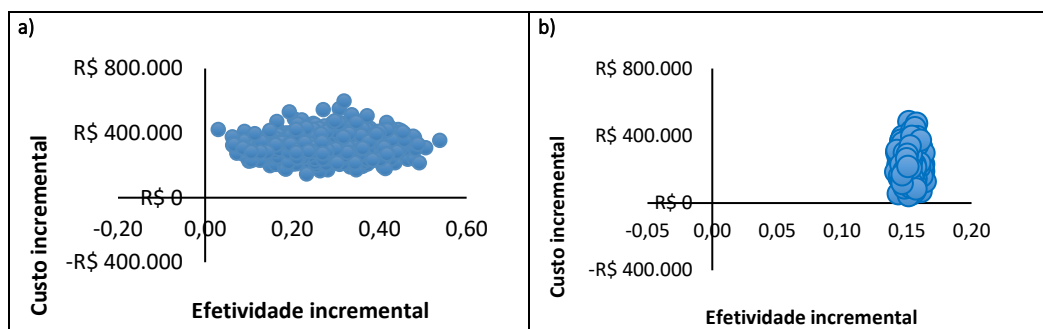


Figura 12. Gráficos de dispersão da análise probabilística. Legenda: **a)** anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ganhos para alectinibe vs. QT; **b)** anos de vida (AV) ganhos para alectinibe vs. QT.

Além disso, considerando o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec, os gráficos das curvas de aceitabilidade de custo-efetividade, apresentados a seguir, demonstram que o tratamento de pacientes com CPCNP avançado ou metastático ALK+ com alectinibe em segunda linha não é custo-efetivo para nenhuma das comparações, independentemente do limiar de disposição a pagar (um a três vezes o valor de referência), para ambos os desfechos, QALY ganho ou AV ganho (Figura 13). Sendo necessário, de acordo com os limiares adotados no SUS, uma redução de 75% do preço praticado no BPS (R\$5.935,80), o que resultaria em uma ICER de R\$ 116.984,69/QALY para se tornar custo-efetivo quando comparado à QT.

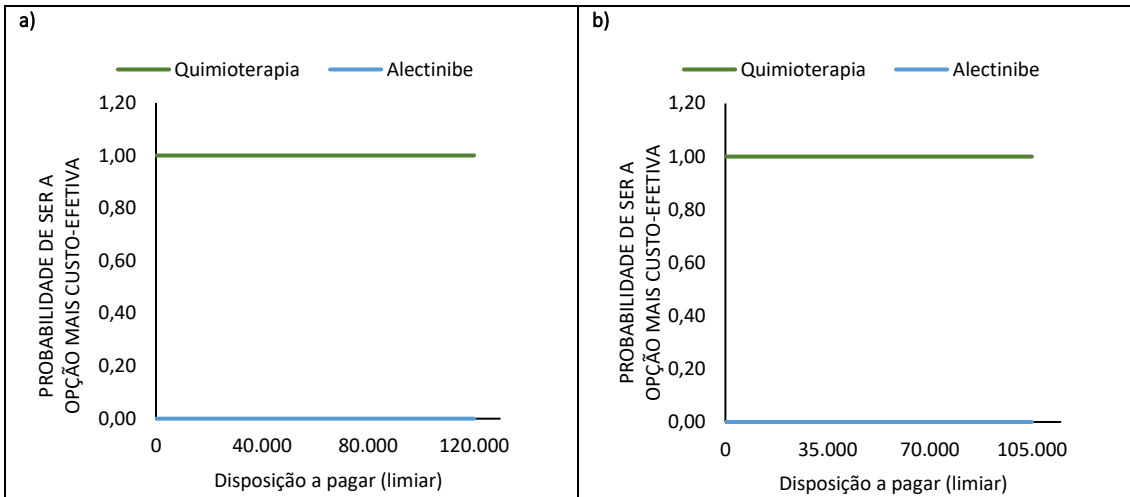


Figura 13. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade da análise probabilística multivariada. Legenda: **a)** ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) para alectinibe vs. QT, **b)** anos de vida (AV) para alectinibe vs. QT.

Através da análise de sensibilidade determinística, a utilidade em SLP, custos com alectinibe e utilidade da doença em progressão para o desfecho QALY e o custo com progressão para o desfecho AV ganho, foram os parâmetros que mais impactaram na RCEI, conforme apresentado na **Figura 14** e **Figura 15**.

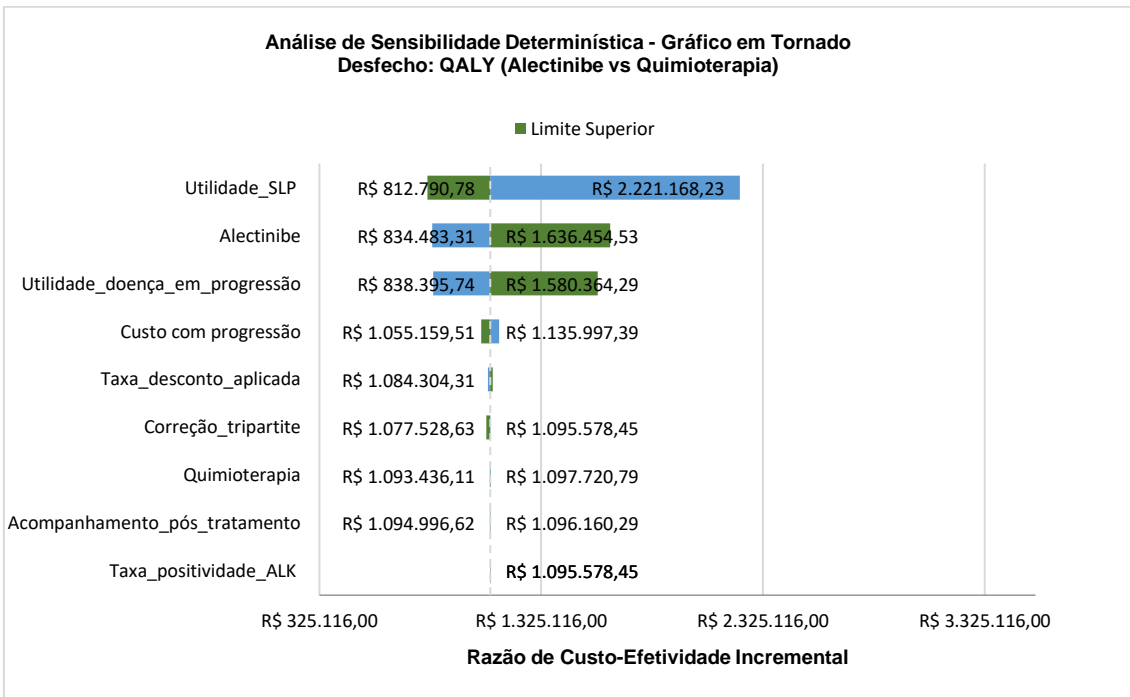


Figura 14. Diagrama de tornado (desfecho: QALY ganho). Fonte: elaboração própria.

qualidade de vida com utilidade definida pelo método Standard Gamble, em pacientes em segunda linha de tratamento;

- Devido à falta de estudos avaliando comparações diretas entre alectinibe vs. quimioterapia (estudos head to head) para tratamento de primeira linha, as magnitudes de efeito relativas para os desfechos em saúde utilizados no modelo foram extraídas de estudos de comparação indireta (metanálise em rede). A extrapolação da curva de sobrevida para esta comparação, também precisou ser adaptada;

7. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica Saúde. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – 2 ed – Brasília: Ministério da Saúde,. 2014;132.
2. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) 2022 explanation and elaboration: a report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value in Health*. 2022;25(1):10–31.
3. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017 Aug;377(9):829–38.
4. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020 Aug;31(8):1056–64.
5. Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018 Jun;29(6):1409–16.
6. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018 Aug;36(22):2251–8.
7. 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. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(10):1539–48.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e E. IBGE. Em 2019, expectativa de vida era de 76,6 anos. Agência IBGE notícias. 2020. p. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov>.
9. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health and quality of life outcomes*. 2021;19(1):1–7.
10. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes*. 2008;6(1):1–15.

11. Blackhall F, Kim DW, Besse B, Nokihara H, Han JY, Wilner KD, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014;9(11):1625–33.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 957, de 26 de setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Ter do Câncer Pulmão. Secretaria de Atenção à Saúde. 2014;
13. Araujo LH, Baldotto C, Castro G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Câncer de pulmão no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018;44:55–64.
14. Smare C, Lakhdari K, Doan J, Posnett J, Johal S. Evaluating Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling Approaches for Use in Cost-Effectiveness Analysis: Estimating and Comparing Survival Outcomes. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Nov 8];38(1):97–108. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-019-00845-x>
15. Luo X, Zhou Z, Zeng X, Peng L, Liu Q. Cost-effectiveness of ensartinib, crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib and lorlatinib in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer in China. *Front Public Health*. 2022;10.
16. SUS TNO. O USO DE LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE NAS DECISÕES EM SAÚDE: RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. 2018. p. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_.
18. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2012;32(5):733–43.
19. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration methods used in cancer simulation models and suggested reporting guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(7):533–45.

MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise Impacto Orçamentário

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

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à análise de impacto orçamentário (AIO) referente a uma possível incorporação do 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 que progrediram em tratamento com crizotinibe, no Sistema Único de Saúde (SUS). Esta é uma demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS). Esta avaliação foi elaborada pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, como parte do processo de atualização das DDTs do Câncer de Pulmão.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

3.1 Racional da análise

Esta avaliação tem como objetivo estimar o impacto orçamentário de uma possível incorporação do alectinibe ao Sistema Único de Saúde (SUS). Na análise foram utilizados como comparadores os tratamentos com quimioterapia à base de platina ou com crizotinibe em pacientes com CPCNP avançado ou metastático ALK+, que não haviam recebido tratamento prévio ou progrediram em tratamento com crizotinibe.

Para as análises de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS) (1).

4. MÉTODOS

4.1 População

A população considerada foi a de pacientes diagnosticados com CPCNP avançado ou metastático ALK+, que não receberam tratamento prévio ou que progrediram em tratamento com crizotinibe. Neste relatório as análises foram apresentadas separadamente para cada uma das duas populações previamente citadas.

Para o cálculo da população elegível, em ambas as análises, foram utilizados os dados extraídos da Sala Aberta de Situação de inteligência em Saúde (SABEIS). Foram resgatadas todas as informações disponíveis na SABEIS, considerando a quantidade de usuários no SUS pelo procedimento (QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO - código 03.04.02.021-4) entre 2017 e 2021 utilizado para o tratamento de pacientes com CPCNP em estágio avançado ou metastático em primeira ou segunda linhas. Destaca-se que a Conitec recomendou recentemente a incorporação do medicamento crizotinibe para tratamento de CPCNP ALK+, para o qual, entretanto, ainda não há dados de consumo.

Quadro 1. Série histórica da população com CPCNP avançado ou metastático em uso de quimioterapia no SUS no período de 2017 a 2021.

Ano	População brasileira	Usuários de quimioterapia	Fonte
2017	206.804.741	8.790	SABEIS, 2020
2018	208.494.900	8.954	
2019	210.147.125	9.309	
2020	211.755.692	9.505	
2021	213.317.639	9.829	

Fonte: elaboração própria.

Considerando os dados extraídos da SABEIS, projetou-se o número de usuários utilizando regressão linear para a estimativa dos anos seguintes, conforme apresentado na Figura 1.

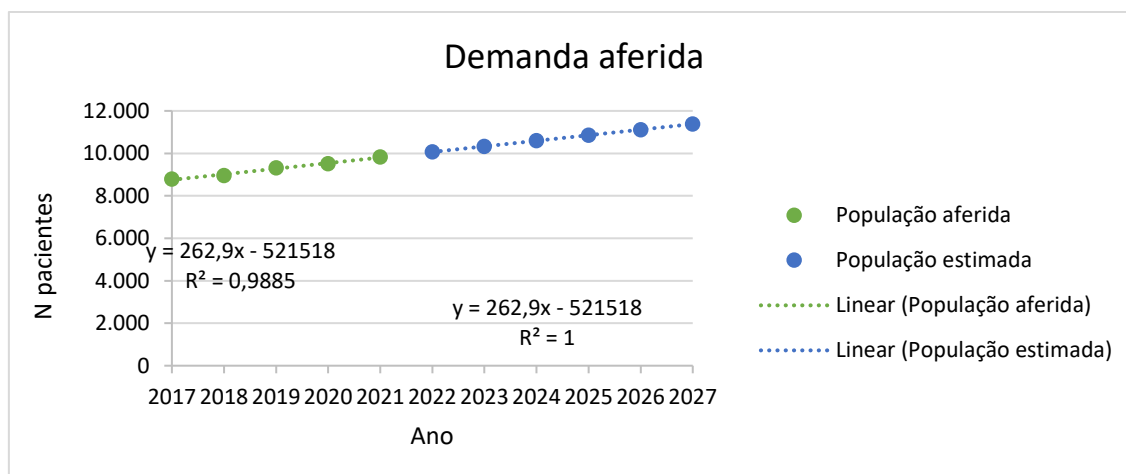


Figura 1. Estimativa da população baseada na demanda aferida. Fonte: elaboração própria.

A estimativa da população elegível para tratamento com alectinibe em **pacientes não tratados previamente** foi realizada considerando a quantidade de usuários no SUS por procedimento (QT – código 03.04.02.021-4) utilizados para o tratamento de pacientes com CPCNP no período de 2017 a 2021. Também se utilizaram os valores das taxas de pacientes com CPCNP em uso de primeira linha de tratamento e os valores da taxa de positividade do gene ALK, que foram extraídos do estudo de Araújo e colaboradores (2).

O Quadro 2 apresenta o detalhamento do cálculo da população não tratada previamente elegível.

Quadro 2. Demonstração do cálculo do quantitativo de pacientes elegíveis não tratados previamente

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
Pacientes com CPCNP avançado ou metastático	10.329	10.592	10.855	11.118	11.381	Demanda aferida
Pacientes em uso de primeira linha de tratamento	7.127	7.308	7.490	7.671	7.853	Araujo,2018 (2)
Pacientes com CPCNP ALK positivo	285	292	300	307	314	Araujo,2018 (2)
População elegível	285	292	300	307	314	

Fonte: elaboração própria. Legenda: CPCNP: Câncer de Pulmão Células Não Pequenas.

A estimativa da população elegível para tratamento com alectinibe em pacientes que falharam com crizotinibe foi também elaborada considerando a quantidade de usuários no SUS por procedimento (QT – código 03.04.02.021-4) utilizado para o tratamento de pacientes com CPCNP no período de 2017 a 2021. Também se utilizou a taxa de pacientes com CPCNP em linhas de tratamento subsequentes e a taxa de positividade do gene ALK, que foram extraídas do estudo de Araújo e colaboradores. O **Quadro 3** apresenta o detalhamento do cálculo da população elegível que falhou com crizotinibe.

Quadro 3. Demonstração do cálculo do quantitativo de elegíveis para tratamento com alectinibe após progressão da doença com crizotinibe (segunda linha).

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
Pacientes com CPCNP avançado ou metastático	10.329	10.592	10.855	11.118	11.381	Demanda aferida
Pacientes com CPCNP avançado metastático em linhas posteriores de tratamento	3.202	3.283	3.365	3.446	3.528	Araujo,2018 (2)
Pacientes com CPCNP ALK+	128	131	135	138	141	Araujo,2018 (2)
População elegível	128	131	135	138	141	

Fonte: elaboração própria. Legenda: CPCNP: Câncer de Pulmão Células Não Pequenas.

4.2 Market share

O cenário atual, considerando que todos os pacientes elegíveis estão em uso de quimioterapia ou crizotinibe (incorporado recentemente) está representado no **Quadro 4**. E o cenário atual considerando todos os pacientes que falharam com crizotinibe é apresentado no **Quadro 5**.

Quadro 4. Cenário atual do *market share* utilizado na AIO (população não tratada previamente).

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
Quimioterapia	50%	50%	50%	50%	50%	Relatório de recomendação Conitec Nº 786
Crizotinibe	50%	50%	50%	50%	50%	
Alectinibe	0%	0%	0%	0%	0%	

Fonte: elaboração própria.

Quadro 5 Cenário atual do *market share* utilizado na AIO (população que falhou com crizotinibe)

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
Quimioterapia	100%	100%	100%	100%	100%	DDT vigente
Alectinibe	0%	0%	0%	0%	0%	

Para o cenário alternativo 1, foi estimada uma taxa de difusão conservadora para o alectinibe para a população não previamente tratada, com aumentos de 10% ao ano, chegando em cinco anos a atingir 50% dos pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+, conforme demonstrado no **Quadro 6**. Para a cenário alternativo 1 envolvendo a população que falhou com crizotinibe, também foi estimada uma taxa de difusão conservadora para o alectinibe quando comparada à QT, conforme apresentado no **Quadro 7**.

Quadro 6. Cenário alternativo 1. *Market share* utilizado na AIO (população não tratada previamente).

Cenário proposto – caso base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	40%	35%	30%	25%	20%
Crizotinibe	50%	45%	40%	35%	30%

Alectinibe	10%	20%	30%	40%	50%
------------	-----	-----	-----	-----	-----

Fonte: elaboração própria.

Quadro 7. Cenário alternativo 1. *Market share* utilizado na AIO (população em progressão da doença com crizotinibe).

Cenário proposto – caso base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	90%	80%	70%	60%	50%
Alectinibe	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria.

Também, foi estimado o cenário alternativo 2, prevendo uma taxa de difusão agressiva, onde o alectinibe para pacientes previamente não tratados, teria no final do quinto ano alcançado 90% de todos os pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK+ em tratamento, conforme demonstrado no **Quadro 8**. Para a população que falhou com crizotinibe, também foi estimado um cenário alternativo 2, prevendo uma taxa de difusão agressiva conforme apresentando no **Quadro 9**.

Quadro 8. Cenário alternativo 2, *market share* utilizado na AIO (pacientes previamente não tratados)

Cenário proposto – cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	20%	15%	10%	5%	0%
Crizotinibe	30%	25%	20%	15%	10%
Alectinibe	50%	60%	70%	80%	90%

Fonte: elaboração própria.

Quadro 9. Cenário alternativo 2, *market share* utilizado na AIO (pacientes que falharam com crizotinibe)

Cenário proposto – cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	50%	40%	30%	20%	10%
Alectinibe	50%	60%	70%	80%	90%

Fonte: elaboração própria.

4.3 Perspectiva

Foi adotada para ambas as populações (sem tratamento prévio e os que falharam com crizotinibe) a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado, para ambas as populações, foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (1).

4.5 Custos

Considerou-se no modelo os custos médicos diretos. Para a composição dos custos totais, foram considerados os custos relacionados à intervenção (custo com diagnóstico, custo da medicação, custos de acompanhamento e custos com progressão), seguindo as recomendações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão (3). Além disso, foi estimado um cenário (cenário alternativo 5 e 6) considerando apenas o custo das tecnologias comparadas. Os custos utilizados no modelo são apresentados nos Quadros 10 e 11.

Quadro 10. Custos utilizados no modelo para pacientes sem tratamento prévio.

Recurso	Valor utilizado (em R\$)	Fonte
Teste diagnóstico – APENAS NO PRIMEIRO CICLO Imunohistoquímica de neoplasias malignas (por marcador) (02.03.02.004-9)	3.288,00 ¹ (131,52 – valor do teste)	SIGTAP/Datasus
Alectinibe - MENSAL (600 mg (quatro cápsulas de 150 mg) administradas por via oral duas vezes ao dia (dose diária total de 1200 mg)) - MENSAL	23.743,20	BPS/SIASG
Eventos adversos ≥ grau 3, relacionados ao alectinibe - MENSAL Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (03.04.10.001-3)	18,83 ²	SIGTAP/Datasus
Quimioterapia (estado livre de progressão) - MENSAL Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado (03.04.02.021-4)	1.100,00	SIGTAP/Datasus
Eventos adversos ≥ grau 3, relacionados à quimioterapia - MENSAL Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (03.04.10.001-3)	20,03 ²	SIGTAP/Datasus
Crizotinibe - MENSAL (250 mg por via oral duas vezes ao dia)	14.352,60	BPS/SIASG

Recurso	Valor utilizado (em R\$)	Fonte
Eventos adversos ≥ grau 3, relacionados ao crizotinibe - MENSAL Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (03.04.10.001-3)	22,97 ²	SIGTAP/Datasus
Acompanhamento do paciente durante o tratamento - MENSAL Consulta médica em atenção especializada Dosagem de Transaminase glutamico-oxalacetica (mensal) Dosagem de Transaminase glutamico-piruvica (mensal) Dosagem de bilirrubina total e fracoes (mensal) Dosagem de desidrogenase latica (mensal) Dosagem de gama-glutamil-transferase (mensal) Dosagem de 5-nucleotidase (mensal) Hemograma completo (mensal) Dosagem de cálcio (mensal) Dosagem de sódio (mensal) Dosagem de fosforo (mensal) Dosagem de amilase (mensal) Determinação de tempo e atividade da protrombina (mensal) TC de tórax (cada seis meses)	64,11	SIGTAP/Datasus
Custo com Progressão Consulta médica em atenção especializada (mensal) TC de tórax (cada dois meses) TC de crânio (cada dois meses) RADIOTERAPIA DE TRAQUEIA, BRÔNQUIO, PULMÃO, PLEURA E MEDIASTINO Pesquisa de antígeno carcinoembrionário (trimestral) QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO Eventos adversos grau ≥ 3 (Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico) Tratamento clínico de paciente oncológico (hospitalização)	3.391,65	SIGTAP/Datasus

Fonte: elaboração própria. ¹Correção para considerar a triagem de todos os pacientes elegíveis (131,52/0,04).

²Diferentes taxas de eventos adversos entre os grupos contribuem para a diferença de custo.

Quadro 11. Custos utilizados no modelo para pacientes que falharam com crizotinibe.

Recurso	Valor utilizado (em R\$)	Fonte
Alectinibe - MENSAL (600 mg (quatro cápsulas de 150 mg) administradas por via oral duas vezes ao dia (dose diária total de 1200 mg)) - MENSAL	23.743,20	BPS/SIAGS
Eventos adversos ≥ grau 3, relacionados ao alectinibe - MENSAL Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (03.04.10.001-3)	12,45 ¹	SIGTAP/Datasus
Quimioterapia (estado livre de progressão) - MENSAL Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado (03.04.02.021-4)	1.100	SIGTAP/Datasus
Eventos adversos ≥ grau 3, relacionados à quimioterapia - MENSAL Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (03.04.10.001-3)	18,92 ¹	SIGTAP/Datasus
Acompanhamento do paciente durante o tratamento - MENSAL Consulta médica em atenção especializada Dosagem de Transaminase glutamico-oxalacetica (mensal) Dosagem de Transaminase glutamico-piruvica (mensal) Dosagem de bilirrubina total e fracoes (mensal)	64,11	SIGTAP/Datasus

Recurso	Valor utilizado (em R\$)	Fonte
Dosagem de desidrogenase latica (mensal) Dosagem de gama-glutamyl-transferase (mensal) Dosagem de 5-nucleotidase (mensal) Hemograma completo (mensal) Dosagem de cálcio (mensal) Dosagem de sódio (mensal) Dosagem de fosforo (mensal) Dosagem de amilase (mensal) Determinação de tempo e atividade da protrombina (mensal) TC de tórax (cada seis meses)		
Custo com Progressão Atendimento de pacientes em cuidados paliativos Consulta médica em atenção especializada (mensal) TC de tórax (cada dois meses) TC de crânio (cada dois meses) RADIOTERAPIA DE TRAQUEIA, BRÔNQUIO, PULMÃO, PLEURA E MEDIASTINO Pesquisa de antígeno carcinoembrionário (trimestral) QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO Tratamento clínico de paciente oncológico (hospitalização)	5.160,70	SIGTAP/Datasus

Fonte: elaboração própria. ¹Diferentes taxas de eventos adversos entre os grupos contribuem para a diferença de custo.

4.6 Pressupostos utilizados no modelo

Foram assumidos alguns pressupostos para a condução destas análises de impacto orçamentário, sendo eles:

- A análise de impacto orçamentário utilizou o modelo de custo-efetividade como base. Dessa forma, foram consideradas os dados extraídos da curva de Kaplan-Meier e derivadas na maioria, por estatística paramétrica exponencial, na análise de sobrevida particionada;
- Considerando a progressão da doença e os diferentes custos para cada ciclo de tratamento, foram criadas coortes para entrada e acompanhamento do paciente em cada ano, sendo assim, todos os pacientes, independente do ano de entrada na análise, terão custos relacionados a entrada no modelo.

4.7 Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos e dados coletados, ou, para os custos, variações de $\pm 20\%$ foram utilizadas, conforme **Quadros 12 e 13**.

Quadro 12. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística para o uso do alectinibe em pacientes não tratados previamente

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo	Fonte
Correção_SLP_QT	5,555600	4,4444	6,6667	Parâmetros ajustado com base em Luo,2022 (4)
Correção_SG_QT	2,325581	1,8605	2,7907	Parâmetros ajustado com base em Luo,2022 (4)
Sessões de radioterapia	5,000000	1,0000	10,000	Opinião de especialista
Taxa uso de primeira linha de tratamento CPCNP	0,690000	0,6900	0,6332	Araujo, 2018 (2)
Taxa_positividade_ALK	0,040000	0,0320	0,0480	Araujo, 2018 (2)
Correção tripartite	1,00000	1,00000	2,800000	Plano internacional de contabilidade, 2018
Alectinibe	R\$ 23.762,03	R\$ 19.009,63	R\$ 33.597,93**	BPS/SIASG; SIGTAP/Datasus
Quimioterapia*	R\$ 1.120,03	R\$ 896,02	R\$ 1.344,03	SIGTAP/Datasus
Crizotinibe *	R11.500,45	R\$14.375,57	R\$34.320,33	BPS/SIASG
Diagnostico ALK+	R\$ 3.288,00	R\$ 2.360,40	R\$ 3.945,60	SIGTAP/Datasus
Acompanhamento tratamento	R\$ 64,11	R\$ 51,28	R\$ 76,93	SIGTAP/DDT vigente
Custo com progressão	R\$ 3.391,65	R\$ 2.713,32	R\$ 4.069,98	SIGTAP/Datasus

Fonte: elaboração própria. * foram incluídas apenas nas respectivas comparações. ** Maior custo de aquisição segundo BPS/SIASG

Quadro 13. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística para alectinibe em pacientes que falharam com crizotinibe.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo	Fonte
Correção_SLP_crizotinibe	2,439024	1,9512	2,9268	Parâmetros ajustado com base em Luo,2022 (4)
Correção_SG_crizotinibe	0,934579	0,7477	1,1215	Parâmetros ajustado com base em Luo,2022 (4)
Sessões de radioterapia	5,000000	1,0000	10,000	Opinião de especialista
Taxa_refratariedade_1L	0,310000	0,2480	0,3720	Araujo, 2018 (2)
Taxa_positividade_ALK	0,040000	0,0320	0,0480	Araujo, 2018 (2)
Correção tripartite	1,00000	1,00000	2,800000	Plano internacional de contabilidade, 2018
Alectinibe*	R\$ 23.762,03	R\$ 19.009,63	R\$ 33.597,93**	BPS/SIASG; SIGTAP/Datasus
Quimioterapia*	R\$ 1.120,03	R\$ 896,02	R\$ 1.344,03	SIGTAP/Datasus

Fonte: elaboração própria. * foram incluídas apenas nas respectivas comparações. ** Maior custo de aquisição segundo BPS/SIASG

4.8 Validação

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (6,7) foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações elaboradas no Excel haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, a qual identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas para a construção dele. A validação cruzada não foi possível, uma vez que não

foram identificados modelos na literatura com a pergunta de pesquisa deste relatório de recomendação.

5. RESULTADOS

Para o alectinibe em **pacientes não tratados previamente**, conforme demonstrado na Tabela 1, observa-se que a sua incorporação no SUS geraria um incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo, iniciando com um incremento de custo de R\$ 6,55 milhões no primeiro ano, chegando a um incremento de custo de aproximadamente R\$ 67,98 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 171 milhões em cinco anos.

Tabela 1. Resultado do impacto orçamentário para uma possível incorporação do alectinibe para pacientes não tratados previamente

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Cenário atual	R\$20.020.665,89	R\$28.871.808,81	R\$35.055.885,76	R\$40.150.408,27	R\$44.402.177,06	R\$168.500.945,80
Cenário alternativo 1	R\$26.573.647,38	R\$45.731.917,37	R\$66.112.839,26	R\$88.757.644,66	R\$112.383.701,38	R\$339.559.750,05
Impacto orçamentário	R\$6.552.981,49	R\$16.860.108,56	R\$31.056.953,50	R\$48.607.236,38	R\$67.981.524,32	R\$171.058.804,25

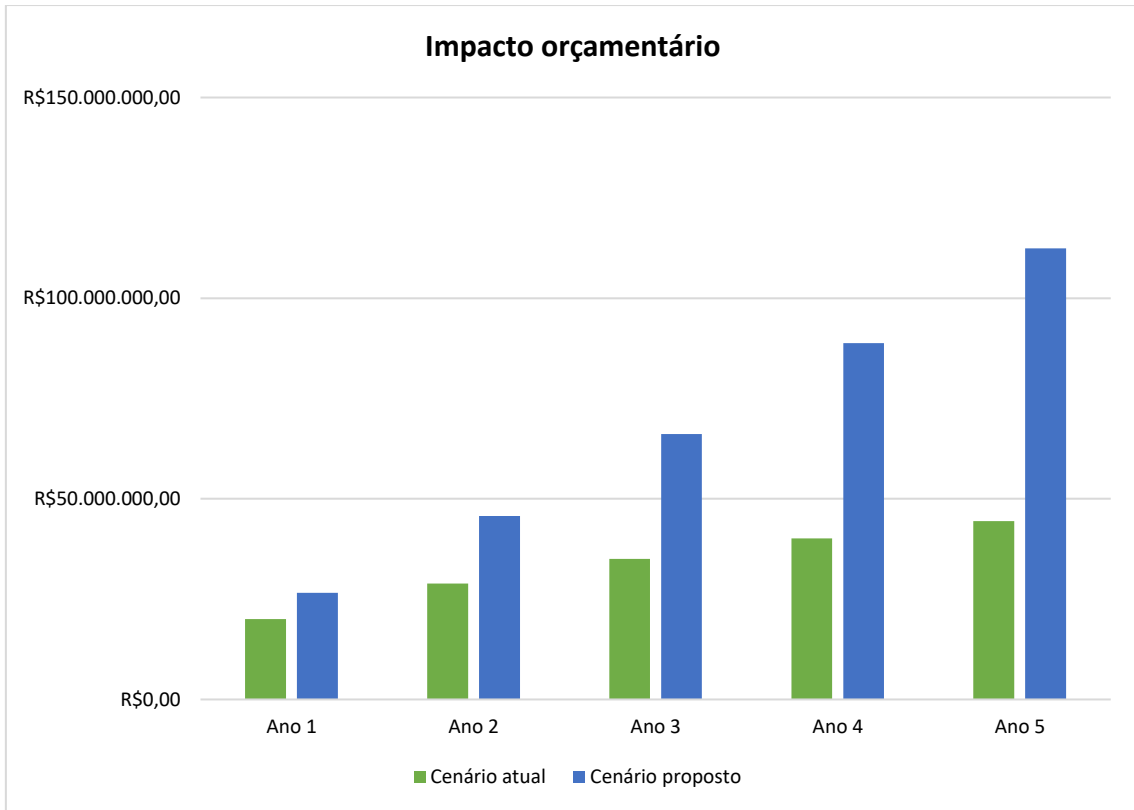


Figura 2. Comparação entre cenário atual e cenário alternativo 1. Fonte: elaboração própria.

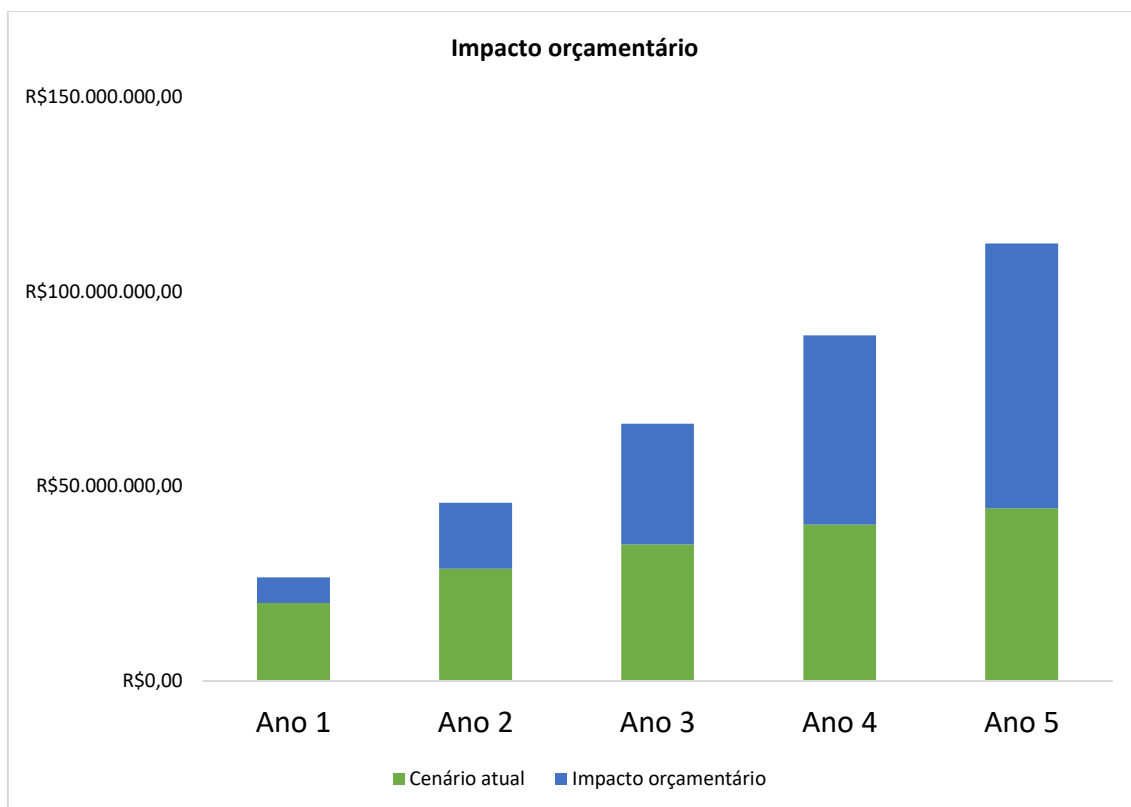


Figura 3. Comparação entre cenário atual e impacto orçamentário. Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística variáveis taxa de correção de correção tripartite foi a variável mais influente no valor acumulado em cinco anos. Além disso, todas as variações demonstraram a permanência do acumulado em incremento de custo ao sistema, conforme demonstrado na

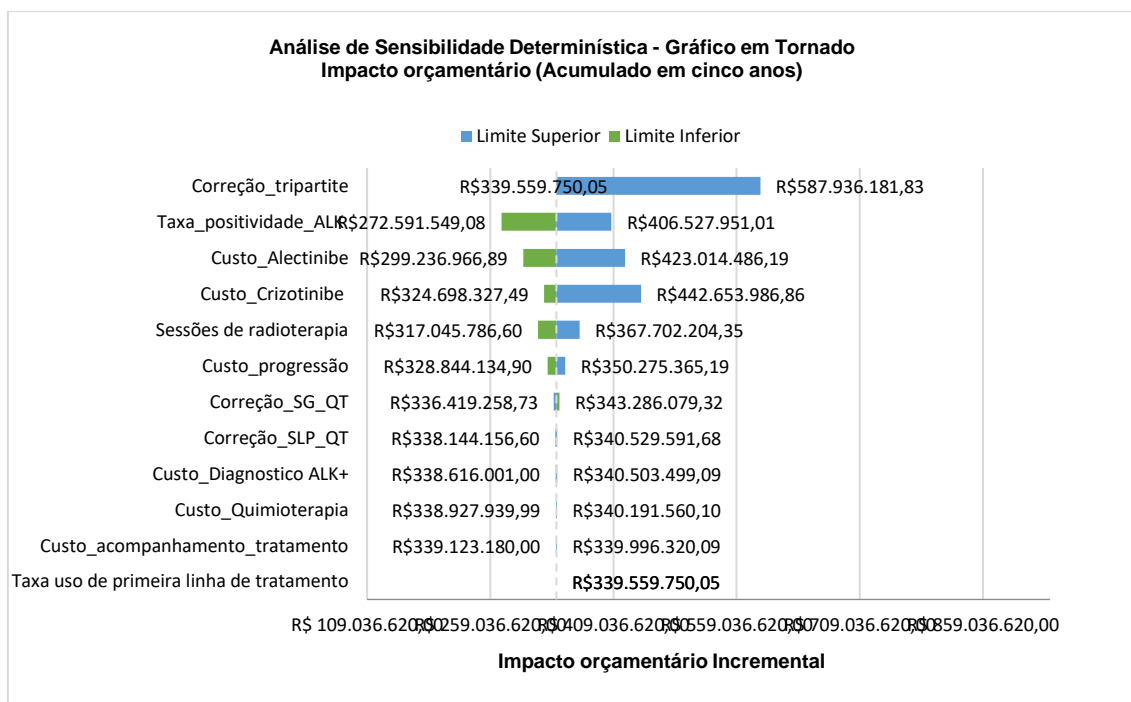


Figura 4. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos. Fonte: elaboração própria.

Finalmente, considerando o cenário alternativo 2 de *market share* agressivo, com difusão de 90% do uso de alectinibe em cinco anos, a incorporação do alectinibe no SUS continua gerando um incremento de custo de R\$ 18,42 milhões no primeiro ano e chegando a R\$ 133,18 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 382 milhões em cinco anos da análise (**Tabela 2**) (11).

Tabela 2. Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo do alectinibe para pacientes não tratados previamente.

	Custos (R\$)					Acumulado (5 anos)
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Cenário atual	R\$29.184.549,25	R\$37.947.860,18	R\$44.112.639,85	R\$49.250.790,82	R\$53.593.061,84	R\$214.088.901,94
Cenário alternativo 2	R\$47.614.360,63	R\$85.525.251,68	R\$120.984.380,52	R\$155.617.793,15	R\$186.778.633,85	R\$596.520.419,82
Impacto orçamentário	R\$18.429.811,38	R\$47.577.391,50	R\$76.871.740,67	R\$106.367.002,32	R\$133.185.572,01	R\$382.431.517,87

Fonte: elaboração própria.

Já quando alectinibe foi avaliado para a **população que falhou com crizotinibe** observa-se que a incorporação gera um incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo, iniciando com um incremento de custo de R\$2.258.105,61 no primeiro ano, até aproximadamente R\$ 17 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 49.324.896,06 em cinco anos (**Tabela 3 e Figura 4**).

Tabela 3. Resultado do Impacto orçamentário para o caso base com alectinibe para pacientes que falharam com crizotinibe.

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Cenário atual	R\$5.378.502,58	R\$10.333.733,61	R\$14.015.689,64	R\$16.790.024,17	R\$18.920.224,88	R\$65.438.174,87
Cenário alternativo 2	R\$7.636.608,19	R\$16.010.615,71	R\$23.800.993,19	R\$31.142.932,15	R\$36.171.921,69	R\$114.763.070,94
Impacto orçamentário	R\$2.258.105,61	R\$5.676.882,11	R\$9.785.303,55	R\$14.352.907,98	R\$17.251.696,82	R\$49.324.896,06

Fonte: elaboração própria.

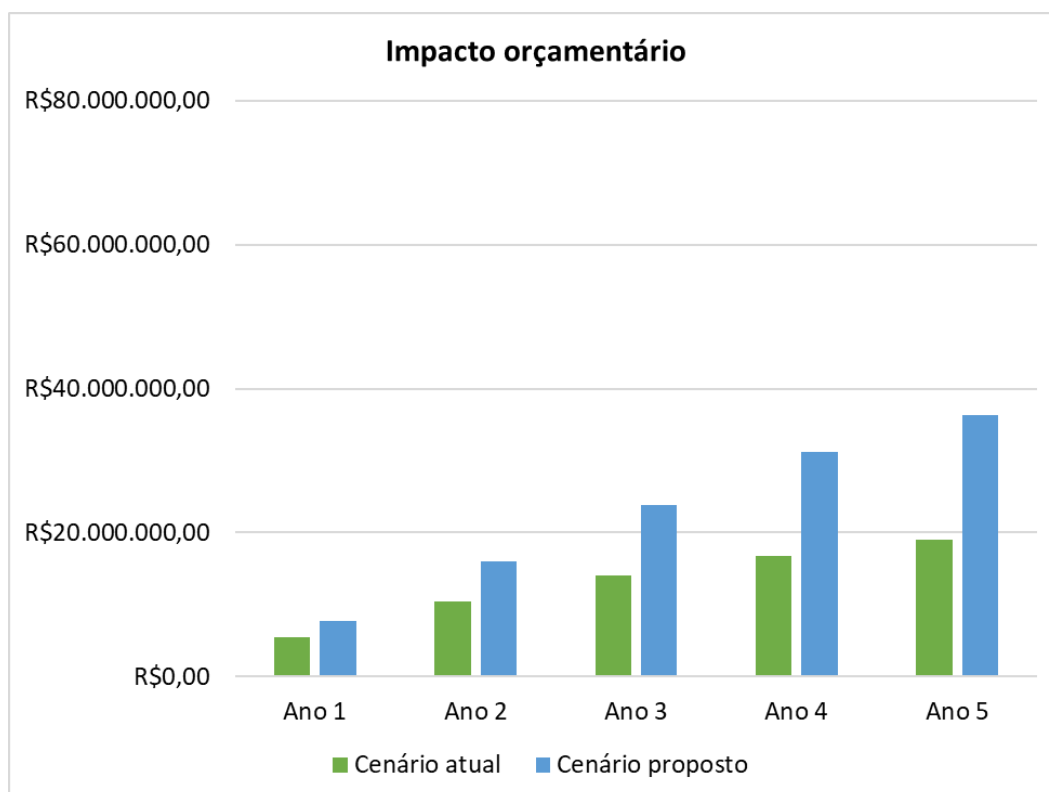


Figura 4. Comparação entre cenário atual e cenário proposto. Fonte: elaboração própria.

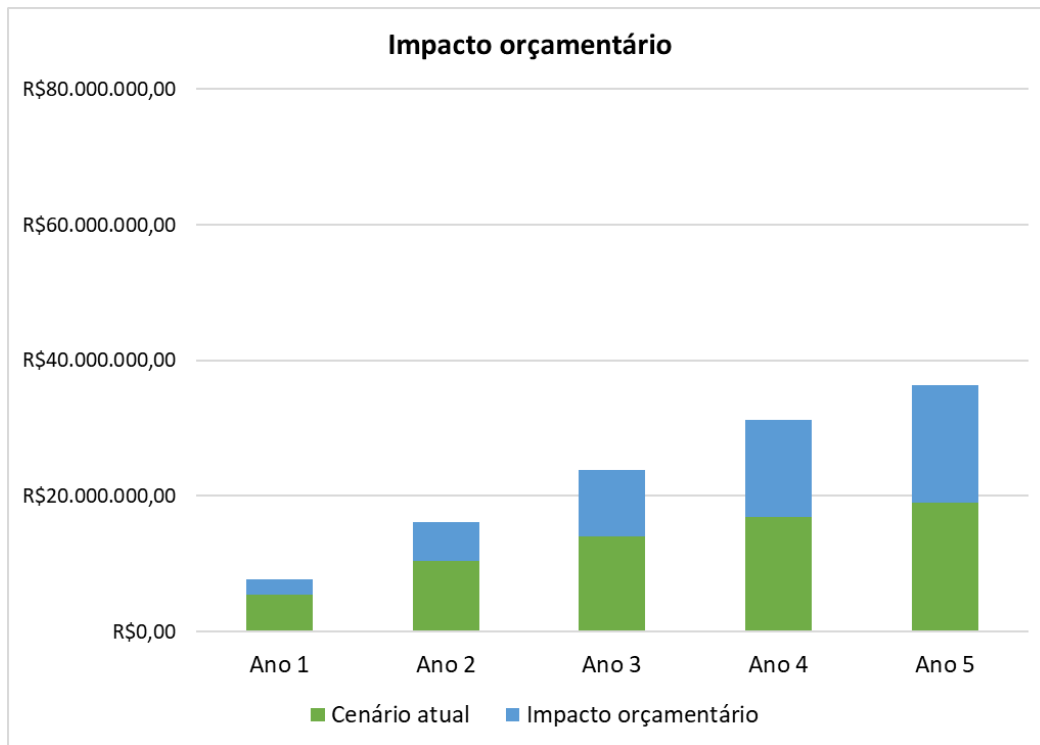


Figura 5. Comparação entre cenário atual e impacto orçamentário. Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística o custo com alectinibe e com progressão foram as variáveis mais influentes no valor acumulado em cinco anos. Além disso, todas as variações demonstraram a permanência do acumulado em incremento de custo ao sistema, conforme demonstrado na

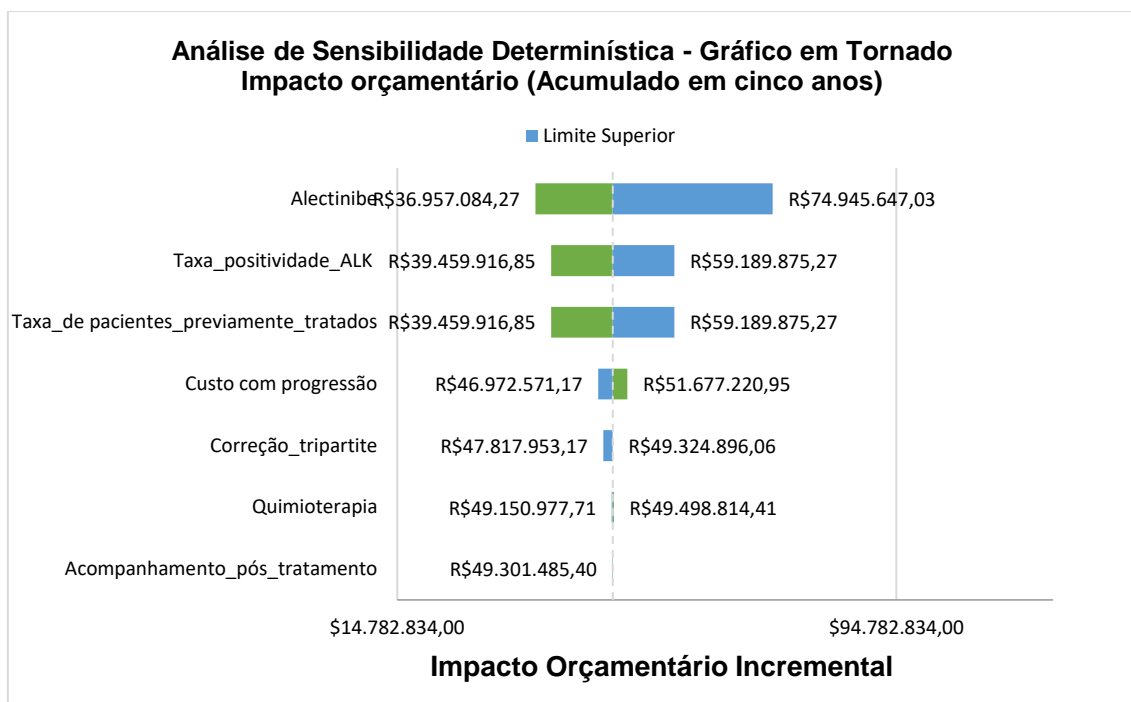


Figura 6. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos.
Fonte: elaboração própria.

Finalmente, considerando o cenário alternativo de *market share* agressivo, com difusão de 90% do uso de alectinibe em cinco anos, a incorporação do alectinibe no SUS continua gerando um incremento de custo de R\$ 11,29 milhões no primeiro ano e chegando a R\$ 37 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ aproximadamente R\$ 125 milhões em cinco anos da análise (**Erro! Fonte de referência não encontrada.** 6).

Tabela 6. Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo com alectinibe em segunda linha.

	Custos (R\$)					Acumulado (5 anos)
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Cenário atual	R\$5.378.502,58	R\$10.333.733,61	R\$14.015.689,64	R\$16.790.024,17	R\$18.920.224,88	R\$65.438.174,87
Cenário alternativo X	R\$16.669.030,62	R\$29.455.822,99	R\$39.668.416,16	R\$48.457.632,63	R\$56.064.659,35	R\$190.315.561,75
Impacto orçamentário incremental	R\$11.290.528,04	R\$19.122.089,38	R\$25.652.726,52	R\$31.667.608,46	R\$37.144.434,47	R\$124.877.386,87

Fonte: elaboração própria.

Adicionalmente, é apresentado um cenário contemplando apenas os custos com a medicação para a população não tratada previamente (Tabela 5) e população que falhou com crizotinibe (Tabela 6), a fim de auxiliar no processo de compra, caso a incorporação seja realizada.

Considerando o tempo (mediana de SLP) de tratamento reportado nos estudos ALEX e PROFILE 1029 para QT de 7 meses, crizotinibe 11 meses e 35 meses para alectinibe, pode-se observar que a incorporação do alectinibe como primeira linha no SUS geraria um incremento de custo, iniciando com um incremento de custo de R\$ 3,37 milhões no primeiro ano, chegando a um incremento de custo de aproximadamente R\$ 61 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 150 milhões em cinco anos, considerando um *marketing share* variando de 10% a 50%)(Tabela 5).

Já com a incorporação do alectinibe, como segunda linha, considerando o tempo (mediana de SLP) de tratamento reportado no estudo ALUR, pode observar um incremento de custo, iniciando com um incremento de custo de R\$ 1,5 milhões no primeiro ano, chegando a um incremento de custo de aproximadamente R\$ 8,3 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 24 milhões em cinco anos, considerando um *marketing share* variando de 10% a 50%) (Tabela 7).

Tabela 7. Resultado do Impacto orçamentário para o cenário apenas com custo de medicações com alectinibe em primeira linha.

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Cenário atual	R\$ 25.570.001	R\$ 26.198.036	R\$ 26.915.790	R\$ 27.543.825	R\$ 28.171.860	R\$ 134.399.511
Cenário proposto	R\$ 28.940.728	R\$ 39.032.797	R\$ 55.140.583	R\$ 71.921.080	R\$ 89.440.863	R\$ 284.476.050
Impacto orçamentário incremental	R\$ 3.370.727	R\$ 12.834.761	R\$ 28.224.793	R\$ 44.377.254	R\$ 61.269.003	R\$ 150.076.538

Tabela 8. Resultado do Impacto orçamentário para o cenário apenas com custo de medicações com alectinibe em segunda linha.

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Cenário atual	R\$ 630.784	R\$ 645.568	R\$ 665.280	R\$ 680.064	R\$ 694.848	R\$ 3.316.544
Cenário proposto	R\$ 2.142.886	R\$ 3.740.653	R\$ 5.449.667	R\$ 7.201.006	R\$ 9.023.225	R\$ 27.557.437
Impacto orçamentário incremental	R\$ 1.512.102	R\$ 3.095.085	R\$ 4.784.387	R\$ 6.520.942	R\$ 8.328.377	R\$ 24.240.893

6. CONCLUSÕES

A análise de impacto orçamentário da incorporação do alectinibe para pacientes com CPCNP avançado ou metastático ALK+ que não foram tratados previamente, no SUS demonstrou um incremento de custo, variando de R\$ 46,55 milhões no primeiro ano a aproximadamente R\$ 67 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 171 milhões em cinco anos. Ademais, ao considerar uma difusão do uso do alectinibe para 90% dos pacientes elegíveis, em cinco anos, um total acumulado de R\$ 382 milhões foi observado.

Como toda a análise baseada em modelos, há limitações esperadas.

Primeiramente, as limitações apontadas na análise de custo-efetividade também estiveram presentes na análise de impacto orçamentário, sendo as principais limitações:

- Devido à escassez de informação e aos valores de utilidade reportados nos estudos serem maiores do que a utilidade da população brasileira, optou-se por utilizar os dados do estudo conduzido por Nafees, que tem como objetivo obter valores de utilidade com base na sociedade do Reino Unido para diferentes estágios do CPCNP e diferentes toxicidades de grau III-IV. Este estudo utilizou de questionário de qualidade de vida com utilidade definida pelo método Standard Gamble, utilizando pacientes em segunda linha;
- Devido à falta de estudos avaliando comparações diretas entre alectinibe vs. quimioterapia (estudos *head to head*) para tratamento da primeira linha, os dados dos desfechos foram extraídos de análises indiretas através da metanálise em rede elaborada para compor as evidências científicas deste relatório;

- A taxa de difusão para cenário atual e proposto foram baseados em suposições.

Já, quando a análise de impacto orçamentário da incorporação do alectinibe para pacientes com CPCNP avançado ou metastático ALK+, para uso em pacientes que falharam com crizotinibe, no SUS demonstrou um incremento de custo, variando de R\$ 2,25 milhões no primeiro ano a aproximadamente R\$ 17 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 49 milhões em cinco anos. Ademais, ao considerar uma difusão do uso do alectinibe para 90% dos pacientes elegíveis, em cinco anos, um total acumulado de R\$ 125 milhões em cinco anos da análise foi observado.

7. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em SD de G e I de T e I em S. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde, Secr Ciência, Tecnol e Insumos Estratégicos Dep Ciência e Tecnol 1 ed, 1 Reimpr – Brasília Ministério da Saúde. 2012;
2. Araujo LH, Baldotto C, De Castro G, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Câncer de pulmão no Brasil. J Bras Pneumol. 2018;44(1):55–64.
3. Brasil. Ministerio 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;
4. Luo X, Zhou Z, Zeng X, Peng L, Liu Q. Cost-effectiveness of ensartinib, crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib and lorlatinib in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer in China. Front Public Heal. 2022;10.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. 2018. p. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_.
6. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. Med Decis Mak an Int J Soc Med Decis Mak. 2012;32(5):733–43.

7. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration methods used in cancer simulation models and suggested reporting guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(7):533–45.

