

Brasília, DF | março de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 993

Inibidores da tirosina quinase para câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 1ª linha de tratamento

2025 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-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

Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde – NATS CDTs / Fiocruz

Carmen Phang Romero Casas

Catia Cristina Martins de Oliveira

Quenia Cristina Dias Moraes

Raquel Santos de Souza

Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque

Rodolfo de Almeida Lima Castro

Cristiano Guedes Duque (Consultor, Instituto Nacional do Câncer / INCA)

Centro de Estudos em Avaliação de Tecnologia em Saúde. IMS / UERJ

Cid Manso de Mello Vianna

Ivan Ricardo Zimmerman

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes

Monitoramento do horizonte tecnológico

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

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

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

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

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (ISC/UFBA)

Fábio de Souza Chagas

Igor Myron Ribeiro Nascimento.

Mônica de Oliveira Nunes de Torrenté

Revisão

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

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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 população¹.

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 DGITIS 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. Gráfico de sobrevida livre de progressão do Crizotinibe em primeira linha de tratamento.	34
Figura 2. Gráfico de sobrevida global do Crizotinibe em primeira linha de tratamento.	34
Figura 3. Gráfico de sobrevida livre de progressão do Quimioterapia em segunda linha de tratamento. ..	36
Figura 4. Gráfico de sobrevida livre de progressão do Alectinibe em segunda linha de tratamento.	36
Figura 5. Gráfico de sobrevida global da Quimioterapia em segunda linha de tratamento.	37
Figura 6. Gráfico de sobrevida global do Alectinibe em segunda linha de tratamento.	37
Figura 7. Estados de transição do modelo econômico.	40
Figura 8. Diagrama de Tornado do ICER entre Crizotinibe + Quimioterapia vs. Brigatinibe + Quimioterapia.	45
Figura 9. Diagrama de Tornado do ICER entre Alectinibe + Quimioterapia vs. Alectinibe + Lorlatinibe. ...	46
Figura 10. Gráfico de dispersão entre todas as alternativas terapêuticas.	46
Figura 11. Gráfico de dispersão incremental entre Crizotinibe + Quimioterapia vs Brigatinibe + Quimioterapia.	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do alectinibe.	20
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica do brigatinibe.....	21
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica do lorlatinibe.....	22
Quadro 4. Preço proposto: Alectinibe – 150 mg x 28 comprimidos.....	23
Quadro 5. Preço proposto: Brigatinibe (Evobrig®) - 180 mg x 28 comprimidos.	23
Quadro 6. Preço proposto: Brigatinibe (Evobrig®) – 90 mg x 7 comprimidos + 180 mg x 21 comprimidos.....	23
Quadro 7. Informações sobre os preços do Lorlatinibe (Lorbrena®) aprovados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando-se a lista publicada em maio de 2024.	24
Quadro 8. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos]).	24
Quadro 9. Inibidores da tirosina quinase (ITQ).	25
Quadro 10. Qualidade da evidência por desfechos e intervenções comparadas para primeira linha de tratamento.....	28
Quadro 11. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	30
Quadro 12. Parâmetros relacionados a extrapolação das curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em primeira linha usando Crizotinibe.	33
Quadro 13. Parâmetros relacionados a extrapolação das curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em segunda linha usando Quimioterapia ou Alectinibe.	35
Quadro 14. Medidas de eficácia dos medicamentos para SG e SLP em primeira e segunda linha.	38
Quadro 15. Parâmetros de custos inseridos no modelo.	39
Quadro 16. Demonstrativo das diferentes gerações dos medicamentos.	41
Quadro 17. Alternativas de tratamento comparadas no modelo.....	41
Quadro 18. Estimativa populacional extraído do relatório 856 da CONITEC.	48
Quadro 19. Estimativa populacional seguindo a extrapolação linear do Relatório Nº 856 da CONITEC.	48
Quadro 20. Custos extraídos do modelo para cada tratamento não dominado no horizonte de 5 anos.....	49
Quadro 21. <i>Market share</i> proposto para o caso base.	49
Quadro 22. <i>Market share</i> proposto para o cenário alternativo.....	50
Quadro 23. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Brigatinibe em primeira linha.....	50
Quadro 24. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Brigatinibe em primeira linha com o <i>market share</i> alternativo.	50
Quadro 25. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha.	51
Quadro 26. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha com o <i>market share</i> alternativo.	51
Quadro 27. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Lorlatinibe em primeira linha.....	51
Quadro 28. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Lorlatinibe em primeira linha com o <i>market share</i> alternativo.	52
Quadro 29. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha e do Lorlatinibe em segunda linha.....	52
Quadro 30. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha e do Lorlatinibe em segunda linha com o <i>market share</i> alternativo.	53
Quadro 31. Medicamentos potenciais para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPCNP) localmente avançado ou metastático ALK positivo não tratados anteriormente.....	55
Quadro 32. Recomendações de agências internacionais de ATS.	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Compêndio econômico.	15
Tabela 2. Características dos estudos incluídos para primeira linha de tratamento.	26
Tabela 3. Estimativas de utilidade média nos estados de saúde relacionados ao CPNPC.....	32
Tabela 4. Análise de cenário para utilidades.....	32
Tabela 5. Razão de custo-efetividade incremental das intervenções para o tratamento de câncer de pulmão CPNPC com inibidores de ALK em primeira linha.	42
Tabela 6. Resultados de custo e efetividade de todas as estratégias avaliadas.	43
Tabela 7. Razão de custo-efetividade incremental das intervenções para o tratamento de câncer de pulmão CPNPC com inibidores de ALK em primeira e segunda linha.	43
Tabela 8. Resultados do cenário alternativo do modelo com o novo preço do Crizotinibe (BPS).	44
Tabela 9. Resultados do cenário alternativo do modelo com os novos dados de utilidade Nafees, 2008. .44	44
Tabela 10. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 84/2024 Inibidores da tirosina quinase para CPNPC com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 1ª linha de tratamento	65
Tabela 11 - Racional de custo de tratamento mensal: Ofício Nº 8/2024/CGATS/DGITS/ SECTICS/MS.	80
Tabela 12 - Preço proposto: Brigatinibe (Evobrig®).	81
Tabela 13 - Racional de custo de tratamento mensal: Novo preço proposto.	81
Tabela 14 - Preço proposto para incorporação de alectinibe.	82
Tabela 15 - Proposta de preço para incorporação do lorlatinibe 100mg no SUS, sem impostos.	84
Tabela 16 - Proposta de preço para incorporação do lorlatinibe 100mg no SUS, com impostos.....	84
Tabela 17 - Custo-utilidade das estratégias de tratamento comparadas.....	86
Tabela 18 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Brigatinibe em primeira linha, com market share de 10% a 50%.....	89
Tabela 19 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Brigatinibe em primeira linha, com market share de 20% a 90%.....	90
Tabela 20 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe + Lorlatinibe, com market share de 10% a 50%.....	90
Tabela 21 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe + Lorlatinibe, com market share de 20% a 90%.....	90
Tabela 22 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha, com market share de 10% a 50%.....	91
Tabela 23 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha, com market share de 20% a 90%.....	91
Tabela 24 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Lorlatinibe em primeira linha, com market share de 10% a 50%.....	91
Tabela 25 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Lorlatinibe em primeira linha, com market share de 20% a 90%.....	92

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO.....	11
2	CONFLITO DE INTERESSE.....	11
3	RESUMO EXECUTIVO	12
4	INTRODUÇÃO	17
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	17
4.2	DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS	17
4.3	TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS COM TRANSLOCAÇÃO EM ALK	18
5	FICHAS TECNICAS DAS TECNOLOGIAS	20
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	20
5.2	PREÇOS DAS TECNOLOGIAS.....	22
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
6.1	EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA.....	26
6.2	EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA	27
6.3	QUALIDADE GERAL DAS EVIDÊNCIAS	28
6.4	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	29
7	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	30
7.1	MÉTODOS	31
7.2	RESULTADOS	42
7.3	CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	47
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	48
8.1	MÉTODOS	48
8.2	RESULTADOS	50
8.3	CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES SOBRE ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	53
9	ACEITABILIDADE	53
10	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	53
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE	54
12	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	55
13	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	59
14	CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
15	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	64
16	CONSULTA PÚBLICA.....	64
17	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	92
18.	DECISÃO FINAL.....	93
19.	REFERÊNCIAS	94
	APÊNDICE 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS PARA PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO	99

APÊNDICE 2 – SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS: ANÁLISES DE CUSTO-EFETIVIDADE E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	92
APÊNDICE 3 – EVIDÊNCIAS CLÍNICAS PÓS CONSULTA PÚBLICA Nº 84/2024	41

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação para incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), dos medicamentos inibidores da tirosina quinase para câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK, em estágio localmente avançado ou metastático, como tratamento paliativo de primeira linha e segunda linha, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz e pelo Centro de Estudos em Avaliação de Tecnologia em Saúde (CEATS) do Instituto de Medicina Social (IMS) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário das tecnologias para a indicação proposta, na perspectiva do SUS.

2 CONFLITO DE INTERESSE

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

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Inibidores da tirosina quinase (alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe).

Indicação: Indivíduos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com translocação em ALK (ALK+), com a doença em estágio localmente avançado ou metastático, sem tratamento prévio.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS).

Introdução: O tratamento para o CPNPC deve ser baseado em características fisiológicas e capacidade funcional, tipo histológico, toxicidade clínica, preferências do paciente e protocolos terapêuticos. Antes de iniciar qualquer tratamento a existência de mutações genéticas, como a dos genes KRAS, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET ou NTRK, deverão ser confirmadas. O sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza o teste para diagnóstico de pacientes com CPNPC com translocação em ALK, que consiste em um procedimento que utiliza a técnica de imunohistoquímica de neoplasias malignas por marcador. Terapias alvo, como inibidores de tirosina quinase (ITQ), têm demonstrado eficácia no tratamento de pacientes com CPNPC que apresentam mutações genéticas.

Pergunta: Inibidores da tirosina quinase (alectinibe, brigatinibe, lorlatinibe) como terapia paliativa de primeira linha são eficazes, seguros, custo-efetivos e economicamente viáveis para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com translocação em ALK (ALK+), sem tratamento prévio para a doença em estágio localmente avançado ou metastático?

Evidências clínicas: Os ITQ para tratamento em primeira linha, considerando estritamente os resultados com significância estatística, parecem evidenciar para o desfecho de sobrevida global (SG), uma resposta favorável dos inibidores de ALK 2ª e 3ª gerações comparados com o crizotinibe, entretanto, não foram alcançadas a SG mediana, pois os dados estão imaturos e devem ser atualizados futuramente. Os resultados de sobrevida livre de progressão (SLP) são acentuadamente favoráveis aos ALK 2ª e 3ª gerações comparados com o crizotinibe ou com quimioterapia, mas a mediana da SLP não foi alcançada em vários estudos, por esse motivo recomenda-se a mesma cautela. Com relação à SLP de metástases cerebrais, alectinibe e brigatinibe comparados a crizotinibe mostram maior eficácia no aumento da sobrevida. Quanto à taxa de resposta global (TRG), de modo geral, os ALK-ITQ comparados tiveram melhor desempenho do que o crizotinibe, destacando o alectinibe e o lorlatinibe como os mais eficazes. Para a qualidade de vida avaliada por um único estudo, nenhum dos resultados foram estatisticamente significativos. Com relação aos eventos adversos (EA), um estudo apresentou risco aumentado de EA graves nos pacientes submetidos ao tratamento com crizotinibe comparados com alectinibe. Para o mesmo desfecho, os inibidores de ALK de 2ª e 3ª gerações comparados não apresentam diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de eventos adversos graves quando comparados entre si ou em relação ao crizotinibe, da mesma forma que na comparação crizotinibe vs quimioterapia. Quanto aos EA moderados, o alectinibe apresentou perfil de segurança mais favorável comparado ao crizotinibe, a diferença dos outros inibidores de ALK mostrando menores chances de ocorrerem EA de grau ≥ 3 .

Avaliação econômica: A avaliação foi realizada na perspectiva do SUS, com horizonte temporal *life-time* (30 anos), com taxa de desconto de 5% ao ano utilizando como desfecho principal de análise os anos de vida ajustados por qualidade (QALY), além de considerar na simulação a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão dos pacientes em tratamento com os diversos comparadores. Para o modelo da primeira linha de tratamento foram considerados como comparadores o crizotinibe, alectinibe, brigatinibe e o lorlatinibe. No modelo que incluiu ambas as linhas terapêuticas, foi considerada a quimioterapia como comparador utilizado no SUS, além dos comparadores da primeira linha. Como pressuposto desse modelo, temos que o medicamento elegível a segunda linha de tratamento deve ser necessariamente de uma geração mais recente que o utilizado na primeira linha de tratamento. Como resultado do modelo temos duas alternativas em primeira linha não dominadas: a estratégia Brigatinibe + Quimioterapia foi a alternativa que apresentou menor razão de custo-efetividade incremental (R\$374.992,70/QALY). A outra alternativa foi o Alectinibe + Quimioterapia com ICER de R\$1.294.424,62/QALY. No modelo que considerou a segunda linha de tratamento, a alternativa não dominada foi o Alectinibe + Lorlatinibe com ICER de R\$968.662,21/QALY. O custo dos medicamentos eram as variáveis que mais impactavam as análises.

Análise de impacto orçamentário: Foram utilizadas as estimativas populacionais presentes no relatório Nº 856 da CONITEC com relação a pacientes com CPNPC ALK positivo. Foram utilizados os custos anuais do modelo de custo-efetividade até o horizonte de 5 anos. Esses custos médios por paciente que começa na coorte por ano consideram as mortes, a progressão da doença para primeira e a segunda linha de tratamento. Foi adotado um *market-share* de caso base que variou em 5 anos de 10% a 50%. Um cenário alternativo foi proposto variando de 20% a 90% em 5 anos. Para a incorporação do Brigatinibe em primeira linha o resultado do impacto em 5 anos foi de R\$37.983.747,59. Para o Alectinibe em primeira linha o resultado em 5 anos foi de R\$72.256.658,71. Para o Alectinibe em primeira linha e o Lorlatinibe em segunda linha, o impacto em 5 anos foi de R\$141.025.233,40.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 69/2024 esteve aberta durante o período de 13 a 23 de setembro de 2024 e recebeu três inscrições. No relato, o participante mencionou que foi diagnosticado em 2022 com câncer de pulmão localmente avançado e com mutação ALK. Iniciou o tratamento com o brigatinibe. Após quatro meses de uso, a doença já não apresentava sinais. Recorreu ao brigatinibe por dois anos até que um exame de imagem sinalizou o retorno do câncer, que havia passado para situação metastática. Com isso, há dois meses substituiu o brigatinibe pelo lorlatinibe. O participante mencionou que realiza exercícios físicos sem dificuldades e que a sua rotina de trabalho não sofreu alterações. O último exame de imagem realizado, após o lorlatinibe, já havia demonstrado a diminuição significativa da doença.

Recomendações de agências internacionais de ATS: O alectinibe é recomendado para o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático ALK positivo pelas agências *Therapeutic Goods Administration* (TGA) da Austrália; *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra; *Canadian Agency for Drugs* (CAD) do Canadá e *Haute Autorité de Santé* da França. O brigatinibe tem recomendação favorável condicionada ao acordo comercial pelo NICE e pelo CAD. O Lorlatinibe possui registro provisório na Austrália e não é recomendado como primeira linha de tratamento para CPNPC ALK+ na Inglaterra.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas nove tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes diagnosticados com câncer de pulmão células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático ALK positivo não tratados anteriormente. São eles: lorlatinibe, brigatinibe, ceritinibe, ensartinib, ficonalkib, iruplinalkib, XZP-3621, TGRX-326, foritinib succinate. Com destaque para lorlatinibe, brigatinibe que são inibidores de tirosina quinase ALK e possuem registro sanitário na Anvisa, EMA e FDA; e o ceritinibe que possui registro sanitário na EMA e FDA. As demais tecnologias não possuem registro sanitário. Nas agências de ATS, o lorlatinibe está recomendado na *Canada's Drug Agency*, mas possui recomendação negativa pelo NICE para a indicação de primeira linha. O brigatinibe é recomendado pelo NICE e *Canada's Drug Agency*. O ceritinibe tem recomendação pelo NICE e recomendação negativa pela *Canada's Drug Agency*.

Considerações finais: A qualidade do conjunto de evidências para a 1ª linha de tratamento avaliada pelo GRADE foi considerada alta ou moderada para os principais desfechos de eficácia (SG, SLP). Entretanto, evidência baixa ou muito baixa para os desfechos TRG e SLP de metástases cerebrais, sendo este último de grande relevância clínica. Para os desfechos de segurança (EAs moderados e graves) e qualidade de vida o grau de confiança na evidência foi baixa nos pares comparados, com exceção do alectinibe vs crizotinibe, ou crizotinibe vs quimioterapia, onde foi moderada para EA moderados. Nenhuma das alternativas comparadas apresentou uma razão de custo-efetividade incremental aceitável dentro dos limiares de disposição a pagar do SUS nos preços que foram propostos. O custo mensal dos tratamentos deve ser em torno de R\$7.500 para que a incorporação seja eficiente para o SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 134ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 03 de outubro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS dos inibidores de tirosina quinase de 2ª e 3ª gerações (alectinibe, brigatinibe, lorlatinibe) para o tratamento de pacientes com CPNPC com translocação de ALK, localmente avançado ou metastático, em primeira ou segunda linha de tratamento paliativo. Apesar das evidências apresentadas e do potencial benefício em termos eficácia para sobrevida global e sobrevida livre de progressão do tratamento com inibidores de ALK de 2ª e 3ª gerações a partir da primeira linha de tratamento, e do ganho importante da efetividade incremental. Entretanto, com base nos preços propostos pelas empresas fabricantes das tecnologias com registro na ANVISA, a relação de custo-efetividade não se mostrou eficiente para o SUS.

Consulta pública: Os participantes da consulta pública foram compostos majoritariamente por profissionais de saúde, seguidos por familiares, cuidadores ou responsáveis, e pacientes; 60,4% relataram ter experiência com essa classe de medicamentos. Entre os resultados positivos e as facilidades associadas ao uso desses medicamentos, foram mencionados a efetividade, a tolerância, a comodidade do tratamento e o aumento da qualidade de vida. Quanto aos resultados negativos e dificuldades, foram relatados os efeitos adversos relacionados à quimioterapia, bem como o custo e a dificuldade de acesso à tecnologia. Foram recebidas contribuições das empresas fabricantes das tecnologias avaliadas; organização da sociedade civil; associação médica; profissional de saúde em nome da SES/MG sobre as evidências

técnico-científicas, a maioria reforçando os achados dos estudos apresentados, evidência já incluída no relatório. Entretanto, parte dos resultados de uma revisão sistemática com metanálise em rede enviada por uma empresa fabricante que incluiu dois estudos de extensão recentemente publicados, Solomon *et al.* (2024) e Zhou *et al.* (2024), foi integrada ao corpo das evidências do relatório após avaliação dos pareceristas. Da mesma forma, as novas propostas de preço de incorporação enviadas pelos fabricantes das tecnologias avaliadas foram incorporadas na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário (ver abaixo e no compêndio econômico). As novas relações de custo-efetividade incrementais para as estratégias não dominadas foram de: brigatinibe + quimioterapia: R\$117.073,70/AVAQ; alectinibe + quimioterapia: R\$446.063,77/AVAQ; alectinibe + lorlatinibe: R\$1.383.742,31/AVAQ. Todas as outras alternativas foram dominadas ou sofreram dominância estendida.

Novas propostas de preços: Foram recebidas durante a consulta pública três propostas de preços das empresas fabricantes das tecnologias. Para o alectinibe, o custo mensal de tratamento final foi de R\$ 11.667,90, o que representa uma redução de 53,13% em relação ao preço Cmed (PMVG 18%); para brigatinibe, um custo mensal de tratamento de manutenção de R\$7.285,71, o que representa uma redução de 72,21% em relação ao preço Cmed (PMVG 18%) e para o lorlatinibe um custo mensal de tratamento de R\$ 19.639,20, o que representa uma redução de 28,74% em relação ao preço Cmed (PMVG 18%). Vale ressaltar que os medicamentos alectinibe e brigatinibe estão contemplados no convênio 162/94 e por isso podem ter isenção de ICMS, o que não ocorre com o lorlatinibe.

Recomendação final da Conitec: Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, os membros do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde - Conitec, na 138ª Reunião Ordinária, realizada no dia 12 de março de 2025, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do brigatinibe e a não incorporação do lorlatinibe e do alectinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como primeira linha de tratamento. Para essa recomendação, o Comitê considerou que o brigatinibe se apresentou como a alternativa mais eficiente, mostrando ser custo-efetiva dentro dos valores de referência considerados para doenças graves; à diferença do lorlatinibe e alectinibe que apesar das reduções de preços unitários apresentados pelos respectivos fabricantes, ultrapassaram o limiar recomendado de custo-efetividade. O Comitê considerou que, uma vez dominado, o tratamento com crizotinibe, já incorporado ao SUS em primeira linha, deve ser alvo de estudo com vistas à avaliação da exclusão. Portanto, determinou-se que seja realizado estudo de exclusão do tratamento com crizotinibe para posterior avaliação pelo Comitê de Medicamentos. Foi assinado o registro de deliberação nº 990/2025.

Decisão: incorporar o brigatinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como primeira linha de tratamento, e de não incorporar o lorlatinibe e o alectinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como primeira linha de tratamento, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	Preço PMVG 18% para as seguintes apresentações (referência 20/03/2025): Crizotinibe: 200mg (60 cápsulas): R\$ 26.558,88 Alectinibe: 150mg (240 cápsulas): R\$ 24.894,96 Brigatinibe: 90mgx180mg (7x21 comprimidos): R\$22.870,68 Brigatinibe: 180mg (28 comprimidos): R\$26.137,92 Lorlatinibe: 100mg: (30 comprimidos): R\$ 27.563,37
Preço final para incorporação	Alectinibe: 150mg (240 cápsulas): R\$ 11.667,92 Brigatinibe: 90mgx180mg (7x21 comprimidos): R\$6.435,71 Brigatinibe: 180mg (28 comprimidos): R\$7.285,71 Lorlatinibe: 100mg: (30 comprimidos): R\$ 19.639,2
Diferença em relação ao preço CMED 18% (valor (porcentagem%))	Alectinibe: 150mg (240 cápsulas): R\$ 13.227,14 (53,13%) Brigatinibe: 90mgx180mg (7x21 comprimidos): R\$16.434,97 (71,86%) Brigatinibe: 180mg (28 comprimidos): R\$18.852,21 (72,21%) Lorlatinibe: 100mg: (30 comprimidos): R\$ 7.924,17 (28,74%)
Custo anual de tratamento por paciente ^a	Alectinibe: R\$151.682,9 Brigatinibe: R\$86.678,52 Lorlatinibe: R\$192.585,6
RCEI final	Brigatinibe + Quimioterapia: R\$117.073,70 Alectinibe + Quimioterapia: R\$446.063,77 Alectinibe + Lorlatinibe: R\$1.383.742,31 Todas as outras alternativas foram dominadas ou sofreram dominância estendida.
População estimada	2025 – 300; 2026 – 607; 2027 – 821; 2028 – 1.242; 2029 – 1.571 (Quadro 11)
Impacto incremental orçamentário	Cenário proposto 1: Brigatinibe + Quimioterapia, com um <i>market share</i> crescente de 10% ao ano, indo de 10% a 50%. 2025: R\$ 246.239,14; 2026: R\$ 769.779,10; 2027: R\$ 1.533.680,49; 2028: R\$ 3.621.062,78; 2029: R\$ – 5.942.893,85 (Tabela 5) Cenário proposto 2: Brigatinibe + Quimioterapia com <i>market share</i> de 20% a 90% em 5 anos 2025: R\$ 492.478,28; 2026: R\$ 1.539.540,19; 2027: R\$ 3.067.360,99; 2028: R\$ 7.110.387,63; 2029: R\$ 11.473.542,1 (Tabela 6)

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer do pulmão (CP) é a principal causa de mortalidade entre as doenças neoplásicas no mundo, sendo responsável por cerca de 2 milhões de diagnósticos e 1,8 milhões de mortes (1). Segundo a *Global Cancer Observatory* (Globocan), cujas análises são conduzidas pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), o crescente número de casos novos é resultado, em grande parte, das transições demográfica e epidemiológica ocorridas globalmente (2).

No Brasil segundo publicação do Instituto Nacional do Câncer (INCA) o número estimado de casos novos incluindo traqueia, brônquios e pulmão, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 32.560 casos, correspondendo a um risco estimado de 15,06 casos por 100 mil habitantes, sendo 18.020 casos entre os homens e 14.540 casos entre as mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 17,06 casos novos a cada 100 mil homens e de 13,15 a cada 100 mil mulheres (3).

Nas últimas décadas tem se observado no cenário mundial um declínio na tendência de incidência de CP em homens, ao contrário do que vem acontecendo com a incidência em mulheres, reflexo provavelmente dos padrões de iniciação e cessação do tabagismo (4,5). Embora o tabagismo seja o principal fator de risco para câncer de pulmão, apenas cerca de 15% dos fumantes eventualmente desenvolvem câncer de pulmão. Um componente genético da etiologia do câncer de pulmão é reconhecido com base em estudos familiares, e as análises consideraram o tabagismo ou se concentraram em nunca fumantes. O risco familiar relativo de câncer de pulmão é consistentemente estimado em cerca de 2 vezes em vários grandes registros de câncer, e a herdabilidade do câncer de pulmão foi estimada em 18%. Ter um parente de primeiro grau com câncer de pulmão aumenta o risco de câncer de pulmão em 1,25–1,5 vezes em nunca fumantes (6).

4.2 Diagnóstico do câncer de pulmão não pequenas células

Os casos de CP são classificados em dois grupos principais, de acordo com o tipo histopatológico, sendo eles o câncer de pulmão pequenas células (CPPC) e o câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC). O primeiro grupo corresponde a doença de evolução clínica mais agressiva, enquanto o segundo grupo agrega outros tipos histopatológicos, como carcinoma epidermóide, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células e carcinoma indiferenciado (7, 8). Ainda dentro do grupo do CPNPC há uma diferenciação em subtipos escamoso e não escamoso, além da presença de mutações, como mutações no gene do receptor do EGFR ou rearranjo genômico do gene ALK (8).

Frequentemente, o CPNPC é diagnosticado quando a doença já está em estágio avançado. A tosse, observada em 50% a 75% dos pacientes, é o sintoma respiratório mais comum, seguida por hemoptise, dor no peito e dispneia (9). Os métodos mais comuns de diagnóstico incluem: exames físico e de imagem (como radiografias de tórax, tomografia computadorizada e ressonância magnética), broncoscopia, coleta de uma amostra de tecido (biópsia) para exame histopatológico e testes moleculares para identificar mutações genéticas específicas ou biomarcadores para orientar a melhor opção de tratamento (10).

4.3 Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK

A escolha do tratamento para CPNPC deve ser baseada em características fisiológicas e capacidade funcional, tipo histológico, toxicidade clínica, preferências do paciente e protocolos terapêuticos. Antes de iniciar qualquer tratamento, são confirmados por exames a existência de mutações genéticas, como os genes KRAS, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET ou NTRK (8).

O Colégio Americano de Patologia indica a pesquisa de translocação em ALK para todos os pacientes com carcinoma na biópsia. A proteína ALK está relacionada com as vias de sinalização de crescimento celular e sua alteração promove um aumento de sua atividade (11,12). Entre os pacientes com CPNPC com translocação em ALK, mais de 90% nunca fumou ou são tabagistas leves (≤ 10 maços-ano). O sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza o teste para diagnóstico de pacientes com CPNPC com translocação em ALK, que consiste em um procedimento que utiliza a técnica de imunohistoquímica de neoplasias malignas por marcador (13).

Aproximadamente, 10% dos pacientes com CPNPC apresentam metástases cerebrais no momento do diagnóstico, e até 40% dos pacientes desenvolvem este tipo de metástase durante o curso da doença, com alta morbidade. As metástases cerebrais são especialmente comuns no CPNPC com translocação em ALK, com uma incidência cumulativa de mais de 50%, o que é associada a um mau prognóstico, alta carga de sintomas e diminuição da qualidade de vida. A sobrevida de pacientes após o diagnóstico de metástase no sistema nervoso central (SNC) normalmente não ultrapassa seis meses (14).

As atuais Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do câncer de pulmão (8) no Brasil recomendam para o tratamento do CPNPC, a radioterapia como uma estratégia terapêutica que pode ser empregada com finalidade curativa ou paliativa, sendo indicada em todos os estágios da doença, podendo ser associada ou não à quimioterapia e cirurgia. Para a doença em estágios avançados ou recidivada, a diretriz recomenda

radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia; quimioterapia paliativa, ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, podendo ser seguida ou não por radioterapia craniana; radioterapia externa, com associação ou não à radioterapia intersticial, para lesões endobrônquicas sintomáticas e radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática (15). Terapias alvo, como inibidores de tirosina quinase (ITQ), têm demonstrado eficácia no tratamento de pacientes com CPNPC que apresentam mutações genéticas (8).

Dados globais indicam que a frequência de CPNPC com translocação em ALK varia entre 1,6 e 11,6% (16) e, no Brasil, sua prevalência é de 3,2%, sendo que apenas 16% dos pacientes são testados (17). Em casos mais avançados de CPNPC, estima-se que a taxa de sobrevida em cinco anos é extremamente baixa, sendo de 53,6% para doença localizada, 28,9% para doença regional e 5,4% no estágio de metástase a distância (18).

Os medicamentos que possuem registro vigente e disponibilidade de comercialização para tratar pacientes com CPNPC avançado com translocação em ALK, além do crizotinibe são: alectinibe (registrado na Anvisa em 2018), brigatinibe (registrado na Anvisa em 2018) e lorlatinibe (registrado na Anvisa em 2020). O crizotinibe e alectinibe foram avaliados para sua incorporação pela CONITEC, até momento somente o crizotinibe foi aprovado para incorporação no SUS.

Diante dos desafios dos países de baixa e média rendas em utilizar melhor os recursos esforços precisam ser empreendidos para tornar mais efetivo o controle do câncer. Nesse sentido o objetivo deste parecer é analisar as evidências científicas sobre a eficácia e segurança dos inibidores da tirosina quinase, em primeira e segunda linhas de tratamento, para pacientes adultos com CPNPC avançado com translocação em ALK, na perspectiva do SUS. Espera-se que o conjunto de evidências produzidas possam subsidiar recomendações da Conitec quanto as melhores opções terapêuticas a serem adotadas no Brasil.

5 FICHAS TÉCNICAS DAS TECNOLOGIAS

5.1 Características gerais

As informações sobre Alectinibe, Brigatinibe e Lorlatinibe são apresentadas a seguir.

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. Mais informações são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do alectinibe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Cloridrato de alectinibe
Apresentação	Cápsula dura 150 mg em embalagens com 224 cápsulas duras (4 cartuchos que contém 56 cápsulas duras cada um).
Detentor do registro e Fabricante	Produtos Roche Químico e Farmacêutico S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK) localmente avançado ou metastático; Tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático positivo para ALK, que tenham progredido durante o uso de crizotinibe, ou que sejam intolerantes a ele.
Indicação proposta	As apresentadas acima.
Posologia e forma de administração	A dose recomendada é de 600 mg (quatro cápsulas de 150 mg) administradas por via oral duas vezes ao dia (dose diária total de 1200 mg), devem ser ingeridas com alimento, devem ser engolidas inteiras e não devem ser abertas ou dissolvidas.

Fonte: Bula do medicamento alectinibe (19).

Contraindicações e advertências: contraindicado a 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.

O brigatinibe é um inibidor de tirosina quinase que tem como alvos ALK, ROS1 e o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1R), sendo mais ativo contra o ALK. O brigatinibe inibe a autofosforilação de ALK e a fosforilação mediada por ALK da proteína STAT3 de sinalização descendente *downstream* em ensaios *in vitro* e *in vivo*. O brigatinibe inibe a proliferação *in vitro* de linhagens celulares expressando proteínas de fusão EML4-ALK e NPM-ALK e inibição dose-dependente do crescimento de xenoinxerto para CPNPC positivo para EML4-ALK em camundongos. Mais informações são apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica do brigatinibe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Brigatinibe
Apresentação	Comprimidos revestidos contendo 30 mg de brigatinibe – Embalagem com 28 comprimidos; Comprimidos revestidos contendo 90 mg de brigatinibe – Embalagem com 28 comprimidos; Comprimidos revestidos contendo 180 mg de brigatinibe – Embalagem com 28 comprimidos; Embalagem contendo 28 comprimidos revestidos – 7 comprimidos revestidos de 90 mg + 21 comprimidos revestidos de 180 mg.
Detentor do registro e Fabricante	Takeda Pharma LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK). Tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK), previamente tratados com crizotinibe.
Indicação proposta	As apresentadas acima.
Posologia e forma de administração	A dose inicial recomendada é de 90 mg uma vez ao dia, administrada por via oral, para os primeiros 7 dias, e então 180 mg uma vez ao dia.

Fonte: Bula do medicamento brigatinibe (20).

Contraindicações e advertências: contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao brigatinibe ou a qualquer um dos excipientes. Brigatinibe pode causar dano fetal ao ser administrado em gestantes. Não há dados clínicos sobre o uso de brigatinibe em mulheres gestantes. Não se sabe se o brigatinibe é excretado no leite humano. Não há dados disponíveis sobre a utilização de brigatinibe em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentes são: distúrbios pulmonares (doença pulmonar intersticial – DPI, pneumonite); hipertensão; bradicardia; distúrbios visuais; aumento da Creatinofosfoquinase; elevação de enzimas pancreáticas (amilase, lipase) e hepáticas (aspartato aminotransferase – AST, alanina aminotransferase – ALT e bilirrubina); hiperglicemia e fotossensibilidade.

O lorlatinibe é um inibidor de pequenas moléculas inibidoras da tirosina quinase ALK e ROS1, com penetração em sistema nervoso central, adenosina trifosfato (ATP) competitiva, seletivo, que atua em mecanismos de resistência desenvolvidos após tratamento prévio com inibidores de ALK. Mais informações são apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica do lorlatinibe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Lorlatinibe
Apresentação	Comprimidos revestidos com 25 mg de lorlatinibe em frascos contendo 90 comprimidos. Comprimidos revestidos com 100 mg de Lorlatinibe em frascos contendo 30 comprimidos.
Detentor do registro e Fabricante	Pfizer Brasil Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK).
Indicação proposta	A indicada acima.
Posologia e forma de administração	A dose recomendada é de 100 mg por via oral, uma vez ao dia, de forma contínua. Lorlatinibe pode ser administrado com ou sem alimento. Os pacientes devem ser encorajados a tomar a sua dose de lorlatinibe aproximadamente à mesma hora todos os dias. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, não devem ser mastigados, esmagados ou partidos.

Fonte: Bula do medicamento lorlatinibe (21).

Contraindicações e advertências: O uso concomitante de indutores potentes do CYP3A com o lorlatinibe é contraindicado devido à potencialidade de hepatotoxicidade grave (elevações da aspartato aminotransferase – AST e da alanina aminotransferase - ALT). É contraindicado em pacientes com hipersensibilidades ao lorlatinibe ou a qualquer componente da fórmula. É contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois não se sabe se é excretado no leite humano ou se pode causar reações indesejáveis no bebê. O uso de lorlatinibe é associado ao aumento de colesterol sérico e triglicerídeos.

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentes são: hiperlipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia); efeitos no sistema nervoso central (efeitos psicóticos, alterações na função cognitiva, no humor, na fala, e no estado mental); eventos de bloqueio atrioventricular; distúrbios pulmonares (doença pulmonar intersticial – DPI, pneumonite); hipertensão e hiperglicemia.

5.2 Preços das tecnologias

Para as indicações terapêuticas de primeira e segunda linha foram considerados os custos levantados e apresentados no relatório da CONITEC Nº 856 (22) que avaliou o Alectinibe para a mesmas indicações em primeira e segunda linha. Tal opção metodológica foi adotada para respeitar a comparabilidade dos resultados e por concordar com a metodologia utilizada no relatório. Para a composição de custos totais foram considerados os custos relacionados as intervenções (custo da medicação, custos

de acompanhamento e custos com progressão) seguindo as recomendações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão (23).

Para os custos das intervenções que ainda não foram incorporadas ao SUS como Alectinibe, Brigatinibe e Lorlatinibe o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) do Ministério da Saúde, enviou ofícios para as empresas fabricantes informando da realização do estudo e essas responderam com propostas de preços que foram consideradas na análise.

Quadro 4. Preço proposto: Alectinibe – 150 mg x 28 comprimidos.

Medicamento	Apresentação	Preço proposto com impostos ¹	Preço proposto isento de ICMS ²
Alectinibe	Caixa com 224 cápsulas 150MG (28 dias de tratamento)	R\$ 14.088,03	R\$ 12.115,71
	Cápsula 150MG	R\$ 62,89	R\$ 54,09

Quadro 5. Preço proposto: Brigatinibe (Evobrig®) - 180 mg x 28 comprimidos.

Racional de preço	Valor	180 mg x 28 comp.	Preço unitário
Preço base	PF 18%	R\$ 33.309,44	R\$ 1.189,62
Desconto comercial	59,60%	R\$ 19.851,85	R\$ 708,99
Desoneração de ICMS	18%	R\$ 2.422,37	R\$ 86,51
Preço proposto	-	R\$ 11.035,23	R\$ 394,12

Quadro 6. Preço proposto: Brigatinibe (Evobrig®) – 90 mg x 7 comprimidos + 180 mg x 21 comprimidos.

Racional de preço	Valor	90 mg x 7 comp. + 180 mg x 28 comp.	Preço unitário
Preço base	PF 18%	R\$ 29.145,76	R\$ 1.040,92
Desconto comercial	59,60%	R\$ 17.370,37	R\$ 708,99
Desoneração de ICMS	18%	R\$ 2.119,57	R\$ 75,70
Preço proposto	-	R\$ 9.655,82	R\$ 344,85

Quadro 7. Informações sobre os preços do Lorlatinibe (Lorbrena®) aprovados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando-se a lista publicada em maio de 2024.

Fármaco	Apresentação	Preço Fábrica (ICMS 17%)*	PMVG (ICMS 17%)**
PREÇO POR EMBALAGEM			
Lorlatinibe	25mg, 90 comprimidos revestidos	R\$ 25.979,06	R\$ 20.385,77
	100mg, 30 comprimidos revestidos	R\$ 34.638,74	R\$ 27.181,02
PREÇO UNITÁRIO			
Lorlatinibe	25mg por comprimido revestido	R\$ 288,66	R\$ 226,51
	100mg por comprimido revestido	R\$ 1.154,62	R\$ 906,03

* Considerando-se os preços publicados pela CMED em maio de 2024

** Preço Máximo de Venda ao Governo calculado pela aplicação do coeficiente de adequação de preço (CAP) de 21,53% sobre o Preço Fábrica 17% publicado pela CMED em maio de 2024

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para avaliar o uso de inibidores da tirosina quinase para câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK, em estágio localmente avançado ou metastático, como tratamento paliativo de primeira linha, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: *Inibidores da tirosina quinase como terapia paliativa de primeira linha são eficazes, seguros, custo-efetivos e economicamente viáveis para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com translocação em ALK (ALK+), sem tratamento prévio para a doença em estágio localmente avançado ou metastático?*

Para aumentar a transparência e consistência do relatório, apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PICOS no Quadro 8. Mais detalhes são apresentados no **Apêndice 1**.

Quadro 8. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Adultos com câncer de pulmão não pequenas células, localmente avançado ou metastático com translocação em ALK virgens de tratamento.
Intervenção	Inibidores da tirosina quinase (ITQ)
Comparador	Quimioterapia, inibidores da tirosina quinase.
Desfechos	Eficácia: Sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta global. Segurança: Eventos adversos (EA) moderados (grau ≥ 3), EA graves
Desenhos de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com/sem meta-análise, ensaios clínicos controlados randomizados.

Fonte: elaboração própria

Um dos critérios adotados para a definição da intervenção foi a verificação dos inibidores da tirosina quinase (ITQ) com registro vigente na ANVISA ou em via de análise e indicação de tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK). A informação retirada do sítio web da agência em data 06.02.2024 consta no **Apêndices 1**.

Quadro 9. Inibidores da tirosina quinase (ITQ).

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE		
Geração	Medicamento	Posologia
Primeira geração	crizotinibe	250 mg duas vezes ao dia
Segunda geração	alectinibe	300 mg duas vezes ao dia
	brigatinibe	600 mg duas vezes ao dia 180 mg uma vez ao dia
Terceira geração	entrectinibe	200 mg três vezes ao dia
	lorlatinibe	100 mg uma vez ao dia

Fonte: elaboração própria

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois pesquisadores e eventuais discordâncias foram resolvidas em consenso ou com um terceiro pesquisador. Inicialmente, títulos e resumos foram analisados com o auxílio dos softwares EndNote e Rayyan. Em seguida, os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados para a leitura dos textos na íntegra. Foram considerados inelegíveis os estudos que não se enquadrassem em qualquer um dos componentes da pergunta PICOS. Também foram excluídos artigos duplicados ou que relatavam dados duplicados. A busca das evidências disponíveis na literatura resultou em 409 referências, sendo excluídas 158 duplicatas. Foram triadas 252 referências a partir da leitura de títulos e resumos, das quais foram selecionadas 100 para leitura do texto completo.

A triagem contou com etapas adicionais, nas quais foram restritas à primeira linha de tratamento e a avaliação de desfechos relacionados à eficácia e segurança de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com translocação em ALK, virgens de tratamento.

Na etapa de seleção de estudos foram incluídas sete revisões sistemáticas (Cameron et al, 2022 (24); Jiang et al, 2022 (25); Tan et al, 2023 (26); Wu et al, 2021(27); Yu et al, 2022 (28); Zeng et al, 2022 (29) e Zhao et al, 2024(30)). As características dos estudos são apresentadas na **Tabela 2**. O detalhamento do processo de seleção consta no **Apêndice 1**.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos para primeira linha de tratamento.

Estudo	Bases e período de buscas	Nº de ECR e de participantes	ECR incluídos na revisão
Cameron et al, 2022	Registro Especializado do <i>Cochrane Lung Cancer Group</i> , Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados, MEDLINE e Embase.	6 estudos 1.707 participantes	ALESIA (2019); PROFILE 1029 (2018); ALEX (2017) ASCEND-4 (2017); CROWN (2020); PROFILE 1014 (2014)
Jiang et al, 2022	PubMed, EMBASE, Cochrane Library e ClinicalTrials.gov	8 estudos 1.987 participantes	eXalt3 (2021); CROWN (2020); ALESIA (2019) ALEX (2017); J-ALEX (2017); ALTA-1L (2019) PROFILE 1014 (2014); PROFILE 1029 (2018)
Tan et al, 2023	MEDLINE, ClinicalTrials.gov e literatura cinzenta, incluindo referências de artigos publicados	8 estudos 2.065 participantes	eXalt3 (2021); CROWN (2020); ALESIA (2019) ALEX (2017); J-ALEX (2017); ALTA-1L (2019) PROFILE 1014 (2014); PROFILE 1029 (2018)
Wu et al, 2021	PubMed, Embase, Cochrane Reviews, ClinicalTrials.gov	6 estudos 922 participantes	CROWN (2020); J-ALEX (2020); ALTA-1L (2020) ALEX (2019); ALESIA (2019); eXalt3 (2021)
Yu et al, 2022	PubMed, Cochrane, CNKI, Wan Fang. Foi realizada também busca manual em listas de referência e literatura cinzenta.	8 estudos 2.188 participantes	J-ALEX (2017); ALTA-1L (2020); ALEX (2017) ALESIA (2019); PROFILE1014 (2014); PROFILE1029 (2018) eXalt3 (2021); CROWN (2020)
Zeng et al, 2022	PubMed, EMBASE, Scopus, MEDLINE, Web of Science, Cochrane Library, Science Direct e Google Scholar	3 estudos 697 participantes	ALEX (2017); ALESIA (2019); J-ALEX (2017)
Zhao et al, 2024	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Clinical Trials.gov e em literatura cinzenta.	8 estudos 2.108 participantes	ALEX (2017); CROWN (2020); eXalt3 (2021) PROFILE 1014 (2014); PROFILE 1029 (2018); J-ALEX (2017) ALTA-1L (2020); ALESIA (2019)

Fonte: elaboração própria

A descrição detalhada das características dos estudos bem como a avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas e dos estudos primários incluídos nas revisões são apresentadas no **Apêndice 1**.

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Entre os efeitos desejáveis foram priorizados os desfechos de eficácia, dentre eles sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida livre de progressão – metástases cerebrais (SLP-MC), taxa de resposta global (TRG) e Avaliação de Qualidade de Vida (QoL). A descrição detalhada de cada desfecho para cada par comparado na primeira linha de tratamento está disponibilizada no **Apêndice 1**.

Sobrevida global

Para a primeira linha de tratamento, foram consideradas as revisões sistemáticas de melhor qualidade metodológica, Cameron et al, 2022 (24) e Zhao et al, 2024 (30). Os resultados mais robustos e com significância estatística foram relativos à comparação alectinibe *versus* crizotinibe apresentando aumento na SG. Além disso, a revisão de Jiang

et al, 2022 (25) revelou melhor desempenho dos inibidores de ALK de 2ª e 3ª geração sobre o crizotinibe.

Sobrevida livre de progressão

Nos estudos de primeira linha de tratamento foi observado desempenho favorável do brigatinibe comparado ao crizotinibe, de forma estatisticamente significativa, em todas as revisões avaliadas. Contudo, além desta comparação, ao considerar os resultados apresentados pelas revisões de maior qualidade metodológica, foi revelado maior benefício do alectinibe comparado ao crizotinibe com redução no risco de progressão da doença nas revisões de Cameron et al, 2022 (24) e Zhao et al, 2024 (30). Tais revisões também revelaram significativa vantagem do lorlatinibe comparado ao crizotinibe. Ademais, a revisão de Jiang et al, 2022 (25) revelou melhor desempenho dos inibidores de ALK de 2ª e 3ª geração sobre o crizotinibe.

Taxa de resposta global

Para este desfecho na primeira linha de tratamento, os dados das revisões e da metanálise em rede demonstram que os ALK-ITQs têm uma taxa de resposta global superior à quimioterapia, com variações na eficácia entre os diferentes medicamentos, destacando o alectinibe e o lorlatinibe como os mais eficazes em comparação com o crizotinibe.

Avaliação de qualidade de vida

A consideração deste desfecho é fundamental para compreender o impacto do tratamento na experiência do paciente, mesmo que não tenha sido incluído no escopo do PICOS. Para a primeira linha de tratamento a análise da qualidade de vida relacionada à saúde foi limitada ao estudo de Zhao et al, 2024 (30), e não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os ALK-ITQs e o crizotinibe.

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Em relação aos efeitos indesejáveis foram considerados eventos adversos (EA) graves e moderados. A descrição detalhada de cada desfecho para cada par comparado na primeira linha de tratamento está disponibilizada no **Apêndice 1**.

Eventos adversos graves

Os resultados referentes a primeira linha de tratamento indicam que os ALK de 2ª e 3ª geração não apresentaram diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de EA graves quando comparados com o crizotinibe, da mesma forma que na comparação crizotinibe vs quimioterapia. A evidência não foi consistente dada a imprecisão dos dados com relação à grande amplitude dos intervalos de confiança.

Eventos adversos moderados

Embora as revisões referentes a primeira linha de tratamento variem nos resultados sobre EA moderados, a evidência sugere que alectinibe apresenta um perfil de segurança mais favorável comparado ao crizotinibe, com menor risco de eventos adversos moderados, destacando-se como uma opção preferível entre os ALK-ITQs avaliados.

6.3 Qualidade geral das evidências

A descrição detalhada da avaliação da qualidade da evidência está disponibilizada no **Apêndice 1**.

O grau de confiança nas evidências para os ITQs de primeira linha de tratamento foi avaliado com base nas duas revisões de melhor qualidade metodológica, Cameron et al, 2022 (revisão Cochrane) (24) e Zhao et al, 2024 (30). A avaliação do risco de viés dos ECR baseada na aplicação do instrumento RoB-2 foi elaborada pelos pareceristas. De forma resumida o Quadro 10 apresenta a qualidade da evidência por desfechos e intervenções comparadas para a primeira linha de tratamento.

Quadro 10. Qualidade da evidência por desfechos e intervenções comparadas para primeira linha de tratamento.

Eficácia				
SG				
Alectinibe vs Crizotinibe	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Crizotinibe vs Quimioterapia	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
SLP				
Alectinibe vs Crizotinibe	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Crizotinibe vs Quimioterapia	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa

SLP s/metástase				
Alectinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
SLP c/metástase				
Alectinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
TRG				
Alectinibe (alta dose) vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Alectinibe (baixa dose) vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Segurança				
EA graves				
Alectinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Crizotinibe vs Quimioterapia	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
EA moderados				
Alectinibe vs Crizotinibe	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Crizotinibe vs Quimioterapia	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Qualidade de vida				
Alectinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis apresentou-se favorável aos inibidores de ALK de 2ª e 3ª gerações comparados a quimioterapia e/ou ao Crizotinibe para o tratamento de primeira linha para os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta global. Em relação à qualidade de vida, não foi possível observar diferença significativa nas comparações entre os ALK-ITQs e o Crizotinibe para primeira linha de tratamento.

Comparativamente, os eventos adversos moderados apresentados pelos estudos demonstram que o Alectinibe apresenta melhor perfil de segurança para primeira linha de tratamento. Em relação aos eventos adversos graves, os estudos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas para este desfecho.

Portanto, devido ao grande número de pares de comparação e a ausência de todas estas opções na literatura disponível, as análises dos desfechos de interesse devem ser analisadas com cautela. Para além disso, em algumas comparações não foi observada diferenças estatísticas significativas, trazendo assim incertezas para estas estimativas.

7 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-utilidade incremental do uso dos inibidores de tirosina quinase nos pacientes com CPNPC com alocação ALK, em estágio localmente avançado ou metastático, usados na 1ª ou 2ª linha de tratamento visando entender esquema de tratamento mais eficiente para o Sistema Único de Saúde. O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (31).

Os principais aspectos do estudo foram sumarizados conforme o *checklist* CHEERS *Task Force Report* (32) (Quadro 11).

Quadro 11. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Tipo de estudo	Custo-utilidade	
População-alvo	Pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)	
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)	
Comparadores	1ª linha: • Crizotinibe • Brigatinibe • Alectinibe • Lorlatinibe	2ª linha: • Quimioterapia • Brigatinibe • Alectinibe • Lorlatinibe
Horizonte temporal	30 anos	
Taxa de desconto	5%	
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados por qualidade (<i>quality adjusted life years</i> - QALY)	

Estimativa de custos	Custos médicos diretos: custos dos medicamentos, custos do acompanhamento, custos com a progressão.
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Cadeias de Markov
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas

7.1 Métodos

População-alvo

Para esta análise foram considerados pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC).

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados os custos diretos arcados pelo sistema de saúde.

Horizonte temporal

Os estudos avaliados fizeram um acompanhamento dos pacientes para um horizonte limitado de 96 meses que foram extrapolados para 600 meses (30 anos) a fim de atingir um período *life-time* de horizonte temporal onde buscou-se captar os custos e benefícios ao longo de toda a vida dos pacientes.

Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e benefícios, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicada pelo Ministério da Saúde (31).

Desfechos de saúde

O desfecho de efetividade utilizado na análise foi o cálculo dos anos de vida ajustados por qualidade (*quality adjusted life years* - QALY) acumulados por cada estratégia ao longo do horizonte em análise. Uma revisão da literatura foi realizada para buscar dados de utilidade de pacientes com CPNPC, além da uma busca feita nas referências dos estudos de avaliação econômica de medicamentos utilizados nessa população. Foi escolhido um estudo que apresentava dados específicos de utilidade para os estados progredido e livre de progressão nas diferentes linhas de tratamento. Esses dados foram comparados com os de Nafees, 2008 (33) utilizados no relatório de recomendação da CONITEC Nº 856 (34) - que avaliou o uso do Alectinibe na primeira e segunda linha de tratamento - para escolher os valores similares para manter a coerência entre as análises. Além disso, foi realizado um cenário utilizando os dados de utilidade desse relatório.

Os valores de utilidade para pacientes no estado de sobrevida livre de progressão, e progredido estão dispostos na Tabela 3.

Tabela 3. Estimativas de utilidade média nos estados de saúde relacionados ao CPNPC.

Estados de Saúde	Valor	IC _{95%}	Fonte
Sobrevida livre de progressão	0,71	0,67-0,76	Chouaid, 2013 (35)
Progredido 2ª linha	0,67	0,59 – 0,75	Chouaid, 2013 (35)
Progredido 3ª linha	0,46	0,28 – 0,63	Chouaid, 2013(35)

Tabela 4. Análise de cenário para utilidades.

Estados de Saúde	Valor	Fonte
Sobrevida livre de progressão	0,67	Nafees, 2008 (33)
Progredido	0,47	Nafees, 2008 (33)

Como comparador utilizado no SUS para a primeira linha de tratamento, foi considerado o Crizotinibe que foi incorporado pela portaria PORTARIA SCTIE/MS Nº 168, DE 6 DE DEZEMBRO DE 2022 (36). Para segunda linha foi considerado a Quimioterapia a base de platina realizada indicada atualmente no SUS como consta na DDT de câncer de pulmão (8).

Os dados de sobrevida observada foram estimados a partir da digitalização dos dados agregados das curvas de Kaplan-Meier com auxílio do software WebPlotDigitizer. Em posse destas estimativas, foram gerados os dados individualizados de acordo com o algoritmo proposto por Guyot, 2012 (37) na linguagem R com auxílio do pacote IPDfromKM (38). Aos dados individualizados simulados foram ajustadas as funções de sobrevida Exponential, Weibull, Loglogistics, Gompertz e Lognormal com auxílio do pacote flexsurvreg (39). Para calcular as probabilidades de transição para o Crizotinibe 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 PROFILE (40). Para os outros medicamentos, os HR encontrados na metanálise de Cameron, 2022 foi utilizado, pois esse estudo foi avaliado com qualidade superior as demais metanálises.

O mesmo processo foi realizado para calcular as probabilidades de transição dos tratamentos de segunda linha. Dados de SG e SLP foram extraídos das curvas de Kaplan Meier para pacientes utilizando quimioterapia e Alectinibe em segunda linha do estudo de Wolf, 2022 (41) A metanálise de Zhao, 2024 (30) mostrou resultados muito similares em termos de sobrevida livre de progressão entre os medicamentos Alectinibe, Brigatinibe e Lorlatinibe comparado a quimioterapia, com valores de HR e intervalos de

confiança bem próximos. Já a metanálise de Khan, 2019 (42), mostrou não haver diferença significativa em termos de sobrevida global entre os tratamentos oferecidos em segunda linha de tratamento comparados a quimioterapia. Assim, no caso da segunda linha de tratamento para a probabilidade de progressão, foi utilizado os dados do Alectinibe para todos os tratamentos propostos. A sobrevida global foi a mesma do comparador quimioterapia, como mostrou os resultados da metanálise. 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 o 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.

Para garantir mais verossimilhança com a realidade dos pacientes as sobrevidas dos pacientes no modelo foram comparadas com a mortalidade geral da população segundo projeções do IBGE por faixa etária. Caso os pacientes em determina faixa etária tivessem uma sobrevida maior que do IBGE, está última seria utilizada no lugar. Uma análise dos resultados demonstrou que essa substituição não foi realizada em nenhum ciclo do modelo e a sobrevida dos pacientes sobreviventes ao câncer de pulmão foi ao longo de todo horizonte temporal menor que a projeção do IBGE para a população geral. Esse resultado revela coerência clínica do modelo com a história natural da doença.

Quadro 12. Parâmetros relacionados a extrapolação das curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em primeira linha usando Crizotinibe.

	Exponencial	Weibull	Loglogística	Gompertz	Lognormal
Sobrevida Global - Crizotinibe					
AIC	730,67	732,67	732,31	732,63	732,93
BIC	733,82	738,96	738,61	738,93	739,23
Parâmetro 1	0,011	1,00	1,15	-0,0017	4,18
Parâmetro 2	-	0,011	61,02	0,0123	1,61
Parâmetro 3	-	-	-	-	-
Sobrevida Livre de Progressão - Crizotinibe					
AIC	740,21	737,90	728,95	742,18	725,20
BIC	743,36	744,20	735,24	748,47	731,49
Parâmetro 1	0,058	1,196	1,579	0,003	2,410

Parâmetro 2	-	0,035	11,040	0,057	1,077
Parâmetro 3	-	-	-	-	-

Parâmetro 1 para Exponencial: *rate*; LogNormal: *meanlog*; Loglogística: *shape*; Weibull: *shape*; Gompertz:*shape*. Parametro 2 para LogNormal: *sdlog*; Lologística: *scale*; Weibull: *scale*; Gompertz: *rate*

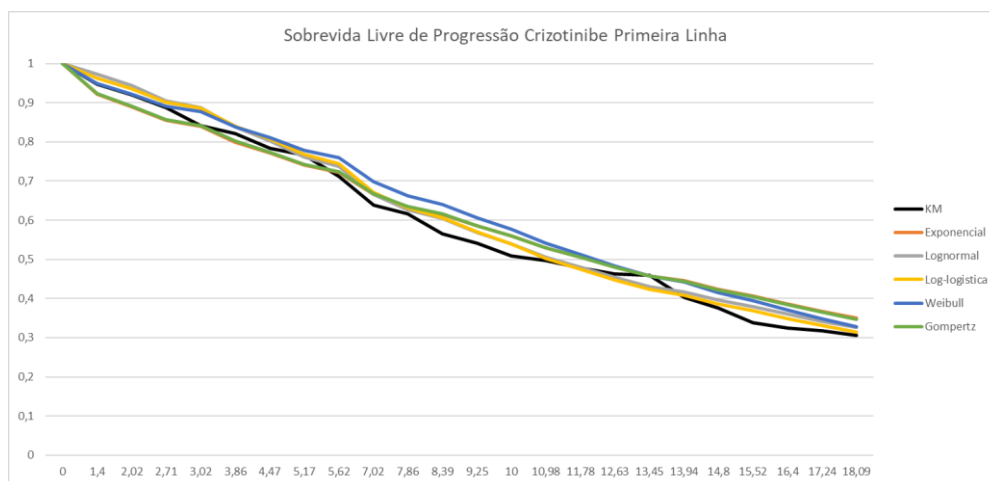


Figura 1. Gráfico de sobrevida livre de progressão do Crizotinibe em primeira linha de tratamento.

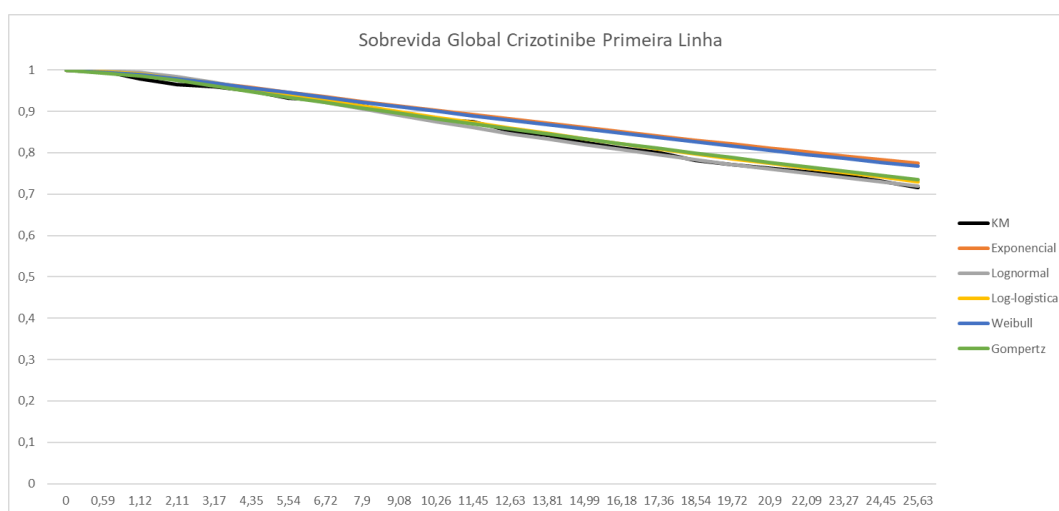


Figura 2. Gráfico de sobrevida global do Crizotinibe em primeira linha de tratamento.

Quadro 13. Parâmetros relacionados a extrapolação das curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em segunda linha usando Quimioterapia ou Alectinibe.

	Exponencial	Weibull	Loglogística	Gompertz	Lognormal
Sobrevida Global - Quimioterapia					
AIC	146,90	148,06	146,96	146,17	145,72
BIC	148,59	151,44	150,34	149,54	149,10
Parâmetro 1	0,029	0,824	0,973	-0,063	3,227
Parâmetro 2	-	0,049	24,466	0,051	1,751
Parâmetro 3	-	-	-	-	-
Sobrevida Global - Alectinibe					
AIC	300,34	302,04	300,99	301,11	299,52
BIC	302,71	306,78	305,73	305,84	304,26
Parâmetro 1	0,026	0,918	1,060	-0,028	3,380
Parâmetro 2	-	0,033	28,279	0,034	1,655
Parâmetro 3	-	-	-	-	-
Sobrevida livre de progressão - Quimioterapia					
AIC	144,7592734	145,3961526	126,3692643	145,20925	128,6628776
BIC	146,4481528	148,7739115	129,7470232	148,5870089	132,0406365
Parâmetro 1	0,354	1,162	2,392	-0,100	0,675
Parâmetro 2		0,288	1,768	0,434	0,758
Parâmetro 3					
Sobrevida Livre de Progressão - Alectinibe					
AIC	405,69	407,66	407,10	407,59	407,86
BIC	408,06	412,40	411,84	412,33	412,60
Parâmetro 1	0,056	1,019	1,303	-0,006	2,429
Parâmetro 2	-	0,053	11,585	0,059	1,355
Parâmetro 3	-	-	-	-	-

Parâmetro 1 para Exponencial: *rate*; LogNormal: *meanlog*; Loglogística: *shape*; Weibull: *shape*; Gompertz: *shape*. Parâmetro 2 para LogNormal: *sdlog*; Loglogística: *scale*; Weibull: *scale*; Gompertz: *rate*

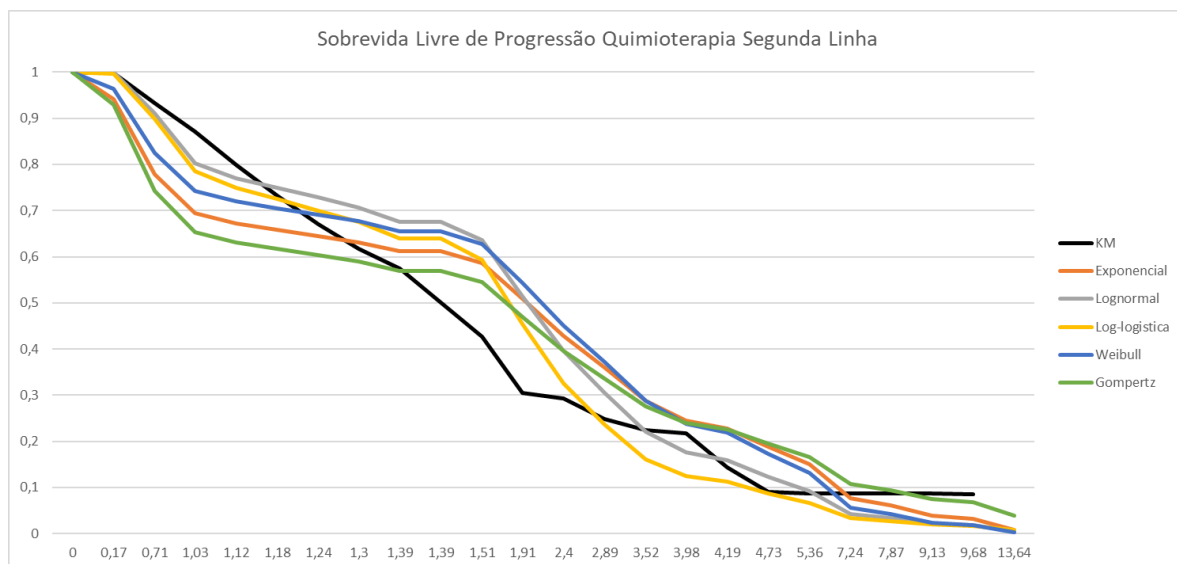


Figura 3. Gráfico de sobrevida livre de progressão do Quimioterapia em segunda linha de tratamento.

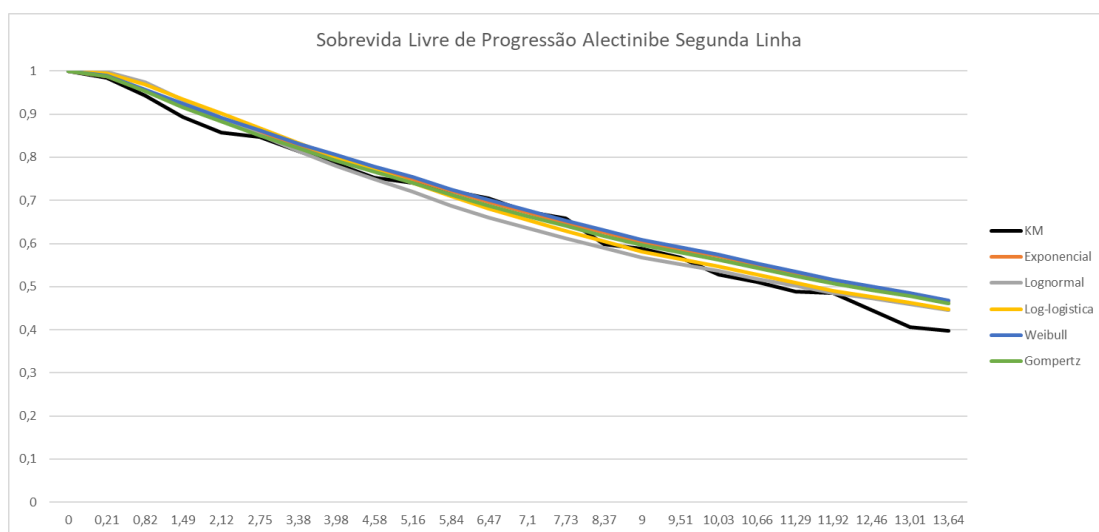


Figura 4. Gráfico de sobrevida livre de progressão do Alectinibe em segunda linha de tratamento.

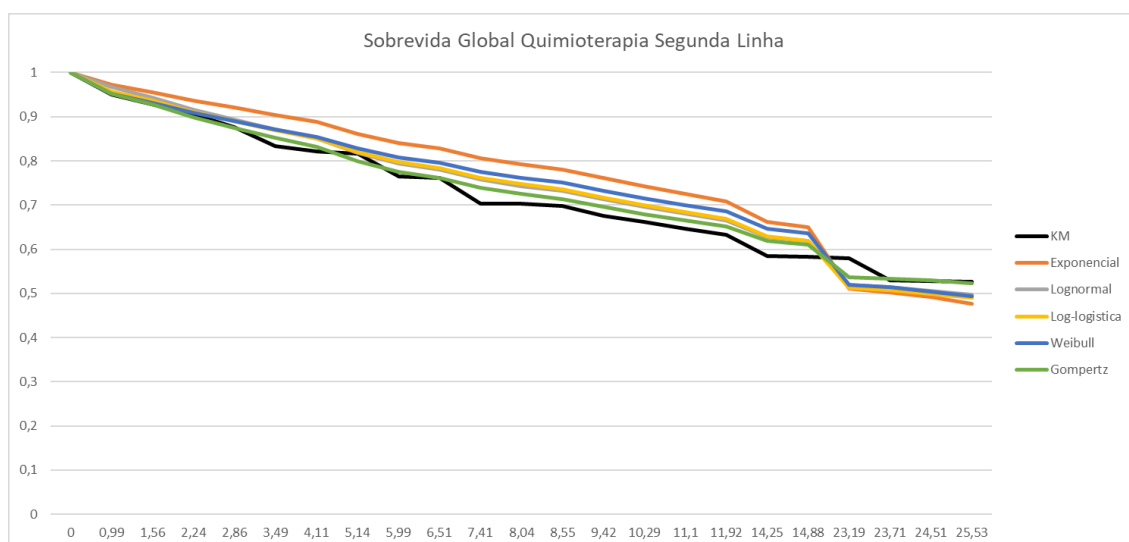


Figura 5. Gráfico de sobrevida global da Quimioterapia em segunda linha de tratamento.

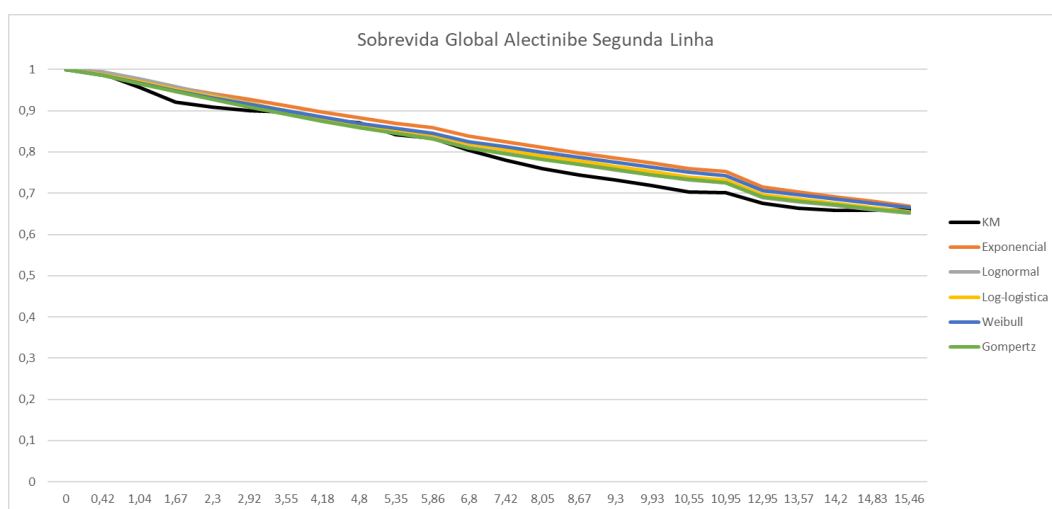


Figura 6. Gráfico de sobrevida global do Alectinibe em segunda linha de tratamento.

Os testes de AIC e BIC para as diferentes curvas utilizadas no modelo indicaram no caso da SG do Crizotinibe a curva exponencial, e para a SLP a curva Lognormal. Para a segunda linha de tratamento, o teste indicou como mais robusto no caso da SG da quimioterapia e do Alectinibe, a Lognormal para ambas. Para a SLP a curva indicada foi a Loglogística para a Quimioterapia e a Exponencial para o Alectinibe.

As medidas de eficácia dos medicamentos relativa aos respectivos comparadores em 1ª e 2ª linha foram extraídas da revisão sistemática do parecer técnico científico. Esse trabalho revelou segundo o estudo de Cameron, 2022 que os resultados de sobrevida

global do Brigatinibe e do Lorlatinibe comparados ao Crizotinibe não apresentaram significância estatística e, portanto, o modelo considerou a mesma sobrevida global do Crizotinibe em primeira linha para os outros dois medicamentos. A tabela a seguir mostra esses resultados.

Quadro 14. Medidas de eficácia dos medicamentos para SG e SLP em primeira e segunda linha.

Medicamento	HR médio	IC95%	Fonte
Sobrevida Global - 1ª Linha de tratamento vs. Crizotinibe			
Alectinibe	0,62	(0,45 – 0,85)	Cameron, 2022
Sobrevida Livre de Progressão - 1ª Linha de tratamento vs. Crizotinibe			
Brigatinibe	0,49	(0,32 – 0,73)	Cameron, 2022
Alectinibe	0,4	(0,33 – 0,43)	Cameron, 2022
Lorlatinibe	0,28	(0,19 – 0,41)	Cameron, 2022
Sobrevida Global - 2ª Linha de tratamento vs. Quimioterapia			
Crizotinibe* = Alectinibe	0,2		Khan et al, 2019
Sobrevida Livre de Progressão - 2ª Linha de tratamento vs. Quimioterapia			
Alectinibe/Brigatinibe**/ Lorlatinibe**	0,2	(0,12 – 0,33)	Zhao, 2024

*Os resultados vs quimioterapia não mostraram diferença estatisticamente significativa com nenhuma terapia alvo estudada e considerou-se que os medicamentos não apresentariam diferença no desfecho de sobrevida global. **A Revisão Sistemática do PTC revelou valores muito semelhantes de HR para sobrevida livre de progressão entre os medicamentos no tratamento de segunda linha e desse modo optou-se por usar os valores do Alectinibe para todos eles.

Estimativa de recursos e custos

Para as indicações terapêuticas de primeira e segunda linha foram considerados os custos levantados e apresentados no relatório da CONITEC Nº 856 (34) que avaliou o Alectinibe para a mesmas indicações em primeira e segunda linha. Tal opção metodológica foi adotada para respeitar a comparabilidade dos resultados e por concordar com a metodologia utilizada no relatório. Para a composição de custos totais foram considerados os custos relacionados as intervenções (custo da medicação, custos de acompanhamento e custos com progressão) seguindo as recomendações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão (8).

Os custos com procedimentos médicos foram extraídos do SIGTAP. Os custos de tratamento foram calculados considerando a posologia apresentada em bula. O custo do teste diagnóstico não foi considerado dado que passada a incorporação do Crizotinibe que necessita do teste diagnóstico para ser realizado, foi considerado que todos os pacientes, independente do tratamento, já foram testados e atestados como mutação ALK positivo antes do início do modelo.

Para os custos das intervenções que ainda não foram incorporadas ao SUS como Alectinibe, Brigatinibe e Lorlatinibe o Departamento de Gestão e incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) do Ministério da Saúde, enviou ofícios para as empresas fabricantes informando da realização do estudo e essas responderam com propostas de

preços que foram consideradas na análise. O custo mensal de tratamento foi adequado as posologias de tratamento. Para o Crizotinibe que já foi incorporado ao SUS foi considerado a proposta de preço contida no relatório de recomendação Nº 786 (43) que avaliou o Crizotinibe para a mesma indicação. Como cenário, foi considerado o preço extraído no Banco de Preços em Saúde (BPS) e informado no relatório n. 856 que avaliou o Alectinibe comparado a este medicamento. Custos com eventos adversos também não foram considerados dada a sua pequena magnitude quando comparado ao custo dos medicamentos e considerou-se que os impactos nos resultados da análise seriam insignificantes para a tomada de decisão.

Quadro 15. Parâmetros de custos inseridos no modelo.

Recurso	Valor Utilizado	Fonte
Custo de acompanhamento mensal	R\$64,11	SIGTAP/DATASUS(17); Relatório 856 CONITEC(5)
Custo da Progressão na 1ª linha	R\$3.391,65	SIGTAP/DATASUS(17); Relatório 856 CONITEC(5)
Custo da Progressão na 2ª linha	R\$5.160,7	SIGTAP/DATASUS(17); Relatório 856 CONITEC(5)
Custo da Quimioterapia (2ª Linha mensal)	R\$1.100,00	SIGTAP/DATASUS(17); Relatório 856 CONITEC(5)
Custo do Crizotinibe mensal	R\$6.492	Relatório 786 CONITEC(5)
Custo do Brigatinibe inicial	R\$9.655,82	Proposta da empresa; Bula do medicamento
Custo do Brigatinibe mensal (manutenção)	R\$11.035,23	Proposta da empresa; Bula do medicamento
Custo do Alectinibe mensal	R\$15.062,03	Proposta da empresa; Bula do medicamento
Custo do Lorlatinibe mensal	R\$27.181,02	Proposta da empresa; Bula do medicamento

Abordagem analítica

Para análise de custo-utilidade, foi construído dois modelos estocásticos baseados em cadeias de Markov, no *software* TreeAge. A primeira análise comparou apenas os medicamentos em primeira linha de tratamento (Crizotinibe vs. Alectinibe, Brigatinibe ou Lorlatinibe) onde na segunda linha de tratamento foi considerado o uso de quimioterapia para todos eles. O segundo modelo foi construído comparando as opções terapêuticas em primeira e segunda linha simultaneamente. Os modelos são constituídos de quatro estados de transição mutuamente exclusivos: (a) Sobrevida livre de progressão, (b) Progressão para a segunda linha de Tratamento e (c) Progressão a partir da segunda linha de tratamento (d) Morte (Figura 6). Os pacientes que ainda não progrediram e estão usando o tratamento de primeira linha, podem progredir e trocar de tratamento (2ª

linha), ou morrer. Os pacientes em uso da segunda linha de tratamento ao progredirem, fazem uso de quimioterapia paliativa como indica a DDT de câncer de pulmão.

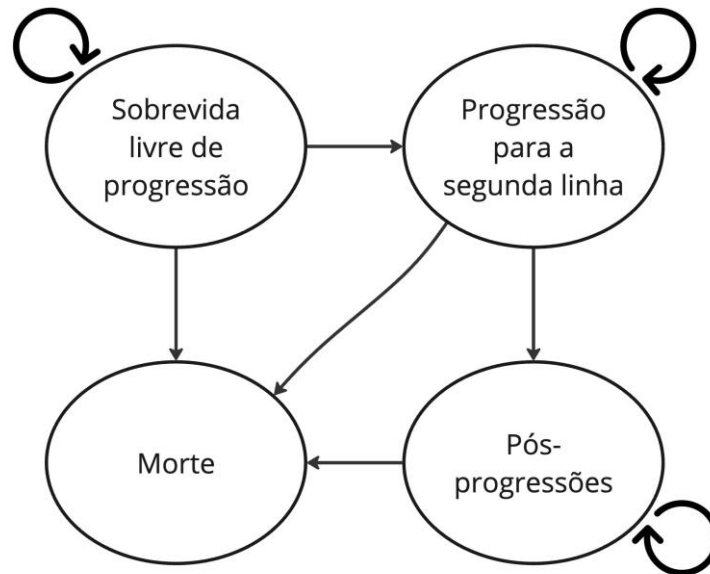


Figura 7. Estados de transição do modelo econômico.

Pressupostos do modelo

Para a estruturação da simulação que considerou as duas linhas de tratamento foram adotados vários pressupostos no modelo. Uma consulta a especialistas indicou que a escolha dos medicamentos de segunda linha deve respeitar a hierarquia das três gerações dos medicamentos inibidores de ALK. Ou seja, o medicamento elegível a segunda linha de tratamento deve ser necessariamente de uma geração mais recente que o utilizado na primeira linha de tratamento. O quadro 16 revela as gerações dos medicamentos.

Quadro 16. Demonstrativo das diferentes gerações dos medicamentos.

Medicamento	Geração
Crizotinibe	1ª Geração
Brigatinibe	2ª Geração
Alectinibe	2ª Geração
Lorlatinibe	3ª Geração

Para o modelo que considerou apenas a primeira linha, a quimioterapia paliativa foi considerada como segunda linha em todas as alternativas da análise.

Outro pressuposto do modelo que considerou as duas linhas, é que dado a semelhança dos resultados encontrados de sobrevida livre de progressão entre os medicamentos Alectinibe, Brigatinibe e Lorlatinibe (em 2ª Linha) e a ausência de benefício mostrado em sobrevida global entre os tratamentos e a quimioterapia para o tratamento em segunda linha, as opções para essa linha de tratamento foram reduzidas a Quimioterapia e inibidores de ALK (nesse caso qualquer um deles quando o Crizotinibe é usado em primeira linha, e o Lorlatinibe quando o Brigatinibe ou Alectinibe são usados em primeira linha) .

Com esses pressupostos essa análise se estrutura em 7 comparadores:

Quadro 17. Alternativas de tratamento comparadas no modelo.

Alternativas	1ª Linha	2ª Linha
Alternativa 1	Crizotinibe	Quimioterapia
Alternativa 2	Crizotinibe	Inibidor de ALK
Alternativa 3	Alectinibe	Quimioterapia
Alternativa 4	Alectinibe	Lorlatinibe
Alternativa 5	Brigatinibe	Quimioterapia
Alternativa 6	Brigatinibe	Lorlatinibe
Alternativa 7	Lorlatinibe	Quimioterapia

No caso da Alternativa 2, como os Inibidores de ALK possuem efetividades similares quando usados em segunda linha, o medicamento proposto no caso base é o Brigatinibe que foi o medicamento com o menor custo mensal e traria mais eficiência para essa alternativa.

No caso do modelo que considerou apenas a primeira linha, apenas as alternativas 1,3,5 e 7 foram consideradas na análise.

Análise de sensibilidade

Para determinar quais parâmetros têm maior influência no resultado da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI ou ICER) dos modelos foram conduzidas uma análise de sensibilidade determinística (diagrama de tornado) para cada uma das comparações de tratamento que não foram dominadas nas duas análises. Um limiar de preço foi calculado segundo os resultados das análises determinísticas univariada.

Para avaliar a incerteza paramétrica das estimativas adotadas nas análises econômicas completas desenvolvidas, foi realizada análises de sensibilidade probabilísticas com 1.000 simulações de Monte Carlo. Para cada parâmetro considerado nas análises de sensibilidade dos modelos foram definidas as distribuições mais aplicáveis, sendo gama para custos, beta para utilidades e Lognormal para os HR.

Análises de cenário foram realizadas com diferentes valores de utilidade de diferentes fontes da literatura para o modelo que considerou inibidores ALK em segunda linha de tratamento. Os dados do estudo de Nafees, 2008 foi utilizado como fonte alternativa de informação para esse parâmetro no modelo. Outro cenário foi construído utilizando o custo mensal de tratamento do Crizotinibe extraído do BPS e considerado no relatório da CONITEC Nº 856 (34) que avaliou o Alectinibe em primeira e segunda linha.

7.2 Resultados

As estimativas obtidas permitiram avaliar os custos e os resultados em saúde para as intervenções e compará-las. A partir dos resultados da avaliação determinística do modelo que considerou inibidores ALK apenas na primeira linha de tratamento, foi possível verificar que ao final do horizonte temporal a estratégia Brigatinibe + Quimioterapia foi a que apresentou a menor razão de custo-efetividade incremental (R\$374.992,70/QALY). A tabela 4 mostra esses resultados.

Tabela 5. Razão de custo-efetividade incremental das intervenções para o tratamento de câncer de pulmão CPNPC com inibidores de ALK em primeira linha.

Alternativa	Custo (R\$)	Custo Incremental	Efetividade (QALY)	Efetividade Incremental	ICER (R\$/QALY)
Crizotinibe + Quimioterapia	349.943,52		2,63		
Brigatinibe + Quimioterapia	483.614,66	133.671,14	2,99	0,36	374.992,70
Alectinibe + Quimioterapia	625.216,42	141.601,76	3,10	0,11	1.294.424,62
Lorlatinibe + Quimioterapia	1.115.620,69	490.404,27	3,26	0,16	3.061.010,59

Foram calculados limiares de preço para cada uma das alternativas e os valores resultantes são os mesmos que no modelo que considerou os inibidores de ALK como possibilidade nas duas linhas de tratamento e estão descritos mais adiante.

O modelo que considerou os inibidores de ALK como segunda linha de tratamento obteve resultados muito similares já que as alternativas que continham um inibidor de ALK na segunda linha foram dominadas ou sofreram dominância estendida com exceção do Alectinibe + Lorlatinibe. O menor ICER também é do Brigatinibe + Quimioterapia (R\$374.992,70/QALY) e a outra alternativa não dominada foi o Alectinibe + Lorlatinibe, com ICER de R\$968.662,21/QALY. A tabela 5 mostra esses resultados. A tabela 6 mostra os resultados de todas as alternativas que foram não dominadas, sofreram dominância absoluta ou dominância estendida. As alternativas que sofreram dominância estendida, assim como as dominadas foram retiradas da análise final que considerou apenas as que não sofreram nenhuma dominância. As explicações sobre o fenômeno de dominância estendida e as justificativas estão descritas no apêndice do relatório.

Tabela 6. Resultados de custo e efetividade de todas as estratégias avaliadas.

Dominância	Estratégia	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	QALY	QALY Incremental	ICER (R\$/QALY)
Não dominado	Crizotinibe + Quimioterapia	349.943,52		2,63		
Não dominado	Brigatinibe + Quimioterapia	483.614,66	133.671,14	2,99	0,36	374.992,70
Dominado	Crizotinibe + Inibidor ALK	576.669,05	93.054,38	2,96	- 0,03	- 3.341.442,34
Dominância Estendida	Alectinibe + Quimio	625.216,42	141.601,76	3,10	0,11	1.294.424,62
Dominância Estendida	Brigatinibe + Lorlatinibe	1.012.144,86	386.928,44	3,22	0,12	3.112.123,91
Dominância Estendida	Lorlatinibe + Quimio	1.115.620,69	103.475,83	3,26	0,04	2.883.898,24
Não dominado	Alectinibe + Lorlatinibe	1.266.014,90	782.400,24	3,80	0,81	968.662,21

Tabela 7. Razão de custo-efetividade incremental das intervenções para o tratamento de câncer de pulmão CPNPC com inibidores de ALK em primeira e segunda linha.

Alternativa	Custo (R\$)	Custo Incremental	Efetividade (QALY)	Efetividade Incremental	ICER (R\$/QALY)
Crizotinibe + Quimioterapia	349.943,52		2,63		
Brigatinibe + Quimioterapia	483.614,66	133.671,14	2,99	0,36	374.992,70
Alectinibe + Lorlatinibe	1.266.014,90	782.400,24	3,80	0,81	968.662,21

Dada as similaridades dos resultados entre as alternativas nos modelos que trabalharam apenas a primeira linha e ambas, as avaliações de cenário bem como a análise de sensibilidade foi realizada apenas no modelo que avaliou os medicamentos inibidores de ALK como possibilidade em primeira e segunda linha de tratamento.

Um cenário alternativo foi proposto considerando uma diferença no custo mensal do Crizotinibe baseado no relatório Nº 856 da CONITEC (34) que utilizou o preço baseado no Banco de Preços em Saúde (BPS) no valor de R\$14.352. O resultado mostra uma diminuição significativa do ICER da alternativa Brigatinibe + Quimioterapia. A tabela 7 mostra esse resultado.

Tabela 8. Resultados do cenário alternativo do modelo com o novo preço do Crizotinibe (BPS).

Alternativa	Custo (R\$)	Custo Incremental	Efetividade (QALY)	Efetividade Incremental	ICER (R\$/QALY)
Crizotinibe + Quimioterapia	460.840,13		2,63		
Brigatinibe + Quimioterapia	483.614,66	25.257,29	2,99	0,36	63.890,26
Alectinibe + Lorlatinibe	1.266.014,90	782.400,24	3,80	0,81	968.662,21

Outro cenário foi construído utilizando as mesmas utilidades do relatório 856 da CONITEC que usou a referência de Nanfees, 2008 (33) e manteve o custo mensal do caso base do Crizotinibe (R\$6.492).

Tabela 9. Resultados do cenário alternativo do modelo com os novos dados de utilidade Nafees, 2008.

Alternativa	Custo (R\$)	Custo Incremental	Efetividade (QALY)	Efetividade Incremental	ICER (R\$/QALY)
Crizotinibe + Quimioterapia	349.943,52		2,48		
Brigatinibe + Quimioterapia	483.614,66	133.671,14	2,79	0,31	432.083,42
Alectinibe + Lorlatinibe	1.266.014,90	782.400,24	3,34	0,55	1.428.502,72

As modificações produzidas nos ICERs foram pequenas e não alterariam a decisão nesse caso. Esse mesmo conjunto de utilidades com o custo mensal vindo do BPS produz um ICER pro Brigatinibe +Quimioterapia de R\$73.617,22/QALY.

Considerando o custo mensal do Crizotinibe do caso base (R\$6.492) foi calculado um limiar de preço para as alternativas de modo que elas se tornem custo-efetivas a um limiar abaixo de R\$120.000/QALY considerando a alta mortalidade do câncer de pulmão e a doença como grave. Para a estratégia Brigatinibe + Quimioterapia, o custo mensal de tratamento desse inibidor de ALK deve ser reduzido para abaixo de R\$7.279,17. No caso da estratégia Alectinibe + Quimioterapia, o custo mensal de tratamento do inibidor ALK deve ser reduzido para abaixo de R\$7.387,72 ao comparar com Crizotinibe + Quimioterapia. Já a opção Lorlatinibe + Quimioterapia, deve ter o custo mensal do inibidor de ALK reduzido para R\$7.486,56 ao comparar com Crizotinibe + Quimioterapia.

Foram construídos diagramas de tornado para comparar as alternativas do ranking de custo-efetividade. Para a alternativa do Brigatinibe + Quimioterapia, o gráfico de tornado mostrou que o próprio custo do Brigatinibe foi a variável que mais impactou o ICER. O valor para qual dever reduzido o tratamento com o Brigatinibe para que este se torne custo-efetivo foi descrito anteriormente no relatório. Os outros parâmetros quando variados segundo os seus intervalos de confiança não produziram uma redução do ICER o suficiente para que este fique abaixo do limiar de custo-efetividade.

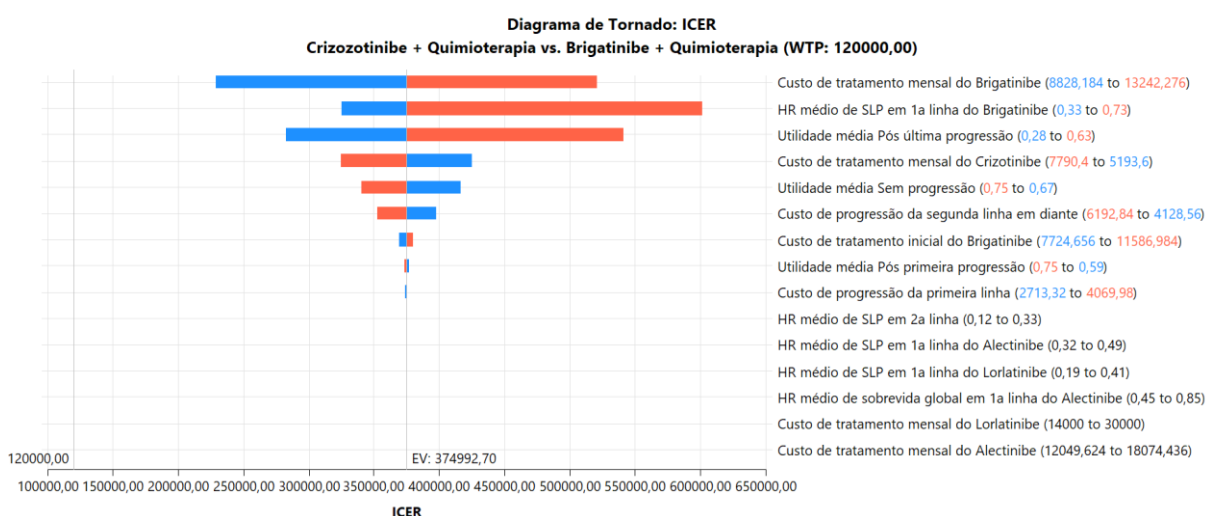


Figura 8. Diagrama de Tornado do ICER entre Crizotinibe + Quimioterapia vs. Brigatinibe + Quimioterapia.

Ao comparar o Alectinibe + Lorlatinibe com o Brigatinibe + Quimioterapia observamos um impacto maior das variáveis relativas aos *hazards ratios*. A variação de nenhum parâmetro foi capaz de reduzir o ICER abaixo do limiar de custo-efetividade.

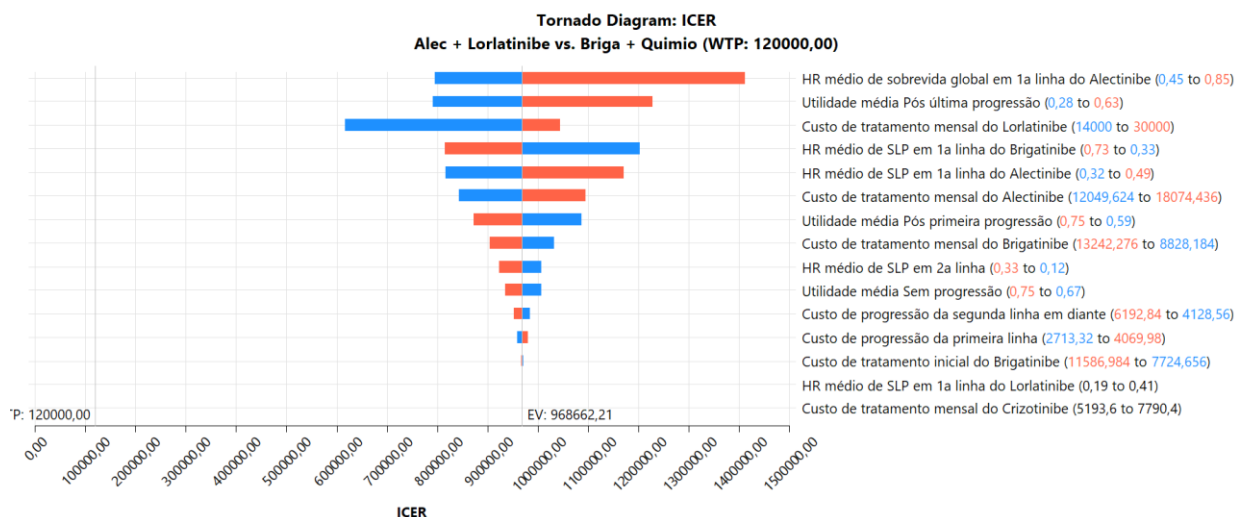


Figura 9. Diagrama de Tornado do ICER entre Alectinibe + Quimioterapia vs. Alectinibe + Lorlatinibe.

Com o resultado da análise de sensibilidade probabilística após 1.000 simulações de Monte Carlo foi possível realizar o gráfico de dispersão das alternativas, conforme apresentado na Figura 5. No gráfico de dispersão de todas as alternativas, pode-se observar a dispersão 1.000 simulações realizadas e o posicionamento das nuvens no plano cartesiano. Em termos de efetividade observa-se uma certa sobreposição das alternativas com exceção da alternativa que combina o Alectinibe com o inibidor de ALK de terceira geração, o Lorlatinibe. Essa alternativa demonstra uma efetividade superior em relação as outras, porém com um custo bem acima do resto.

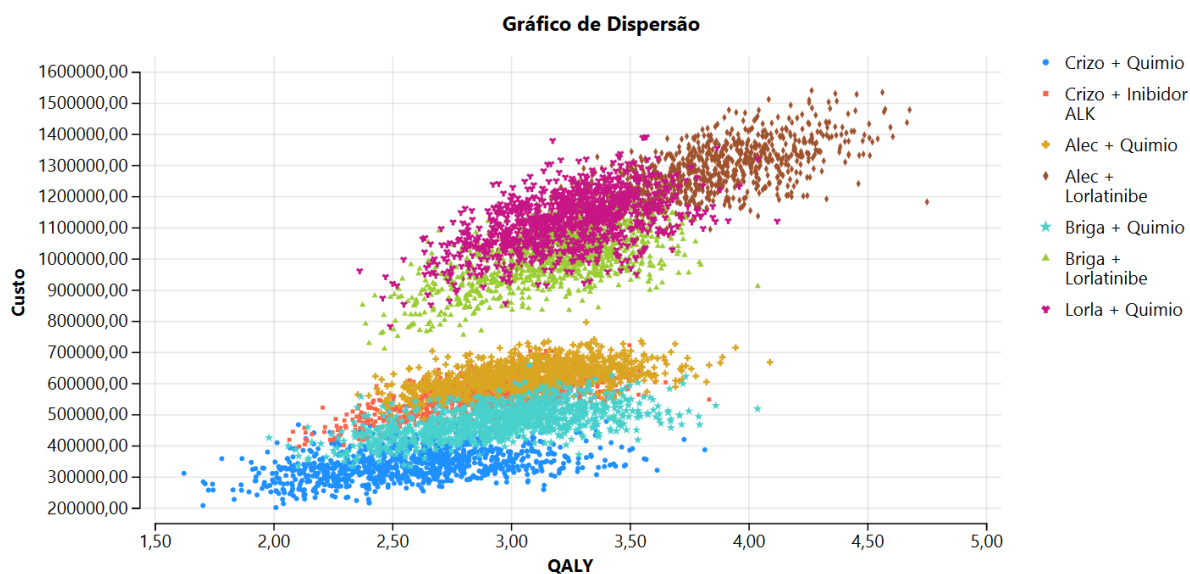


Figura 10. Gráfico de dispersão entre todas as alternativas terapêuticas.

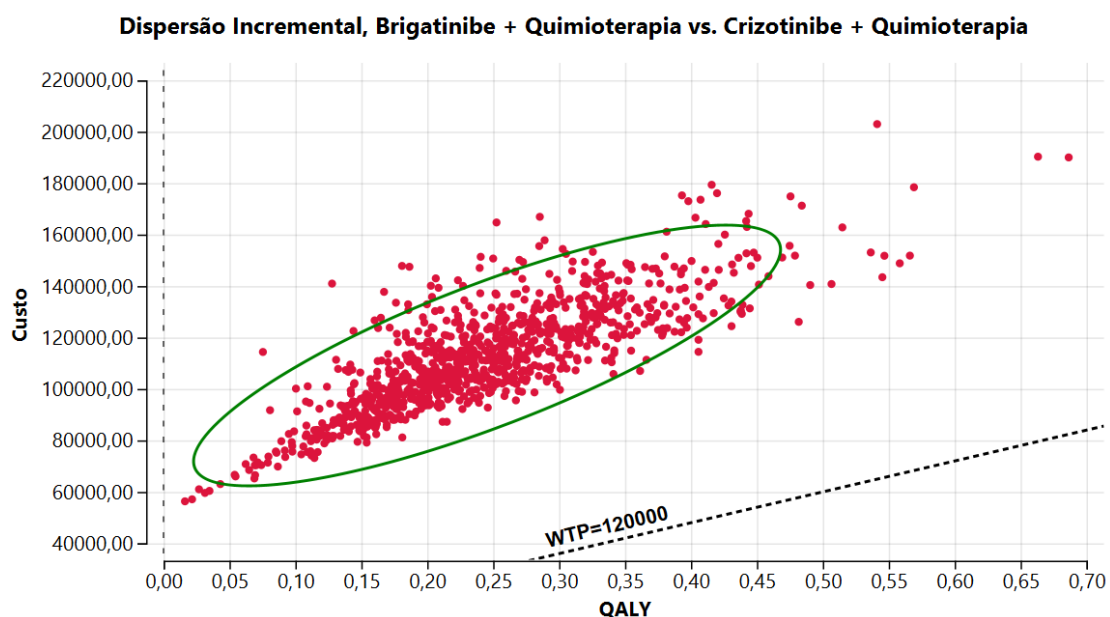


Figura 11. Gráfico de dispersão incremental entre Crizotinibe + Quimioterapia vs Brigatinibe + Quimioterapia.

O gráfico de dispersão que compara a alternativa Brigatinibe + Quimioterapia vs. Crizotinibe + Quimioterapia mostra que nenhuma das 1.000 simulações de Monte Carlo ficou abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$120.000/QALY.

7.3 Conclusões e limitações da avaliação econômica

O uso do Brigatinibe + Quimioterapia foi a intervenção mais barata e com a menor relação de custo-efetividade, porém sua razão de custo-efetividade incremental ainda está bem acima dos limiares de disposição a pagar do SUS. Todas as outras alternativas foram dominadas com exceção do Alectinibe + Lorlatinibe que possui o maior custo e a maior efetividade, sendo a segunda alternativa mais eficiente para o SUS. Como limitações da análise, temos o uso de dados de utilidade de populações diferentes da brasileira, mas análises de cenário foram realizadas para avaliar o impacto desse parâmetro. Outra limitação é que os dados de efetividade dos medicamentos vieram de estudos de metanálise em rede pela ausência de estudos de comparação direta entre alguns comparadores.

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Métodos

Para o impacto orçamentário foi utilizada as estimativas populacionais presentes no relatório Nº 856 da CONITEC (34) com relação a pacientes com CPNPC ALK positivo. A tabela a seguir foi extraída do documento e mostra as estimativas utilizadas nesse estudo.

Quadro 18. Estimativa populacional extraído do relatório 856 da CONITEC.

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.

Seguindo a extrapolação linear proposta no relatório o resultado da estimativa fica igual ao quadro 18.

Quadro 19. Estimativa populacional seguindo a extrapolação linear do Relatório Nº 856 da CONITEC.

Estimativa Populacional	Ano 1	Ano 2	Ano3	Ano 4	Ano 5
Paciente com CPNPC avançado ou metastático	10.855	11.117	11.380	11.643	11.906
Paciente em primeira linha de tratamento	7.490	7.671	7.852	8.034	8.215
Paciente com ALK positivo	300	307	314	321	329

Legenda: CPNPC = câncer de pulmão células não pequenas.

Para a construção do modelo foram utilizados os custos anuais do modelo de custo-efetividade até o horizonte de 5 anos. Esses custos médios por paciente que começa na coorte por ano consideram as mortes, a progressão da doença para primeira e a segunda linha de tratamento. O resultado desses custos ao longo do horizonte de 5 anos está demonstrado no quadro 20.

Quadro 20. Custos extraídos do modelo para cada tratamento não dominado no horizonte de 5 anos.

	2025	2026	2027	2028	2029
Crizotinibe + Quimioterapia	61.616,02	50.406,31	43.392,91	39.534,65	36.660,52
Brigatinibe + Quimioterapia	102.841,40	79.576,65	60.904,59	50.461,55	43.789,64
Alectinibe + Quimioterapia	148.648,19	125.695,06	99.717,09	81.740,63	68.599,31
Lorlatinibe + Quimioterapia	260.574,74	211.560,24	161.776,67	127.551,12	102.733,65
Alectinibe + Lorlatinibe	168.653,16	185.156,93	172.851,37	156.142,12	139.153,63

Tais custos foram multiplicados pelo total de pacientes que estariam em tratamento em 2025 e iniciariam o tratamento, e foram multiplicados pelo total de pacientes novos a partir do segundo ano em diante. Os custos totais dos pacientes em tratamento foram somados aos custos totais dos pacientes novos de cada ano para chegar ao custo total de cada estratégia por ano do modelo. Essa multiplicação resultou no custo total caso cada uma das estratégias fosse adotada na totalidade dos pacientes. Posteriormente, deve-se fazer o ajuste pelo *market share* proposto para a incorporação (quadro 21).

Quadro 21. *Market share* proposto para o caso base.

2025	2026	2027	2028	2029
10%	20%	30%	40%	50%

Foi também proposto um *market share* alternativo mais agressivo a fim de verificar o impacto desse parâmetro nos resultados do modelo.

Quadro 22. *Market share* proposto para o cenário alternativo.

2025	2026	2027	2028	2029
20%	40%	60%	75%	90%

8.2 Resultados

Ao considerar esse *market share* para o cenário de incorporação do Brigatinibe + Quimioterapia, o resultado do impacto orçamentário para 5 anos de incorporação segue no quadro 23.

Quadro 23. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Brigatinibe em primeira linha.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Brigatinibe + Quimioterapia	20.140.365,20	38.955.788,63	55.907.085,70	72.819.895,25	89.112.354,71	276.935.489,49
Incremental	1.217.710,26	3.405.918,46	6.322.306,80	10.935.376,51	16.102.435,56	37.983.747,59

A análise de *market share* alternativo obteve o seguinte resultado:

Quadro 24. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Brigatinibe em primeira linha com o *market share* alternativo.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Brigatinibe + Quimioterapia	21.358.075,45	42.361.707,10	62.229.392,49	83.103.796,76	103.390.553,79	312.443.525,60
Incremental	2.435.420,52	6.811.836,92	12.644.613,59	21.219.278,03	30.380.634,64	73.491.783,70

Ao considerar o *market share* do caso base para o cenário de incorporação do Alectinibe + Quimioterapia vs. o Crizotinibe + Quimioterapia, o resultado do impacto orçamentário para 5 anos de incorporação segue no quadro 25.

Quadro 25. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Alectinibe + Quimioterapia	21.326.061,96	42.280.201,67	62.125.794,22	82.557.019,04	102.919.323,72	311.208.400,61
Incremental	2.403.407,02	6.730.331,50	12.541.015,32	20.672.500,30	29.909.404,57	72.256.658,71

A análise de *market share* alternativo obteve o seguinte resultado:

Quadro 26. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha com o *market share* alternativo.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Alectinibe + Quimioterapia	23.729.468,98	49.010.533,16	74.666.809,54	101.943.696,58	129.223.915,15	378.574.423,42
Incremental	4.806.814,05	13.460.662,99	25.082.030,64	40.059.177,85	56.213.996,00	139.622.681,52

Ao considerar o *market share* do caso base para o cenário de incorporação do Lorlatinibe + Quimioterapia vs. o Crizotinibe + Quimioterapia, o resultado do impacto orçamentário para 5 anos de incorporação segue no quadro 27.

Quadro 27. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Lorlatinibe em primeira linha.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90

Lorlatinibe + Quimioterapia	24.847.631,62	52.404.561,02	81.398.062,78	113.144.893,33	146.771.271,26	418.566.420,01
Incremental	5.924.976,68	16.854.690,85	31.813.283,88	51.260.374,59	73.761.352,11	179.614.678,11

A análise de *market share* alternativo obteve o seguinte resultado:

Quadro 28. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Lorlatinibe em primeira linha com o *market share* alternativo.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Lorlatinibe + Quimioterapia	30.772.608,30	69.259.251,88	113.211.346,66	161.235.405,40	211.505.291,30	585.983.903,53
Incremental	11.849.953,36	33.709.381,70	63.626.567,76	99.350.886,66	138.495.372,15	347.032.161,63

Ao considerar o *market share* do caso base para o cenário de incorporação do Alectinibe + Lorlatinibe vs. o Crizotinibe + quimioterapia, o resultado do impacto orçamentário para 5 anos de incorporação segue no quadro 29.

Quadro 29. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha e do Lorlatinibe em segunda linha.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Alectinibe + Lorlatinibe	22.308.024,77	46.724.714,02	72.946.948,33	102.712.236,42	135.285.051,75	379.976.975,29
Incremental	3.385.369,84	11.174.843,84	23.362.169,43	40.827.717,68	62.275.132,60	141.025.233,40

A análise de *market share* alternativo obteve o seguinte resultado:

Quadro 30. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha e do Lorlatinibe em segunda linha com o *market share* alternativo.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Alectinibe + Lorlatinibe	25.693.394,61	57.899.557,86	96.309.117,76	141.728.781,24	191.575.887,77	513.206.739,24
Incremental	6.770.739,67	22.349.687,68	46.724.338,86	79.844.262,50	118.565.968,62	274.254.997,35

8.3 Conclusões e limitações sobre análise de impacto orçamentário

O impacto orçamentário no *market share* mais conservador (até 50% em 5 anos) e usando medicamentos apenas em primeira linha é significativamente menor do que os resultados das alternativas que usam inibidores de ALK em primeira e segunda linha de tratamento. A limitação da análise se dá na estimativa de *market share* que possui grande incerteza já que segundo a política de oncologia, a padronização dos medicamentos é de responsabilidade de cada CACON e UNACON.

9 ACEITABILIDADE

Estima-se que haverá uma boa adesão terapêutica e conveniência para o paciente na administração dos inibidores de ALK avaliados (especificamente 2ª e 3ª gerações), todos em apresentação para via oral.

10 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Não foram identificadas necessidades de adequação de infraestrutura, nem de equipamentos, outras tecnologias (diagnósticas ou terapêuticas), insumos ou capacitação de recursos humanos especificamente requeridos para a correta utilização dos inibidores de ALK de 2ª e 3ª gerações que não estejam contempladas nos

procedimentos do SUS, considerando que o crizotinibe (inibidor de ALK de 1ª geração) já teve sua incorporação aprovada previamente.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 69/2024 esteve aberta durante o período de 13 a 23 de setembro do mesmo ano, e recebeu três inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O participante, de 38 anos, informou que é treinador de futebol, não é fumante e sempre foi fisicamente ativo. Em setembro de 2022, aos 36 anos, foi diagnosticado com câncer de pulmão em estágio IV localmente avançado. Sem sintomas, realizou alguns exames de rotina e descobriu que quase 95% do pulmão foi tomado pela doença e estava com uma quantidade significativa de líquido no pericárdio. Logo após o diagnóstico, com a testagem molecular, foi identificado a mutação ALK.

O tratamento da doença foi iniciado com o uso do brigatinibe. No relato, avaliou que o medicamento apresentou uma melhora significativa da doença, com o controle do quadro clínico, sem impactar a sua aparência, condição física e qualidade de vida. Com quatro meses de tratamento, o pulmão já não apresentava sinais do câncer. O único evento adverso identificado foi a alteração da consistência das fezes. A sua rotina precisou de pequenos ajustes de horários, mas desempenhava as suas atividades normalmente.

Recorreu ao brigatinibe por dois anos até que um exame de imagem sinalizou o retorno da doença, que havia passado para situação metastática. Com isso, há dois meses substituiu o brigatinibe pelo lorlatinibe. Usa 65 mg por dia e sente poucos eventos adversos. O participante mencionou que realiza exercícios físicos sem dificuldades e que a sua rotina de trabalho não sofreu alterações. O último exame de imagem realizado, após iniciar o uso do lorlatinibe, demonstrou a diminuição significativa da doença.

Por fim, considerou o tratamento com inibidores da tirosina quinase positivo e mais confortável em comparação à quimioterapia, que impacta a qualidade de vida e a rotina dos pacientes.

12 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e registro de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático ALK positivo não tratados anteriormente. A busca foi realizada em 17 de setembro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões, fases de estudo 2,3,4 (1)
- (2) ClinicalTrials: ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2019 (2)
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Metastatic non small cell lung cancer) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical) Link to highest status) AND Any Text ("Anaplastic AND Lymphoma AND Kinase AND positive") (3)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (4, 5, 6).

Foram excluídas as tecnologias pemetrexede e bevacizumabe, constantes no DDT vigente de Câncer de Pulmão, portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se nove tecnologias para compor o esquema terapêutico da 1ª linha (Quadro 31).

Quadro 31. Medicamentos potenciais para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPCNP) localmente avançado ou metastático ALK positivo não tratados anteriormente.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
-----------------	-------------------	----------------------	---------------------	---------------------------------------

Lorlatinibe (Lorbrena® e Lorviqua®)	inibidor de tirosina quinase ALK e Ros1	oral	Fase 2 ^a , 3 ^b e 4 ^c (7, 8 e 9)	Anvisa: 2020 EMA: 2019 FDA: 2018*registro para 2ª linha
Brigatinibe (Evobrig®)	inibidor de EGFR; inibidor do gene ROS1; inibidor da tirosina quinase Ros1 e ALK	oral	Fase 2 ^{a,c} (10 e 11)	Anvisa: 2021 (inclusão da indicação de 1ª linha) EMA: 2018 FDA: 2020
Ceritinibe (Zykadia®)	inibidor do receptor da tirosina quinase Ros1 e ALK	oral	Fase 2 ^c e 3 ^c (12 e 13) Com centro de pesquisa no Brasil	Anvisa: sem registro EMA: 2015 FDA: 2014
Ensartinib	inibidor da tirosina quinase Ros1 e ALK	oral	Fase 2 ^b e 3 ^b (14,15) Com centro de pesquisa no Brasil	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Ficonalkib	inibidor da tirosina quinase Ros1 e LTK	oral	Fase 3 ^d (16)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Iruplinalkib (WX-0593)	inibidor do receptor da tirosina quinase Ros1 e ALK	oral	Fase 3 ^b (17)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
XZP-3621	inibidor do receptor da tirosina quinase Ros1 e ALK	oral	Fase 3 ^d (18)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
TGRX-326	inibidor do receptor da tirosina quinase Ros1 e ALK	oral	Fase 3 ^a (19)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Foritinib Succinate (SAF-189s)	inibidor do receptor da tirosina quinase Ros1 e ALK	oral	Fase 3 ^b (20)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 20/09/2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; EGFR – receptor do fator de crescimento epidérmico; ALK – quinase do linfoma anaplásico.

^a Recrutando

^b Ativo, ainda não recrutando

^c Completo

^d não recrutando ainda

Lorlatinibe é um inibidor de tirosina quinase ALK e Ros1 com ensaio clínico em andamento para o tratamento em primeira linha de pacientes com CPCNP ALK positivo, em três ensaios clínicos de fases 2, 3 e 4, com previsão de finalização a partir de 2027. Tem registro sanitário para a indicação de primeira linha nas agências Anvisa e EMA, sendo o registro do FDA para segunda linha. A agência de ATS Nice não recomendou, em relatório publicado em 2023, o uso de lorlatinibe para tratamento em primeira linha. A *Canada's Drug Agency* recomendou em 2022 o uso de lorlatinibe para tratamento em primeira linha, sob condições de prescrição e custo de reembolso (não ter o custo maior que alectinibe ou brigatinibe).

Brigatinibe é um inibidor de tirosina quinase com um ensaio clínico completo em 2021 e dois em andamento com previsão de finalização a partir de 2025, para o tratamento em primeira linha de pacientes com CPCNP ALK positivo. Tem registro nas três agências sanitárias pesquisadas, sendo que a indicação de primeira linha foi incluída na Anvisa em 2021, no FDA a indicação passou a não definir a linha de tratamento em 2020 e na EMA a indicação de primeira linha é desde o seu primeiro registro em 2018. A agência de ATS Nice recomendou em 2021, o uso de brigatinibe para tratamento em primeira linha. A *Canada's Drug Agency* recomendou em 2021 o uso de brigatinibe para tratamento em primeira linha, sob condições de prescrição e custo de reembolso (21,22).

Ceritinibe é um inibidor do receptor da tirosina quinase Ros1 e ALK, com ensaios clínicos completos e tem registro sanitário na EMA e FDA desde 2014 e 2015, respectivamente. Na Anvisa ainda não tem registro aprovado para nenhuma indicação. No Nice o ceritinibe foi recomendado em 2018 para primeira linha de tratamento com a condição de que a empresa fornecesse o desconto acordado no esquema de acesso do paciente. Na *Canada's Drug Agency* o medicamento não foi avaliado para primeira linha(21,22).

O ensartinibe, ficonalkib, iruplinalkib, XZP-3621, TGRX-326, foritinib succinate são tecnologias ainda em desenvolvimento sem registro sanitário.

REFERÊNCIAS UTILIZADAS - MHT

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos>.
2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=ALK-positive%20Non-small%20Cell%20Lung%20Cancer&studyComp=2019-01-01_&aggFilters=phase:2%203%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int.
3. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
4. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
5. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
6. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
7. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06092086>.
8. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03052608>.
9. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06282874>.
10. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03410108>.
11. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05200481>.
12. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02336451>.
13. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01828099>.
14. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05491811>.
15. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02767804>.
16. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06254599>.
17. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04632758>.
18. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05204628>.

19. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06082635>.
20. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06569420>.
21. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>.
22. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>.

13 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Algumas das principais agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) recomendam os inibidores da tirosina quinase no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com translocação em ALK (ALK+), com a doença em estágio localmente avançado ou metastático, conforme apresentado no quadro 33.

Quadro 32. Recomendações de agências internacionais de ATS.

INSTITUIÇÃO/PAÍS	TECNOLOGIAS			
	CRIZOTINIBE	ALECTINIBE	BRIGATINIBE	LORLATINIBE
Therapeutic Goods Administration (TGA)/ Austrália	Recomendado CPNPC ALK+ M/A (44, 45)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A (46)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A previamente tratados com crizotinibe (47)	Registro provisório CPNPC ALK+ que progrediram com uso prévio de crizotinibe e um inibidor ALK OU alectinibe como primeira escolha OU ceritinibe como primeira escolha (48)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)/ Reino Unido	Recomendado CPNPC ALK+ M/A (49, 50)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1ª linha (51, 52)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A não anteriormente tratados OU previamente tratados com crizotinibe somente se a empresa o fornecer de acordo com o acordo comercial (53, 54)	Não recomendado CPNPC ALK+ M/A em pacientes não anteriormente tratados com um inibidor de ALK (55) Recomendado CPNPC ALK+ M/A em pacientes tratados previamente com alectinibe OU ceritinibe OU crizotinibe e pelo menos 1 outro inibidor de tirosina quinase ALK e somente se a empresa o fornecer segundo acordo comercial (56)
Canada's Drug Agency (CDA)/ Canadá	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1ª linha (57)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1ª linha se relação custo-efetividade for melhorada para um nível aceitável (58, 59)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1ª linha se o custo-efetividade for melhorado para um nível aceitável; os custos não excederem o valor do alectinibe (60)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1ª linha em monoterapia (61)

Haute Autorité de Santé (HAS)/ França	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1ª linha (62)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1ª linha (63)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1ª linha em monoterapia (64)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1ª linha em monoterapia (65)
--	--	---	--	--

Legendas: CPNPC ALK+ M/A: Pacientes com CPNPC ALK+ metastático/avançado

Fonte: elaboração própria.

14 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O CPNPC, devido à sua incidência e mortalidade, constitui um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Em 2022, o crizotinibe, um inibidor da tirosina quinase de primeira geração foi incorporado, no âmbito do SUS, como tratamento de primeira linha para pacientes com CPNPC com translocação em ALK. Entretanto, houve uma evolução no lançamento de novos ITQs como terapia alvo desta condição nos últimos anos. Este relatório buscou avaliar a eficácia e segurança dos medicamentos ITQ das distintas gerações para o tratamento de pacientes com CPNPC com translocação de ALK, localmente avançado ou metastático, em primeira linha de tratamento paliativo.

Para a 1ª linha de tratamento foram avaliadas sete revisões sistemáticas que incluíram 8 ECR de fase III e aproximadamente 2.188 participantes que avaliaram a eficácia e segurança dos ALK-ITQs de 1ª/2ª/3ª gerações comparados com quimioterapia ou entre si. Duas revisões foram avaliadas com baixo risco de viés (Cameron et al, 2022 e Zhao et al, 2024) enquanto as outras pontuaram incerteza. A certeza da evidência foi classificada alta ou moderada para os principais desfechos de eficácia (SG, SLP) avaliados pelo GRADE; e um grau de confiança na evidência baixa ou muito baixa para os desfechos TRG e SLP de metástases cerebrais, sendo este último de grande relevância clínica. Da mesma forma, para os desfechos de segurança (EAs moderados e graves) e qualidade de vida o grau de confiança na evidência foi baixa nos pares comparados, com exceção do alectinibe *versus* crizotinibe, ou crizotinibe *versus* quimioterapia, onde foi moderada para EAs moderados. Os resultados com significância estatística, parecem evidenciar para o desfecho de SG, uma resposta favorável dos inibidores de ALK 2ª e 3ª gerações comparados com o crizotinibe, entretanto, não foram alcançadas a SG mediana, pois os dados estão imaturos e devem ser atualizados futuramente. Os resultados de SLP são acentuadamente favoráveis aos ALK 2ª e 3ª gerações comparados com o crizotinibe ou com quimioterapia, mas a mediana da SLP não foi alcançada em vários estudos, por esse motivo recomenda-se a mesma cautela. Com relação à SLP de metástases cerebrais, alectinibe e brigatinibe comparados a crizotinibe mostram maior eficácia no aumento da sobrevida. Quanto à TRG, de modo geral, os ALK-ITQs comparados tiveram melhor desempenho do que o crizotinibe, destacando o alectinibe e o lorlatinibe como os mais eficazes. Para a qualidade de vida avaliada por um único estudo, nenhum dos resultados foram estatisticamente significativos. Com relação aos eventos adversos, um estudo apresentou risco aumentado de EA graves nos pacientes submetidos ao tratamento com crizotinibe comparados com alectinibe. Os inibidores de ALK de 2ª e 3ª gerações não apresentaram diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de EA graves quando comparados entre si ou em relação ao crizotinibe, da mesma forma que na comparação crizotinibe *versus* quimioterapia. A evidência não foi consistente dada a imprecisão dos dados com relação à grande amplitude dos intervalos de confiança.

Quanto aos EA moderados, o alectinibe apresenta um perfil de segurança mais favorável comparado aos outros inibidores de ALK em relação às menores chances de ocorrerem EA de grau ≥ 3 .

Entre as limitações identificadas, contam a falta de evidências disponíveis para todos os desfechos ou todos os pares combinados de intervenção/comparador de interesse, devido ao limitado número de estudos primários. Parte dos ECRs incluídos nas revisões sistemáticas da 1ª linha de tratamento, foram realizados exclusivamente em população de etnia asiática o que desperta incertezas com relação à validade externa e extrapolação dos resultados para outras populações; e a maioria das RS realizou meta-análise em rede, sendo necessários ensaios comparativos adicionais para fornecer evidências diretas. Houve uma falta de padronização nos estudos para quantificar os EAs, o que dificultou sua inclusão na classificação de moderados ou graves de forma consistente, e alguns EAs raros podem ter sido negligenciados.

Os resultados da avaliação econômica foram fortemente influenciados pelo preço do comparador da primeira linha, o Crizotinibe. O caso base trabalhou o preço proposto no relatório de incorporação dessa tecnologia no SUS, e apresentou razão de custo-efetividade incremental desfavorável a incorporação para as outras tecnologias alternativas. A escolha do uso do preço proposto pelo fabricante no momento da submissão para incorporação, buscou trazer equivalência entre as alternativas para o estudo, já que as alternativas aqui estudadas também possuíam preços propostos pelos fabricantes em resposta ao ofício enviado pelo Ministério da Saúde. Caso fosse utilizado o preço encontrado no BPS para o Crizotinibe, o mesmo deveria ser feito para as alternativas, que possuem preços muito mais elevados na base de dados dos que os propostos para esse estudo. Isso manteria o ICER em patamares similares aos encontrados nessa análise com resultados desfavoráveis.

Tratamentos em oncologia com base medicamentos de terapia alvo, com frequência são usados até a progressão da doença como os exemplos estudados nesse relatório. Essa característica dos tratamentos imprime uma dinâmica onde os tratamentos mais eficazes, tendem a evitar a progressão do paciente, e por conseguinte são usados por mais tempo, o que aumenta o custo médio por paciente ao longo do horizonte temporal do modelo, que também é influenciado pelo preço costumeiramente superior desse tratamento com comprovada superioridade de eficácia. Essa dinâmica traz um desafio maior para esses tratamentos ao serem testados quanto a sua eficiência no SUS nas análises de avaliação econômica, onde disposição a pagar pelo tratamento em relação ao seu preço unitário é diminuída em relação ao comparador por conta do aumento do custo médio por paciente dado o maior tempo de tratamento. Isso pode ser demonstrado nos resultados da avaliação econômica onde em termos de eficácia algumas opções de tratamento contendo só a primeira linha, resultaram além de eficácia superior a algumas opções que utilizavam inibidores ALK nas duas linhas, também um

custo superior. O motivo do fato é além do preço do medicamento, sua maior eficácia gerando maior tempo de tratamento e um custo mensal por paciente superior.

O câncer de pulmão é uma doença grave com alta mortalidade. Para os medicamentos avaliados resultarem em uma razão de custo-efetividade incremental abaixo do limiar de doenças graves R\$120.000/QALY, o custo mensal de tratamento dos medicamentos deve ser reduzido para valores próximos a R\$7.500,00.

15 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 134ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 03 de outubro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS dos inibidores de tirosina quinase de 2ª e 3ª gerações (alectinibe, brigatinibe, lorlatinibe) para o tratamento de pacientes com CPNPC com translocação de ALK, localmente avançado ou metastático, em primeira ou segunda linha de tratamento paliativo. Apesar das evidências apresentadas e do potencial benefício em termos eficácia para sobrevida global e sobrevida livre de progressão do tratamento com inibidores de ALK de 2ª e 3ª gerações a partir da primeira linha de tratamento, e do ganho importante da efetividade incremental. Entretanto, com base nos preços propostos pelas empresas fabricantes das tecnologias com registro na ANVISA, a relação de custo-efetividade não se mostrou eficiente para o SUS, considerando que nenhuma das intervenções comparadas ficou abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$120.000/QALY.

16 CONSULTA PÚBLICA

A análise qualitativa dos dados foi conduzida através da análise temática dos conteúdos. Na primeira fase da avaliação, procedeu-se à leitura dos dados. Em seguida, na segunda fase, identificaram-se os núcleos temáticos e esses foram codificados com o auxílio de uma planilha Excel. Na terceira fase, os dados foram analisados de maneira geral e interpretados possibilitando a comparação dos resultados dos diferentes segmentos participantes da consulta pública.

A maioria das contribuições nesta consulta pública proveio de mulheres cisgênero (57%, n=49), pessoas identificadas como brancas (63%, n=54) e da região sudeste (58%, n=50). Em relação aos segmentos participantes, os profissionais da saúde (45,3%, n=39) constituíram a maioria, seguidos por familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (36%, n=31) e interessados no tema (6,9%, n=6).

Quanto a experiência com inibidores da tirosina quinase (ITQs) para CPNPC com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 1ª linha de

tratamento, 52 participantes (60,4%) responderam terem tido experiência com essa linha de medicamento e 33 pessoas (38,3%) afirmaram ter experiência(s) com outro(s) medicamento(s) ou produto(s) para a doença. Das 86 contribuições, 85 (98,8%) são favoráveis à incorporação das tecnologias no SUS, enquanto 1 não tinha opinião formada.

Tabela 10. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 84/2024 Inibidores da tirosina quinase para CPNPC com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 1ª linha de tratamento

Variáveis	N	%
Sexo (n= 86)		
Homem Cisgênero	37	43
Mulher Cisgênero	49	57
Cor ou Etnia		
Amarelo	2	2
Branco	54	63
Pardo	25	29
Preto	5	6
Faixa etária		
18 a 24	1	1
25 a 39	65	76
40 a 59	17	20
60 ou mais	2	2
Região		
Norte	1	1
Nordeste	22	26
Sul	7	8
Sudeste	50	58
Centro-oeste	6	7
Contribuição por segmento		
Paciente	4	5
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	31	36

Profissional de saúde	39	45
Interessado no tema	6	7
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	3	3
Organização da Sociedade Civil	3	3
Como ficou sabendo?		
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	50	58
Associação/entidade de classe	4	5
Diário Oficial da União	3	3
E-mail	10	12
Site da CONITEC	4	5
Redes sociais	12	14
Outro meio	3	3
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	85	99
Não acho que deve ser incorporado no SUS	0	0
Não tenho opinião formada	1	1

Fonte: Consulta Pública nº 84/2024, Conitec.

Opiniões sobre a Recomendação Preliminar da CONITEC

A necessidade de incorporar essa linha de medicamentos ao SUS para o tratamento do CPNPC ALK+ foi ressaltada pelos respondentes da consulta pública, por se tratar de uma classe de medicamentos mais eficaz, segura e capaz de proporcionar maior qualidade de vida em comparação à quimioterapia convencional.

“Alectinibe, Brigatinibe ambos inibidores de 2 geração tem alta taxa de resposta com ótimo controle em sistema nervoso central., Perfil de efeito colateral aceitável., Lorlatinbe excelente controle e taxa de resposta assim como penetração alta em sistema nervoso central. Ambos são recomendações de guidelines- ASCO, NCCN” (Profissional da Saúde)

“(...) a aplicação dessa medicação aumenta a sobrevida de pacientes no tratamento em 11 vezes! Com pequeno impacto na qualidade de vida em termos de efeitos adversos, mas com um incremento formidável na qualidade de vida em geral.” (Profissional da Saúde)

“(...) Iniciei o tratamento com Lorlatinib, e em apenas três meses de uso, quase sem efeitos colaterais, tive uma regressão praticamente completa das minhas lesões cerebrais metastáticas, conforme demonstrado na última ressonância. Essa experiência não só me trouxe esperança, como também me proporcionou uma nova perspectiva sobre a importância de tratamentos modernos e eficazes no cuidado oncológico(...)” (Paciente)

Os participantes da consulta pública destacaram a importância da incorporação dessa linha de tratamento no SUS, pois trata-se de medicamentos com potencial de alterar o curso biológico da doença assegurando o direito à saúde dos cidadãos afetados pela neoplasia.

“É extremamente importante que esse medicamento seja disponibilizado pelo SUS. Muitas pessoas não têm acesso à informação. E muitas acabam morrendo por não terem dinheiro pra comprar ou até mesmo conhecimento para ir a defensoria e lutar pelos seus direitos. E mesmo quando consegue é uma baita demora o que limita mais ainda a condição do paciente. Minha mãe teve progressão de doença pela demora do governo em disponibilizar.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“Muito importante para trazer qualidade de vida para quem está sendo tratado, de forma acessível a quem precisa.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“(...) muitos pacientes no Brasil não têm acesso a esse tratamento devido ao alto custo e à limitação da oferta no SUS. Como sociedade, não podemos permitir que a capacidade financeira determine

quem terá a chance de lutar pela vida. É fundamental que o acesso ao que há de mais avançado na medicina seja democratizado, por fim, quero enfatizar que essa decisão não afeta apenas o presente, mas também define o futuro da saúde pública no Brasil. O acesso a tratamentos modernos e eficazes deve ser a prioridade de um sistema que valoriza a vida humana.” (Paciente)

Alguns participantes ressaltaram a incorporação desta linha de tratamento como maneira de reduzir a discrepância entre os recursos oferecidos na saúde pública e privada.

“Fundamental para reduzir o abismo público-privado no tratamento do câncer de pulmão”
(Profissional de Saúde)

“É imprescindível a inclusão no SUS. Não temos nenhuma terapia alvo no sistema público. Um profundo abismo com a saúde suplementar.”
(Profissional de Saúde)

Parte dos segmentos participantes da consulta destacaram a necessidade da incorporação de drogas eficazes no tratamento do CPNPC ALK+.

“É imprescindível a inclusão no SUS. Não temos nenhuma terapia alvo no sistema público. Um profundo abismo com a saúde suplementar.”
(Profissional de Saúde)

“Para pacientes portadores de neoplasia pulmonar ALK positivo é adequado a incorporação de brigatinibe para melhor controle de doença em detrimento à quimioterapia convencional”
(Profissional de Saúde)

Experiência com a tecnologia em avaliação

Os relatos dos segmentos participantes da pesquisa com experiência nesta tecnologia avaliada descreveram controle da neoplasia com redução dos sintomas relacionados à neoplasia, bem como a progressão do tratamento para a redução de metástases.

“O uso da medicação para pacientes com doença metastática (CPNPC ALK+) multiplica por 11 a sobrevida dos pacientes! Um paciente que teria uma sobrevida de 10 meses por chegar a viver quase 10 anos. Na minha experiência particular, um paciente com doença metastática para SNC (cérebro) se viu completamente livre de doença após o uso da medicação acima (brigatinibe) e pode seguir com a sua vida normalmente após iniciar esse tratamento, com resposta em 2 semanas.”
(Profissional de Saúde)

“1) Maior Sobrevida Global e Livre de Progressão: Estudos clínicos, como o ALEX, ALTA e CROWN, demonstraram que Alectinibe, Brigatinibe e Lorlatinibe proporcionam uma sobrevida livre de progressão significativamente superior em comparação ao crizotinibe, padrão anterior. Esses dados se refletem em pacientes que acompanho, com muitos mantendo a doença controlada por períodos prolongados. 2) Redução de Metástases no Sistema Nervoso Central (SNC): A capacidade desses medicamentos de atravessar a barreira hematoencefálica e controlar metástases no SNC é um diferencial crucial. Aproximadamente 30% dos pacientes com fusões ALK apresentam metástases no SNC ao diagnóstico, e esses inibidores mostram eficácia robusta nesse cenário, reduzindo sintomas neurológicos e a necessidade de intervenções invasivas como radioterapia (...)” (Profissional de Saúde)

“Um amigo e colega de profissão está em tratamento com a medicação para câncer de pulmão com resultados excelentes em apenas 3 meses de tratamento, e remissão de 95% das

metástases cerebrais. Paciente de 28 anos, cura de grande importância. Sem efeitos colaterais da medicação desde o início do tratamento” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Os respondentes da consulta pública destacaram a boa tolerância desta classe de medicamentos como aspecto positivo em suas experiências com os fármacos, principalmente se comparados à quimioterapia convencional.

(...)Boa tolerância: Efeitos adversos específicos como elevação de enzimas hepáticas, miopatias (com alectinibe), pneumonite (com brigatinibe) e dislipidemia significativa (com lorlatinibe) requerem manejo cuidadoso. Isso exige treinamento especializado para médicos e equipes multiprofissionais, porém são efeitos colaterais manejáveis e os pacientes apresentam boa tolerância para uso em longo prazo.” (Profissional de Saúde)

“Excelente resposta radiológica e controle de doença, com boa tolerância” (Profissional de Saúde)

“(...)Trata-se de terapias mais cômodas ao paciente (orais), com baixíssimos efeitos adversos comparados à quimioterapia. (...)” (Profissional de Saúde)

A respeito da qualidade de vida, a redução dos sintomas da doença, bem como a menor apresentação de efeitos adversos relacionados a quimioterapia convencional foram relacionados de modo positivo aos Inibidores da tirosina quinase para CPNPC com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 1ª linha de tratamento.

“Um amigo está em tratamento e teve melhora significativa na qualidade de vida, com redução dos sintomas e mais disposição para atividades diárias.” (Profissional de Saúde)

“(...) Qualidade de Vida Superior: A menor toxicidade em comparação às quimioterapias tradicionais se traduz em pacientes que relatam menos fadiga, náuseas e outros efeitos adversos

debilitantes. Isso permite uma adesão mais consistente ao tratamento.” (Profissional de Saúde)

“(…) Além disso, retomou algumas atividades do dia a dia que antes eram impossíveis devido à fraqueza e fadiga.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“Não tenho nenhum efeito colateral, vivo minha vida normalmente, o remédio finalmente me deu esperança de que o câncer não precisa ser um martírio” (Paciente)

Durante a consulta pública, a comodidade na administração do medicamento foi frisada como elemento positivo pela apresentação oral dessa linha de tratamento, o que facilita o uso para o paciente e, também, para o sistema de saúde por dispensar a necessidade de um centro de infusão para a administração do medicamento.

“Paciente obteve excelente sobrevida e pelo fato do tratamento ser na forma oral não precisa o paciente ser punccionado para realizar a infusão.” (Profissional de Saúde)

“(…)Trata-se de terapias mais cômodas ao paciente (orais), com baixíssimos efeitos adversos comparados à quimioterapia. O paciente vai menos vezes aos serviços de saúde, interna-se menos, necessita menos de pronto atendimento por complicações da doença e do tratamento. (...)” (Profissional de Saúde)

“(…) Outra vantagem é que os inibidores são usados por via oral. Não há necessidade de infusão e o paciente é acompanhado via telemedicina.” (Profissional de Saúde)

A maior parte das experiências negativas relatadas foram relacionadas a dificuldade de acesso por se tratar de medicamentos não incorporados no SUS e o alto custo dos tratamentos.

“As limitações de conseguir por meio judicial. Tem muita necessidade desses medicamentos serem dispostos pelo SUS.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“Dificuldade em conseguir o tratamento devido alto custo financeiro e indisponibilidade do mesmo na

rede pública” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Experiência com outras Tecnologias

Dos participantes que relataram experiência no uso de outras tecnologias (38%, n=33), a maioria eram profissionais de saúde (n=26).

Não foram apresentadas experiências com outras tecnologias diferentes das avaliadas. As contribuições foram referidas ao tratamento convencional com quimioterapia.

Em relação aos eventos negativos relacionados a outras tecnologias, destacou-se a pouca eficácia no controle dos sintomas e no avanço da neoplasia, relacionados à quimioterapia.

“Baixas taxas de resposta e aumento de eventos adversos comparado ao uso dos inibidores.”
(Profissional de Saúde)

“Menor taxa de resposta, principalmente no controle de doença em sistema nervoso central”
(Profissional de Saúde)

“Rápida progressão de doença e morte do paciente”
(Profissional de Saúde)

Alguns respondentes também apresentaram relatos referentes a eventos adversos indesejados acarretados pela quimioterapia convencional, fator este determinante para diminuição da qualidade de vida.

“Diarreia, queda de cabelo, fraqueza, dores por todo o corpo, vômitos, desequilíbrio emocional, enfim, uma experiência traumatizante.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“Muitíssimos, ficava fraca, vômito, imunidade baixa, meu cabelo caiu, muitas dores e formigamento nas pernas, meus braços viviam doloridos e roxos por conta das agulhas, foi o pior período da minha vida”
(Paciente)

Contribuições de caráter técnico-científico

Algumas contribuições recebidas estavam relacionadas a aspectos técnicos-científicos, em especial aquelas realizadas nos campos de “evidências clínicas” e “estudos econômicos”. Entre os principais pontos discutidos por essas contribuições, estão os seguintes:

- Reforço dos achados dos estudos apresentados, evidência já incluída no relatório;
- Indicação de recomendação internacional e outras evidências que recomendam/apontam benefícios do tratamento com a tecnologia em avaliação;
- Alternativa para pacientes refratários;
- Reforça a incorporação evidenciando o alto custo da medicação;
- Minimização de custo para o sistema de saúde a longo prazo.

Na CP-84 foram recebidas 8 contribuições. Contudo, somente 6 anexos foram realmente enviados (empresas fabricantes das tecnologias avaliadas; organização da sociedade civil; associação médica; profissional de saúde em nome da SES/MG):

- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)
- Oncoguia
- Coordenação de Farmácia e Terapêutica/ Secretaria do Estado de Minas Gerais (SES-MG)
- Takeda Distribuidora LTDA
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos AS
- Pfizer Brasil LTDA

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) se manifestou favorável à incorporação da tecnologia, com posicionamento sustentado por evidências científicas, incluídas neste relatório. Menciona também os estudos clínicos que apresentam resultados favoráveis na sobrevida livre de progressão (SLP) e no controle de metástases no SNC, cujos estudos base já estão incluídos neste relatório. Recomenda a incorporação de “inibidores de segunda ou terceira geração em primeira linha, dada sua superioridade em desfechos clínicos importantes.” Sustenta esta recomendação na relevância clínica e social da doença para os pacientes ALK+ geralmente mais jovens e não fumantes, com grande impacto em sua qualidade de vida e capacidade produtiva. “O tratamento adequado pode modificar significativamente o curso da doença e reduzir complicações, como metástases no sistema nervoso central (SNC), comuns nesse subgrupo.”

A Oncoguia também se manifestou favorável à incorporação dos ITQs de segunda ou terceira geração (alectinibe, brigatinibe ou lorlatinibe) como opção de primeira linha para pacientes com ALK+, sustentando sua posição nas mesmas reivindicações da SBOC quanto à eficácia significativa demonstrada pelos ITQs em termos de sobrevida global (SG) e SLP. Menciona os mesmos estudos base incluídos neste relatório e destaca as diretrizes científicas, entre elas as da própria SBOC. Chamou a atenção para a perspectiva do paciente e à manutenção da sua qualidade de vida, reforçando “a importância dos ITQs não apenas no controle oncológico, mas também no suporte à saúde mental e emocional dos pacientes e de seus familiares.”

A Coordenação de Farmácia e Terapêutica da Secretaria do Estado de Minas Gerais se posicionou a favor da incorporação. Reforçou os benefícios e ganhos de efetividade descritos nas evidências clínicas apresentadas neste relatório; apontando a importância do alectinibe e brigatinibe nos pacientes virgens de tratamento ou com falha posterior ao uso do crizotinibe. Também coincidiu com os desfechos primários analisados, destacando os resultados positivos dos estudos que avaliaram o lorlatinibe, principalmente na sobrevida livre de progressão (SLP) e na taxa de resposta intracraniana em indivíduos com lesões no SNC. Manifestou que agências regulatórias internacionais como a FDA e no Brasil, a ANVISA tem aprovado os ITQs como tratamento padrão para pacientes com CPNPC translocação ALK+; e destacou seu papel alternativo para pacientes refratários ao tratamento com quimioterapia.

A Biofarmacêutica Takeda, fabricante do medicamento brigatinibe, enviou sua contribuição destacando a importância da apreciação da CONITEC na avaliação dos ITQs para CPNPC com translocação ALK, considerando como necessidade médica não atendida a oferta de alternativas para esses pacientes. Sinalizou que o brigatinibe é recomendado como primeira linha de tratamento para pacientes com CPNPC ALK+ por “diretrizes nacionais e internacionais, como as da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), do NCCN (National Comprehensive Cancer Network) e da European Society for Medical Oncology (ESMO)”. Destacou os resultados favoráveis apresentados nos estudos base que fazem parte deste relatório, tanto para os desfechos de eficácia (primários e secundários) quanto para os de segurança.

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., por sua vez, fabricante do medicamento alectinibe, mencionou as evidências clínicas que sugerem um benefício clínico significativo a favor do alectinibe, coincidentes com os estudos apresentados neste relatório. Destacou a eficácia (SG, SLP, redução de metástase cerebral) e segurança do alectinibe quando comparado ao crizotinibe, classificado como a opção com melhor perfil de segurança entre os ITQs avaliados, com menor risco de EA moderados e EA de grau ≥ 3 . Menciona que as principais diretrizes nacionais e internacionais também recomendam os inibidores de ALK de 2ª e 3ª gerações como padrão de tratamento em primeira linha. Considerando o importante benefício clínico recomenda ao MS o estabelecimento de “um valor de procedimento único para a classe e/ou geração de ALK-

ITQ e permitindo que estes tratamentos mais eficazes sejam contemplados como opções terapêuticas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, preservando a escolha do melhor tratamento para cada paciente, à exemplo da decisão de incorporação da classe de inibidores de ciclina para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2- em 2021”.

A empresa Pfizer Brasil (**ver Apêndice 3**), fabricante do medicamento lorlatinibe se manifestou favorável à sua incorporação como primeira linha de tratamento para os pacientes com CPNPC com translocação ALK em estágio localmente avançado ou metastático. Entretanto, a empresa realizou uma nova revisão sistemática (RS) com metanálise em rede (NMA) incluindo as extensões do estudo CROWN (lorlatinibe), do estudo ALESIA (alectinibe) e do estudo ALTA-1L (brigatinibe), todos publicados após a realização da busca por evidências publicada por Zhao et al., (2024), estudo incluído na overview de revisões elaborada pelos pareceristas. Os resultados da nova RS com NMA são concordantes com os apresentados neste relatório, apontando o mesmo sentido do efeito, favorável ao lorlatinibe nos desfechos avaliados. Porém, o fabricante solicitou que os novos dados sejam utilizados na síntese das evidências e como parâmetro de efetividade para o modelo de custo-efetividade desenvolvido pelos pareceristas. Considerando que a empresa Pfizer apontou algumas questões sobre a síntese de evidências apresentada neste relatório, respondemos a seguir:

<i>Empresa Pfizer Brasil</i>	<i>Pareceristas</i>
“...apesar do NATS/Fiocruz justificar o motivo da utilização de sete RS com NMA no PTC, não ficou claro o motivo de não ter utilizado, para a síntese da evidência o estudo de Zhao <i>et al.</i>, (2024) que, teoricamente, já atenderia aos critérios estabelecidos pela diretriz de PTC.” [Retirado do Anexo – Contribuições da Empresa Pfizer CP nº 84, p.14]	O estudo de Zhao <i>et al.</i>, (2024) avaliou resultados de estudos que compararam três ITQs (alectinibe, brigatinibe, lorlatinibe) com crizotinibe; entretanto para atender à pergunta de pesquisa, o escopo solicitado pelo MS foi mais abrangente, envolvendo não apenas o comparador crizotinibe mas também os distintos ITQs entre si. Para responder adequadamente à pergunta foram incluídas as outras revisões. Adicionalmente, os desfechos primários e secundários de eficácia e segurança de todas as comparações possíveis, não foram encontradas em uma única RS.
“Ainda sobre os critérios de priorização das diretrizes de PTC, em outra orientação, tem-se uma segunda condição assim	Neste ponto, a própria empresa explicita o motivo da não inclusão dos estudos de extensão recentemente publicados, já

definida: “<i>Caso a revisão sistemática encontrada esteja desatualizada, esta deve ser atualizada pelos autores do PTC. Na ausência de revisões sistemáticas de boa qualidade, os autores do parecer devem buscar por estudos primários</i>”. Logo, a geometria da NMA do estudo de Zhao <i>et al.</i>, (2024) foi verificada, bem como os estudos incluídos na rede (Anexo 1). Na Figura 2, é possível notar que a RS com NMA, conduzida por Zhao <i>et al.</i>, (2024), reuniu 14 estudos (isto é, ALESIA, ... e TQ-B3139). No entanto, como a busca foi realizada em dezembro de 2022, a RS não incluiu duas importantes extensões, sendo uma do estudo CROWN (lorlatinibe) e outra do estudo ALESIA (alectinibe), ou seja, os estudos publicados por Solomon <i>et al.</i>, (2024) e Zhou <i>et al.</i>, (2024), respectivamente.” [Retirado do Anexo – Contribuições da Empresa Pfizer CP nº 84, p.16]	que o período de busca de evidências pelos pareceristas foi anterior a publicação dos artigos de Solomon <i>et al.</i>, (2024) e Zhou <i>et al.</i>, (2024).
“...De forma adicional, a atualização do estudo ALTA-1L, publicada por Camidge <i>et al.</i>, (2021), por mais que tenha sido publicado no período abarcado pela busca do Zhao <i>et al.</i>, (2024), também não foi incluído na RS com NMA.” [Retirado do Anexo – Contribuições da Empresa Pfizer CP nº 84, p.17]	De fato, o estudo ALTA-1L avaliado na publicação de Camidge <i>et al.</i> (2021) não foi incluído na RS com NMA do Zhao <i>et al.</i> (2024), que a empresa argumenta, devia ter sido a única RS a ser avaliada e atualizada pelos pareceristas. Entretanto, o mencionado estudo publicado por Camidge <i>et al.</i>, 2021 sim foi incluído na <i>overview</i> de revisões deste relatório, através da RS de Jiang <i>et al.</i>, 2022. Cabe destacar também que os resultados do estudo apresentaram a mesma direção de efeito e magnitude similar aos apresentados nas RS de melhor qualidade para o desfecho de SLP, conforme consta neste relatório.

“...para responder à pergunta de pesquisa PICOS definida previamente pelo NATS/Fiocruz, o parecerista sintetizou as evidências clínicas no PTC por meio de <i>overviews</i> de RS (6–12) publicadas na literatura, incluindo no PTC, cinco RS com NMA que não respondiam à citada pergunta PICOS (6–10) e, portanto, não devem fazer parte do corpo das evidências.” [Retirado do Anexo – Contribuições da Empresa Pfizer CP nº 84, p.18]	A pergunta de pesquisa que orientou a estruturação do acrônimo PICOS foi discutida e definida junto da área técnica responsável do Ministério da Saúde (MS). O interesse do MS foi de obter evidências clínicas sobre eficácia e segurança dos distintos ITQs desde a 1ª à 3ª geração, comparados com quimioterapia e comparados entre si e não apenas com o crizotinibe (1ª geração). Adicionalmente, os desfechos de maior relevância clínica escolhidos incluíram Sobrevida Global (SG), Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Taxa de Resposta Global (TRG), Eventos Adversos (EA) moderados (grau ≥ 3), e EA graves. Nem todos os desfechos foram avaliados de forma completa por apenas uma RS. Cabe destacar que as revisões sistemáticas e metanálises de ECR são consideradas o nível mais alto de evidência, de acordo com a Medicina Baseada em Evidências, e para o melhor suporte na tomada de decisão.
“O Quadro 2 sumariza as estimativas da NMA assumindo um modelo de efeito fixo e efeito aleatório. Em comparação com o tratamento de referência (lorlatinibe), as três intervenções crizotinibe, alectinibe e brigatinibe não apresentaram resultados estatisticamente significantes em relação à redução do risco de morte por todas as causas (SG).” [Retirado do Anexo – Contribuições da Empresa Pfizer CP nº 84, p.19]	Na meta-análise em rede apresentada pela empresa, os resultados para o desfecho primário de Sobrevida Global (SG) nos modelos de efeitos aleatórios e fixos, não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os pares de ITQs comparados. Sendo assim, esses novos dados não serão utilizados na síntese das evidências e nem como parâmetro de efetividade no modelo de custo-efetividade desenvolvido pelos pareceristas. Para o desfecho de SG, a qualidade da evidência apresentada neste relatório foi entre alta e moderada, baseada nas revisões sistemáticas de melhor qualidade que apresentaram

	comparações diretas (Cameron et al, 2022; Zhao et al, 2024), o que sustenta a confiança na evidência.
“O Quadro 5 sumariza as estimativas da NMA assumindo um modelo de efeito fixo e efeito aleatório. Em comparação com o tratamento de referência (lorlatinibe), as três intervenções crizotinibe, alectinibe e brigatinibe apresentaram resultados estatisticamente significantes em relação ao risco de progressão da doença em favor do lorlatinibe... os participantes que receberam lorlatinibe foram associados com um risco 51% menor de progressão da doença comparados aos participantes que receberam alectinibe (HR: 0,49; IC95%: 0,32-0,75), 60% menor de progressão da doença comparados aos participantes que receberam brigatinibe (HR: 0,40; IC95%: 0,24-0,64) e 81% (HR: 0,19; IC95%: 0,13-0,27) menor de progressão da doença comparados aos participantes que receberam crizotinibe. No entanto, os	Na meta-análise em rede apresentada pela empresa, os resultados para o desfecho primário de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) apresentaram desempenho favorável para o lorlatinibe, com menor risco de progressão da doença, quando comparado ao crizotinibe, alectinibe e brigatinibe somente na análise pelo modelo de efeitos fixos. Na análise utilizando efeitos aleatórios não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre os pares de ITQs comparados, apresentando ICr extremamente amplos. Apesar do modelo de efeitos aleatórios ser preferido por se aproximar mais da realidade do que o modelo de efeitos fixos¹, as novas estimativas de HR [ICr95%] serão incluídas na síntese das evidências, apenas considerando os resultados para os efeitos fixos, nas

¹ Modelo de efeitos fixos: O modelo de efeitos fixos parte do princípio de que os efeitos das intervenções seguem a mesma linha, tanto em magnitude quanto em direção, em todos os estudos que compõem aquela metanálise. É como se pensássemos que todas as variáveis dos estudos (aplicação da intervenção, população, método de mascaramento...) são semelhantes, ou até mesmo idênticas, e que as possíveis diferenças observadas entre os resultados se devem única e exclusivamente ao acaso ou ao erro amostral. Assim, as heterogeneidades dos estudos são ignoradas. Esse modelo de efeito é adequado quando se acredita que os estudos avaliam os mesmos efeitos, da mesma forma, em populações muito semelhantes – no entanto, isso é quase sempre impossível de ser afirmado. Este modelo costuma conferir maior peso a estudos com populações maiores e é mais assertivo na estimativa de tamanho de efeito, uma vez que gera IC mais estreitos por entender que há pouca variação entre os resultados dos estudos metanализados.

Modelo de efeitos randômicos: Neste modelo, presume-se que os resultados dos estudos incluídos na metanálise seguem uma distribuição normal (aquela da curva de Gauss ou curva em forma de sino) e que as diferenças observadas nesses resultados se devem não somente ao acaso, mas também a diferenças existentes entre os próprios estudos, como a população, por exemplo (diversidade ou heterogeneidade clínica ou metodológica). Esse modelo de efeito se encaixa nas metanálises nas quais se espera que haja alguma variabilidade entre os estudos devido a diferenças nas populações, nos seus métodos ou em qualquer outro fator na composição do estudo. Esse modelo se aproxima mais da realidade do que o modelo anterior, mas oferece um peso grande a estudos pequenos. Este modelo é visto como mais conservador na estimativa de tamanho de efeito, uma vez que gera IC mais amplos por assumir que há sempre algum grau de inconsistência (heterogeneidade estatística) entre os estudos metanализados.

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook

achados não foram confirmados na análise de efeitos aleatórios.” [Retirado do Anexo – Contribuições da Empresa Pfizer CP nº 84, p. 20-21]	comparações do lorlatinibe com crizotinibe, alectinibe e brigatinibe. Para o desfecho SLP, a qualidade da evidência apresentada neste relatório foi classificada como alta pelo GRADE, baseada nas revisões sistemáticas de melhor qualidade com metanálises de comparações diretas, o que aumenta a força da evidência.
“...Em comparação com o tratamento de referência (lorlatinibe), as duas intervenções alectinibe e brigatinibe não apresentaram resultados estatisticamente significantes. No entanto, lorlatinibe foi associado com uma probabilidade 28% maior de atingir a TRO comparado aos participantes que receberam crizotinibe (RR: 1,28; IC95%: 1,11-1,49). Porém, os achados não foram confirmados na análise de efeitos aleatórios...” [Retirado do Anexo – Contribuições da Empresa Pfizer CP nº 84, p. 22]	Na meta-análise em rede apresentada pela empresa, os resultados do desfecho Taxa de Resposta Objetiva para os efeitos aleatórios e fixos, não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os pares de ITQs comparados, com exceção da avaliação lorlatinibe vs crizotinibe que mostrou desempenho favorável ao primeiro pela análise de efeitos fixos. Sendo assim, esses novos dados não serão utilizados na síntese das evidências desenvolvido pelos pareceristas. Neste relatório foram apresentados resultados do desfecho Taxa de Resposta Global, e a qualidade da evidência foi classificada como alta pelo GRADE.
“Em comparação com o tratamento de referência (lorlatinibe), brigatinibe não apresentou resultados estatisticamente significantes. No entanto, o lorlatinibe foi associado a um risco de EAs 40% maior em comparação aos participantes que receberam crizotinibe (RR: 1;40; IC95%: 1,22-1,63). Já em comparação ao alectinibe, o lorlatinibe foi associado a um risco de EAs 54% maior (RR: 1;54; IC95%: 1,23-1,93). Porém, os achados não foram confirmados na análise de efeitos aleatórios.”	Os novos dados provenientes da meta-análise em rede apresentada pela empresa serão incluídos na síntese de evidências pelos pareceristas.

[Retirado do Anexo – Contribuições da Empresa Pfizer CP nº 84, p. 25]	
---	--

EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Os três fabricantes dos medicamentos (Roche, Takeda e Pfizer) apresentaram contribuições no pleito, onde o foco principal foi uma nova proposta de preço de incorporação de cada um após as simulações realizadas com o modelo disponibilizado online.

Empresa Biofarmacêutica Takeda

Quanto a metodologia do modelo, foi apontada pela empresa Takeda uma correção a fazer no preço do brigatinibe, devido a que os preços propostos inicialmente em resposta ao ofício do Ministério da Saúde, estavam referidos às apresentações utilizadas em 28 dias e não nos 30 dias do mês. Assim o custo mensal de tratamento que antes considerava apenas 28 dias foi reajustado o que aumentou o seu valor e consequentemente o ICER do brigatinibe, que após a correção subiu de R\$374.992,70 para R\$429.298,75. A tabela a seguir mostra a correção com os novos valores, realizada no valor dos custos mensais de tratamento com esse medicamento segundo as duas apresentações usadas na indução e manutenção do tratamento.

Tabela 11 - Racional de custo de tratamento mensal: Ofício Nº 8/2024/CGATS/DGITS/SECTICS/MS.

Apresentação	Custo unitário	Custo mensal
90 mg x 7 comp. + 180 mg x 21 comp.	90 mg = R\$ 197,06 180 mg = R\$ 394,12	(90 mg x 7 comp. + 180 mg x 23 comp.) Indução = R\$ 10.444,05
180 mg x 28 comp.	180 mg = R\$ 394,12	(180 mg x 30 comp.) Manutenção = R\$ 11.823,45

Fonte: Resposta da Takeda a Consulta pública

Com relação a nova proposta de preço do medicamento, a empresa Takeda propôs uma redução de preço das duas apresentações mostradas na tabela acima. O fabricante afirma que *“... o brigatinibe não está contemplado no Convênio 87/02, porém o Convênio 162/94 autoriza os Estados e o Distrito Federal conceder isenção do ICMS nas operações com medicamentos destinados ao tratamento de câncer. Desta forma, o preço proposto baseou-se na desoneração do ICMS considerando um desconto comercial de 75,10% em relação ao PF18%.”* A tabela a seguir resume esses valores:

Tabela 12 - Preço proposto: Brigatinibe (Evobrig®).

Apresentação	Preço base	Desconto comercial	ICMS	Preço proposto
Racional de preço	PF18%	75,10%	18,00%	-
30 mg x 28 comp.	R\$ 5.551,57	- R\$ 4.169,46	- R\$ 248,78	R\$ 1.133,33
90 mg x 28 comp.	R\$ 16.654,72	- R\$ 12.508,38	- R\$ 746,34	R\$ 3.400,00
90 mg x 7 comp. + 180 mg x 21 comp.	R\$ 29.145,76	- R\$ 21.889,66	- R\$ 1.306,10	R\$ 5.950,00
180 mg x 28 comp.	R\$ 33.309,44	- R\$ 25.016,76	- R\$ 1.492,68	R\$ 6.800,00

Assim, o cálculo do custo mensal de tratamento do brigatinibe segue o racional da tabela a seguir:

Tabela 13 - Racional de custo de tratamento mensal: Novo preço proposto.

Apresentação	Custo unitário	Custo mensal
90 mg x 7 comp. + 180 mg x 21 comp.	90 mg = R\$ 121,43 180 mg = R\$ 242,86	(90 mg x 7 comp. + 180 mg x 23 comp.) Indução = R\$ 6.435,71
180 mg x 28 comp.	180 mg = R\$ 242,86	(180 mg x 30 comp.) Manutenção = R\$ 7.285,71

Empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

A empresa Roche também apresentou uma proposta de preço onde este seria *“...isento de ICMS do destino, conforme Convênio ICMS 132/21, o qual alterou o Convênio 162/94, vigente a partir de 1º de janeiro de 2023 e aplicável aos Estados que aderiram ao convênio autorizando a isenção fiscal”*. O preço proposto para a apresentação com 224 cápsulas é

de R\$11.667,92 (tabela a seguir). Essa apresentação corresponde a 28 dias de tratamento. O custo mensal calculado resulta em R\$12.640,24.

Tabela 14 - Preço proposto para incorporação de alectinibe.

Medicamento	Apresentação	Preço proposto com impostos ¹	Preço proposto isento de ICMS ²
Alectinibe	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224*	R\$ 13.567,35	R\$ 11.667,92

*correspondente a 28 dias de tratamento; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços. 1) Preço com impostos PIS/COFINS

Empresa Pfizer Brasil

A contribuição da Pfizer trouxe justificativas com relação ao preço do Crizotinibe proposto no momento da incorporação não estar sendo praticado, como revela os dados do BPS. Segue abaixo o trecho da contribuição que versa sobre o assunto.

“...parte dos membros do Comitê questionou que os preços registrados no BPS do crizotinibe estavam acima do preço proposto pela empresa no momento da sua incorporação no SUS.”

*“...é possível notar que o **Ministério da Saúde, especialmente na oncologia, não tem cumprido com os prazos estabelecidos na legislação para a implementação das tecnologias incorporadas, ou seja, até 180 dias estabelecidos no art. 25 do Decreto 7.656/2011 (27).** Dito isso, é importante ressaltar que o crizotinibe foi incorporado no SUS em dezembro de 2022 (Portaria SCTIE/MS nº 168, de 6 de dezembro de 2022) após as devidas recomendações do Comitê, mas o acesso aos pacientes elegíveis, até o momento, não foi implementado no âmbito da Política Nacional de Prevenção e Combate ao Câncer.”*

A Pfizer também fez o mesmo comentário com relação ao medicamento palbociclibe usado no tratamento do câncer de mama que ainda não estaria sendo disponibilizado.

Com relação a metodologia do estudo de avaliação econômica ela discordou do método de comparação entre as alternativas, sugerindo a comparação direta de cada uma delas com o comparador do SUS como descrito no trecho abaixo:

“...mesmo que a análise tenha avaliado os TKIs de segunda geração (alectinibe e brigatinibe) e um de terceira geração (lorlatinibe) usados em primeira ou segunda linha, a depender da combinação testada pelo parecerista, essa segunda combinação sempre deve ser comparada em termos de efetividade e custos com crizotinibe + quimioterapia (única opção disponível no SUS).”

Esse método sugerido é errado, como sugere a literatura da área e outras publicações de avaliações econômicas seja de estudos que utilizaram vários comparadores (e que comparam as tecnologias entre si), seja em relatórios da CONITEC

que utilizaram o mesmo método como no caso da incorporação dos tratamentos para o melanoma metastático em 2020. No principal livro da área: *“Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes”* de Michael Drummond e outros autores, é possível extrair o trecho a seguir:

“All economic evaluations are a comparison between options or courses of action derived from choosing these options. In theory, when we evaluate a programme or a medical technology, it should be compared with all the actions that are technically possible. Obviously, this is the way to guarantee that the option chosen is the most efficient in absolute terms. If a new technology is compared with only one very inefficient technology out of those already existing, the new one will show up as being very efficient, because efficiency is a relative concept. However, clearly this result would not legitimate the decision to promote the dissemination of the new technology, without first comparing it with the other more efficient technologies that are available.”

Em tradução livre:

Todas as avaliações econômicas são uma comparação entre opções ou cursos de ação derivados da escolha dessas opções. Em teoria, quando avaliamos um programa ou uma tecnologia médica, ele deve ser comparado com todas as ações que são tecnicamente possíveis. Obviamente, essa é a maneira de garantir que a opção escolhida seja a mais eficiente em termos absolutos. Se uma nova tecnologia for comparada apenas com uma tecnologia muito ineficiente dentre as já existentes, ela parecerá muito eficiente, pois eficiência é um conceito relativo. No entanto, claramente esse resultado não legitimaria a decisão de promover a disseminação da nova tecnologia sem antes compará-la com outras tecnologias mais eficientes que estejam disponíveis.

Assim como os outros fabricantes, a Pfizer também fez uma proposta de preço para o lorlatinibe. A empresa afirma que *“o lorlatinibe é um medicamento que tem uma incidência de 30% de impostos, ou seja, ICMS e Pis/Cofins, diferentemente do alectinibe e brigatinibe, que são isentos desses dois impostos, considerando-se o acordo com o Convênio Confaz nº 162/94 e Decreto nº 8.271, de 26 de junho de 2014”*. Assim, o fabricante afirma que a sua proposta de preço *“diz respeito ao medicamento sem impostos para tornar a comparação isonômica no quesito carga tributária”*. Segundo a empresa, *“...o financiamento do lorlatinibe sem os impostos pode ser implementado por meio de compra centralizada pelo Ministério da Saúde da Pfizer internacional, como já acontece com outros produtos da companhia, como o tafamidis meglumina 20mg para tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina e o nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento da Covid-19”*. Ela faz uma ressalva sobre o preço: *“... esse preço deve ser utilizado nos modelos de avaliação econômica e impacto orçamentário, caso o medicamento seja adquirido de forma centralizada pelo Ministério*

da Saúde da Pfizer internacional para a garantia do preço apresentado sem os impostos.”

O preço proposto com e sem impostos pela empresa consta nas tabelas a seguir:

Tabela 15 - Proposta de preço para incorporação do lorlatinibe 100mg no SUS, sem impostos.

Apresentação	Preço sem imposto proposto para a incorporação do lorlatinibe no SUS			
	PF sem imposto	PMVG sem imposto	Preço proposto para incorporação*	Desconto (Preço ofertado vs. PMVG)
Lorlatinibe por comprimido revestido de 100mg	R\$ 834,26	R\$ 654,64	R\$ 374,47	42,80%

Tabela 16 - Proposta de preço para incorporação do lorlatinibe 100mg no SUS, com impostos.

Apresentação	Preço com imposto*			
	PF18%	PMVG18%	Preço proposto para incorporação	Desconto (Preço ofertado vs. PMVG)
Lorlatinibe por comprimido revestido de 100mg	R\$ 1.170,87	R\$ 918,78	R\$ 534,96	41,80%

Dado que o Ministério da Saúde não pode garantir a compra centralizada do medicamento, o cálculo foi feito utilizando o valor do custo mensal com impostos e um cenário foi realizado para a compra sem impostos.

Além do preço, a Pfizer solicitou um reajuste das efetividades do modelo pois realizou uma nova meta-análise em rede com publicações mais recentes. A tabela a seguir resume os novos valores de HR encontrados no estudo. Pode-se observar que se mantém o resultado do estudo inicial do relatório onde não há significância estatística com relação a superioridade do lorlatinibe e do brigatinibe para a sobrevida global. Sendo assim, ao não poder afirmar a superioridade dessas tecnologias nesses desfechos, a análise determinística continua sendo realizada mantendo os valores de HR em 1. Em uma análise de sensibilidade probabilística, pode-se considerar os valores absolutos dos HR com seus respectivos intervalos de confiança a fim de verificar numa distribuição de valores de HR que respeitam os intervalos, qual seria a probabilidade de as alternativas serem custo-efetivas.

Medicamento	HR médio	ICr95%	Fonte	Observação
Sobrevida global – 1ª linha de tratamento vs. crizotinibe				
Lorlatinibe	0,72	0,41 a 1,26	(16–19)	Resultados obtidos da NMA para efeitos fixos (ver Anexo 3)
Alectinibe	0,64	0,48 a 0,87		
Brigatinibe	0,81	0,54 a 1,23		
Sobrevida livre de progressão – 1ª linha de tratamento vs. crizotinibe				
Lorlatinibe	0,19	0,13 a 0,27	(16–19)	Resultados obtidos da NMA para efeitos fixos (ver Anexo 3)
Alectinibe	0,39	0,31 a 0,49		
Brigatinibe	0,48	0,35 a 0,66		
Sobrevida global – 2ª linha de tratamento vs. quimioterapia				
Crizotinibe = alectinibe	0,20	ND	Relatório de recomendação preliminar	A empresa concorda com esses dados de SG para a segunda linha do CPNPC ALK+
Sobrevida livre de progressão – 2ª linha de tratamento vs. quimioterapia				
Alectinibe/ Brigatinibe/ lorlatinibe	0,20	0,12 a 0,33	Relatório de recomendação preliminar	A empresa concorda com esses dados de SG para a segunda linha do CPNPC ALK+

Legenda: HR: *Hazard ratio*; ICr: intervalo de credibilidade; NMA: *network meta-analysis*; ND: não disponível.

Parâmetro	Custo	Referência
Custo do Crizotinibe mensal	R\$6.492	Relatório 786 CONITEC(5)
Custo do Brigatinibe inicial	R\$ 6.435,71	Proposta da empresa; Bula do medicamento
Custo do Brigatinibe mensal (manutenção)	R\$7.285,71	Proposta da empresa; Bula do medicamento
Custo do Alectinibe mensal	R\$12.640,25	Proposta da empresa; Bula do medicamento
Custo do Lorlatinibe mensal	R\$16.048,80	Proposta da empresa; Bula do medicamento

RESULTADOS APÓS NOVOS VALORES

Avaliação de Custo-Utilidade

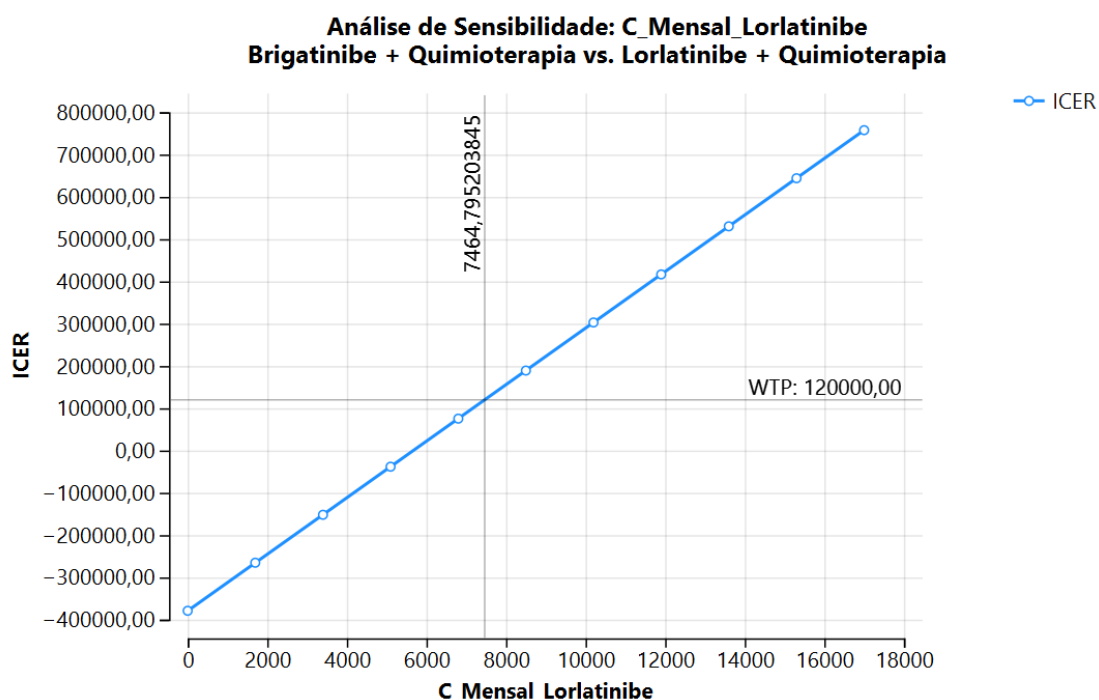
As novas propostas de preços e os novos valores de HR foram inseridos no modelo e novos resultados foram produzidos, com a simulação contendo os novos valores de custo mensal de tratamento das alternativas terapêuticas e novas efetividades nas condições descritas. No caso do Lorlatinibe que propôs dois preços – com e sem imposto – foi utilizado o preço com imposto e um cenário foi realizado com o preço sem imposto. Os resultados de custo e efetividade das alternativas podem ser resumidos na tabela contendo o ranking das estratégias de tratamento comparadas (Tabela 17).

Após a inserção dos novos valores de efetividade e custo mensal das tecnologias, as alternativas não dominadas foram o Brigatinibe e o Alectinibe em primeira linha e o Alectinibe em primeira e o Lorlatinibe em segunda linha.

Tabela 17 - Custo-utilidade das estratégias de tratamento comparadas.

Estratégia	Custo	Custo Incr	Efet	Efet Incr	ICER R\$/QALY
Crizotinibe + Quimioterapia	349.943,52		2,63		
Brigatinibe + Quimioterapia	393.354,97	43.411,45	3,00	0,37	117.073,70
Alectinibe + Quimioterapia	637.156,31	243.801,34	3,55	0,55	446.063,77
Alectinibe + Lorlatinibe	937.602,07	300.445,76	3,77	0,22	1.383.742,31

A redução de preço do Brigatinibe reduziu o ICER médio dessa alternativa a um valor abaixo do de R\$120.000/QALY que seria a disposição a pagar do SUS para doenças graves, como o câncer de pulmão, sendo esta uma das exceções que tolerariam um valor três vezes maior que o valor base do limiar de R\$40.000/QALY. A opção do Lorlatinibe + Quimioterapia bem como as outras opções sofreram dominância e não foram apresentadas no ranking. De todo modo, ainda que não sofresse dominância, para que essa alternativa pudesse ter um ICER em torno de R\$120.000/QALY em relação ao Brigatinibe + Quimioterapia, o valor do custo mensal precisaria ser reduzido para valores em torno de R\$7.464,79 ou menor como mostra o gráfico a seguir.

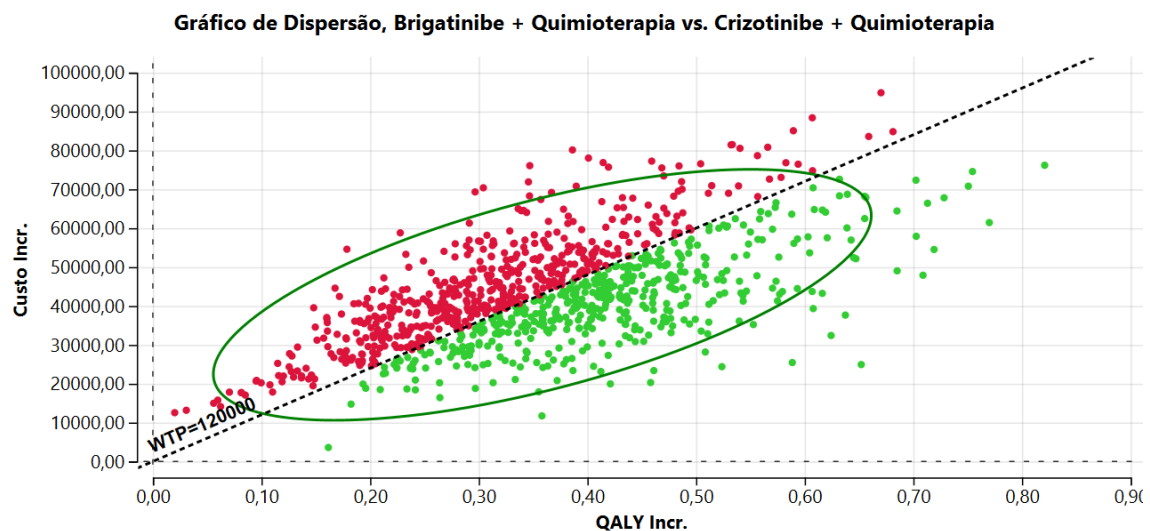


Ao considerar o preço do Lorlatinibe sem imposto, ou seja, um custo mensal de R\$11.233,48, a alternativa Lorlatinibe + Quimioterapia sofre dominância estendida e a alternativa Alectinibe + Lorlatinibe tem seu ICER reduzido para R\$909.005,37/QALY. Valores bem acima dos limiares de custo-efetividade do SUS.

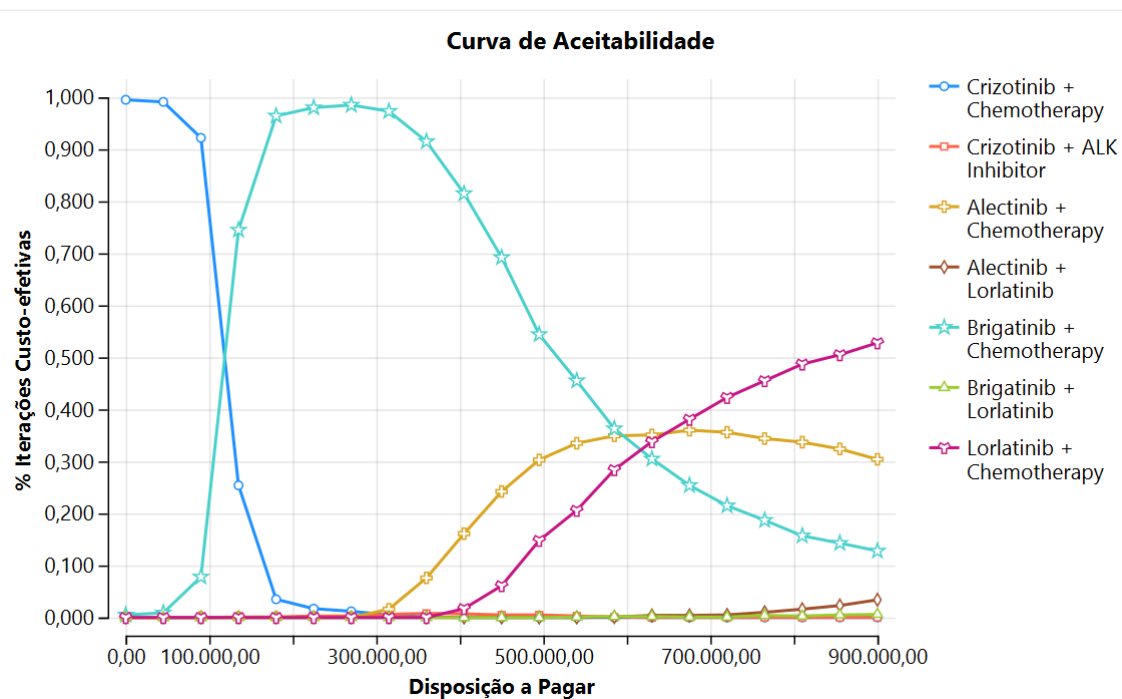
A avaliação probabilística considerou os valores pontuais propostos de HR com seus respectivos intervalos de confiança, ainda que estes não demonstrassem significância estatística. Foi realizado 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem com os valores de HR seguindo uma distribuição Lognormal. Os resultados médios do ranking dessas simulações tornaram a alternativa Alectinibe + Lorlatinibe dominada e o Lorlatinibe + Quimioterapia entrou no ranking no lugar, com um ICER de R\$732.666,08/QALY. A tabela a seguir resume o ranking probabilístico médio.

Estratégia	Custo	Custo Incr	Efet	Efet Incr	ICER R\$/QALY
Crizotinibe + Quimioterapia	342.154,01		2,59		
Brigatinibe + Quimioterapia	407.971,11	65.817,10	3,13	0,55	120.639,88
Alectinibe + Quimioterapia	633.666,72	225.695,61	3,52	0,39	582.529,71
Lorlatinibe + Quimioterapia	929.475,69	295.808,98	3,92	0,40	732.666,08

Entre as alternativas Brigatinibe + Quimioterapia vs. Crizotinibe + Quimioterapia através de um gráfico de dispersão, mostra que 44,8% das 1.000 simulações ficaram abaixo do limiar de R\$120.000/QALY, como mostra a figura a seguir. As variáveis que mais contribuíram para o espalhamento da dispersão foram as que possuíam o maior intervalo de confiança como a utilidade dos pacientes após progressão na segunda linha e o HR de progredir usando o Brigatinibe como primeira linha de tratamento. O gráfico a seguir revela o resultado dessa dispersão. Nas outras opções não dominadas - Alectinibe + Quimioterapia e Lorlatinibe + Quimioterapia - todas as simulações ficaram acima do limiar de custo-efetividade quando comparadas às respectivas alternativas do ranking.



Uma curva de aceitabilidade foi construída a fim de observar a probabilidade de cada alternativa ser custo-efetiva em diferentes limiares de disposição a pagar. A figura revela que a alternativa Brigatinibe + Quimioterapia tem mais de 50% de probabilidade de ser custo-efetiva até limiares de disposição a pagar em torno de R\$500.000/QALY. A alternativa Lorlatinibe + Quimioterapia, só possui mais de 50% de probabilidade de ser custo-efetiva em limiares acima de R\$900.000/QALY.



Impacto Orçamentário

Com os novos valores propostos de preço e HR, foi recalculado o impacto orçamentário nos dois cenários de market share (10% a 50% e 20% a 90%) para todas as opções de primeira linha além da opção não dominada Alectinibe + Lorlatinibe. As tabelas a seguir mostram esses resultados.

Tabela 18 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Brigatinibe em primeira linha, com market share de 10% a 50%.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Brigatinibe + Quimioterapia	19.168.894,08	36.319.640,27	51.118.459,39	65.505.581,52	78.952.813,00	251.065.388,27
Incremental	246.239,14	769.770,10	1.533.680,49	3.621.062,78	5.942.893,85	12.113.646,37

Tabela 19 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Brigatinibe em primeira linha, com market share de 20% a 90%.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Brigatinibe + Quimioterapia	9.415.133,22	37.089.410,36	52.652.139,89	68.994.906,37	84.483.461,25	262.635.051,09
Incremental	492.478,28	1.539.540,19	3.067.360,99	7.110.387,63	11.473.542,10	23.683.309,19

Tabela 20 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe + Lorlatinibe, com market share de 10% a 50%.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Alectinibe + Lorlatinibe	21.242.953,60	43.056.308,24	65.086.013,76	89.134.124,38	114.543.969,90	333.063.369,88
Incremental	2.320.298,66	7.506.438,07	15.501.234,86	27.249.605,64	41.534.050,75	94.111.627,98

Tabela 21 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe + Lorlatinibe, com market share de 20% a 90%.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Alectinibe + Lorlatinibe	23.563.252,27	50.562.746,30	80.587.248,62	115.142.370,23	152.058.131,78	421.913.749,20
Incremental	4.640.597,33	15.012.876,13	31.002.469,72	53.257.851,49	79.048.212,63	182.962.007,31

Tabela 22 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha, com market share de 10% a 50%.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Alectinibe + Quimioterapia	20.747.130,19	40.813.658,90	59.645.853,28	79.043.321,26	98.406.231,58	298.656.195,20
Incremental	1.824.475,25	5.263.788,72	10.061.074,38	17.158.802,52	25.396.312,43	59.704.453,30

Tabela 23 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha, com market share de 20% a 90%.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Alectinibe + Quimioterapia	22.571.605,45	46.077.447,62	69.706.927,65	95.226.029,51	120.983.315,44	354.565.325,67
Incremental	3.648.950,51	10.527.577,44	20.122.148,75	33.341.510,77	47.973.396,29	115.613.583,77

Tabela 24 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Lorlatinibe em primeira linha, com market share de 10% a 50%.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Lorlatinibe + Quimioterapia	21.801.021,97	43.985.012,22	65.880.675,24	89.171.901,09	113.172.907,40	334.011.517,92
Incremental	2.878.367,04	8.435.142,05	16.295.896,34	27.287.382,36	40.162.988,25	95.059.776,02

Tabela 25 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Lorlatinibe em primeira linha, com market share de 20% a 90%.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Lorlatinibe + Quimioterapia	24.679.389,01	52.420.154,27	82.176.571,57	114.919.357,09	148.818.201,43	423.013.673,36
Incremental	5.756.734,08	16.870.284,09	32.591.792,67	53.034.838,35	75.808.282,28	184.061.931,46

17 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, os membros do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde - Conitec, na 138ª Reunião Ordinária, realizada no dia 12 de março de 2025, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do brigatinibe e a não incorporação do lorlatinibe e do alectinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como primeira linha de tratamento. Para essa recomendação, o Comitê considerou que o brigatinibe se apresentou como a alternativa mais eficiente, mostrando ser custo-efetiva dentro dos valores de referência considerados para doenças graves; à diferença do lorlatinibe e alectinibe que apesar das reduções de preços unitários apresentados pelos respectivos fabricantes, ultrapassaram o limiar recomendado de custo-efetividade. O Comitê considerou que, uma vez dominado, o tratamento com crizotinibe, já incorporado ao SUS em primeira linha, deve ser alvo de estudo com vistas à avaliação da exclusão. Portanto, determinou-se que seja realizado estudo de exclusão do tratamento com crizotinibe para posterior avaliação pelo Comitê de Medicamentos. Foi assinado o registro de deliberação nº 990/2025.

18. DECISÃO FINAL

PORTARIA SECTICS/MS Nº 28, DE 5 DE MAIO DE 2025

Torna pública a decisão de incorporar o brigatinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como primeira linha de tratamento, e de não incorporar o lorlatinibe e o alectinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como primeira linha de tratamento, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.161016/2024-02.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro 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 Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o brigatinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como primeira linha de tratamento. Parágrafo único. Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 2º Não incorporar, no âmbito do SUS, o lorlatinibe e o alectinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como primeira linha de tratamento. Parágrafo único. A matéria de que trata o caput desse artigo 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 essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

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

Fernanda de Negri

19. REFERÊNCIAS

1. Campos MR, Rodrigues JM, Marques AP, Faria LV, Valerio TS, Silva MJS da, et al. Tabagismo, mortalidade, acesso ao diagnóstico e tratamento de câncer de pulmão no Brasil. Rev Saúde Pública [Internet]. 2024 Apr 25;58:–. Available from: <https://rsp.fsp.usp.br/artigo/tabagismo-mortalidade-acesso-ao-diagnostico-e-tratamento-de-cancer-de-pulmao-no-brasil/>
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>.
3. INCA. Estimativa 2020|Incidência do Câncer no Brasil. 2019.
4. Maconachie R, Mercer T, Navani N, McVeigh G. Lung cancer: diagnosis and management: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2019 Mar 28;l1049.
5. Centers for Disease Control and Prevention. What are the risk factors for lung cancer? Accessed October 2021. https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm
6. Wild C, Weiderpass E, Stewart B, editors. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. World Cancer Reports; 2020.
7. Larsson M, Ljung L, Johansson BBK. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. Eur J Cancer Care (Engl). 2012;21(5):642-9.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS no 957, de 26 de setembro de 2014: aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer de pulmão. Brasil: Secretaria de Atenção à Saúde; 2014. p. 1–28.
9. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clinic Proceedings. 2019 Aug;94(8):1623–40.
10. Thomas A, Liu SV, Subramaniam DS, Giaccone G. Refining the treatment of NSCLC according to histological and molecular subtypes. Nature Reviews Clinical Oncology [Internet]. 2015 Sep 1;12(9):511–26. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2015.90>
11. Shields MD, Marin-Acevedo JA, Pellini B. Immunotherapy for Advanced Non–Small Cell Lung Cancer: A Decade of Progress. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2021;41:e105-e127.
12. Chia PL, John T, Dobrovic A, Mitchell P. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. Clinical Epidemiology. 2014 Nov;423.
13. Wainstein AJ, Calabrich A, Melo AC de, Buzaid AC, Katz A, Anjos CA dos, et al Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. Brazilian Journal of Oncology. 2017;13(43):1–15
14. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, et al Executive summary: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 suppl):7S-37S.
15. Ferreira CGM, Mascarenhas S, Mathias CM de C, Takahashi TK, Baldotto CS da R, Martins Júnior ML, et al. Pulmão não-pequenas células: doença avançada. ninhoincagovbr

- [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 16]; Available from: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/11185>
16. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Nov 19;383(21):2018–29.
 17. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015 May 21;1:15009.
 18. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. NCCN Guidelines Insights: Non–Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016 Mar;14(3):255–64.
 19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas [Internet]. c2024 [citado 14 out 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1256276?nomeProduto=Alecensa>
 20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas [Internet]. c2024 [citado 14 out 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1293422?nomeProduto=evobrig>
 21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas [Internet]. c2024 [citado 14 out 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1356949?nomeProduto=lorbrena>
 22. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único De Saúde (CONITEC). Relatório de Recomendação Nº 856. 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. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/alectinibe-para-o-tratamento-do-cancer-de-pulmao-de-celulas-nao-pequenas-localmente-avancado-ou-metastatico-cujos-tumores-expressam-rearranjo-no-gene-alk-em-pacientes-nao-tratados-previamente-ou-apos-falha-com-crizotinibe>
 23. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS Nº 957, de 26 de setembro de 2014: aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer de pulmão. Brasil: Secretaria de Atenção à Saúde; 2014. p. 1–28. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/ddt_capulmao_26092014.pdf/view
 24. 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 Jan 7;2022(1).
 25. Jiang J, Zhao C, Zhang F, Liu Z, Zhou K, Ren X, et al. ALK inhibitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer with and without brain metastases: systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2022 Sep 1;12(9):e060782–2.
 26. Tan AC, Tan SH, Ang MK, Tan DSW. First-line ALK inhibitors in treatment-naïve advanced ALK rearranged non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Precision Cancer Medicine* [Internet]. 2023 Mar 30 [cited 2024 Jun 16];6(0).
 27. Wu KY, Chen H, Tsai YC, Lee TH, Chang HM, Tsai YC, et al. First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for ALK-Positive Lung Cancer in Asian Populations: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Sep 25;10(19):4376–6.
 28. Yu Y, Zhu F, Zhang W, Shun Lü. Comparison of Efficacy and Safety of Brigatinib in First-Line Treatments for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Indirect Treatment Comparison. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 May 24;11(11):2963–3.

29. Zeng Q, Zhang X, He S, Zhou Z, Xia L, Zhang W, et al. Crizotinib versus Alectinib for the Treatment of ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chemotherapy*. 2021 Dec 14;
30. Zhao M, Shao T, Shao H, Zhou C, Tang W. Identifying optimal ALK inhibitors in first- and second-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC cancer* [Internet]. 2024 Feb 8 [cited 2024 Jun 16];24(1):186.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.: il.
32. D Husereau, M Drummond, S Petrou, C Carswell, D Moher, D Greenberg, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *Value Health*, 16 (2013), pp. e1-e5.
33. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):84.
34. BRASIL M da S. Relatório de Recomendação, 856. 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. Brasília; 2023 Oct.
35. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013;8(8):997–1003.
36. BRASIL M da SS. Portaria SCTIE/MS n.168, de 6 de dezembro de 2022 [Internet]. Brasília: SCTIE; Dec 6, 2022. Available from: <http://www.in.gov.br/autenticidade.html,pelocódigo05152022120800295>
37. Guyot P, Ades A, Ouwers MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Dec 1;12(1):9.
38. Liu N, Zhou Y, Lee JJ. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2021 Dec 1;21(1):111.
39. Jackson C. flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. *J Stat Softw*. 2016;70(8).
40. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 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* [Internet]. 2018;36:2251–8. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
41. Wolf J, Helland, Oh IJ, Migliorino MR, Dziadziuszko R, Wrona A, et al. Final efficacy and safety data, and exploratory molecular profiling from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*. 2022 Feb 1;7(1).
42. Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, Liu M, Yuan Y. ALK Inhibitors in the Treatment of ALK Positive NSCLC. *Front Oncol*. 2019 Jan 9;8:557.
43. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único De Saúde (CONITEC). Relatório de Recomendação Nº 786. Crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221208_relatorio_crizotinibe_cpnpc_786.pdf
44. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Crizotinib. 2014. Available in: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-crizotinib-130620.pdf>

45. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Crizotinib. 2018. Available in: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-crizotinib-181018.pdf>
46. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Alectinib. 2018. Available in: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-alectinib-180305_0.pdf
47. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Brigatinib. 2020. Available in: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-brigatinib-200312.pdf>
48. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Lorlatinib. 2020. Available in: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-lorlatinib-200221.pdf>
49. NICE. National institute for health and Care Excellence. Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. 2016. Available in: www.nice.org.uk/guidance/ta406
50. NICE. National institute for health and Care Excellence. Crizotinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. 2016. Available in: www.nice.org.uk/guidance/ta422
51. NICE. National institute for health and Care Excellence. Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. 2018. Available in: www.nice.org.uk/guidance/ta536
52. 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. Available in: www.nice.org.uk/guidance/ta438
53. NICE. National institute for health and Care Excellence. Brigatinib for treating ALKpositive advanced nonsmall-cell lung cancer after crizotinib. 2019. Available in: www.nice.org.uk/guidance/ta571
54. NICE. National institute for health and Care Excellence. Brigatinib for ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer that has not been previously treated with an ALK inhibitor. 2021. Available in: www.nice.org.uk/guidance/ta670
55. NICE. National institute for health and Care Excellence. Lorlatinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. 2023. Available in: www.nice.org.uk/guidance/ta909
56. NICE. National institute for health and Care Excellence. Lorlatinib for previously treated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. 2020. Available in: www.nice.org.uk/guidance/ta628
57. CAD-AMC. Canada's Drug Agency. Xalkori Resubmission for First Line Advanced NSCLC. 2015. Available in: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_xalkori_1stln_nslc_fn_rec.pdf
58. CAD-AMC. Canada's Drug Agency. Alecensaro for Non-Small Cell Lung Cancer (first line). 2018. Available in: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alecensaro_nslc_1stln_fn_rec.pdf
59. CAD-AMC. Canada's Drug Agency. Alecensaro for Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (second line). 2018. Available in: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alecensaro_nslc_2ln_fn_rec.pdf
60. CAD-AMC. Canada's Drug Agency. Brigatinib (Alunbrig) for Anaplastic Lymphoma Kinase Positive Non-Small Cell Lung Cancer. 2021. Available in: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10230BrigatinibALK%2BNSCLC_fnRec_E_C21Apr2021_final.pdf
61. CAD-AMC. Canada's Drug Agency. Lorlatinib (Lorbrena) for Non-Small Cell Lung Cancer. 2020. Available in: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_lorlatinib_lorbrena_nslc_fn_rec.pdf

amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10183LorlatinibNSCLC_FnRec_Approved_byChair_Post_30Jan2020_final.pdf

62. HAS. Haute Autorité de Santé. XALKORI. 2023. Available in: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983566/en/xalkori
63. HAS. Haute Autorité de Santé. ALECENSA. 2019. Available in: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983220/en/alecensa
64. HAS. Haute Autorité de Santé. ALUNBRIG. 2020. Available in: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3120813/en/alunbrig
65. HAS. Haute Autorité de Santé. LORVIQUA. Available in: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146726/en/lorviqua-lorlatinib

APÊNDICE 1 – Síntese de evidências clínicas para primeira linha de tratamento

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

junho/2024

Inibidores da tirosina quinase para câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 1ª linha de tratamento

Brasília – DF

2024

2024 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE – NATS CDTs / Fiocruz

Carmen Phang Romero Casas

Catia Cristina Martins de Oliveira

Quenia Cristina Dias Moraes

Raquel Santos de Souza

Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque

Rodolfo de Almeida Lima Castro

Cristiano Guedes Duque (Consultor, Instituto Nacional do Câncer / INCA)

Revisão

Nome do técnico aqui

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

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

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população².

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 DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde

² BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.
--	--

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

Figuras

Figura 1. Esquema das combinações intervenção/comparador que foram avaliadas por linha de tratamento.....	21
Figura 2. Fluxograma para revisão sistemática. (Adaptado de Page MJ <i>et al</i> , 2021)	20
Figura 3. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas utilizando a ferramenta AMSTAR 2.....	35
Figura 4. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas utilizando a ferramenta ROBIS.....	36
Figura 5. <i>Forest plot</i> – desfecho sobrevida global comparando alectinibe x crizotinibe.....	38
Figura 6. <i>Forest plot</i> comparação indireta de tratamento: brigatinib versus outros ALK-ITQs para o desfecho de sobrevida global.....	38
Figura 7. <i>Forest plot</i> – desfecho sobrevida livre de progressão nos subgrupos 2 ^a /3 ^a gerações x crizotinibe e 1 ^a /2 ^a gerações x quimioterapia.....	39
Figura 8. <i>Forest plot</i> – desfecho sobrevida livre de progressão na comparação alectinibe x crizotinibe.....	40
Figura 9. Forest plot para o desfecho de sobrevida livre de progressão do estudo.....	40
Figura 10. <i>Forest plot</i> – desfecho sobrevida livre de progressão nas comparações com brigatinibe x outros inibidores ALK..	41
Figura 11. <i>Forest plot</i> – desfecho sobrevida livre de progressão nas comparações com outros inibidores ALK x crizotinibe...	42
Figura 12. <i>Forest plot</i> – desfecho sobrevida livre de progressão em pacientes com metástase cerebral nos subgrupos 2 ^a /3 ^a gerações x crizotinibe e 1 ^a /2 ^a gerações x quimioterapia.....	43

Quadros

Quadro 1. Pergunta PICOS (acrônimo para P:população/pacientes; I:intervenção; C:controle/comparador; O:desfecho/outcome, S:desenhos de estudo/ <i>study design</i>)	19
Quadro 2 Inibidores da tirosina quinase (ITQ).....	20
Quadro 3. Resultados das revisões sistemáticas, por comparação, dos estudos incluídos no PTC.....	47

Tabelas

Tabela 1. Características dos estudos incluídos no PTC.....	29
---	----

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO.....	11
2 CONFLITO DE INTERESSE.....	11
3 RESUMO EXECUTIVO.....	12
4 CONTEXTO.....	15
4.1 OBJETIVO DO PARECER.....	15
4.2 MOTIVAÇÃO PARA A ELABORAÇÃO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO.....	15
4.2.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DO CÂNCER DE PULMÃO.....	15
4.2.2 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS.....	15
4.2.3. TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS COM TRANSLOCAÇÃO EM ALK.....	16
4.2.4 INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE COM ALVO EM ALK COMO TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA.....	17
5 PERGUNTA DA PESQUISA.....	19
5.1.1. POPULAÇÃO.....	19
5.1.2. INTERVENÇÃO.....	19
5.1.3. COMPARADOR.....	19
5.1.4. DESFECHOS.....	19
5.1.5. TIPOS DE ESTUDO.....	20
5.2 CRITÉRIOS ADICIONAIS DE DEFINIÇÃO DO ESCOPO.....	20
6 BUSCA POR EVIDÊNCIAS.....	22
6.1 TERMOS DE BUSCA E BASES DE DADOS.....	22
6.2 SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	23
6.3 CARACTERIZAÇÃO E LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	25
7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	34
7.1 ANÁLISE DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	34
8 SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	37
9 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	50
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	67
11 REFERÊNCIAS.....	69
ANEXOS.....	73

SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Inibidores da tirosina quinase para câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK, em estágio localmente avançado ou metastático, em pacientes não tratados anteriormente

Junho de 2024

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação para incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), dos medicamentos inibidores da tirosina quinase para câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático, como tratamento paliativo de primeira linha, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz, em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da tecnologia para a indicação proposta, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Qual é a eficácia e segurança dos inibidores da tirosina quinase como terapia paliativa de primeira linha para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com translocação em ALK, sem tratamento prévio para a doença em estágio localmente avançado ou metastático?

População-alvo: Pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK.

Tecnologia: Inibidores da tirosina quinase (ITQ) em primeira linha de tratamento paliativo.

Comparador: Quimioterapia, inibidores da tirosina quinase.

Processo de busca e análise de evidências científicas: O processo de busca das evidências foi conduzido nas bases The Cochrane Library, MEDLINE (via PubMed), Embase e Web of Science em 15/12/2023. A busca das evidências disponíveis na literatura resultou em 407 referências, complementada por busca ativa de literatura não indexada que adicionou 2 referências (n=409). Destas, 158 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 250 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 98 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Ao final, sete revisões sistemáticas com ou sem meta-análise foram selecionadas e avaliadas com relação à qualidade metodológica. A seleção dos estudos foi realizada em duplo cego e as discrepâncias decididas por consenso ou por um terceiro avaliador. Foram incluídas revisões sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliassem o uso de qualquer ITQ com translocação em ALK sem tratamento prévio para doença metastática, em comparação à quimioterapia ou qualquer ITQ para os desfechos: sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta global (TRG), eventos adversos (EA) graves e moderados.

Síntese das evidências: Foram incluídos para a análise neste PTC sete RS, que abrangem, no total 8 ECR de fase III e aproximadamente 2.188 participantes que avaliaram a eficácia e segurança dos ITQ de ALK de 1ª/2ª/3ª geração comparados com quimioterapia ou entre si. Nenhuma das revisões foi classificada com alto grau de confiança pelo AMSTAR, apenas a RS de Cameron et al, 2022 com qualidade moderada, e na classificação de risco de viés pelo ROBIS, duas revisões foram avaliadas com baixo risco de viés (Cameron et al, 2022; Zhao et al, 2024) enquanto as outras pontuaram incerteza. Todos os ECRs incluídos nas revisões tiveram sua qualidade metodológica avaliada pelos autores, através do instrumento RoB 1 e coincidiram na preocupação quanto ao viés de desempenho e de detecção devido à falta de cegamento dos pacientes, profissionais e avaliadores de desfechos, respectivamente. Adicionalmente, os pareceristas realizaram a avaliação do risco de viés através do instrumento RoB 2. Em geral, existe um grau de confiança na evidência entre alta e moderada para os desfechos de eficácia, e baixa para os desfechos de segurança e qualidade de vida, quando avaliada pelo GRADE.

Considerando estritamente os resultados com significância estatística, parecem evidenciar para o desfecho de SG, uma resposta favorável dos inibidores de ALK 2ª e 3ª gerações comparados com o crizotinibe, entretanto, não foram alcançadas a SG mediana, pois os dados estão imaturos e devem ser atualizados futuramente. Os resultados de SLP são acentuadamente favoráveis aos ALK 2ª e 3ª gerações comparados com o crizotinibe ou com quimioterapia, mas a mediana da SLP não foi alcançada em vários estudos, por esse motivo recomenda-se a mesma cautela. Com relação à SLP de metástases cerebrais, alectinibe e brigatinibe comparados a crizotinibe mostram maior eficácia no aumento da sobrevida. Quanto à TRG, de modo geral, os ALK-ITQs comparados tiveram melhor desempenho do que o crizotinibe, destacando o alectinibe e o lorlatinibe como os mais eficazes.

Para a qualidade de vida avaliada por um único estudo, nenhum dos resultados foram estatisticamente significativos.

Com relação aos EAs, um estudo apresentou risco aumentado de EA graves nos pacientes submetidos ao tratamento com crizotinibe comparados com alectinibe. Para o mesmo desfecho, os inibidores de ALK de 2ª e 3ª geração comparados não apresentam diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de eventos adversos graves quando comparados entre si ou em relação ao crizotinibe, da mesma forma que na comparação crizotinibe vs quimioterapia. Quanto aos EAs moderados, o alectinibe apresentou perfil de segurança mais favorável comparado ao crizotinibe, a diferença dos outros inibidores de ALK mostrando menores chances de ocorrerem EAs de grau ≥ 3 .

Qualidade da evidência (GRADE): O grau de confiança na evidência foi avaliado com base nas duas revisões de melhor qualidade metodológica, Cameron et al, 2022 (revisão Cochrane) e Zhao et al, 2024. A avaliação do risco de viés dos ECR foi baseada na aplicação do instrumento RoB-2 elaborado pelos pareceristas.

Eficácia

SG

Alectinibe vs Crizotinibe	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Crizotinibe vs Quimioterapia	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa

SLP

Alectinibe vs Crizotinibe	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Crizotinibe vs Quimioterapia	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa

SLP s/metástase

Alectinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa

SLP c/metástase

Alectinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa

TRG

Alectinibe (alta dose) vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Alectinibe (baixa dose) vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa

Segurança

EA graves

Alectinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Crizotinibe vs Quimioterapia	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa

EA moderados

Alectinibe vs Crizotinibe	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Crizotinibe vs Quimioterapia	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa

Qualidade de vida

Alectinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança dos inibidores da tirosina quinase nos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com alocação em ALK, em estágio localmente avançado ou metastático, usados na 1ª linha de tratamento, visando sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

4.2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos do câncer de pulmão

O câncer do pulmão (CP) é a principal causa de mortalidade entre as doenças neoplásicas no mundo, sendo responsável por cerca de 2 milhões de diagnósticos e 1,8 milhões de mortes (1). Segundo a *Global Cancer Observatory* (Globocan), cujas análises são conduzidas pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), o crescente número de casos novos é resultado, em grande parte, das transições demográfica e epidemiológica ocorridas globalmente (2).

No Brasil segundo publicação do Instituto Nacional do Câncer (INCA) o número estimado de casos novos incluindo traqueia, brônquios e pulmão, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 32.560 casos, correspondendo a um risco estimado de 15,06 casos por 100 mil habitantes, sendo 18.020 casos entre os homens e 14.540 casos entre as mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 17,06 casos novos a cada 100 mil homens e de 13,15 a cada 100 mil mulheres (3).

Nas últimas décadas tem se observado no cenário mundial um declínio na tendência de incidência de CP em homens, ao contrário do que vem acontecendo com a incidência em mulheres, reflexo provavelmente dos padrões de iniciação e cessação do tabagismo (4,5). Embora o tabagismo seja o principal fator de risco para câncer de pulmão, apenas cerca de 15% dos fumantes eventualmente desenvolvem câncer de pulmão. Um componente genético da etiologia do câncer de pulmão é reconhecido com base em estudos familiares, e as análises consideraram o tabagismo ou se concentraram em nunca fumantes. O risco familiar relativo de câncer de pulmão é consistentemente estimado em cerca de 2 vezes em vários grandes registros de câncer, e a herdabilidade do câncer de pulmão foi estimada em 18%. Ter um parente de primeiro grau com câncer de pulmão aumenta o risco de câncer de pulmão em 1,25–1,5 vezes em nunca fumantes (6).

4.2.2 Diagnóstico do câncer de pulmão não pequenas células

Os casos de CP são classificados em dois grupos principais, de acordo com o tipo histopatológico, sendo eles o câncer de pulmão pequenas células (CPPC) e o câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC). O primeiro grupo corresponde a doença de evolução clínica mais agressiva, enquanto o segundo grupo agrega outros tipos histopatológicos, como carcinoma epidermóide, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células e carcinoma indiferenciado (7, 8). Ainda dentro do grupo do CPNPC há uma diferenciação em subtipos escamoso e não escamoso, além da presença de mutações, como mutações no gene do receptor do EGFR ou rearranjo genômico do gene ALK (8).

Frequentemente, o CPNPC é diagnosticado quando a doença já está em estágio avançado. A tosse, observada em 50% a 75% dos pacientes, é o sintoma respiratório mais comum, seguida por hemoptise, dor no peito e dispneia (9). Os métodos mais comuns de diagnóstico incluem: exames físico e de imagem (como radiografias de tórax, tomografia computadorizada e ressonância magnética), broncoscopia, coleta de uma amostra de tecido (biópsia) para exame histopatológico e testes moleculares para identificar mutações genéticas específicas ou biomarcadores para orientar a melhor opção de tratamento (10).

4.2.3. Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK

A escolha do tratamento para CPNPC deve ser baseada em características fisiológicas e capacidade funcional, tipo histológico, toxicidade clínica, preferências do paciente e protocolos terapêuticos. Antes de iniciar qualquer tratamento, são confirmados por exames a existência de mutações genéticas, como os genes KRAS, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET ou NTRK (8).

O Colégio Americano de Patologia indica a pesquisa de translocação em ALK para todos os pacientes com carcinoma na biópsia. A proteína ALK está relacionada com as vias de sinalização de crescimento celular e sua alteração promove um aumento de sua atividade (11,12). Entre os pacientes com CPNPC com translocação em ALK, mais de 90% nunca fumou ou são tabagistas leves (≤ 10 maços-ano). O sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza o teste para diagnóstico de pacientes com CPNPC com translocação em ALK, que consiste em um procedimento que utiliza a técnica de imunohistoquímica de neoplasias malignas por marcador (13).

Aproximadamente, 10% dos pacientes com CPNPC apresentam metástases cerebrais no momento do diagnóstico, e até 40% dos pacientes desenvolvem este tipo de metástase durante o curso da doença, com alta morbidade. As metástases cerebrais são especialmente comuns no CPNPC com translocação em ALK, com uma incidência cumulativa de mais de 50%, o que é associada a um mau prognóstico, alta carga de sintomas e diminuição da qualidade de vida. A sobrevida de pacientes após o diagnóstico de metástase no sistema nervoso central (SNC) normalmente não ultrapassa seis meses (14).

As atuais Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do câncer de pulmão (8) no Brasil recomendam para o tratamento do CPNPC, a radioterapia como uma estratégia terapêutica que pode ser empregada com finalidade curativa ou paliativa, sendo indicada em todos os estágios da doença, podendo ser associada ou não à quimioterapia e cirurgia. Para a doença em estágios avançados ou recidivada, a diretriz recomenda radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia; quimioterapia paliativa, ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, podendo ser seguida ou não por radioterapia craniana; radioterapia externa, com associação ou não à radioterapia intersticial, para lesões endobrônquicas sintomáticas e radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática (15). Terapias alvo, como inibidores de tirosina quinase (ITQ), têm demonstrado eficácia no tratamento de pacientes com CPNPC que apresentam mutações genéticas (8).

Dados globais indicam que a frequência de CPNPC com translocação em ALK varia entre 1,6 e 11,6% (16) e, no Brasil, sua prevalência é de 3,2%, sendo que apenas 16% dos pacientes são testados (17). Em casos mais

avancados de CPNPC, estima-se que a taxa de sobrevida em cinco anos é extremamente baixa, sendo de 53,6% para doença localizada, 28,9% para doença regional e 5,4% no estágio de metástase a distância (18).

Os medicamentos que possuem registro vigente e disponibilidade de comercialização para tratar pacientes com CPNPC avançado com translocação em ALK, além do crizotinibe são: alectinibe (registrado na Anvisa em 2018), brigatinibe (registrado na Anvisa em 2018) e lorlatinibe (registrado na Anvisa em 2020). O crizotinibe e alectinibe foram avaliados para sua incorporação pela CONITEC, até momento somente o crizotinibe foi aprovado para incorporação no SUS. Em recente atualização de 2021, a diretriz da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) recomenda o direcionamento do tratamento do CPNPC de acordo com o estágio e a mutação da doença onde terapêuticas recomendadas estão na classe dos ITQ, para o tratamento em primeira linha.

Diante dos desafios dos países de baixa e média rendas em utilizar melhor os recursos esforços precisam ser empreendidos para tornar mais efetivo o controle do câncer. Nesse sentido o objetivo deste parecer é analisar as evidências científicas sobre a eficácia e segurança dos inibidores da tirosina quinase, em primeira linha de tratamento, para pacientes adultos com CPNPC avançado com translocação em ALK, na perspectiva do SUS. Espera-se que o conjunto de evidências produzidas possam subsidiar recomendações da Conitec quanto as melhores opções terapêuticas a serem adotadas no Brasil.

4.2.4 Inibidores de Tirosina Quinase com alvo em ALK como terapia de primeira linha

Vários fatores devem ser considerados ao selecionar um inibidor de ITQ com alvo na ALK (ALK-ITQ) como terapia de primeira linha, incluindo fatores específicos do paciente, como ascendência e comorbidades. Embora os ITQ tenham feito progressos revolucionários, o nível de evidência e a base para a rápida aprovação de medicamentos são inferiores aos dos medicamentos convencionais, aumentando assim potencialmente os riscos associados. Além disso, os ITQs são caros e a duração do tratamento é longa, criando um custo adicional com encargos económicos importantes para o governo e os pacientes (14).

Uma avaliação clínica abrangente de medicamentos é a base para a seleção e ajuste dinâmico dos considerados mais custo-efetivos nas opções de fármacos. Embora não haja avaliação clínica abrangente de ITQs em pacientes com CPNPC avançado com translocação em ALK, estudos tem mostrado evidências de segurança, eficácia, adequação, acessibilidade e inovação fornecendo uma base consistente para uma melhor e mais abrangente avaliação clínica de medicamentos. Dentre os ALK-ITQs de primeira linha preferencial estão alectinibe 600 mg, brigatinibe 90 mg, lorlatinibe 100 mg e como opção crizotinibe 250 mg, todos administrados continuamente (18).

O alectinibe é um potente inibidor oral ALK-ITQ que demonstrou altos níveis de eficácia em ensaios de fase 3 envolvendo pacientes com CPNPC avançado com translocação em ALK. Observou-se que o paciente que recebeu alectinibe teve sobrevida livre de progressão significativamente mais longa do que aqueles que receberam crizotinibe, melhora na sobrevida global em 5 anos, além de um perfil de segurança que reflete principalmente eventos adversos de baixo grau.

Brigatinibe, também importante inibidor ALK-ITQ de segunda geração, é altamente ativo no CPNPC portador de translocação ALK. Estudos mostraram que o brigatinibe é muito ativo contra diferentes mutações de resistência à ALK que perpassam processos biológicos de resistência adquirida (19, 20). Atualmente, o brigatinibe está sendo avaliado em diferentes ensaios clínicos explorando pacientes virgens de ITQ no cenário de primeira linha. Com base nos resultados significativos de sua atividade, o brigatinibe recebeu aprovação para o tratamento de pacientes com CPNPC metastático com translocação em ALK que progrediram ou são intolerantes ao crizotinibe (21, 16).

O lorlatinibe é um inibidor ALK-ITQ de terceira geração, penetrante no cérebro, que tem uma alta potência contra alterações de resistência observadas ITQs de geração anterior. Obteve aprovação acelerada no tratamento de segunda e terceira linha para uso em pacientes com CPNPC metastático com translocação em ALK que foi ampliada para o tratamento de primeira linha da mesma população, mostrando maior sobrevida livre de progressão e maior tempo para progressão intracraniana em comparação com o crizotinibe. As reações adversas mais comuns (incidência $\geq 20\%$) em pacientes recebendo lorlatinibe foram edema, neuropatia periférica, ganho de peso, alterações cognitivas, fadiga, dispneia, artralgia, diarreia, alterações do humor, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e tosse (19, 20).

Como segunda opção o crizotinibe, inibidor oral ITQ de moléculas pequenas das quinases ALK, MET e ROS, demonstrou respostas tumorais objetivas em aproximadamente 60% dos pacientes com CPNPC com translocação em ALK e em pacientes livres de progressão onde observou-se sobrevida de 7 a 10 meses. No entanto, a eficácia do crizotinibe como tratamento inicial para pacientes com CPNPC avançado com translocação em ALK, recém-diagnosticado, em comparação com a quimioterapia padrão existente com agente duplo à base de platina, é desconhecida (22).

Embora faltem comparações diretas de ALK-ITQs de segunda e terceira geração, uma meta-análise demonstrou que o lorlatinibe tem uma sobrevida livre de progressão significativamente mais longa do que o alectinibe em pacientes virgens de tratamento com ALK-ITQ (19). Além disso, uma revisão sistemática de ensaios com alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe descobriu que a sobrevida livre de progressão foi significativamente maior com lorlatinibe em pacientes não tratados previamente e em pacientes virgens de tratamento com ALK-ITQ, sugerindo que lorlatinibe pode ser a melhor opção de tratamento neste cenário (21, 16).

5. PERGUNTA DE PESQUISA

Pergunta norteadora: Qual é a eficácia e segurança dos inibidores da tirosina quinase como terapia paliativa de primeira linha para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com translocação em ALK, sem tratamento prévio para a doença em estágio localmente avançado ou metastático?

Quadro 1 Pergunta PICOS (acrônimo para P:população/pacientes; I:intervenção; C:controle/comparador; O:desfecho/outcome, S:desenhos de estudo/*study design*).

População	Adultos com câncer de pulmão não pequenas células, localmente avançado ou metastático com translocação em ALK não tratados anteriormente.
Intervenção	Inibidores da tirosina quinase (ITQ) em primeira linha de tratamento paliativo.
Comparador	Quimioterapia, inibidores da tirosina quinase.
Desfechos	Eficácia: Sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta global. Segurança: Eventos adversos (EA) moderados (grau ≥ 3), EA graves
Desenhos de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com/sem meta-análise.

5.1.1. População

A população alvo foi constituída por adultos com câncer de pulmão não pequenas células, localmente avançado ou metastático com translocação em ALK sem tratamento prévio para a neoplasia metastática. A doença localmente avançada refere-se àquela que não é passível de tratamento radical com intenção curativa, sendo assim indicadas apenas terapias paliativas. A doença localmente avançada corresponde à indicação aprovada pela ANVISA para os medicamentos inibidores de tirosina quinase avaliados em ensaios clínicos randomizados, que também incluíram uma pequena parcela de participantes com tumor estágio III (que não tinham indicação de tratamento radical com intenção curativa).

5.1.2. Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC são os inibidores da tirosina quinase em primeira linha de tratamento, de primeira, segunda ou terceira geração com registro vigente na ANVISA ou já submetidos para análise.

5.1.3. Comparador

Como comparadores, foram considerados: quimioterapia ou outro inibidor da tirosina quinase.

5.1.4. Desfechos

Desfechos para avaliação de eficácia:

Sobrevida global (SG), mensurado como tempo desde a randomização até a ocorrência de morte por qualquer causa.

Sobrevida livre de progressão (SLP), mensurado como tempo desde a randomização até a progressão da doença ou óbito por qualquer causa.

Taxa de resposta global (TRG), mensurada pela combinação de respostas completas e parciais pelos critérios de RECIST 1.1, pela avaliação de comitê independente (ou pelos investigadores, na ausência deste).

Desfechos para avaliação de segurança:

Eventos adversos (EA) moderados (grau ≥ 3).

Eventos adversos (EA) graves.

5.1.5. Tipos de estudo

Foram elegíveis revisões sistemáticas com ou sem meta-análise de ensaios clínicos randomizados.

5.2 Critérios adicionais de definição do escopo

Um dos critérios adotados para a definição da intervenção foi a verificação dos inibidores da tirosina quinase (ITQ) com registro vigente na ANVISA ou em via de análise e indicação de tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK). A informação retirada do sítio web da agência em data 06.02.2024 consta em Apêndice – quadro 1. A classe terapêutica ITQ apresenta inovações elencadas no quadro 2.

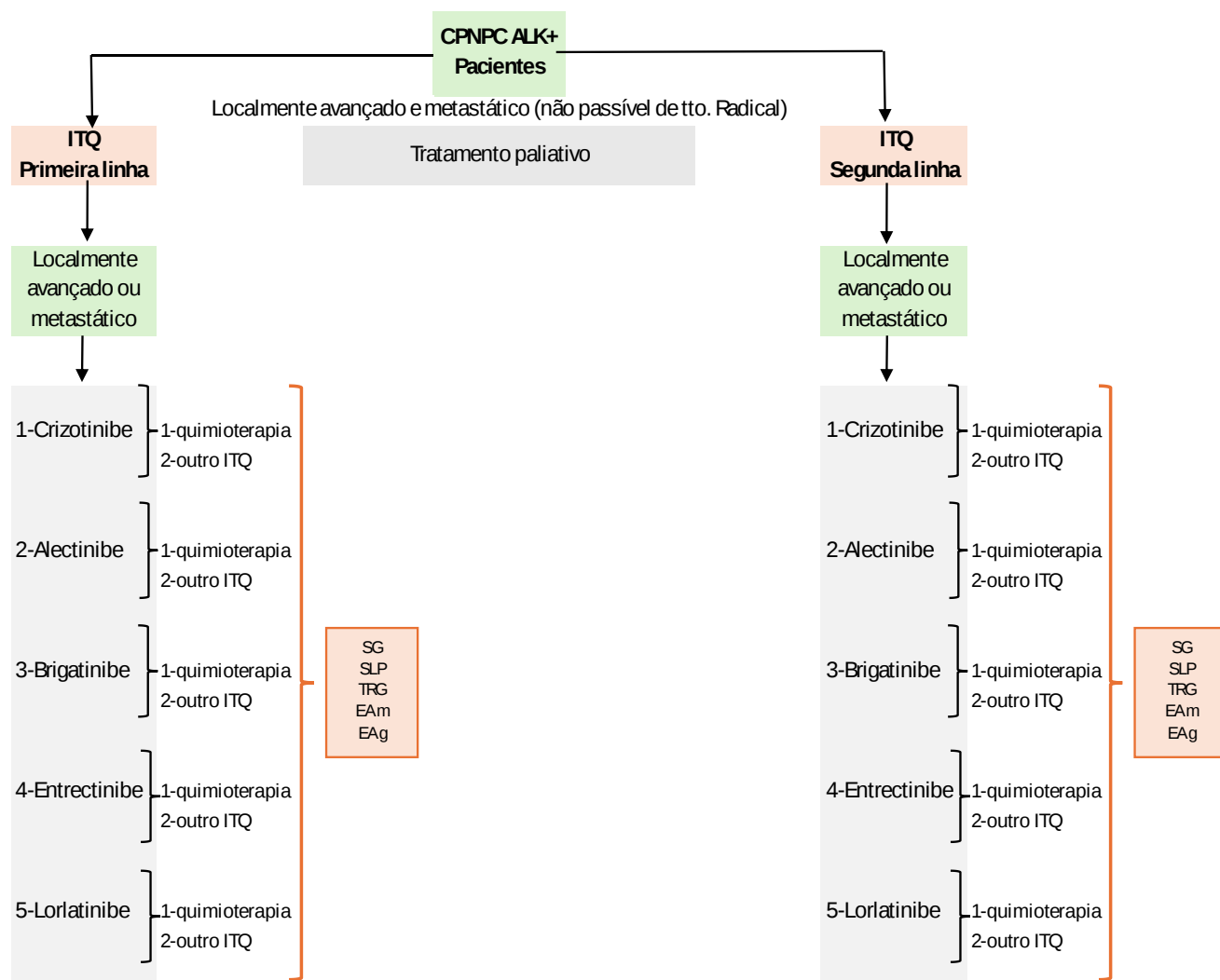
Quadro 2. Inibidores da tirosina quinase (ITQ).

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE		
Geração	Medicamento	Posologia
Primeira geração	Crizotinibe	250 mg duas vezes ao dia
Segunda geração	alectinibe	300 mg duas vezes ao dia
	brigatinibe	600 mg duas vezes ao dia 180 mg uma vez ao dia
Terceira geração	entrectinibe	200 mg três vezes ao dia
	lorlatinibe	100 mg uma vez ao dia

Outro critério adotado a partir de consulta com o especialista clínico foi a consideração dos estágios da doença de forma conjunta, isto é, pacientes com CPNPC com translocação em ALK localmente avançado ou metastático

(não passíveis de tratamento radical). O principal argumento para este tratamento foi que não existiria diferença na eficácia clínica dos inibidores de tirosina quinase em cada estágio.

Desta forma, a estrutura do PICOS foi orientada para avaliação da população por linhas de tratamento dos ITQ conforme o quadro 1. As buscas preliminares não recuperaram estudos que tivessem como comparador um placebo, o que era esperado por ser um tratamento de primeira linha, onde não é aceitável uso de placebo isoladamente. Em tal sentido, as combinações intervenção/comparador ficaram definidas conforme apresentado na figura 1.



Legenda: CPCNP ALK + = Câncer de Pulmão Não Pequenas Células com translocação linfoma anaplásico quinase positivo; SG = Sobrevida Global; SLP = Sobrevida Livre de Progressão; TRG = Taxa de Resposta Global; EAm = Eventos Adversos moderados; EAg = Eventos Adversos graves. ITQ = Inibidores da Tirosina Quinase.

Figura 1. Esquema das combinações intervenção/comparador que foram avaliadas por linha de tratamento.

Finalmente, com relação aos desenhos de estudo incluídos na síntese de evidências, optamos por realizar, do ponto de vista metodológico, um overview de revisões (OoRs), considerando os critérios que a Colaboração Cochrane (24) estabelece para este tipo de estudo, a seguir:

- Uma primeira razão é quando os recursos necessários para conduzir uma revisão sistemática completa de todos os estudos primários relevantes podem nem sempre estar disponíveis, especialmente quando o tempo é curto e as questões de pesquisa são amplas.
- Uma segunda razão para conduzir uma OoRs pode estar associada ao tempo e economia de recursos, uma vez que as revisões sistemáticas dos componentes já foram realizadas.
- Uma terceira razão para conduzir uma OoRs é nos casos em que é importante compreender a diversidade presente na literatura de revisão sistemática existente.

Para decidir se a realização de um overview era apropriada ou não para a(s) questão(ões) de interesse da pesquisa, e seguindo as orientações da Colaboração Cochrane, os avaliadores realizamos uma pesquisa preliminar de revisões sistemáticas nas principais bases bibliográficas para obter uma ideia geral da quantidade e da natureza das evidências disponíveis.

Uma vez constatada a existência de um número relevante (n=49) de revisões sistemáticas, várias delas com data de publicação relativamente recente, que respondiam à pergunta de pesquisa, iniciamos o processo de revisão para elaboração da OoRs.

Para tal, verificamos também a finalidade deste tipo de estudo e sua concordância com o objetivo do presente parecer, isto é: resumir as evidências de duas ou mais revisões sistemáticas, de diferentes intervenções para uma mesma condição ou população, sobre os efeitos adversos de uma intervenção para uma ou mais condições ou populações; ou da mesma intervenção para a mesma condição ou população.

Adicionalmente, parece relevante mencionar que todos os critérios adicionais na definição do escopo foram desenvolvidos com o envolvimento das principais partes interessadas (*stakeholders*), conforme recomendam as boas práticas deste tipo de estudo (25).

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICOS estruturada acima, foram conduzidas buscas nas bases de dados The Cochrane Library, MEDLINE (via PubMed), Embase (Elsevier) e Web of Science até 15 de dezembro de 2023. Também foram conduzidas buscas manuais de referências bibliográficas em websites. Descritores, palavras-chave e termos Decs e MeSH foram utilizados na construção de estratégias de buscas para cada base de dados especificamente e estão reproduzidas no Apêndice - quadro 2. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais, e a busca foi restrita a seres humanos. A seleção dos estudos foi conduzida por dois revisores, com consulta a um terceiro caso não houvesse consenso.

Adicionalmente foi realizada uma busca por ensaios clínicos no ClinicalTrials (Apêndice – Quadro 3) para identificar estudos adicionais com resultados publicados que não fossem encontrados nas bases indexadas.

6.2 Seleção de estudos

Os critérios de elegibilidade foram:

1. **Critérios de inclusão:** revisões sistemáticas com ou sem meta-análise de ensaios clínicos que avaliem o uso de qualquer inibidor de tirosina quinase em população adulta com câncer de pulmão não pequenas células, localmente avançado (não passível de cirurgia) ou metastático com translocação em ALK sem tratamento prévio para doença metastática, em comparação à quimioterapia ou qualquer ALK-ITQ. Foram incluídas as revisões que avaliaram conjuntamente o estágio localmente avançado e metastático.
2. **Critérios de exclusão:** estudos transversais, relatos e séries de casos, relatórios e revisões narrativas. Estudos relacionados ao diagnóstico, prognóstico, fatores de risco. Estudos *in vitro* e em animais. Outras intervenções diferentes à de interesse.

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois pesquisadores e eventuais discordâncias foram resolvidas em consenso ou com um terceiro pesquisador. Inicialmente, títulos e resumos foram analisados com o auxílio dos *softwares* EndNote e Rayyan. Em seguida, os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados para a leitura dos textos na íntegra. Foram considerados inelegíveis os estudos que não se enquadrassem em qualquer um dos componentes da pergunta PICOS. Também foram excluídos artigos duplicados ou que relatavam dados duplicados. A busca das evidências disponíveis na literatura resultou em 409 referências, sendo excluídas 158 duplicatas. Foram triadas 252 referências a partir da leitura de títulos e resumos, das quais foram selecionadas 100 para leitura do texto completo. A triagem contou com duas etapas adicionais, nas quais foram restritas a 1ª linha de tratamento à população acometida por CPNPC em estágio localmente avançado e metastático, e a avaliação de desfechos relacionados à sobrevida e eventos adversos dessa população. Na última etapa foram excluídas 11 referências que não atenderam aos critérios de seleção (Apêndice - quadro 4). Por fim, sete estudos (Cameron et al, 2022 (26); Jiang et al, 2022 (27); Tan et al, 2023 (28); Wu et al, 2021(29); Yu et al, 2022 (30); Zeng et al, 2022 (31) e Zhao et al, 2024(32)) foram selecionados. O fluxograma da busca de evidências realizada é apresentado na figura 2.

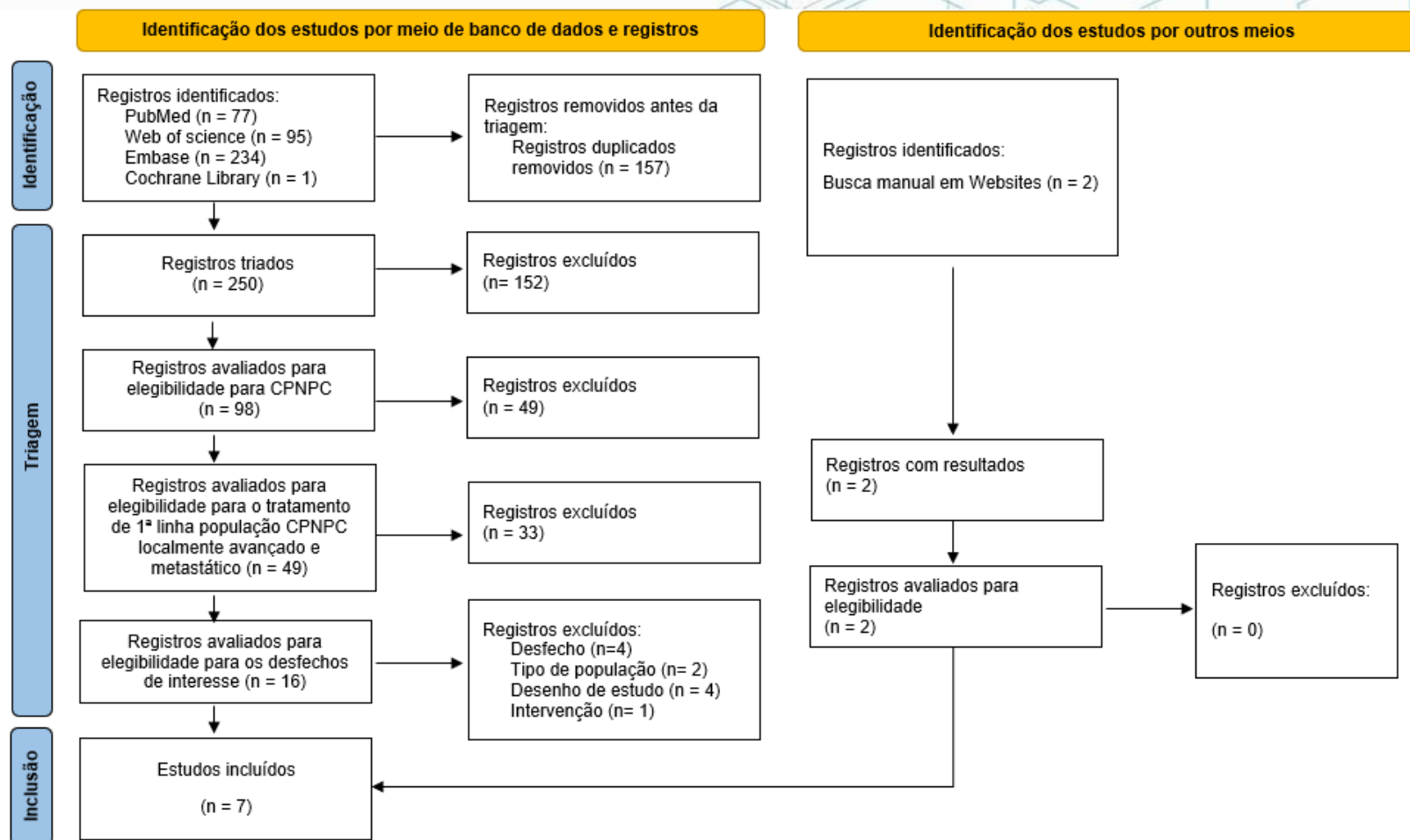


Figura 2. Fluxograma para revisão sistemática. (Adaptado de Page MJ *et al*, 2021) (33).

6.3 Caracterização e limitações dos estudos incluídos

As descrições sumárias dos estudos incluídos encontram-se na tabela 1. A extração foi realizada por um pesquisador e verificada por um segundo pesquisador para todos os desfechos e pares de combinações avaliadas na revisão.

Cameron et al, 2022 (26) conduziram uma revisão sistemática (RS) com meta-análise para avaliar a eficácia e a segurança do tratamento de pacientes com CPNPC avançado ou metastático (estágio III ou IV) com translocação do gene ALK. Foram incluídos ECR, controlados, abertos, cegos ou duplo-cegos e as intervenções avaliadas incluíram ALK-ITQs (crizotinibe, alectinibe, lorlatinibe e brigatinibe) *versus* quimioterapia ou crizotinibe.

Nenhum dos estudos incluídos foi cego e, como tal, a notificação de EA estava sujeita a vieses de desempenho e detecção, o que resultou em uma avaliação de evidências de baixa qualidade. Pode não haver diferença na taxa geral de EA entre os ALK-ITQs e a quimioterapia, independentemente da linha de tratamento ou do tipo de inibidor de ALK. Como esperado em diferentes classes de medicamentos, houve uma ampla gama de EA, alguns dos quais eram específicos apenas para um tipo de medicamento; como resultado, nem todos puderam ser comparados nas categorias selecionadas. Para evitar um erro de unidade de análise e dada a variedade de tipos de EA, a única categoria que permitiu o cálculo de uma estatística resumida foi a toxicidade hematológica, que favoreceu os ALK-ITQs. As taxas relatadas de EA de grau 5 (morte tóxica) pareciam ser mais altas com ALK-ITQ, mas quando esse resultado foi analisado como excluindo a progressão da doença como causa declarada de morte, pouca ou nenhuma diferença entre os grupos foi demonstrada.

A duração do tratamento foi maior para o inibidor de ALK do que para a quimioterapia. Esta é uma consideração importante ao avaliar a frequência de EA, incluindo morte, que pode ser superestimada nos braços do inibidor de ALK devido ao maior tempo de exposição ao medicamento.

Para a medida de desfecho de sobrevivência em um ano, houve um alto nível de heterogeneidade inexplicável que impediu a análise agrupada.

A RS desenvolvida por Jiang e cols, 2022 (27) teve por objetivo avaliar a eficácia e a segurança dos inibidores da ALK em pacientes com CPNPC ALK+, com e sem metástases cerebrais. As intervenções examinadas foram ALK-ITQs de primeira (crizotinibe), segunda (alectinibe, brigatinibe e ensartinibe) e terceira geração (lorlatinibe) e os comparadores foram quimioterapia ou inibidor de ALK de primeira geração. Contudo, dois ECR (Shaw e cols, 2017 e Soria e cols, 2017 (34, 35)) incluídos nessa RS compararam ceritinibe com quimioterapia. Como o ceritinibe está fora do escopo desse relatório, seus dados não foram considerados e, portanto, a comparação entre os tratamentos ficou restrita ao crizotinibe.

Nessa revisão também foi incluído um ECR que compara ensartinibe com crizotinibe (Horn e cols, 2021) e pelo mesmo motivo seus dados não foram considerados.

Nessa RS não foi realizada a avaliação do impacto das variantes de fusão de ALK na eficácia dos ALK-ITQs. Inicialmente, a translocação do gene ALK foi detectada por imuno-histoquímica e hibridização por imunofluorescência *in situ*. Contudo, esses métodos indicam que há uma mutação de fusão no gene ALK, mas

não identificam qual gene está fundido com o gene ALK e onde ocorreu a fratura e a fusão. Com o avanço da tecnologia de sequenciamento genético, atualmente é possível saber claramente qual o gene que tem uma mutação de fusão com o gene ALK e onde ocorreu a quebra. A maioria das mutações de fusão ALK ocorre entre EML4 e ALK, representando 85% de todas as mutações de fusão ALK. Em um dos ECR incluídos na RS (ECR fase II ALEX) (27), os autores verificaram que o tipo de variante EML4-ALK não influenciou o benefício do tratamento com alectinibe, mas o impacto das variantes não-EML4-ALK permanece incerto. Outra limitação observada foi a baixa quantidade de ECR relacionados ao inibidor de ALK de 3ª geração (lorlatinibe). Por fim, a inexistência de ECR que comparem de forma direta ALK-ITQs de 3ª e 2ª gerações ou entre ALK-ITQs de 2ª e 1ª gerações, o que dificulta conclusões definitivas baseadas em comparações indiretas realizadas por meio da análise de meta-análise de rede.

Tan et al, 2023 (28) realizaram uma RS com meta-análise em rede (NMA) que avaliou ECR de fase III, com o objetivo de comparar a eficácia e a segurança de diferentes ALK-ITQs em pacientes com CPNPC com translocação em ALK avançado e metastático, virgens de tratamento. Foram avaliados alectinibe, brigatinibe, crizotinibe, ensartinibe e lorlatinibe.

Os autores destacaram a importância de cuidado na interpretação de resultados oriundos de uma meta-análise em rede, visto que por sua própria natureza, trata-se de uma comparação indireta ou da síntese de comparações diretas e indiretas. Na análise em rede realizada por Tan et al, 2023 (28) houve várias ligações quebradas, e a ligação do lorlatinibe com o crizotinibe era limitada a um ensaio, em comparação com o alectinibe, com três ensaios. Também foram ressaltadas que a heterogeneidade entre os ensaios, assim como as características iniciais dos pacientes, incluindo a etnia, e as diferenças nos protocolos dos estudos, podem distorcer comparações indiretas (intransitividade) e são potenciais limitações. Com relação aos resultados para sobrevida global, os autores enfatizaram que para muitos estudos incluídos na RS, como ALESIA, ALTA-1L e CROWN, os dados permanecem imaturos.

O estudo de Wu e cols, 2021 (29) comparou diferentes ALK-ITQs (alectinibe, brigatinibe, crizotinibe, ensartinibe e lorlatinibe) com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança dos tratamentos em pacientes asiáticos por meio de RS com meta-análise em rede. Foram incluídos ECR de fase II/III concluídos, com pacientes adultos asiáticos com diagnóstico de CPNPC ALK+ avançado ou metastático, não previamente tratados com ALK-ITQ.

Segundo os autores, os dados associados ao resultado do tratamento de inibidores ALK entre grupos asiáticos são significativamente mais abundantes para o alectinibe do que para outros inibidores ALK. Dentre os ensaios incluídos, ALESIA e J-ALEX foram ensaios que incluíram apenas indivíduos asiáticos, e 45% dos pacientes inscritos no estudo ALEX eram asiáticos. No entanto, houve menos casos asiáticos inscritos nos ensaios ALTA-1L, CROWN e eXalt3, o que pode ter incorporado um viés para sobrestimar os resultados do ensartinibe. Além disso, este desequilíbrio pode representar de forma exagerada o efeito do alectinibe.

Além disso, faltavam informações sobre a sobrevida global nos ECR incluídos (dados imaturos), o que pode dificultar a extrapolação para resultados dos tratamentos a longo prazo. Também não foi possível obter informações sobre a eficácia nas metástases cerebrais e nos perfis de segurança entre os grupos asiáticos.

Portanto, comparações relacionadas ao controle de metástases cerebrais e questões de segurança não foram possíveis neste estudo.

Os autores assumiram que a heterogeneidade entre os ensaios incluídos e a natureza do desenho de comparação indireta poderiam simplificar excessivamente os resultados do estudo. Contudo, acreditaram que o foco em pacientes virgens de uso de ALK-ITQ de etnia asiática deve ter diminuído a heterogeneidade.

Yu et al, 2022 (30) realizaram uma RS com o propósito de investigar a eficácia e a segurança do brigatinibe em comparação a outros ALK-ITQs para o tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC ALK+, que incluiu ECR de fase III, com pacientes sem tratamento prévio com ALK-ITQ, comparando crizotinibe, alectinibe e lorlatinibe. Nessa RS o ensaio ASCEND-4 (35) foi desconsiderado por avaliar ceritinibe, que está fora do escopo do overview.

Uma das limitações observadas foi a imaturidade dos dados da mediana de sobrevida global nos estudos incluídos. Além disso, o cruzamento de tratamento foi permitido em alguns estudos, e os autores da RS usaram estimativas ajustadas de *Hazard Ratio*, de sobrevida global do brigatinibe para o efeito cruzado, para comparar com outros ALK-ITQ em ensaios que não permitiram cruzamento.

Zeng e cols, 2022 (31) compararam a eficácia e a segurança do crizotinibe com as do alectinibe para o tratamento de pacientes com CPNPC ALK+ metastático e/ou avançado.

A meta-análise apresentou várias limitações. Primeiro, foram incluídos apenas artigos em inglês, o que introduziu viés. Em segundo lugar, apenas três ECR foram incluídos, o que diminuiu o valor clínico dos dados combinados. Terceiro, como a maioria das meta-análises, os dados foram extraídos de artigos publicados anteriormente, o que aumentou a heterogeneidade dos dados na análise mesclada. Quarto, 532 dos 697 pacientes eram da Ásia, o que diminuiu o valor clínico em outras populações. Quinto, foi encontrada heterogeneidade significativa na análise das taxas de sobrevida global, sobrevida livre de progressão para sistema nervoso central aos seis meses e taxa de controle da doença, o que diminuiu a qualidade desses resultados. Sexto, a meta-análise de dados individuais dos pacientes e a sequência de tratamento de crizotinibe e alectinibe não foram realizadas devido à falta de dados, o que pode ter diminuído o valor clínico dos resultados. Sétimo, o tempo médio de acompanhamento foi diferente entre os ensaios, o que pode ter aumentado a heterogeneidade dos dados entre os estudos incluídos.

Uma meta-análise em rede foi conduzida por Zhao e cols, 2024 (32) para comparar a eficácia, a segurança e os efeitos na qualidade de vida do tratamento com diferentes ALK-ITQs em pacientes asiáticos e não asiáticos com CPNPC avançado ALK+. Foram avaliados alectinibe em alta e baixa dose, brigatinibe e lorlatinibe *versus* crizotinibe. O ensaio ASCEND-4 (35) comparou ceritinibe com Pemetrexede associado a Cisplatina ou Carboplatina. Como mencionado anteriormente, o ceritinibe está fora do escopo desse overview, portanto seus dados não foram considerados.

Foi verificada heterogeneidade entre os ECR incluídos no estudo com relação aos termos de inclusão de pacientes e avaliação de metástases. Como exemplos, as porcentagens basais de metástase cerebral diferiram entre os estudos ALEX (40%) e CROWN (26%); o ensaio ALTA-1L incluiu pacientes com CPNPC com translocação em ALK

virgens para ALK-ITQ, mas que haviam recebido quimioterapia inicialmente (26%). Enquanto outros ECR incluíram pacientes que não haviam recebido tratamento sistêmico prévio. Isso significa que no estudo ALTA-1L, o desempenho do paciente em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global pode ter sido reduzido em razão do uso de quimioterapia prévia.

Da mesma maneira, o desenho do estudo e o método de avaliação podem ter afetado os resultados. A utilização de dados cruzados de medicamentos no grupo de controle pode apresentar implicações para os resultados de sobrevida global. Ensaio como ALEX, CROWN e eXalt3 não permitiram o cruzamento no grupo controle, enquanto os ensaios ALTA-1L e PROFILE 1014 permitiram, o que sugere desvantagem comparativa nas análises de sistema operacional desses últimos estudos citados. Além disso, os resultados primários de ensaios como o ALEX foram baseados em avaliações realizadas pelos investigadores, enquanto em outros como o CROWN as avaliações foram realizadas por Comitês de Revisão Independentes. Embora tenham sido conduzidas análises de subgrupos e análises de sensibilidade, com o objetivo de mitigar o impacto das características dos pacientes, dos desenhos e dos métodos de avaliação, sua influência nos resultados foi inevitável e difícil de avaliar. Portanto, os resultados primários desta meta-análise em rede requerem interpretação cautelosa.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos no PTC.

Estudo	Bases e período de buscas	Nº de ECR e de participantes	ECR incluídos na revisão	Critérios de elegibilidade*	População	Intervenções	Comparador
Cameron et al, 2022 (26)	Registro Especializado do <i>Cochrane Lung Cancer Group</i> , Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados, MEDLINE e Embase. Busca manual e em resumos de congressos Buscas até janeiro 2021	6 estudos 1.707 participantes	ALESIA (2019) PROFILE 1029 (2018) ALEX (2017) ASCEND-4 (2017) ^c CROWN (2020) PROFILE 1014 (2014)	I: ECR comparando ALK-ITQ com quimioterapia citotóxica ou outro inibidor de ALK em indivíduos com CPCNP ALK + avançado ou metastático patologicamente confirmado. E: estudos observacionais, com pacientes e comparadores diferentes.	Pacientes adultos com CPNPC ALK + avançado ou metastático	crizotinibe alectinibe brigatinibe lorlatinibe	quimioterapia crizotinibe
Jiang et al, 2022 (27)	PubMed, EMBASE, Cochrane Library e ClinicalTrials.gov	8 estudos 1.987	eXalt3 (2021) CROWN (2020) ALESIA (2019)	I: Pacientes com CPNPC ALK+ avançado, com ou sem metástases	Pacientes com CPNPC ALK+ avançado, com ou	crizotinibe alectinibe brigatinibe	quimioterapia crizotinibe

Estudo	Bases e período de buscas	Nº de ECR e de participantes	ECR incluídos na revisão	Critérios de elegibilidade*	População	Intervenções	Comparador
	Busca até 3 de novembro de 2021	participantes	ALEX (2017) J-ALEX (2017) ^a ALTA-1L (2019) ^b PROFILE 1014 (2014) PROFILE 1029 (2018)	cerebrais de acordo com o critério RECIST. E: Não informado.	sem metástases cerebrais	lorlatinibe ensartinibe	
Tan et al, 2023 (28)	MEDLINE, ClinicalTrials.gov e literatura cinzenta, incluindo referências de artigos publicados Buscas até maio de 2022	8 estudos 2.065 participantes	eXalt3 (2021) CROWN (2020) ALESIA (2019) ALEX (2017) J-ALEX (2017) ^a ALTA-1L (2019) ^b PROFILE 1014 (2014) PROFILE 1029 (2018)	I: ECR de Fase III foram incluídos se tivessem publicação de texto completo em inglês. E: Publicações em outra língua que não inglês.	Pacientes com CPNPC ALK+ avançado ou metastático virgens de tratamento	crizotinibe alectinibe brigatinibe lorlatinibe ensartinibe	quimioterapia crizotinibe
Wu et al, 2021 (29)	PubMed, Embase, Cochrane Reviews, ClinicalTrials.gov	6 estudos	CROWN (2020) J-ALEX (2020) ^a ALTA-1L (2020) ^b	I: ECR fase II/III que que incluíram pacientes asiáticos	Pacientes adultos asiáticos com CPNPC ALK+	alectinibe brigatinibe lorlatinibe	crizotinibe

Estudo	Bases e período de buscas	Nº de ECR e de participantes	ECR incluídos na revisão	Critérios de elegibilidade*	População	Intervenções	Comparador
	Busca até 20 de setembro de 2021	922 participantes	ALEX (2019) ALESIA (2019) eXalt3 (2021)	com CPNPC ALK+, virgens de tratamento, tratados com ALK-ITQ, sem limitações de idioma. E: Não informado.	avançado ou metastático não previamente tratados com ALK-ITQ	ensartinibe	
Yu et al, 2022 (30)	PubMed, Cochrane, CNKI, Wan Fang. Foi realizada também busca manual em listas de referência e literatura cinzenta. Buscas até outubro de 2021	8 estudos 2.188 participantes	J-ALEX (2017) ^a ALTA-1L (2020) ^b ALEX (2017) ALESIA (2019) PROFILE1014 (2014) PROFILE1029 (2018) eXalt3 (2021) CROWN (2020)	I: 1) pacientes com CPCNP ALK+ virgens de inibidor de ALK; (2) ALK-ITQ ou quimioterapia incluídos nos braços de controle; (3) ECR de fase III com SLP, SG, taxa de resposta global (ORR) e perfil de segurança relatado. E: Não informado.	Pacientes com CPNPC ALK + metastático e/ou localmente avançada virgens de tratamento com inibidor de ALK	brigatinibe	crizotinibe alectinibe lorlatinibe

Estudo	Bases e período de buscas	Nº de ECR e de participantes	ECR incluídos na revisão	Critérios de elegibilidade*	População	Intervenções	Comparador
Zeng et al, 2022 (31)	PubMed, EMBASE, Scopus, MEDLINE, Web of Science, Cochrane Library, Science Direct e Google Scholar Busca até 5 de março de 2021	3 estudos 697 participantes	ALEX (2017) ALESIA (2019) J-ALEX (2017) ^a	I: ECR em inglês comparando crizotinibe e alectinibe em pacientes com CPNPC como 1ª linha de tratamento. E: Artigos sem dados iniciais, meta-análises, resumos de congressos, relatos de casos e artigos do mesmo centro experimental sobre o mesmo tema.	Pacientes com CPNPC ALK+ metastático e/ou avançado.	alectinibe	crizotinibe
Zhao et al, 2024 (32)	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Clinical Trials.gov e em literatura cinzenta. Buscas até dezembro de 2022	8 estudos 2.108 participantes	ALEX (2017) CROWN (2020) eXalt3 (2021) PROFILE 1014 (2014) PROFILE 1029 (2018)	I: ECR de Fase III comparando eficácia, segurança e efeitos na qualidade de vida de diferentes ALK-ITQ para pacientes globais	Pacientes adultos com CPNPC ALK +, incluindo aqueles em estágios avançados (nenhuma	alectinibe (alta dose: 600 mg 2x/d) alectinibe	crizotinibe

Estudo	Bases e período de buscas	Nº de ECR e de participantes	ECR incluídos na revisão	Critérios de elegibilidade*	População	Intervenções	Comparador
			J-ALEX (2017) ^a ALTA-1L (2020) ^b ALESIA (2019)	e asiáticos com CPNPC avançado ALK+. E: Estudos que não atenderam ao PICOS.	restrição foi colocada nas características em nível individual)	(baixa dose: 300 mg 2x/d) brigatinibe lorlatinibe	

Legenda: CPCNP ALK + = Câncer de Pulmão Não Pequenas Células com translocação linfoma anaplásico quinase positivo; ECR = ensaio clínico randomizado; SLP = Sobrevida livre de progressão; SG = Sobrevida global.

(*) I= inclusão; E= exclusão.

^a O ensaio J-ALEX incluiu pacientes virgens de tratamento com quimioterapia, pacientes virgens de tratamento com ALK-ITQ e pacientes que receberam quimioterapia previamente.

^b O ensaio ALTA-1L incluiu pacientes com CPNPC ALK+ virgens para ALK-ITQ, mas que haviam recebido quimioterapia previamente.

^c O ensaio ASCEND-4 comparou ceritinibe com Pemetrexede associado a Cisplatina ou Carboplatina.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

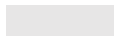
7.1 Análise da qualidade dos estudos incluídos

Para a avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2 (36). Este instrumento é composto por uma lista de verificação de 16 itens e é utilizado para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas ou como um guia para a sua realização. Para cada item, o usuário deve responder com SIM, SIM PARCIAL ou NÃO. É necessário que haja consenso entre dois avaliadores durante a avaliação da qualidade, o que ajuda a minimizar o risco de viés. Sete dos 16 itens são considerados críticos (itens 1,4,7,9,11,13 e 15) e, ao final, a revisão é classificada como tendo um dos seguintes graus de confiança: criticamente baixa (mais de uma falha crítica), baixa (uma falha crítica), moderada (mais de uma falha não crítica) e alta (nenhuma ou uma falha não crítica). O AMSTAR 2 inclui diretrizes detalhadas para cada item descrito. Uma revisão sistemática é considerada bem executada quando todos os itens da lista de verificação são adequadamente abordados.

A avaliação pelo AMSTAR 2 foi realizada de forma independente por dois pesquisadores e as discrepâncias decididas por consenso. Os resultados apresentados na figura 3 mostram que o grau de confiança moderado foi atribuído à revisão sistemática de Cameron et al, 2022, grau de confiança baixo para as revisões de Zeng et al, 2022 (31) e Zhao et al, 2024 (32) enquanto foi criticamente baixo para os outros estudos incluídos.

DOMÍNIOS	Cameron et al, 2022	Jiang et al, 2022	Tan et al, 2023	Wu et al, 2021	Yu et al, 2022	Zeng et al, 2022	Zhao et al, 2024
1 Componentes do PICO	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
2 Protocolo da revisão	sim	sim	sim	parcial sim	não	parcial sim	parcial sim
3 Explanação do desenho de estudo	não	não	não	não	não	não	não
4 Estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica	parcial sim	parcial sim	não	parcial sim	não	parcial sim	parcial sim
5 Seleção dos estudos em duplicata	sim	sim	sim	sim	não	não	sim
6 Extração de dados em duplicata	sim	sim	sim	não	sim	sim	sim
7 Lista de estudos excluídos e justificativa	sim	não	não	não	não	não	não
8 Descrição dos estudos incluídos	sim	sim	parcial sim	sim	sim	sim	parcial sim
9 Técnica satisfatória para avaliar risco de viés	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
10 Fontes de financiamento dos estudos	sim	não	não	não	não	sim	não
11 Métodos de análise estatística apropriados	sim	sim	sim	não	sem MA	sim	sim
12 Impacto potencial de risco de viés na metanálise	não	não	sim	não	sem MA	sim	não
13 Risco de viés incluído na interpretação/discussão	sim	não	sim	sim	não	sim	sim
14 Explicação/discussão da heterogeneidade	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
15 Investiga e discute viés de publicação	sim	sim	não	sim	não	sim	sim
16 Fontes potenciais de conflito interesses	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
GRAU DE CONFIANÇA	moderado	criticamente baixo	criticamente baixo	criticamente baixo	criticamente baixo	baixo	baixo

Figura 3. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas utilizando a ferramenta AMSTAR 2 (36).

 Itens críticos

Seguindo as diretrizes do MS (37), utilizamos a ferramenta ROBIS (*Risk of Bias in Systematic Reviews*) para avaliar o risco de viés de revisões sistemáticas. A ferramenta está estruturada em três etapas: 1) avaliação da relevância (opcional); 2) identificação dos potenciais riscos de viés durante o processo da revisão; e 3) avaliação do risco de viés geral. A etapa 2 busca identificar as áreas em que o viés pode ser introduzido na revisão sistemática, contribuindo para o julgamento do risco geral de viés na fase final. Esta etapa está dividida em quatro domínios que abordam as principais etapas de uma RS. Cada domínio compreende três seções: (A) questões de sinalização, (B) justificativas para apoiar o julgamento e (C) julgamento de preocupação sobre o risco de viés (figura 3). Os domínios devem ser considerados sequencialmente e não avaliados como unidades autônomas. As possibilidades de resposta para as questões de sinalização são: “Sim”, “Provavelmente sim”, “Provavelmente não”, “Não” e “Não informado”. Na avaliação geral do estudo em análise, as respostas “Provavelmente sim” e “Provavelmente não” são consideradas como sim e não, respectivamente. Há a necessidade dessas respostas, porque, com certa frequência, os artigos não apresentam informações suficientes para os autores julgarem como “Sim” ou “Não” com total confiança. Já a categoria “Não informado” deve ser usada somente quando dados insuficientes são relatados para permitir um julgamento.

A ROBIS contém questões norteadoras que auxiliam na avaliação crítica. A partir da classificação obtida por meio destas questões, os avaliadores são capazes de julgar o risco de viés geral da revisão.

A avaliação pela ROBIS foi realizada de forma independente por dois pesquisadores e as discrepâncias decididas por consenso. Os resultados apresentados na figura 4 mostram uma classificação de baixo potencial de risco de viés nas revisões de Cameron et al, 2022(26) e Zhao et al, 2024 (32); incerteza nos estudos de Jiang et al, 2022 (27); Tan et al, 2023 (28); Wu et al, 2021 (29); Yu et al, 2022 (30) e Zeng et al, 2022 (31).

Revisão	Etapa 1		Etapa 2			Etapa 3
	Avaliação da relevância	1. Critério de elegibilidade dos estudos	2. Identificação e seleção dos estudos	3. Coleta de dados e avaliação dos estudos	4. Síntese de resultados	Risco de viés na revisão
Cameron et al, 2022	Sim					
Jang et al, 2022	Sim					
Tan et al., 2023	Sim					
Wu et al, 2021	Sim					
Yu et al, 2022	Sim					
Zeng et al, 2022	Sim					
Zhao et al, 2024	Sim					

Gradação do potencial risco de viés

Baixo



Alto



Incerto



Figura 4. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas utilizando a ferramenta ROBIS.

Para a avaliação de risco de viés dos ECRs das revisões sistemáticas incluídas, os autores utilizaram o instrumento RoB 1 (ver Apêndice 5), sendo que a versão atualizada RoB 2 analisa os domínios por desfecho de cada estudo e não de forma global. O RoB 2 pondera que os desfechos duros como SG, SLP não são influenciados pela falta de cegamento, por tanto, a classificação do risco de viés não seria penalizada apesar de se tratar de estudos abertos (*open label*).

A avaliação dos ECRs incluídos nas RS pelo RoB-2 foi realizada pelos pareceristas (ver Apêndice 6) e utilizada na avaliação da certeza da evidência pelo GRADE.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

DESFECHOS DE EFICÁCIA:

1) Sobrevida global (SG)

O desfecho de sobrevida global (SG), mensurado como tempo desde a randomização até a ocorrência de morte por qualquer causa, foi avaliado para o tratamento de CPNPC em 1ª linha, nas revisões de Cameron et al, 2022 (26), Jiang et al (27), 2022, Zeng et al, 2021 (31), Wu et al, 2021 (29), Yu et al, 2022 (30) e Zhao et al, 2024 (32).

Cameron et al, 2022 (26) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a eficácia e segurança ALK-ITQ (crizotinibe, ceritinibe, alectinibe, entrectinibe, lorlatinibe, brigatinibe e ensartinibe) em comparação com quimioterapia ou outro inibidor de ALK, quando utilizados como terapia de primeira linha ou em linhas subsequentes.

As comparações que apresentaram diferença estatística significativa foram: alectinibe *versus* crizotinibe cujos resultados apontaram uma redução de 38% no risco de óbito [HR: 0,62; IC 95%: 0,45-0,85] e crizotinibe *versus* quimioterapia [HR: 0,83; IC 95%: 0,69-0,99] com redução de 17% no risco de óbito.

A revisão sistemática de Jiang et al, 2022 (27) que comparou os inibidores de segunda e terceira geração de ALK (ALK-2ª/3ª geração) com o crizotinibe (ALK-1ª geração) mostrou como resultado uma resposta favorável dos ALK-ITQs 2ª e 3ª geração [HR=0,53; IC 95%: 0,39 – 0,72; p=0,001] com significância estatística. Para os ALK-ITQs 3ª geração não foram observadas melhorias estatisticamente significativas na comparação lorlatinibe *versus* crizotinibe [HR=0,81; 95%: 0,56-1,19]. Entretanto, foi observada significância estatística na SG ao comparar os inibidores ALK-2ª geração com crizotinibe [HR=0,68; IC 95%: 0,53-0,87]. Interessa pontuar que nos resultados sumarizados dois dos oito ECRs incluíram pacientes que haviam recebido quimioterapia previamente (J-ALEX, ALTA-1L), mas a revisão também apresenta resultados dos estudos individuais (Tabela 1).

No estudo de Zeng et al, 2022 (31) foi constatada uma redução de 34% do risco de óbito (figura 5) para os participantes tratados com alectinibe, em comparação com crizotinibe [HR=0,66; IC 95%: 0,53 – 0,87].

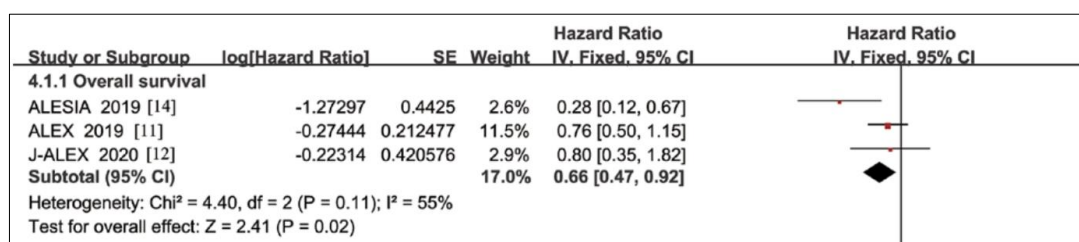


Figura 5. Forest plot – desfecho sobrevida global comparando alectinibe x crizotinibe.

Fonte: Zeng et al, 2022 (31)

A revisão de Yu et al, 2022 (30) avaliou a eficácia relativa e a segurança do brigatinibe em comparação com crizotinibe, lorlatinibe e alectinibe para o desfecho de SG (figura 6). Os resultados da comparação indireta de tratamento (ITC) indicaram que o brigatinibe reduziu significativamente o risco de mortalidade em comparação com o crizotinibe [HR: 0,50; IC 95%: 0,28-0,87].

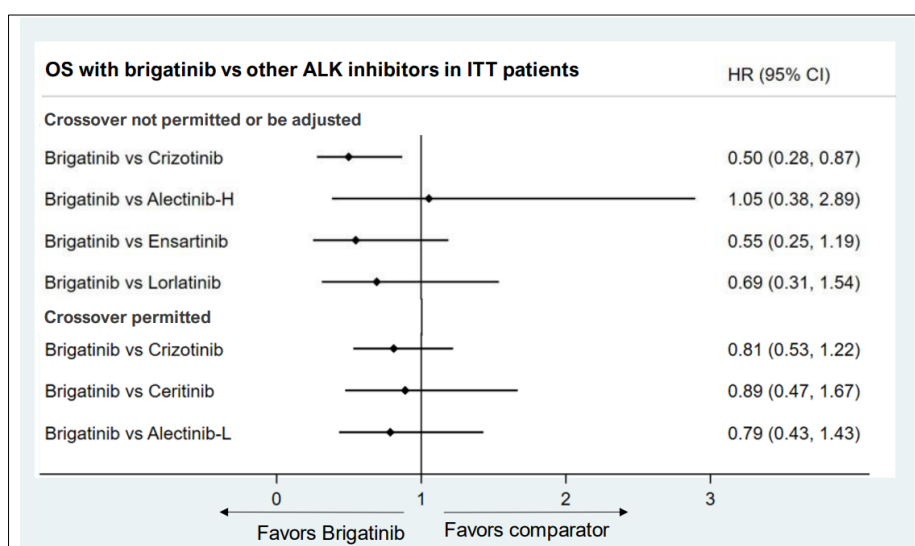


Figura 6. Forest plot comparação indireta de tratamento: brigatinib versus outros ALK-ITQs para o desfecho de sobrevida global.

LEGENDA: Alectinib-H (alectinib em alta dose); Alectinib-L (alectinib em baixa dose); OS: Overall survival

Fonte: Yu et al, 2022. (30)

A revisão sistemática de Zhao e colaboradores, apresentou resultados que revelaram a superioridade do alectinibe comparado com o crizotinibe significando 33% de redução de risco da mortalidade [HR: 0,67; IC 95%: 0,46-0,98]. Para as outras comparações não foram observadas significância estatística.

Os resultados apresentados pela NMA de Tan et al, 2023 (28) em relação à SG revelou que todos os ALK-ITQs foram superiores à quimioterapia. As comparações par-a-par entre os ALK-ITQs mostraram que alectinibe e lorlatinibe apresentaram os melhores resultados de SG em relação aos demais inibidores.

Em suma, para o desfecho SG, considerando as revisões sistemáticas de melhor qualidade metodológica, Cameron et al, 2022 e Zhao et al, 2024, pode-se concluir que os resultados mais robustos e com significância estatística foram relativos à comparação alectinibe x crizotinibe apresentando aumento na SG. Ademais, a revisão de Jiang revelou melhor desempenho dos inibidores de ALK de 2ª e 3ª geração sobre o crizotinibe.

2) Sobrevida livre de progressão (SLP)

Na revisão sistemática realizada por Jiang et al, 2022 (27), foi constatado que o tratamento com os ALK-ITQs de 2ª ou de 3ª geração, em comparação com o crizotinibe, levou a um aumento da SLP [HR=0,37; IC 95%: 0,29-0,47], com uma heterogeneidade moderada [I^2 =50%, $p<0.001$]. Ademais, todas as comparações por pares realizadas nesta revisão apresentaram significância estatística com resultados favoráveis ao alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe, conforme apresentado no quadro 1. Todavia, o resultado foi mais favorável ao alectinibe comparado ao crizotinibe com redução do risco de progressão da doença ou morte em 78% [HR: 0,22; IC 95%: 0,13-0,37].

Da mesma forma nesta revisão, uma análise de cinco estudos comparou os ALK-ITQs-1ª/2ª gerações com quimioterapia revelando também uma melhora significativa na mediana de SLP sumarizada com HR: 0,41 (IC 95%: 0,31- 0,54), com uma heterogeneidade alta (I^2 =73%, $p<0.001$). É possível observar esses resultados na figura 7 abaixo.

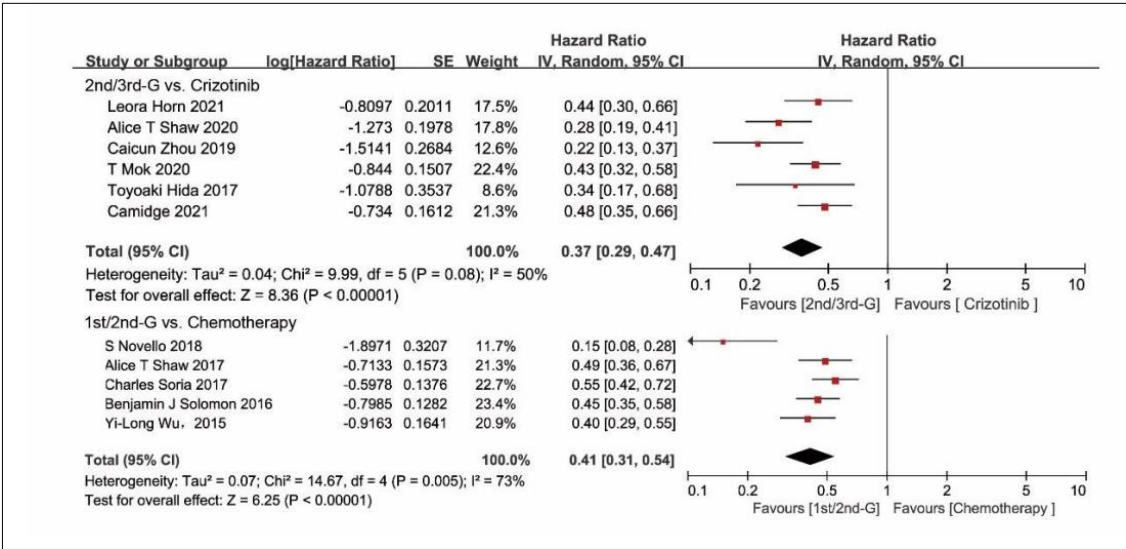


Figura 7. Forest plot – desfecho sobrevida livre de progressão nos subgrupos 2ª/3ª gerações x crizotinibe e 1ª/2ª gerações x quimioterapia.

Fonte: Jiang et al, 2022. (27)

A meta-análise realizada por Zeng e colaboradores (31) revelou superioridade do alectinibe comparado ao crizotinibe, com redução do risco de progressão da doença de 65% [HR:0,35, IC 95%: 0,25-0,49], conforme apresenta a figura 8.

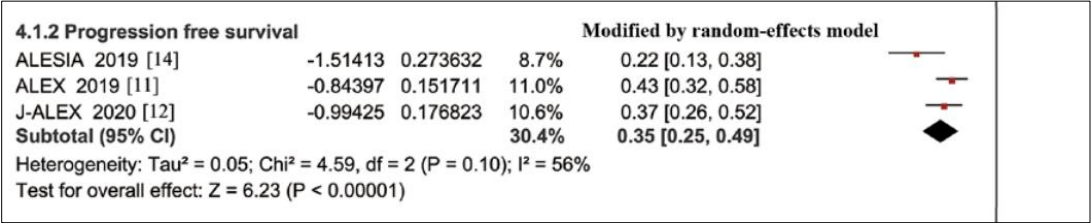


Figura 8. Forest plot – desfecho sobrevida livre de progressão na comparação alectinibe x crizotinibe.

Fonte: Zeng et al, 2022. (31)

Os resultados sumarizados em meta-análise apresentados no estudo de Wu et al, 2021 (29) descreveram que, comparados ao crizotinibe, os inibidores ALK de 2ª/3ª gerações avaliados (alectinibe, brigatinibe, lorlatinibe e ensartinibe) reduziram significativamente o risco de progressão [HR: 0,38; IC 95%: 0,32–0,47], como apresentado na figura 9.

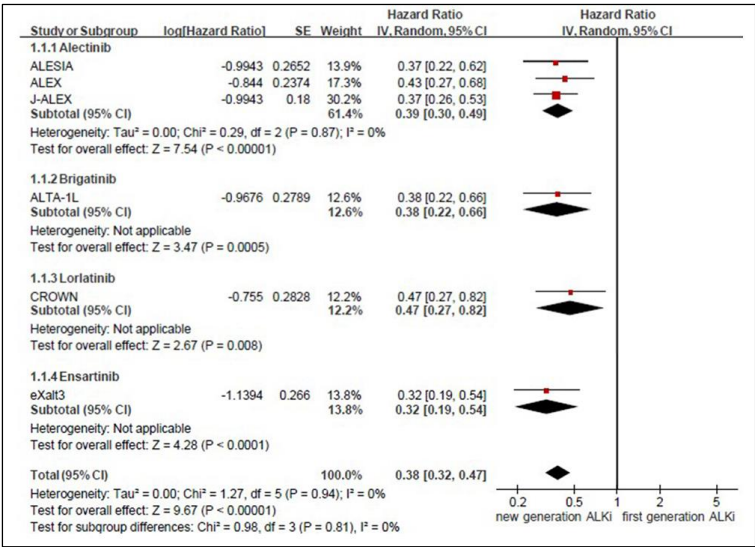


Figura 9. Forest plot para o desfecho de sobrevida livre de progressão do estudo.

Fonte: Wu et al, 2021. (29)

A network meta-análise (NMA) realizada por Yu et al, 2022 (30) apresentou resultados da comparação indireta (figura 10) e sugerem que o brigatinibe promove uma redução de 52% no risco de progressão da doença quando comparado ao crizotinibe [HR: 0,48; IC 95%: 0,35-0,66] essa superioridade não se manteve na comparação com lorlatinibe [HR: 1,71; IC 95%: 1,04-2,82]. As comparações entre brigatinibe e diferentes doses

de alectinibe mostraram que o brigatinibe não foi inferior à alta dose de alectinibe para SLP [HR: 1,16; IC 95%: 0,77-1,75] ou dose baixa de alectinibe [HR: 1,30; IC 95%: 0,81-2,08]. Neste estudo a SLP foi avaliada por um comitê de revisão independente.

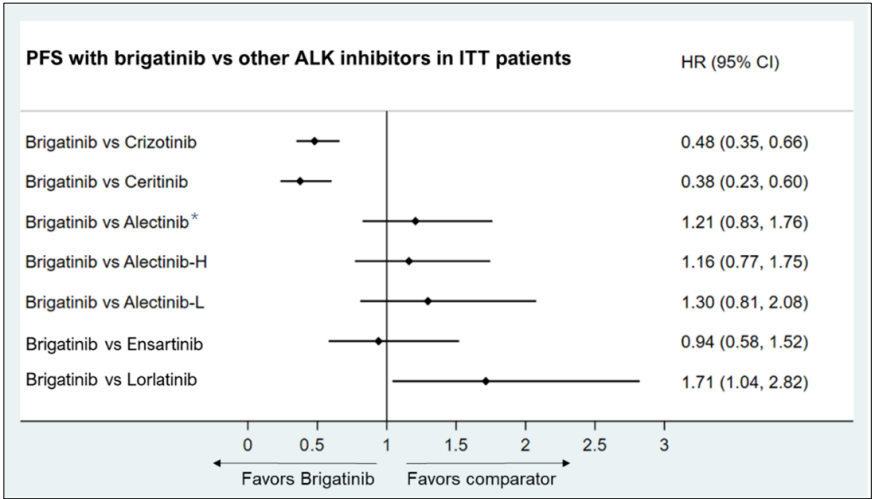


Figura 10. *Forest plot* – desfecho sobrevida livre de progressão nas comparações com brigatinibe x outros inibidores ALK.
Fonte: Yu et al, 2022. (30)

A RS de Cameron et al, 2022 (26) comparou em 6 estudos, ALK-ITQ (crizotinibe, ceritinibe e alectinibe) com quimioterapia e os resultados sumarizados dessa comparação revelaram ganho significativo em SLP com os ALK-ITQs [HR: 0,45; IC 95%: 0,40-0,52; p=0,02; I²=62%].

Os resultados sumarizados da comparação entre os ALK-ITQs (alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe) e o crizotinibe mostrou que os primeiros são superiores no aumento da SLP [HR: 0,39; IC 95%: 0,32-0,46], conforme ilustrado na figura 11.

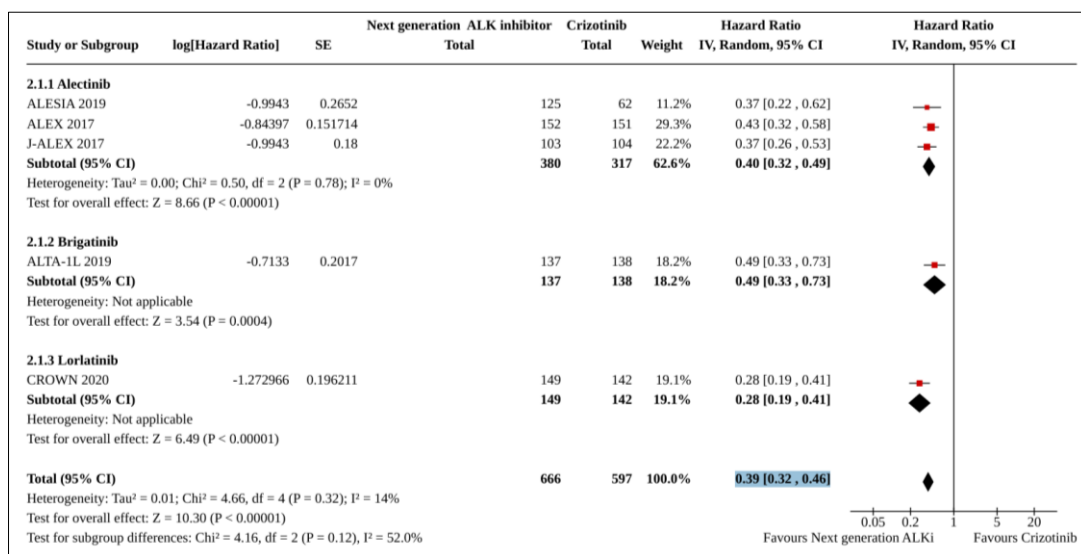


Figura 11. *Forest plot* – desfecho sobrevida livre de progressão nas comparações com outros inibidores ALK x crizotinibe.

Fonte: Cameron et al, 2022. (26)

Para a avaliação da SLP, os resultados do estudo de Zhao e colaboradores revelaram que o lorlatinibe é superior ao crizotinibe [HR: 0,27; IC 95%: 0,19-0,39], indicando um aumento significativo da SLP em 73%. As demais comparações entre os tratamentos também mostraram resultados significativos e são apresentadas no quadro 3.

Tan et al, 2023 (28) conduziram uma revisão sistemática e NMA que comparou a eficácia relativa e a toxicidade do uso de diferentes ALK-ITQs de 1ª linha em pacientes com CPNPC virgens de tratamento O desfecho SLP foi avaliado segundo critérios de revisão independentes (CRI) e por avaliação do investigador (AI). Para a SLP segundo os critérios de revisão independentes, todos os ALK-ITQs foram superiores à quimioterapia.

O lorlatinibe apresentou maior benefício na SLP, segundo critérios de revisão independentes, comparado a todos os outros ALK-ITQs, como indicado pelo maior SUCRA de 99%. Em comparação com alectinibe, brigatinibe e ensartinibe, lorlatinibe apresentou um HR: 0,63 (Intervalo de credibilidade (ICr) 95%: 0,40–0,99), 0,54 (ICr 95% 0,32–0,91) e 0,60 (ICr 95% 0,35–1,03) respectivamente. As estimativas das demais comparações realizadas são apresentadas no quadro 3.

Para o desfecho SLP foi observado desempenho favorável do brigatinibe comparado ao crizotinibe de forma estatisticamente significativa em todas as revisões avaliadas. Contudo, além desta comparação, ao considerar os resultados apresentados pelas revisões de maior qualidade metodológica, foi revelado maior benefício do alectinibe comparado com o crizotinibe com redução no risco de progressão da doença nas revisões de Cameron et al, 2022 e Zhao et al, 2024. Tais revisões também revelaram significativa vantagem do lorlatinibe comparado com o crizotinibe. Ademais, a revisão de Jiang revelou melhor desempenho dos inibidores de ALK de 2ª e 3ª geração sobre o crizotinibe.

3) Sobrevida livre de progressão- metástases cerebrais (SLP-MC)

Para avaliar a SLP de pacientes com metástases cerebrais, a revisão de Jiang et al, 2022 (27) avaliou sete ensaios clínicos, incluindo pacientes com algum tipo de lesão no sistema nervoso central e a mediana sumarizada em meta-análise da SLP desses pacientes foi significativamente melhor, quando comparados ALK-ITQs 2ª/3ª gerações *versus* crizotinibe [HR=0,30; IC 95%: 0,17 – 0,51; I² =67%; p<0.001]. As mesmas intervenções comparadas com quimioterapia também revelaram melhoria significativa [HR=0,53; IC 95%: 0,39 – 0,72; I² =20%; p<0,001]. Conforme figura 12 abaixo.

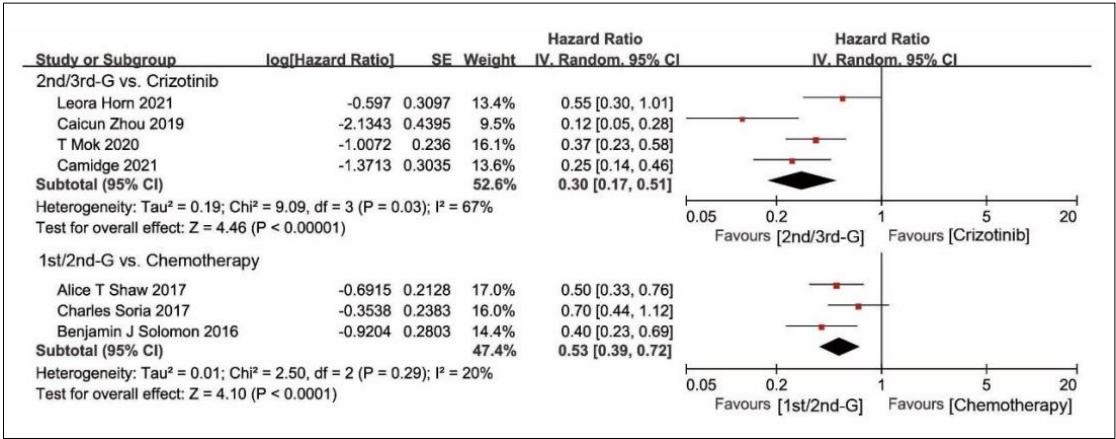


Figura 12. Forest plot – desfecho sobrevida livre de progressão em pacientes com metástase cerebral nos subgrupos 2ª/3ª gerações x crizotinibe e 1ª/2ª gerações x quimioterapia.

Fonte: Jiang et al, 2022. (27)

Os resultados da comparação alectinibe *versus* crizotinibe realizado por Zeng et al, 2021 (31) demonstraram uma expressiva redução de 83% no risco de metástases cerebrais [HR: 0,17; IC 95%: 0,11-0,24].

Yu et al, 2022 (30) avaliou a comparação brigantitibe *versus* crizotinibe e os resultados apontam para significativo aumento da SLP-MC na população avaliada por intenção de tratar [HR: 0,48; IC 95%: 0,35-0,66], revelando aumento ainda mais expressivo no subgrupo de pacientes com metástases cerebrais na linha de base [HR: 0,25; IC 95%: 0,14-0,46].

O estudo de Zhao et al, 2024 (32) avaliou a SLP para pacientes com metástases cerebrais iniciais, demonstrando que o lorlatinibe melhorou significativamente a SLP em comparação com o crizotinibe [HR: 0,10; IC 95%: 0,04-0,27]. Considerando a ausência de metástases cerebrais na linha de base, o benefício do lorlatinibe foi significativamente maior [HR: 0,02; IC 95%: 0,00-0,16].

No estudo de Tan et al, 2023 (28), em pacientes sem metástases cerebrais iniciais, os ALK-ITQs foram mais eficazes do que a quimioterapia. De igual modo, nos pacientes com metástases cerebrais na linha de base, os ALK-ITQs avaliados nessa revisão, também mostraram superioridade. Nas comparações entre ALK-ITQ o

crizotinibe se mostrou superior ao lorlatinibe com redução de 79% para progressão de metástase cerebral [HR: 0,21; ICr 95%: 0,10-0,44]. Os resultados das outras comparações estão apresentados no quadro 3.

Dentre as revisões de maior qualidade metodológica o desfecho SLP de metástases cerebrais foi avaliado apenas na revisão de Zhao et al, 2024, revelando maior benefício com alectinibe quando comparado ao crizotinibe, considerando os grupos sem metástase cerebral e com metástase cerebral na linha de base, em ambos os casos com resultados estatisticamente significantes. Esta revisão também revelou melhor desempenho do brigatinibe comparado com o crizotinibe em pacientes com metástase cerebral na linha de base.

Este desfecho considerado de extrema relevância clínica, foi descrito no relatório apesar de não fazer parte do PICOS.

4) Taxa de resposta global (TRG)

O desfecho taxa de resposta global (TRG), resultante da combinação de respostas completas e parciais, foi avaliado pelas revisões de Zeng et al, 2021 (31), Wu et al, 2021 (29) e Yu et al, 2022 (30). De modo geral, os ALK-ITQs promoveram um aumento da taxa de resposta global nas comparações com outros ALK-ITQs, conforme apresentado de forma detalhada no quadro abaixo. (Quadro 3)

A revisão sistemática de Zhao et al, 2024 (32) avaliou a TRG por meio de uma *network* meta-análise (NMA) bayesiana. Para TRG sistêmica de tratamentos de primeira linha em comparação com o crizotinibe, o tratamento que mostrou o melhor desempenho foi alectinibe em dose baixa [OR: 3,03; IC 95%: 1,21-8,17], seguido do lorlatinibe [OR: 2,41; IC 95%: 1,46-4,01], os demais resultados são apresentados por estudo, no quadro abaixo.

Para o desfecho de TRG, a NMA de Zhao et al, 2024 (32) revelou que todos os ALK-ITQs foram superiores à quimioterapia com OR variando de 0,09 [ICr 95%: 0,05–0,16] para lorlatinibe a 0,21 [ICr 95%: 0,14–0,31] para crizotinibe. No entanto, comparações entre pares para lorlatinibe com outros ALK-ITQs não foram significativamente diferentes do crizotinibe.

Em resumo, os dados das revisões e da NMA demonstram que os ALK-ITQs têm uma taxa de resposta global superior à quimioterapia, com variações na eficácia entre os diferentes medicamentos, destacando o alectinibe e o lorlatinibe como os mais eficazes em comparação com o crizotinibe.

5) Avaliação de Qualidade de Vida (QoL)

O desfecho de qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliado somente na revisão sistemática de Zhao et al, 2024 (32), mensurada por meio do Questionário de Qualidade de Vida: Módulo de Câncer de Pulmão (QLQ-LC13) cuja pontuação é composta por dispneia, tosse e dor no peito em 12 meses, nos seguintes pares de

avaliações: alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe todos comparados com crizotinibe, onde nenhum dos resultados foram estatisticamente significativos, conforme apresentado no quadro 3.

Apesar da análise da qualidade de vida relacionada à saúde ter sido limitada ao estudo de Zhao et al, 2024 (32), e não ter revelado diferenças estatisticamente significativas entre os ALK-ITQs e o crizotinibe, a consideração deste desfecho é fundamental para compreender o impacto do tratamento na experiência do paciente, mesmo que não tenha sido incluído no escopo do PICOS.

DESFECHOS DE SEGURANÇA

1) Eventos adversos graves

A ocorrência de eventos adversos graves decorrentes do uso de ALK-ITQ, foi avaliada somente nas revisões de Zeng et al, 2022 (31) e Cameron et al, 2022 (26), por meio do NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for adverse versão 4.0.

Os resultados descritos por Zeng et al, 2021 (31) apresentou risco aumentado em 12% de eventos adversos graves nos pacientes submetidos ao tratamento com crizotinibe comparados com alectinibe [RR: 1,12; IC 95%: 0,88-1,44]. Em Cameron et al, 2022 (26) os ALK-ITQs não apresentam diferenças estatisticamente significativas quanto a ocorrência de eventos adversos graves em comparação com a quimioterapia. De igual modo, alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe, comparados com crizotinibe nesta revisão apresentaram risco semelhante, sem significância estatística.

Os resultados dos ALK de 2ª e 3ª geração não apresentaram diferenças **estatisticamente significativas** na ocorrência de eventos adversos graves quando comparados com o crizotinibe, da mesma forma que na comparação crizotinibe vs quimioterapia. A evidência não foi consistente dada a imprecisão dos dados com relação à grande amplitude dos intervalos de confiança.

2) Eventos adversos moderados

Eventos adversos moderados foi avaliado nas revisões de Jiang et al, 2022 (27), Zeng et al, 2021 (31), Yu et al, 2022 (30) e Cameron et al, 2022 (26). Na revisão sistemática de Zeng et al (31), foi demonstrado risco aumentado para o grupo de pacientes que fizeram uso do crizotinibe em comparação com alectinibe [RR: 1,43; IC 95%: 1,09-1,87]. Ademais, a análise de subgrupos dos eventos adversos totais revelou que o grupo que recebeu crizotinibe relatou taxas mais altas de constipação, náusea, diarreia, vômito, edema periférico, disgeusia, comprometimento visual e níveis elevados de enzimas hepáticas, além de uma maior redução do apetite e neutropenia.

Apenas as revisões de Jiang et al, 2022 (27) e Cameron et al, 2022 (26) apresentaram resultados favoráveis quanto a ocorrência de eventos moderados. No estudo de Jiang et al (27), a comparação alectinibe *versus*

crizotinibe resultou em uma redução de risco relativo de 40 [RR: 0,60; IC 95%: 0,41-0,87] e 50% [RR: 0,50; IC 95%: 0,35-0,73], respectivamente. Adicionalmente, no estudo de Cameron et al (26) o resultado dessa mesma comparação demonstrou uma redução em 27% do risco de eventos adversos moderados [RR: 0,73; IC 95%: 0,62-0,86] com alectinibe. Todas as demais comparações revelaram aumento do risco de eventos adversos moderados, conforme apresentado no quadro 3 abaixo.

Tan et al, 2023 (28) avaliaram eventos adversos grau ≥ 3 e os resultados, segundo a classificação SUCRA, que faz ranqueamento entre os medicamentos, e o alectinibe obteve superioridade, a todos os outros ALK-ITQs e à quimioterapia em relação às menores chances de ocorrerem eventos adversos de grau ≥ 3 .

Em síntese, embora as revisões variem nos resultados sobre eventos adversos moderados, a evidência sugere que alectinibe apresenta um perfil de segurança mais favorável comparado ao crizotinibe, com menor risco de eventos adversos moderados e eventos adversos graves de grau ≥ 3 , destacando-se como uma opção preferível entre os ALK-ITQs avaliados.

Todos os resultados das revisões sistemáticas, por par comparado e por desfecho são apresentados no quadro 3.

Quadro 3. Resultados das revisões sistemáticas, por comparação, dos estudos incluídos no PTC.

DESFECHO: SOBREVIDA GLOBAL					
Intervenção	Comparador	Resultado HR (IC 95%)	MA	RS incluída	Estudo individual
Alectinibe	Crizotinibe	0,62 (0,45-0,85)	Sim	Cameron et al, 2022	
		0,28 (0,12-0,68)	Não	Jiang et al, 2022	Zhou 2019 (ALESIA 2019)
		0,80 (0,35-1,82)	Não	Jiang et al, 2022	Hida 2017 (J ALEX 2017)
		0,58 (0,41-0,83)	Sim	Tan et al, 2023	
		0,66 (0,47-0,92)	Sim	Zeng et al, 2022	
		0,67 (0,46-0,98)	Sim	Zhao et al, 2024	
Brigatinibe	Alectinibe	ALE-H 1,05 (0,38-2,89) ALE-L 0,79 (0,43-1,43)	Sim	Yu et al, 2022	
Brigatinibe	Crizotinibe	0,92 (0,59-1,43)	Sim	Cameron et al, 2022	
		0,80 (0,53-1,22)	Não	Jiang et al, 2022	Camidge 2021
		0,50 (0,28-0,87)	Sim	Yu et al, 2022	
		0,81 (0,53-1,22)	Sim	Zhao et al, 2024	
Brigatinibe	Lorlatinibe	0,69 (0,31-1,54)	Sim	Yu et al, 2022	
Crizotinibe	Quimioterapia	0,83 (0,69-0,99)	Sim	Cameron et al, 2022	
Lorlatinibe	Crizotinibe	0,72 (0,41-1,26)	Sim	Cameron et al, 2022	
		0,81 (0,56-1,19)	Não	Jiang et al, 2022	
		0,72 (0,41-1,26)	Sim	Zhao et al, 2024	
		0,72 (0,41-1,26)	Sim	Tan et al, 2023	
Inibidores ALK (2ª/3ª geração)	Inibidores ALK (1ª geração)	0,53 (0,39 – 0,72)	Sim	Jiang et al, 2022	
DESFECHO: SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO					
Intervenção	Comparador	Resultado HR (IC 95%)	MA	RS incluída	Estudo individual
Alectinibe	Crizotinibe	0,40 (0,32-0,49)	Sim	Cameron et al, 2022	
		0,22 (0,13-0,37)	Não	Jiang et al, 2022	Zhou 2019 (ALESIA 2019)
		0,34 (0,17-0,68)	Não	Jiang et al, 2022	Hida 2017 (J ALEX 2017)
		0,43 (0,33-0,55)	Sim	Tan et al, 2023	
		ALE-H 0,40 (0,28–0,57)	Sim	Wu et al, 2021	
		ALE-L 0,37 (0,26–0,53)	Sim	Wu et al, 2021	
		0,39 (0,30-0,49)	Sim	Wu et al, 2021	(Resultado da NMA)
		0,35 (0,25, 0,49)	Sim	Zeng et al, 2022	
		0,43 (0,32-0,58)	Sim	Zhao et al, 2024	
Brigatinibe	Alectinibe	1,21 (0,83-1,76)	Sim	Yu et al, 2022	(Comparação geral sem considerar alta e baixa dose)
		ALE-H 1,16 (0,77-1,75)	Sim	Yu et al, 2022	
		ALE-L 1,30 (0,81-2,08)	Sim	Yu et al, 2022	
Brigatinibe	Crizotinibe	0,49 (0,33-0,73)	Sim	Cameron et al, 2022	
		0,48 (0,35-0,66)	Não	Jiang et al, 2022	Camidge 2021
		0,50 (0,35-0,72)	Sim	Tan et al, 2023	
		0,38 (0,22–0,66)	Sim	Wu et al, 2021	
		0,48 (0,35-0,66)	Sim	Yu et al, 2022	
		0,48 (0,35-0,66)	Sim	Zhao et al, 2024	
Brigatinibe	Lorlatinibe	1,71 (1,04 – 2,82)	Sim	Yu et al, 2022	
Crizotinibe	Quimioterapia	0,45 (0,38-0,53)	Sim	Cameron et al, 2022	
Lorlatinibe	Alectinibe	0,63 (0,40-0,99)	Sim	Tan et al, 2023	
Lorlatinibe	Brigatinibe	0,54 (0,32-0,91)	Sim	Tan et al, 2023	
Lorlatinibe	Crizotinibe	0,28 (0,19-0,41)	Sim	Cameron et al, 2022	
		0,28 (0,19-0,41)	Não	Jiang et al, 2022	Shaw 2020
		0,27 (0,19-0,39)	Sim	Tan et al, 2023	
		0,27 (0,19-0,39)	Sim	Zhao et al, 2024	
Inibidores ALK (2ª/3ª geração)	Inibidores ALK (1ª geração)	0,37(0,29-0,47)	Sim	Jiang et al, 2022	

Inibidores ALK (1ª/2ª geração)	Quimioterapia	0,41 (0,31-0,54)	Sim	Jiang et al, 2022	
DESFECHO: SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO DE METÁSTASES CEREBRAIS					
Intervenção	Comparador	Resultado HR (IC 95%)	MA	RS incluída	Estudo individual
Alectinibe	Crizotinibe	0,12 (0,05-0,28)	Não	Jiang et al, 2022	Zhou 2019 (ALESIA 2019)
		0,38 (0,23-0,58)	Não	Jiang et al, 2022	Hida 2017 (J ALEX 2017)
		0,37 (0,23-0,59)	Sim	Tan et al, 2023	
		0,17 (0,11, 0,24)	Sim	Zeng et al, 2022	
		0,14 (0,06-0,33)*	Sim	Zhao et al, 2024	
		0,18 (0,09-0,36)**	Sim	Zhao et al, 2024	
Brigatinibe	Alectinibe	1,07 (0,35-3,26)	Sim	Yu et al, 2022	(Comparação geral sem considerar alta e baixa dose)
		ALE-H 1,17 (0,31-4,40)	Sim	Yu et al, 2022	
		ALE-L 0,66 (0,07-0,52)	Sim	Yu et al, 2022	
Brigatinibe	Crizotinibe	0,25 (0,14-0,46)	Sim	Jiang et al, 2022	
		0,25 (0,14-0,46)	Sim	Yu et al, 2022	
		0,78 (0,41-1,48)*	Sim	Zhao et al, 2024	
		0,31 (0,17-0,56)**	Sim	Zhao et al, 2024	
Brigatinibe	Lorlatinibe	1,25 (0,49-3,20)	Sim	Yu et al, 2022	
Lorlatinibe	Crizotinibe	0,21 (0,10-0,44)	Sim	Tan et al, 2023	
		0,02 (0,00-0,16)*	Sim	Yu et al, 2022	
		0,10 (0,04-0,27)**	Sim	Yu et al, 2022	
DESFECHO: TAXA DE RESPOSTA GLOBAL					
Intervenção	Comparador	Resultado OR (IC 95%)	MA	RS incluída	Estudo individual
Alectinibe	Crizotinibe	1,93 (1,20-3,12)	Sim	Tan et al, 2023	
		0,87 (0,80-0,94)	Sim	Zeng et al, 2022	
		1,13 (1,01–1,26) ALE-H	Sim	Wu et al, 2021	
		1,17 (1,04–1,31) ALE- L	Sim	Wu et al, 2021	
		1,92 (1,20-3,13) ALE-H	Sim	Zhao et al, 2024	
		3,03 (1,21-8,17) ALE-L	Sim	Zhao et al, 2024	
Brigatinibe	Alectinibe	0,79 (0,39-1,57)	Sim	Yu et al, 2022	
		0,86 (0,38-1,93) ALE-H	Sim	Yu et al, 2022	
		0,57 (0,21-1,54) ALE-L	Sim	Yu et al, 2022	
Brigatinibe	Crizotinibe	1,04 (0,83-1,32)	Sim	Wu et al, 2021	
		1,73 (1,04-2,88)	Sim	Yu et al, 2022	
		1,28 (0,76-2,18)	Sim	Zhao et al, 2024	
Brigatinibe	Lorlatinibe	0,77 (0,38 – 1,56)	Sim	Yu et al, 2022	
Crizotinibe	Quimioterapia	2,09 (1,83-2,40)	Sim	Cameron et al, 2022	
Lorlatinibe	Crizotinibe	2,42 (1,46-4,04)	Sim	Tan et al, 2023	
		2,41 (1,46-4,01)	Sim	Zhao et al, 2024	
DESFECHO: EVENTOS ADVERSOS GRAVES					
Intervenção	Comparador	Resultado OR (IC 95%)	MA	RS incluída	Estudo individual
Alectinibe	Crizotinibe	0,66 (0,27- 1,62)	Sim	Cameron et al, 2022	
Crizotinibe	Alectinibe	1,12 (0,88,-1,44)	Sim	Zeng et al, 2022	
Brigatinibe	Crizotinibe	0,82 (0,35- 1,93)	Sim	Cameron et al, 2022	
Crizotinibe	Quimioterapia	2,10 (0,69-6,41)	Sim	Cameron et al, 2022	
Lorlatinibe	Crizotinibe	1,43 (0,41-4,96)	Sim	Cameron et al, 2022	
DESFECHO: EVENTOS ADVERSOS MODERADOS					
Intervenção	Comparador	Resultado OR (IC 95%)	MA	RS incluída	Estudo individual
Alectinibe	Crizotinibe	0,73 (0,62-0,86)	Sim	Cameron et al, 2022	
		0,60 (0,41-0,87)	Não	Jiang et al, 2022	Zhou 2019 (ALESIA 2019)
		0,50 (0,35-0,73)	Não	Jiang et al, 2022	Hida 2017 (J ALEX 2017)
		0,50 (0,36-0,68)	Sim	Tan et al, 2023	
		1,43 (1,09-1,87)	Sim	Zeng et al, 2022	
Brigatinibe	Alectinibe	1,10 (0,72-1,68)	Sim	Zhao et al, 2024	
		3,98 (2,15-7,46)	Sim	Tan et al, 2023	

		3,72 (1,77-7,83)	Sim	Yu et al, 2022	
Brigatinibe	Crizotinibe	1,20 (1,01-1,42)	Sim	Cameron et al, 2022	
		1,19 (0,98-1,43)	Não	Jiang et al, 2022	Camidge 2021
		1,98 (1,16-3,41)	Sim	Tan et al, 2023	
		1,99 (1,17-3,41)	Sim	Yu et al, 2022	
Brigatinibe	Lorlatinibe	0,91 (0,43-1,89)	Sim	Yu et al, 2022	
Crizotinibe	Quimioterapia	0,99 (0,85-1,16)	Sim	Cameron et al, 2022	
Lorlatinibe	Alectinibe	5,90 (3,18-11,16)	Sim	Tan et al, 2023	
Lorlatinibe	Brigatinibe	1,48 (0,69-3,19)	Sim	Tan et al, 2023	
Lorlatinibe	Crizotinibe	1,30 (1,09-1,56)	Sim	Cameron et al, 2022	
		1,30 (1,07-1,59)	Não	Jiang et al, 2022	Shaw 2020
		2,93 (1,71-5,11)	Sim	Tan et al, 2023	
DESFECHO: QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE					
Intervenção	Comparador	Resultado OR (IC 95%)	MA	RS incluída	Estudo individual
Alectinibe	Crizotinibe	1,10 (0,72-1,68)	Sim	Zhao et al, 2024	
Brigatinibe	Crizotinibe	0,81 (0,55-1,20)	Sim	Zhao et al, 2024	
Lorlatinibe	Crizotinibe	1,09 (0,82-1,44)	Sim	Zhao et al, 2024	

LEGENDA: SG: sobrevida global, SLP: sobrevida livre de progressão; SLP-MC: sobrevida livre de metástases cerebrais; ALE-L: alectinibe em baixa dose; ALE-H: alectinibe em alta dose. Resultados em negrito apresentam significância estatística; TRG: taxa de resposta global; * sem metástase cerebral na linha de base; ** com metástase na linha de base; EA: eventos adversos.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência para os desfechos de eficácia e segurança foram avaliadas por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation - GRADE* (38).

Interessa ressaltar a partir dos resultados apresentados no item anterior, que não foi encontrada evidência para todos os pares possíveis de combinações intervenção/comparador -seja comparando com quimioterapia ou com outro inibidor de tirosina quinase-, nem para todos os desfechos avaliados. Levando em consideração as revisões de melhor qualidade metodológica, são apresentados a seguir os resultados da avaliação da certeza da evidência encontrada nas revisões de Cameron et al, 2022 (revisão Cochrane) e de Zhao et al, 2024. A avaliação do risco de viés dos ECR foi baseada na aplicação do instrumento RoB-2 elaborado pelos pareceristas.

Adicionalmente, consta no Apêndice 7 a avaliação do GRADE realizada por Cameron e colaboradores (2022), resumizando os resultados de qualquer ITQ comparado com quimioterapia para os desfechos SG, SLP, SLP-MC, TRG, EA, EA graves e QoL.

Pergunta: Alectinibe comparado a Crizotinibe para CPNPC ALK+ 1ª linha

Bibliografia: Cameron et al, 2022

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Sobrevida global (avaliado com: Hazard ratio)

3	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Resultados sempre na mesma direção, consistentemente a favor do Alectinibe. HR [IC 95%]: 0,62 [0,45-0,85].	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	-------------------------------	------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	---------

Sobrevida livre de progressão (avaliado com: Hazard ratio)

3	ensaios clínicos randomizados	não grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	Resultados sempre na mesma direção, consistentemente a favor do Alectinibe. HR [IC 95%]: 0,40 [0,32-0,49].	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	-------------------------------	------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	---------

Eventos adversos graves (avaliado com: Risk ratio)

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	Resultados sem significância estatística com inconsistência e IC amplo. Um estudo não teve nenhum evento adverso grave. RR [IC 95%]: 0,66 [0,27-1,62].	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

Eventos adversos moderados (avaliado com: Risk ratio)

3	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	Dois estudos com resultados favoráveis ao Alectinibe e um com resultado sem significância. RR [IC 95%]: 0,73 [0,62-0,86]	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	------------------	------------

CI: Confidence interval

Explicações:

- a. Um estudo apresentou incerteza quanto a risco de viés.
- b. Todos os três ECRs apresentaram incerteza quanto ao risco de viés em apenas um domínio.
- c. Todos os três ECRs apresentaram alto risco de viés.
- d. Intervalos de confiança 95% amplos.

Pergunta: Alectinibe comparado a Crizotinibe para CPNPC ALK+ 1ª linha

Bibliografia: Zhao et al, 2024

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Sobrevida Global (avaliado com Hazard Ratio)

3	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	Resultados sempre na mesma direção, consistentemente a favor do Alectinibe. HR: 0,67 (IC95% 0,46-0,98).	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b}	CRÍTICO
---	-------------------------------	------------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	---	---------------------------------	---------

Sobrevida Livre de Progressão (avaliado com Hazard Ratio)

3	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	Resultados na mesma direção, a favor do Alectinibe. HR: 0,43 (IC95%0,32-0,58).	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b}	CRÍTICO
---	-------------------------------	------------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	--	---------------------------------	---------

Sobrevida Livre de Progressão- sem metástase cerebral na linha de base (avaliado com Hazard Ratio)

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	Resultados na mesma direção, a favor do Alectinibe. HR: 0,14 (IC95% 0,06-0,33).	⊕⊕○○ Baixa ^{b,d}	CRÍTICO

Sobrevida Livre de Progressão- com metástase cerebral na linha de base (avaliado com Hazard Ratio)

3	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	Resultados na mesma direção, a favor do Alectinibe. HR: 0,18 (IC95% 0,09-0,36).	⊕⊕○○ Baixa ^{b,d}	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	---	------------------------------	---------

Taxa de Resposta Global- alta dose de alectinibe (avaliado com Odds ratio)

3	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	Resultados na mesma direção. OR: 1,92 (IC95% 1,20-3,13).	⊕⊕○○ Baixa ^{b,d}	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	--	------------------------------	------------

Taxa de Resposta Global- baixa dose de alectinibe (avaliado com Odds Ratio)

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	grave ^b	grave ^d	nenhum	Resultado na mesma direção. Amplo intervalo de confiança. OR: 3,03 (IC95% 1,21-8,17).	⊕○○○ Muito baixa ^{b,d,e}	IMPORTANTE

Eventos Adversos Moderado (avaliado com Odds Ratio)

3	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	grave ^b	grave ^d	nenhum	Resultados sem significância estatística. OR: 1,10 (IC95% 0,72-1,68).	⊕○○○ Muito baixa ^{b,d,e}	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	---	--------------------------------------	------------

Qualidade de vida relacionada à saúde (avaliado com Odds Ratio)

3	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^d	nenhum	Resultado sem significância estatística, amplo intervalo de confiança. OR: 1,10 (IC 95% 0,72-1,68).	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,e}	
---	-------------------------------	------------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	---	--------------------------------	--

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Explicações:

- a. O estudo J ALEX (2017) apresentou incerteza quanto a risco de viés.
- b. Evidência indireta proveniente de Zhao et al (2024). Um ECR (J-ALEX) com dose reduzida (300mg, 2 vezes ao dia)
- c. Viés por desvios da intervenção pretendida e na aferição dos desfechos. d. Amplo intervalo de confiança.

Pergunta: Brigatinibe comparado a Crizotinibe para CPNPC ALK+ 1ª linha

Bibliografia: Cameron et al, 2022

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Sobrevida global (avaliado com: Hazard ratio)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	Resultado proveniente de um único estudo, com intervalo de confiança amplo e sem significância estatística: HR [IC 95%]: 0,92 [0,59-1,43].	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
---	-------------------------------	------------------------	------------------------	-----------	--------------------	--------	--	------------------	---------

Sobrevida livre de progressão (avaliado com: Hazard ratio)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	não grave	não grave	nenhum	Diferença estatisticamente significativa a favor do Brigatinibe. HR [IC 95%]: 0,49 [0,33-0,73].	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	-------------------------------	------------------------	------------------------	-----------	-----------	--------	---	--------------	---------

Eventos adversos graves (avaliado com: Risk ratio)

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	Um estudo apenas com resultados não significantes e intervalo de confiança 95% amplos. RR [IC 95%]: 0,82 [0,35-1,93].	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

Eventos adversos moderados (avaliado com: Risk ratio)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	Um estudo apenas com resultado estatisticamente significantes na direção desfavorável ao Brigatinibe com intervalo de confiança 95% relativamente amplo. RR [IC 95%]: 1,20 [1,01-1,42].	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	------------------------	-----------	--------------------	--------	---	---------------	------------

CI: Confidence interval

Explicações:

- a. O estudo incluído apresenta incerteza quanto ao risco de viés.
- b. Um único estudo incluído, sem possibilidade de avaliação da heterogeneidade.
- c. Intervalo de confiança 95% amplo.

Pergunta: Brigatinibe comparado a Crizotinibe para CPNPC ALK+ 1ª linha

Bibliografia: Zhao et al, 2024

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Sobrevida Global (avaliado com Hazard Ratio)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	O estudo apresentou incerteza na avaliação do risco de viés, comparação indireta, resultado sem significância com amplo intervalo de confiança. HR: 0,81 (IC95% 0,53-1,22).	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}	CRÍTICO
---	-------------------------------	------------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	---	--------------------------------	---------

Sobrevida Livre de Progressão (avaliado com Hazard Ratio)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	O estudo apresentou incerteza na avaliação do risco de viés e comparação indireta. HR: 0,48 (IC 95% 0,35-0,66).	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b}	CRÍTICO
---	-------------------------------	------------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	---	---------------------------------	---------

Sobrevida Livre de Progressão- sem metástase cerebral na linha de base (avaliado com Hazard Ratio)

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	O estudo apresentou incerteza na avaliação do risco de viés, comparação indireta, resultado sem significância com amplo intervalo de confiança. HR: 0,78 (IC95% 0,41-1,48).	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}	CRÍTICO

Sobrevida Livre de Progressão- com metástase cerebral na linha de base (avaliado com Hazard Ratio)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	O estudo apresentou incerteza na avaliação do risco de viés, comparação indireta, resultado sem significância com amplo intervalo de confiança. HR: 0,31 (IC95% 0,17-0,56).	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}	CRÍTICO
---	-------------------------------	------------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	--	--------------------------------	---------

Taxa de Resposta Global (avaliado com Odds Ratio)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	O estudo apresentou incerteza na avaliação do risco de viés, comparação indireta, resultado sem significância com amplo intervalo de confiança. OR: 1,28 (IC 95% 0,76-2,18).	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}	IMPORTANTE
---	-------------------------------	------------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	---	--------------------------------	------------

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Qualidade de vida relacionada à saúde (avaliado com Odds Ratio)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	O estudo apresentou incerteza na avaliação do risco de viés, comparação indireta, resultado sem significância com amplo intervalo de confiança. OR: 0,81 (IC95% 0,55-1,20).	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}	IMPORTANTE
---	-------------------------------	------------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	--	--------------------------------	------------

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Explicações:

- a. Incerteza no risco de viés.
- b. Estudo com evidência indireta.
- c. Amplo intervalo de confiança (IC95%).

Pergunta: Crizotinibe comparado a Quimioterapia para CPNPC ALK+ 1ª linha

Bibliografia: Cameron et al, 2022.

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Sobrevida global (avaliado com: Hazard ratio)

3	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Resultado estatisticamente significativo favorecendo Crizotinibe, mas com intervalo de confiança 95% se aproximando de 1. HR [IC 95%]: 0,83 [0,69-0,99].	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
---	-------------------------------	------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--	------------------	---------

Sobrevida livre de progressão (avaliado com: Hazard ratio)

3	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Resultado consistentes, sem existência de heterogeneidade nos estudos primários incluídos na meta-análise, e que favorece ao Crizotinibe. HR [IC 95%]: 0,45 [0,38-0,53].	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	-------------------------------	------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	---------

Eventos adversos graves (avaliado com: Risk ratio)

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Resultado sem significância estatística e com intervalo de confiança 95% amplo. RR [IC 95%]: 2,10 [0,69-6,41].	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

Eventos adversos moderados (avaliado com: Risk ratio)

3	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	Resultado sem significância estatística. RR [IC 95%]: 0,99 [0,85-1,16].	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	------------------	------------

CI: Confidence interval

Explicações:

- a. Um estudo com alto risco de viés.
- b. Intervalo de confiança 95% amplo.
- c. Todos os estudos com alto risco de viés.

Pergunta: Lorlatinibe comparado a Crizotinibe para CPNPC ALK+ 1ª linha

Bibliografia: Cameron et al, 2022

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Sobrevida global (avaliado com: Hazard ratio)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Resultado sem significância estatística, com um ECR com intervalo de confiança 95% amplo. HR [IC 95%]: 0,72 [0,41-1,26].	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	--	-------------------------------	---------

Sobrevida livre de progressão (avaliado com: Hazard ratio)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Resultado estatisticamente significativo a favor do Lorlatinibe, com um ECR apenas. HR [IC 95%]: 0,28 [0,19, 0,41].	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---	--------------	---------

Eventos adversos graves (avaliado com: Risk ratio)

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Resultado sem significância estatística, com intervalo de confiança 95% amplo. em um único ECR com alto risco de viés. RR [IC 95%]: 1,43 [0,41-4,96]	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	CRÍTICO

Eventos adversos moderados (avaliado com: Risk ratio)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Resultado sem significância estatística com um estudo com alto risco de viés e com intervalo de confiança 95% amplo. RR [IC 9%]: 1,30 [1,09-1,56].	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--	------------------------------	------------

CI: Confidence interval

Explicações:

a. Estudo com alto risco de viés.

b. Intervalo de confiança 95% amplo.

Pergunta: Lorlatinibe comparado a Crizotinibe para CPNPC ALK+ 1ª linha

Bibliografia: Zhao et al, 2024

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Sobrevida Global (avaliado com Hazard Ratio)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	Resultado sem significância, com amplo intervalo de confiança. HR: 0,72 (IC 95% 0,41-1,26)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	--	-------------------------------	---------

Sobrevida Livre de Progressão (avaliado com Hazard Ratio)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Resultado estatisticamente significativo. HR: 0,27 (IC95% 0,19-0,39)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	---------

Taxa de Resposta Global (avaliado com Odds Ratio)

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Resultado estatisticamente significativo. OR: 2,41 (IC95% 1,46-4,01)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

Qualidade de vida relacionada à saúde (avaliado com Odds Ratio)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	Resultado sem significância, com amplo intervalo de confiança. OR: 1,09 (IC95% 0,82-1,44)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	---	-------------------------------	------------

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Explicações:

a. Amplo intervalo de confiança (IC95%)

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O CPNPC, devido à sua incidência e mortalidade, constitui um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Desde o ano de 2013, após a recomendação da CONITEC favorável à incorporação do gefitinibe e do erlotinibe para o tratamento de pacientes com CPNPC com mutações de sensibilidade no EGFR, a terapia alvo, está presente no SUS para o tratamento desta neoplasia. Mais recentemente, no ano de 2022, o crizotinibe foi incorporado, no âmbito do SUS, como tratamento de primeira linha para pacientes com CPNPC com translocação em ALK. Entretanto, outros medicamentos inibidores de tirosina quinase, chamados de segunda e terceira gerações, foram aprovados pela ANVISA com a mesma indicação. Por isso, este PTC buscou atender à demanda da SECTICS em relação à eficácia e à segurança dos medicamentos ITQ para o tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, em primeira linha de tratamento paliativo, com translocação de ALK, mediante a realização de um overview de revisões sistemáticas.

Foram incluídos para a análise neste PTC sete revisões sistemáticas, que abrangem, no total 8 ensaios clínicos randomizados de fase III e aproximadamente 2.188 participantes que avaliaram a eficácia e segurança dos ALK-ITQs de 1ª/2ª/3ª gerações comparados com quimioterapia ou entre si. Nenhuma das revisões foi classificada com alto grau de confiança pelo AMSTAR, apenas a RS de Cameron et al, 2022 (26) com qualidade moderada, e na classificação de risco de viés pelo ROBIS, duas revisões foram avaliadas com baixo risco de viés (Cameron et al, 2022 (26) e Zhao et al, 2024 (32) enquanto as outras pontuaram incerteza. Todos os ECRs incluídos nas revisões tiveram sua qualidade metodológica avaliada pelos autores, através do instrumento RoB 1 e coincidiram na preocupação quanto ao viés de desempenho devido à falta de cegamento dos pacientes, profissionais e avaliadores dos desfechos (Apêndice, Figuras 1-11, Tabelas 1-2). Entretanto, os pareceristas avaliaram também os ECRs incluídos nas revisões através do instrumento RoB 2 encontrando baixo risco de viés ou alguma incerteza para os desfechos de eficácia na maioria dos ECRs (com exceção do desfecho SLP avaliada por investigador não cego e TRG, onde o risco foi alto) e alto risco de viés para os desfechos de segurança.

Apesar da evolução dos ITQ para o tratamento do estágio localmente avançado ou metastático da doença, propondo sua utilização como primeira linha de tratamento paliativo em pacientes com CPNPC ALK+, e da certeza da evidência alta ou moderada para os principais desfechos de eficácia (SG, SLP) avaliados pelo GRADE; ainda existe um grau de confiança na evidência baixa ou muito baixa para os desfechos TRG e SLP de metástases cerebrais, sendo este último de grande relevância clínica. Da mesma forma, para os desfechos de segurança (EAs moderados e graves) e qualidade de vida o grau de confiança na evidência foi baixa nos pares comparados, com exceção do alectinibe vs crizotinibe, ou crizotinibe vs quimioterapia, onde foi moderada para EAs moderados.

Considerando estritamente os resultados com significância estatística, parecem evidenciar para o desfecho de sobrevida global, uma resposta favorável dos inibidores de ALK 2ª e 3ª gerações comparados com o crizotinibe, entretanto, não foram alcançadas a SG mediana, pois os dados estão imaturos e devem ser atualizados futuramente. Os resultados de sobrevida livre de progressão da doença são acentuadamente favoráveis aos ALK 2ª e 3ª gerações comparados com o crizotinibe ou com quimioterapia, mas a mediana da SLP não foi alcançada em vários estudos, por esse motivo recomenda-se a mesma cautela. Com relação à SLP de metástases cerebrais, alectinibe e brigatinibe comparados a crizotinibe mostram maior eficácia no aumento da

sobrevida. Quanto à taxa de resposta global, de modo geral, os ALK-ITQs comparados tiveram melhor desempenho do que o crizotinibe, destacando o alectinibe e o lorlatinibe como os mais eficazes. Para a qualidade de vida avaliada por um único estudo, nenhum dos resultados foram estatisticamente significativos.

Com relação aos eventos adversos, um estudo apresentou risco aumentado de EA graves nos pacientes submetidos ao tratamento com crizotinibe comparados com alectinibe. Para o mesmo desfecho, os resultados dos inibidores de ALK de 2ª e 3ª geração comparados não apresentaram diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de eventos adversos graves quando comparados entre si ou em relação ao crizotinibe, da mesma forma que na comparação crizotinibe vs quimioterapia. A evidência não foi consistente dada a imprecisão dos dados com relação à grande amplitude dos intervalos de confiança. . Quanto aos eventos adversos moderados, o alectinibe apresenta um perfil de segurança mais favorável comparado aos outros inibidores de ALK em relação às menores chances de ocorrerem eventos adversos de grau ≥ 3 .

Os avaliadores também consideram relevante apontar as limitações da presente *overview* de revisões. Primeiro, não foi possível encontrar evidências disponíveis para todos os desfechos nem para todos os pares combinados de intervenção/comparador de interesse, devido ao limitado número de estudos primários avaliados nas revisões sistemáticas. Segundo, para a avaliação de risco de viés dos ECRs, os autores das revisões sistemáticas utilizaram o instrumento RoB 1, sendo que a versão atualizada RoB 2 analisa os domínios por desfecho de cada estudo e não de forma global. O RoB 2 pondera que os desfechos duros como SG, SLP não são influenciados pela falta de cegamento, por tanto, a classificação do risco de viés não seria penalizada apesar de se tratar de estudos abertos (*open label*). Isto poderia impactar na avaliação do grau de confiança no conjunto da evidência, elevando-a em pelo menos um nível, entretanto, essa limitação foi superada através da aplicação do instrumento RoB 2 e sua utilização na avaliação pelo GRADE apresentada neste relatório. Terceiro, três dos oito ECRs incluídos nas RS (ALESIA 2019; J-ALEX 2017; PROFILE 1029 2018) foram realizados exclusivamente em população de etnia asiática o que desperta incertezas com relação à validade externa e extrapolação dos resultados para outras populações. Quarto, a maioria das RS realizou meta-análise em rede, entretanto, são necessários ensaios comparativos adicionais para fornecer evidências diretas. Por último, houve uma falta de padronização nos estudos para quantificar os EAs, o que dificultou sua inclusão na classificação de moderados ou graves de forma consistente, e alguns EAs raros podem ter sido negligenciados.

11. REFERÊNCIAS

1. Campos MR, Rodrigues JM, Marques AP, Faria LV, Valerio TS, Silva MJS da, et al. Tabagismo, mortalidade, acesso ao diagnóstico e tratamento de câncer de pulmão no Brasil. Rev Saúde Pública [Internet]. 2024 Apr 25;58:–. Available from: <https://rsp.fsp.usp.br/artigo/tabagismo-mortalidade-acesso-ao-diagnostico-e-tratamento-de-cancer-de-pulmao-no-brasil/>
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>.
3. INCA. Estimativa 2020|Incidência do Câncer no Brasil. 2019.
4. Maconachie R, Mercer T, Navani N, McVeigh G. Lung cancer: diagnosis and management: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2019 Mar 28;11049.
5. Centers for Disease Control and Prevention. What are the risk factors for lung cancer? Accessed October 2021. https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm
6. Wild C, Weiderpass E, Stewart B, editors. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. World Cancer Reports; 2020.
7. Larsson M, Ljung L, Johansson BBK. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. Eur J Cancer Care (Engl). 2012;21(5):642-9.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS no 957, de 26 de setembro de 2014: aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer de pulmão. Brasil: Secretaria de Atenção à Saúde; 2014. p. 1–28.
9. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clinic Proceedings. 2019 Aug;94(8):1623–40.
10. Thomas A, Liu SV, Subramaniam DS, Giaccone G. Refining the treatment of NSCLC according to histological and molecular subtypes. Nature Reviews Clinical Oncology [Internet]. 2015 Sep 1;12(9):511–26. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2015.90>
11. Shields MD, Marin-Acevedo JA, Pellini B. Immunotherapy for Advanced Non–Small Cell Lung Cancer: A Decade of Progress. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2021;41:e105-e127.
12. Chia PL, John T, Dobrovic A, Mitchell P. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. Clinical Epidemiology. 2014 Nov;423.
13. Wainstein AJ, Calabrich A, Melo AC de, Buzaid AC, Katz A, Anjos CA dos, et al Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. Brazilian Journal of Oncology. 2017;13(43):1–15

14. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, et al Executive summary: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 suppl):7S-37S.
15. Ferreira CGM, Mascarenhas S, Mathias CM de C, Takahashi TK, Baldotto CS da R, Martins Júnior ML, et al. Pulmão não-pequenas células: doença avançada. *ninhoincagovbr* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 16]; Available from: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/11185>
16. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Nov 19;383(21):2018–29.
17. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015 May 21;1:15009.
18. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. NCCN Guidelines Insights: Non–Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016 Mar;14(3):255–64.
19. Singh A, Chen H. Optimal Care for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)–Positive Non–Small Cell Lung Cancer: A Review on the Role and Utility of ALK inhibitors. *Cancer management and research*. 2020;12:6615.
20. Ou S-HI, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC-H, Hughes B, et al Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 1;34(7):661–8.
21. Solomon B, et al Lorlatinib vs Crizotinib in the First-line Treatment of Patients (pts) with Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Results of the Phase 3 CROWN Study. Presentation ID LBA2. ESMO 2020.
22. Corrales L, Nogueira A, Passiglia F, Listi A, Caglevic C, Giallombardo M, Raez L, Santos E, Rolfo C. Second-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical, Pathological, and Molecular Aspects of Nintedanib. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Feb 28;4:13.
23. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Mar 20];19(5):484–93. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/19/5/article-p484.xml?ArticleBodyColorStyles=inline%20pdf>.
24. Chapter V: Overviews of Reviews [Internet]. *training.cochrane.org*. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-v>.
25. Hunt H, Pollock A, Campbell P, Estcourt L, Brunton G. An introduction to overviews of reviews: planning a relevant research question and objective for an overview. *Systematic Reviews*. 2018 Mar 1;7(1).

26. 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 Jan 7;2022(1).
27. Jiang J, Zhao C, Zhang F, Liu Z, Zhou K, Ren X, et al. ALK inhibitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer with and without brain metastases: systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2022 Sep 1;12(9):e060782–2.
28. Tan AC, Tan SH, Ang MK, Tan DSW. First-line ALK inhibitors in treatment-naïve advanced ALK rearranged non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. Precision Cancer Medicine [Internet]. 2023 Mar 30 [cited 2024 Jun 16];6(0).
29. Wu KY, Chen H, Tsai YC, Lee TH, Chang HM, Tsai YC, et al. First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for ALK-Positive Lung Cancer in Asian Populations: Systematic Review and Network Meta-Analysis. Journal of Clinical Medicine. 2021 Sep 25;10(19):4376–6.
30. Yu Y, Zhu F, Zhang W, Shun Lü. Comparison of Efficacy and Safety of Brigatinib in First-Line Treatments for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Indirect Treatment Comparison. Journal of Clinical Medicine. 2022 May 24;11(11):2963–3.
31. Zeng Q, Zhang X, He S, Zhou Z, Xia L, Zhang W, et al. Crizotinib versus Alectinib for the Treatment of ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chemotherapy. 2021 Dec 14;
32. Zhao M, Shao T, Shao H, Zhou C, Tang W. Identifying optimal ALK inhibitors in first- and second-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. BMC cancer [Internet]. 2024 Feb 8 [cited 2024 Jun 16];24(1):186.
33. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. British Medical Journal [Internet]. 2021 Mar 29;372(71). Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
34. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2017 Jul;18(7):874–86.
35. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK -rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet. 2017 Mar;389(10072):917–29.
36. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
37. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. Journal of Clinical Epidemiology [Internet]. 2016 Jan;69(1):225–

34. Available from: <https://www.bristol.ac.uk/media-library/sites/social-community-medicine/robis/robisguidancedocument.pdf>

38. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2022.

ANEXOS

Quadro 1. Identificação de registro Sanitário na Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) dos inibidores de tirosina quinase.

Inibidor tirosina quinase	Registro ANVISA Sim/Não	Nº Registro	Vigência (data)	Fabricante (Nome)	Nome(s) Comercial(s)	Indicação aprovada
1-Crizotinibe	Sim	121100454	10/06/2019	PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH	XALKORI	É indicado para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células(CPNPC) avançado que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK). E também é indicado para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para ROS1. O medicamento está disponível na forma farmacêutica de cápsula gelatinosa dura para administração via oral. Apresentação: 200 MG CAP DUR CT BL AL PLAS TRANS X 10 (1211004540011) 200 MG CAP DUR CT BL AL PLAS TRANS X 60 (1211004540021) 200 MG CAP DUR CT FR PLAS OPC X 60 (1211004540038) 250 MG CAP DUR CT BL AL PLAS TRANS X 10 (1211004540046) 250 MG CAP DUR CT BL AL PLAS TRANS X 60 (1211004540054) 250 MG CAP DUR CT FR PLAS OPC X 60 (1211004540062)
2-Ceritinibe	Não					
3-Alectinibe	Sim	101000668	31/12/2018	EXCELLA GMBH & CO. KG	Alecensa	É indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK) localmente avançado ou metastático. É também indicado para o tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático positivo para ALK que tenham progredido durante o uso de crizotinibe, ou que sejam intolerantes a ele. O medicamento está disponível na forma farmacêutica de cápsula dura para administração via oral. Apresentação: 150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224 (1010006680014)
4-Brigatinibe	Sim	106390281	16/12/2019	PENN PHARMACEUTICAL SERVICES LIMITED	EVOBRIG	É indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK). É também indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK), previamente tratados com crizotinibe. O medicamento está disponível na forma farmacêutica de comprimido revestido para administração via oral. Apresentação: 30 MG COM REV CT BL AL PLAS PCTFE/PVC TRANS X 28 (1063902810018) 90 MG COM REV CT BL AL PLAS PCTFE/PVC TRANS X 7 (1063902810026) 180 MG COM REV CT BL AL PLAS PCTFE/PVC TRANS X 28 (1063902810034) 90 MG COM REV CT BL AL PLAS PCTFE/PVC TRANS X 7 + 180 MG COM REV CT BL AL PLAS PCTFE/PVC TRANS X 21 (1063902810042) 90 MG COM REV CT BL AL PLAS PCTFE/PVC TRANS X 28 (1063902810050)
5-Entrectinibe	Não					
6-Ensartinibe	Não					
7-Lorlatinibe	Sim	121100476	06/04/2020	PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH	Lorbrena	É indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células(CPNPC) avançado, positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK). O medicamento está disponível na forma farmacêutica de comprimido revestido para administração via oral. Apresentação: 25 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 (1211004760011) 25 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 (1211004760021) 25 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 90 (1211004760038) 100 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 (1211004760046) 100 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 (1211004760054)

Quadro 2. Estratégias de busca efetuadas em cada plataforma e o número de publicações encontradas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[MeSH Terms]) OR ("Non-Small-Cell Lung Carcinoma"[Title/Abstract]) OR ("NSCLC"[Title/Abstract]) OR ("NSCLCs"[Title/Abstract]) OR ("aNSCLCs"[Title/Abstract]) OR ("Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")) AND (("Anaplastic Lymphoma Kinase"[MeSH Terms]) OR ("Anaplastic Lymphoma Kinase" [Title/Abstract]) OR ("ALK" [Title/Abstract]) OR ("ALK+" [Title/Abstract]) OR ("ALK-positive" [Title/Abstract]) OR ("ALK-Translocat*" [Title/Abstract])) AND (("Tyrosine Kinase Inhibitors"[MeSH Terms]) OR ("Tyrosine Kinase Inhibitor*" [Title/Abstract]) OR ("ALK inhibitors" [Title/Abstract]) OR (TKI [Title/Abstract]) OR (TKIs [Title/Abstract])) AND (systematic[sb] OR (Systematic Review [Publication Type] OR Meta-Analysis [Publication Type]) OR (Systematic Review OR Meta-Analysis [MeSH Terms])) AND (1900/01/01:2023/12/15 [Date - Entry]))	77
EMBASE	('nscle' OR 'nscles' OR 'anscle' OR 'carcinoma, non small cell lung'/exp OR 'carcinoma, non small cell lung' OR 'carcinomas, non-small-cell lung' OR 'lung carcinoma, non-small-cell' OR 'lung carcinomas, non-small-cell' OR 'non-small-cell lung carcinomas' OR 'nonsmall cell lung cancer'/exp OR 'nonsmall cell lung cancer' OR 'non-small-cell lung carcinoma'/exp OR 'non-small-cell lung carcinoma' OR 'non small cell lung carcinoma'/exp OR 'non small cell lung carcinoma' OR 'carcinoma, non-small cell lung'/exp OR 'carcinoma, non-small cell lung' OR 'non-small cell lung cancer'/exp OR 'non-small cell lung cancer' OR 'carcinoma, non-small-cell lung'/exp OR 'carcinoma, non-small-cell lung') AND ('anaplastic lymphoma kinase' OR 'alk' OR 'alk+' OR 'alk-positive' OR 'alk-translocat*') AND ('tyrosine kinase inhibitors' OR 'tyrosine kinase inhibitor*' OR 'alk inhibitors' OR tki OR tkis) AND ('systematic review*' OR 'meta analysis' OR 'meta analyses') AND [embase]/lim AND [01-01-1900]/sd NOT [16-12-2023]/sd	234

The Cochrane Library	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "NSCLC" OR "NSCLCs" OR "ansclc" OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" in Title Abstract Keyword AND "Anaplastic Lymphoma Kinase" OR "Anaplastic Lymphoma Kinase" OR "ALK" OR "ALK+" OR "ALK-positive" OR (ALK NEXT Translocat*) in Title Abstract Keyword AND Tyrosine Kinase Inhibitors OR Tyrosine Kinase Inhibitor OR ALK inhibitor OR ALK inhibitors OR TKI OR TKIs in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	1
Web of Science	TS=("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "NSCLC" OR "NSCLCs" OR "ansclc" OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung") AND TS=("Anaplastic Lymphoma Kinase" OR "Anaplastic Lymphoma Kinase" OR "ALK" OR "ALK+" OR "ALK-positive" OR "ALK-Translocat*") AND TS=("Tyrosine Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitor*" OR "ALK inhibitors" OR TKI OR TKIs) AND TS=("Systematic Review*" OR Meta-Analysis OR Meta-Analyses)	95
TOTAL		407

Quadro 3. Ensaios Clínicos encontrados no ClinicalTrials (10.05.2024) que avaliam inibidores da tirosina quinase no tratamento de primeira e segunda linha em pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células com translocação em ALK (não passíveis de tratamento radical).

Nº do Ensaio Clínico	Título Oficial	Fase	Intervenção	Comparador	Linha de tratamento	Término do Estudo (Estimado)	Resultados publicados	URL
NCT02767804	Phase 3 Randomized Study Comparing X-396	3	Ensartinibe	Crizotinibe	1a. Linha	31/12/2023	Sim	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34473194/
NCT01828112	A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label	3	Ceritinibe	Pemetrexed ou Docetaxel	2a. Linha	11/10/2023	Sim	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28602779/
NCT01639001	PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF	3	Crizotinibe	Pemetrexed/Cisplatina ou Carboplatina	1a. Linha	08/01/2020	Sim	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29966800/
NCT03052608	A PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF	3	Lorlatinibe	Crizotinibe	1a. Linha	31/12/2028	Sim	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34585621/
NCT04632758	An Open-label, Randomized, Multicenter Phase 3	3	WX-0593 (Iruplinalkib)	Crizotinibe	1a. Linha	01/12/2024	Não	
NCT01828099	A Phase III Multicenter, Randomized Study of Oral	3	Ceritinibe	Pemetrexed/ Docetaxel/ Carboplatina	1a. Linha	07/01/2024	Sim	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126333/
NCT05341583	A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-	3	Ensartinib	Placebo	1a. Linha	23/07/2025	Não	
NCT02075840	Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study	3	Alectinibe / Entrectinibe	Crizotinibe	1a. Linha	29/09/2026	Sim	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418886/
NCT02737501	A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib	3	Brigatinibe	Crizotinibe	1a. Linha	29/01/2021	Sim	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780660/
NCT00932893	Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The	3	PF-02341066 (Crizotinibe)	Pemetrexed or Docetaxel	2a. Linha	01/01/2016	Sim	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25624436/
NCT06082635	A Multi-centered, Randomized, Open-label Phase III	3	TGRX-326	Crizotinibe	1a. Linha	30/11/2028	Não	
NCT02604342	Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study	3	Alectinibe / Entrectinibe	Docetaxel ou Pemetrexed	2a. Linha	13/08/2018	Sim	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668860/
NCT05204628	Randomized Multicenter Phase III Open-Label Study	3	XZP-3621	Crizotinibe	1a. Linha	01/07/2025	Não	
NCT01154140	Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The	3	Crizotinibe	Pemetrexed	1a. Linha	30/11/2016	Sim	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25470694/
NCT02838420	Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study	3	Alectinibe / Entrectinibe	Crizotinibe	1a. Linha	31/03/2026	Sim	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30981696/
NCT04009317	A Multicenter, Randomized, Open-label Study to	3	TQ-B3139 (Envonalkibe)	Crizotinibe	1a. Linha	30/04/2022	Sim	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37574511/
NCT03596866	A Phase 3 Randomized Open-label Study of	3	Brigatinibe	Alectinibe	2a. Linha	07/05/2024	Sim	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34423676/

Quadro 4. Estudos excluídos após leitura completa (n=11) e motivos da exclusão.

Nº	Estudo	Título	Comentários	Motivo da exclusão
1	Zhao et al, 2023	<i>Risks of cardiovascular toxicities associated with ALK tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized control trials.</i>	Desfecho EA cardíacos (desordens cardíacas, eventos tromboembólicos venosos e hipertensão).	Desfecho
2	Ando et al, 2023	<i>Comparative Efficacy of ALK Inhibitors for Treatment-Naïve ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Central Nervous System Metastasis: A Network Meta-Analysis.</i>	Desfecho SLP para subgrupo de pacientes com metástase cerebral.	Desfecho
3	Cirne et al, 2021	<i>ALK inhibitor-induced bradycardia: A systematic-review and meta-analysis.</i>	Desfecho EA de bradicardia e tontura.	Desfecho
4	Elliott et al, 2020	<i>ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis.</i>	Dados agrupados para pacientes tratados e não tratados.	Tipo de população
5	Rapoport et al, 2019	<i>Meta-analysis comparing incidence of grade 3–4 neutropenia with ALK inhibitors and chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer.</i>	Não apresenta resultados em separado por linha de tratamento.	Intervenção
6	Kassem et al, 2019	<i>Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review.</i>	Revisão narrativa (em que dos 14 estudos incluídos 8 eram de braço único).	Desenho de estudo
7	Zhao et al, 2018	<i>Ceritinib Alone for Crizotinib-naïve Versus Crizotinib-pretreated for Management of Anaplastic Lymphoma Kinase-rearrangement Non-Small-cell Lung Cancer: A Systematic Review.</i>	Dos sete estudos incluídos, apenas dois eram ECR fase III (Soria et al, 2017 e Shaw et al, 2017).	Desenho de estudo
8	Costa et al, 2018	<i>Systematic review and meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer.</i>	Incluiu pacientes com CPNPC que apresentavam translocação do gene em ALK ou dos oncogenes ROS1.	Tipo de população

9	Qian et al, 2014	<i>The efficacy and safety of crizotinib in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a meta-analysis of clinical trials.</i>	Incluiu ECR fases I e II.	Desenho de estudo
10	Li et al, 2022	<i>Efficacy and safety of brigatinib in ALK-positive non-small cell lung cancer treatment: a systematic review and meta-analysis.</i>	Diferentes desenhos de estudo (EC fases I, II ou III, coorte, evidências do mundo real) sem realização de subanálises.	Desenho de estudo
11	Reckamp et al, 2022	<i>Indirect comparisons of brigatinib and alectinib for front-line ALK-positive non-small-cell lung cancer.</i>	Somente apresentou desfecho de SLP.	Desfecho

Legenda: CPNPC= câncer de pulmão não pequena célula; EA= eventos adversos; ECR= ensaio clínico randomizado; SLP= sobrevida livre de progressão.

5. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS REVISÕES (RoB-1)

Risco de viés avaliado por Cameron et al, 2022 (26)

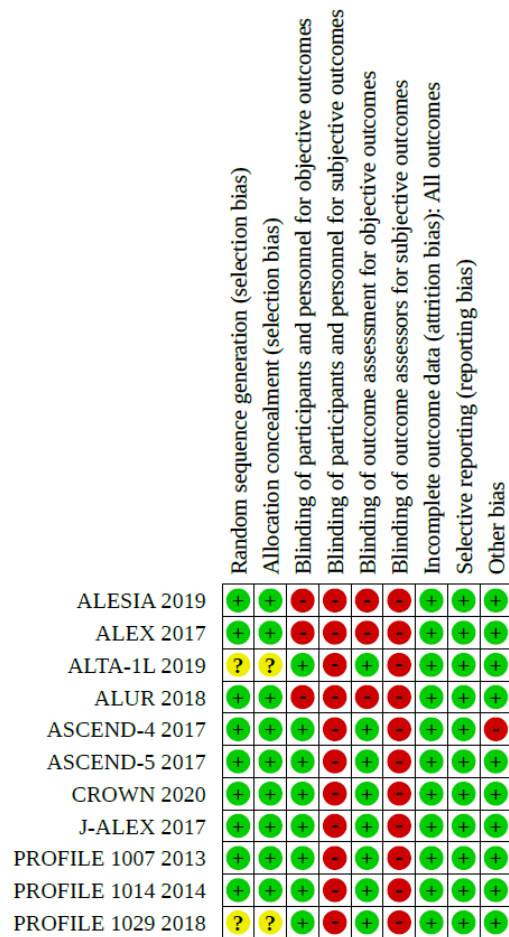


Figura 1. Resumo do risco de viés: analise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

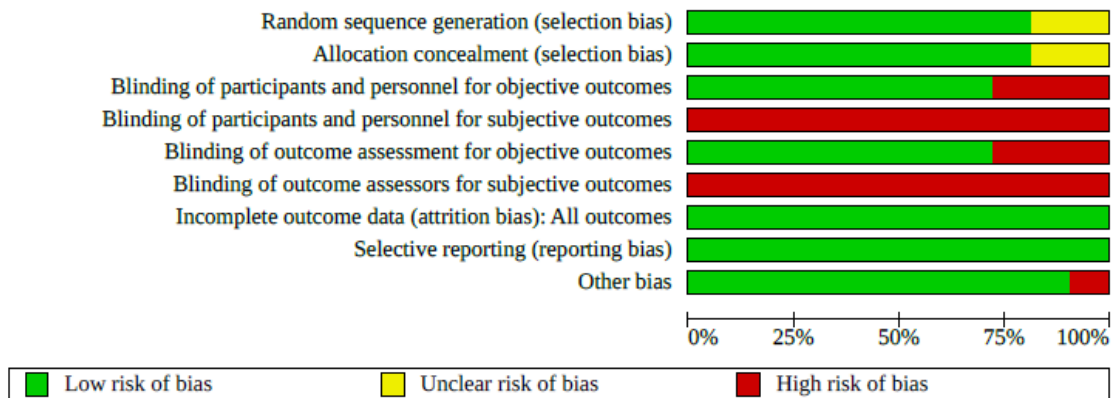


Figura 2. Gráfico de risco de viés: analise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos.

Risco de viés avaliado por Jiang et al, 2022 (27)



Figura 3. Resumo do risco de viés: analise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

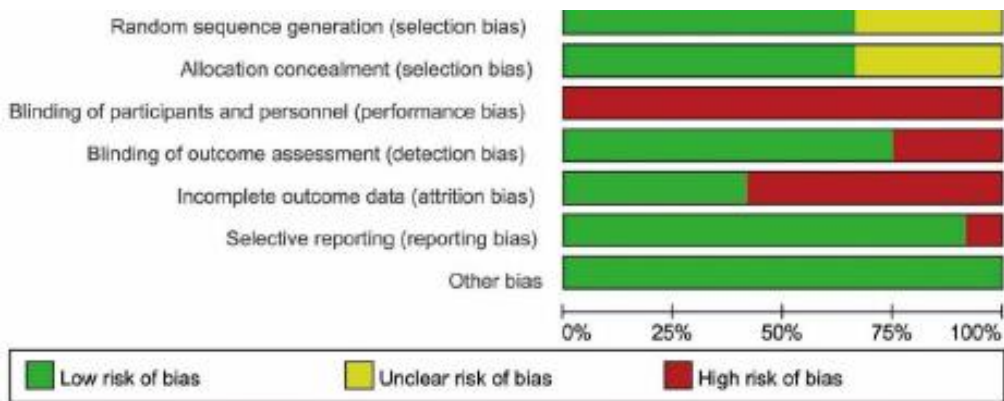


Figura 4. Gráfico de risco de viés: analise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos.

Risco de viés avaliado por Tan et al, 2023 (28)

Study name	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants, personnel	Blinding, subjective outcomes	Blinding, objective outcomes	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other threats
PROFILE 1014	Low	Low	High	High	Low	Low	Low	Unclear
PROFILE 1029	Unclear	Unclear	High	High	Low	Low	Low	Unclear
ALEX	Low	Low	High	High	Low	High	Low	Unclear
ALESIA	Low	Low	High	High	Low	Low	High	Unclear
J-ALEX	Low	Low	High	High	Low	Low	Unclear	Unclear
ALTA-1L	Unclear	Unclear	High	High	Low	Low	High	Unclear
ASCEND-4	Low	Low	High	High	Low	Low	Low	Unclear
CROWN	Unclear	Unclear	High	High	Low	Low	Low	Unclear
eXalt3	Unclear	Unclear	High	High	Low	Low	Low	Unclear

Tabela 1. Resumo do risco de viés: analise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

Grade	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants, personnel	Blinding, subjective outcomes	Blinding, objective outcomes	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other threats
Low	56%	56%	0%	0%	100%	89%	67%	0%
Unclear	44%	44%	0%	0%	0%	0%	11%	100%
High	0%	0%	100%	100%	0%	11%	22%	0%

Tabela 2. Sumário das análises dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos.

Risco de viés avaliado por Wu et al, 2021 (29)

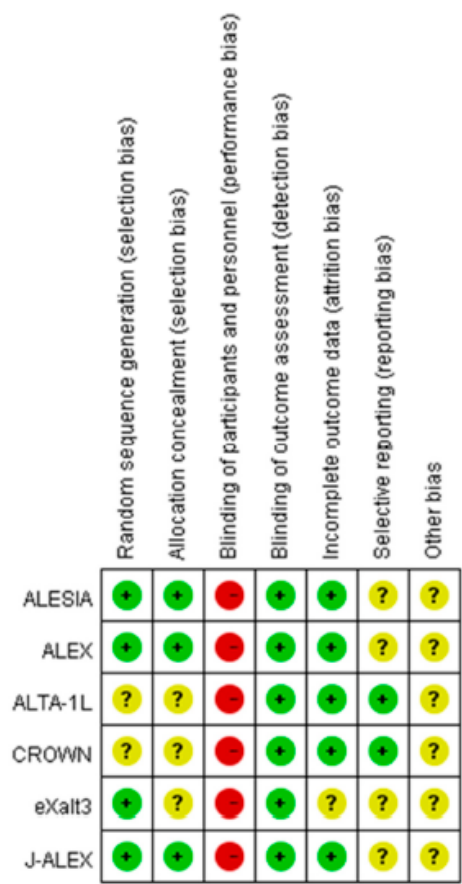


Figura 5. Resumo do risco de viés: analise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

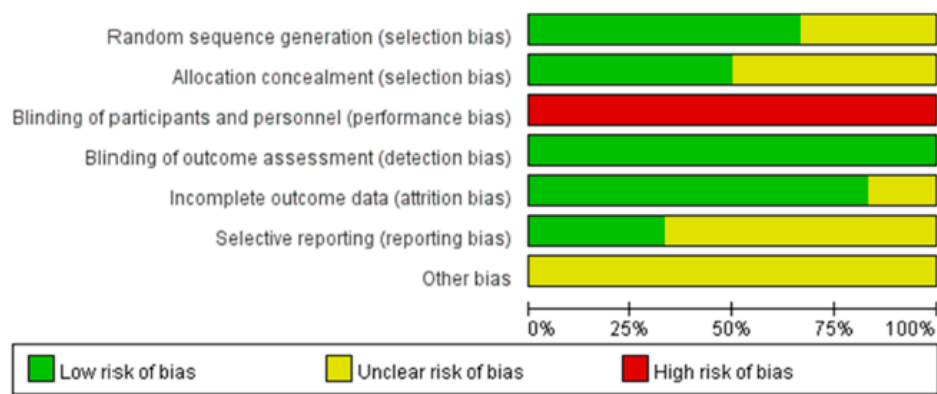


Figura 6. Gráfico de risco de viés: analise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos.

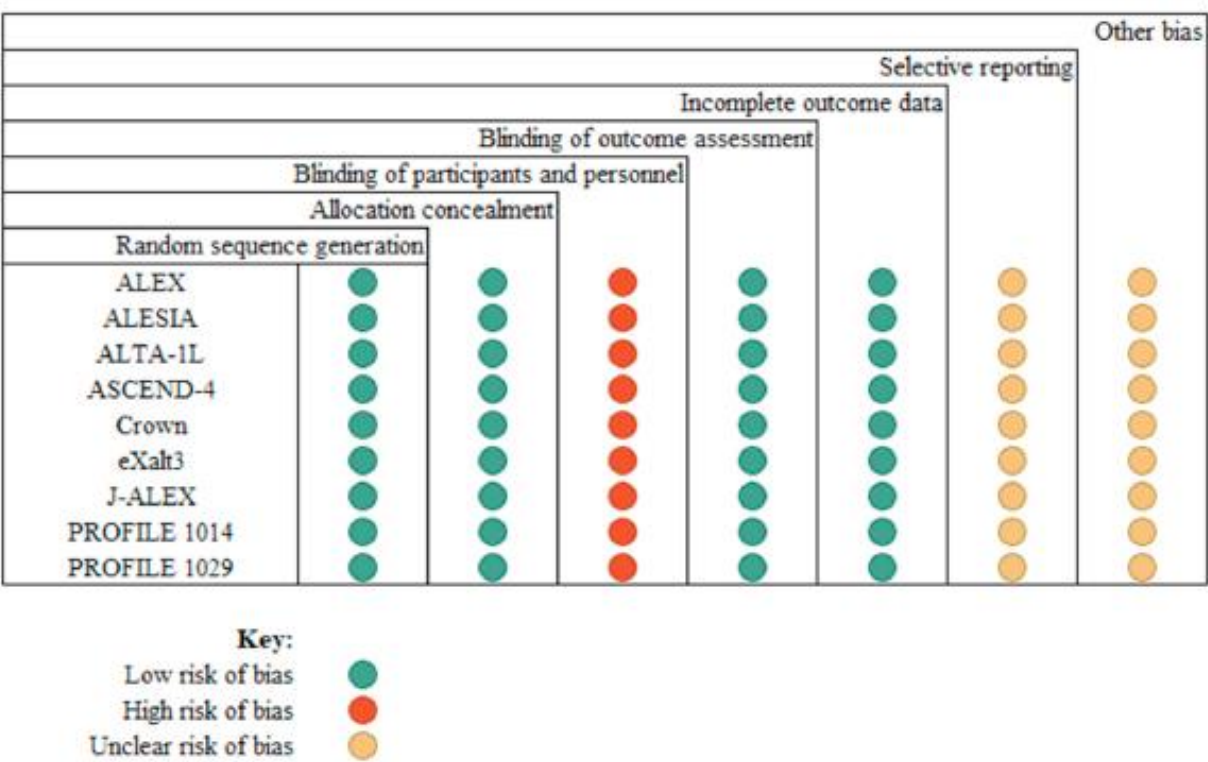


Figura 7. Resumo do risco de viés: analise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

Risco de viés avaliado por Zeng et al, 2022 (31)

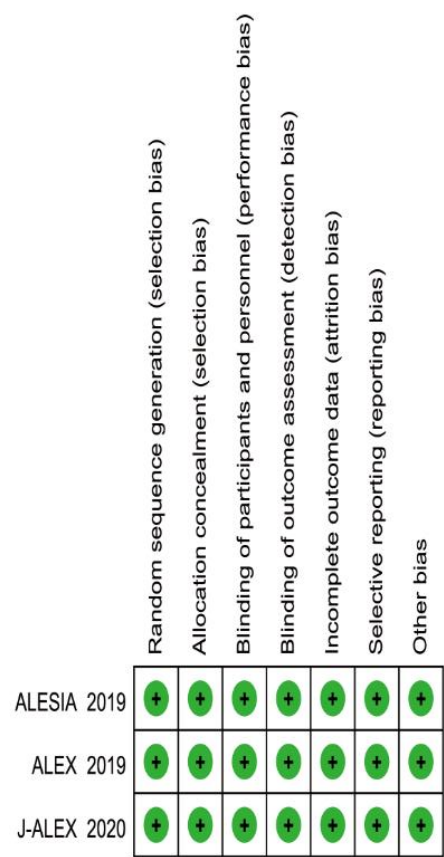


Figura 8. Resumo do risco de viés: analise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

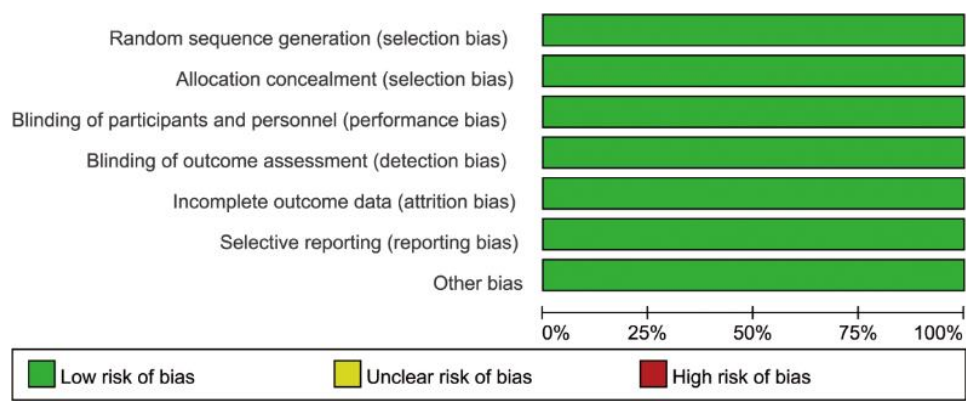


Figura 9. Gráfico de risco de viés: analise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos.

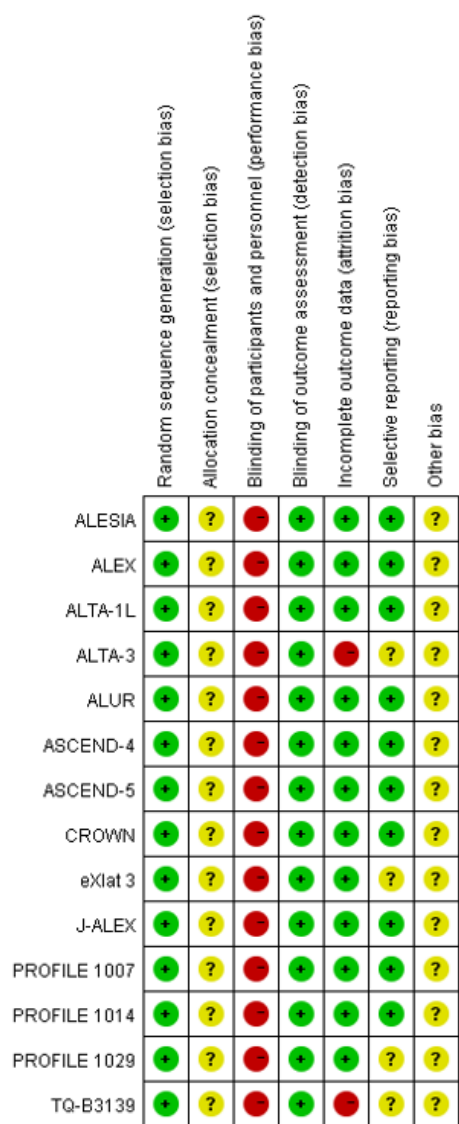


Figura 10. Resumo do risco de viés: analise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

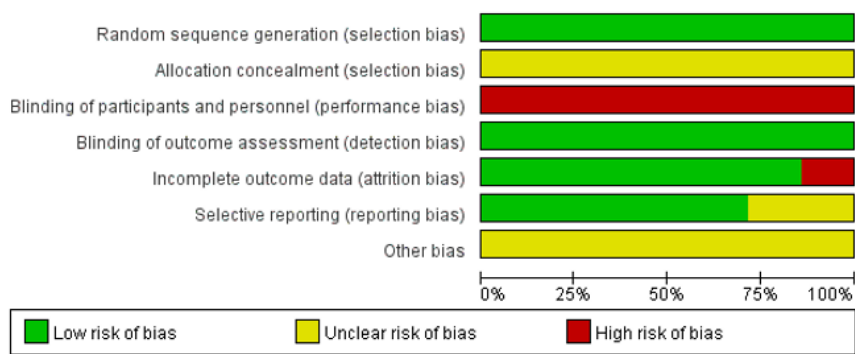


Figura 11. Gráfico de risco de viés: analise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos.

6. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS REVISÕES (RoB-2)

Sobrevida global

Crizotinibe x Quimioterapia

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
PROFILE 1007						
PROFILE 1029						
PROFILE 1015						

Lorlatinibe x Crizotinibe

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
CROWN						

Brigatinibe x Crizotinibe

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
ALTA 1-L						

Alectinibe x Crizotinibe

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
J ALEX						
ALEX III						
ALESIA						

Sobrevida livre de progressão (avaliada por revisor radiológico independente)

Crizotinibe x Quimioterapia

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
PROFILE 1007						
PROFILE 1029						

Lorlatinibe x Crizotinibe

Brigatinibe x Crizotinibe

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
ALTA 1-L	-	-	+	+	+	-

Alectinibe x Crizotinibe

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
J-ALEX	+	-	+	+	+	-
ALEX III	+	-	+	+	+	-
ALESIA	+	-	+	+	+	-

Sobrevida livre de progressão (avaliada por investigador não cego)

Alectinibe x Crizotinibe

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
J-ALEX	-	-	+	X	+	X
ALEX III	+	-	+	X	+	X
ALESIA	+	-	+	X	+	X

Sobrevida livre de progressão - metástase cerebral

Brigatinibe x Crizotinibe

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
ALTA 1-L	-	+	+	+	+	-

Taxa de resposta global (TRG)

Crizotinibe x Quimioterapia

Alectinibe x Crizotinibe

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
ALEX III	+	X	+	X	+	X

Brigatinibe x Crizotinibe

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
ALTA 1-L	-	+	+	+	+	-

Eventos adversos

Crizotinibe x Quimioterapia

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
PROFILE 1007	X	X	+	X	+	X
PROFILE 1014	+	X	+	X	+	X
PROFILE 1029	+	X	+	X	+	X

Lorlatinibe x Crizotinibe

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
CROWN	+	X	+	X	+	X

Brigatinibe x Crizotinibe

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
ALTA 1-L	-	X	+	X	+	X

Alectinibe x Crizotinibe

Domínios avaliados:

- D1: Viés devido seleção dos participantes
- D2: Viés por desvio das intervenções pretendidas
- D3: Viés por dados de desfechos faltantes
- D4: Viés na mensuração dos desfechos
- D5: Viés na seleção dos resultados relatados



Baixo risco



Algumas preocupações



Alto risco

7. AVALIAÇÃO DE CERTEZA DA EVIDÊNCIA PELO GRADE segundo Cameron et al, 2022

Summary of findings 1. ALK inhibitor compared to any cytotoxic chemotherapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer

ALK inhibitor compared to any cytotoxic chemotherapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer					
Patient or population: advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer					
Intervention: ALK inhibitor					
Comparison: chemotherapy					
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with any cytotoxic chemotherapy	Risk with ALK inhibitor			
Progression-free survival: all participants	Study population		HR 0.45	1611	⊕⊕⊕⊕
	0 per 1000	0 per 1000	(0.40 to 0.52)	(6 RCTs)	HIGH
Progression-free survival in people with central nervous system disease	Study population		HR 0.51	581	⊕⊕⊕⊕
	0 per 1000	0 per 1000	(0.41 to 0.62)	(6 RCTs)	HIGH
Overall adverse events	Study population		RR 1.01	1404	⊕⊕⊕⊖
	964 per 1000	974 per 1000 (954 to 993)	(1.00 to 1.03)	(5 RCTs)	LOW ^{1,2}
Grade 5 adverse events (excluding progressive disease)	Study population		RR 2.03	1611	⊕⊕⊕⊖
	8 per 1000	15 per 1000 (7 to 36)	(0.89 to 4.66)	(6 RCTs)	LOW ³
Overall survival	Study population		HR 0.84	1611	⊕⊕⊕⊕
	0 per 1000	0 per 1000	(0.72 to 0.97)	(6 RCTs)	HIGH
Overall response rate	Study population		RR 2.43	1611	⊕⊕⊕⊖
	275 per 1000	671 per 1000 (597 to 756)	(2.16 to 2.75)	(6 RCTs)	MODERATE ⁴
Health-related quality of life: time to deterioration in composite endpoint (cough, dyspnoea, and chest pain)	Study population		HR 0.52	1504	⊕⊕⊕⊕
	0 per 1000	0 per 1000	(0.44 to 0.60)	(5 RCTs)	HIGH

¹Downgraded one level for risk of bias, as trials were unblinded, and adverse event is a subjective outcome.

²Downgraded one level for imprecision, as summary statistic includes both no difference in adverse events and potential reduction in adverse events for chemotherapy.

³Downgraded two levels for imprecision, as there were fewer than 100 events, and the summary statistic includes both gain and no effect.

⁴Downgraded one level for inconsistency, as I² greater than 75% (85%).

APÊNDICE 2 – Síntese das evidências econômicas: análises de custo-efetividade e impacto orçamentário

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

julho/2024

Inibidores da tirosina quinase para câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 1ª ou 2ª linha de tratamento.

Brasília – DF

2024

2024 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Centro de Estudos em Avaliação de Tecnologia em Saúde. IMS / UERJ

Cid Manso de Mello Vianna

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes

Ivan Ricardo Zimmerman

Revisão

Nome do técnico aqui

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

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

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população³.

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 DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde

³ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.
--	--

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

Figuras

Figura 1. Estados de transição do modelo econômico.....	22
Figura 2. Diagrama de Tornado do ICER entre Crizotinibe + Quimioterapia vs. Brigatinibe + Quimioterapia.....	28
Figura 3. Diagrama de Tornado do ICER entre Alectininibe + Quimioterapia vs. Alectinibe + Lorlatinibe.....	28
Figura 4. Gráfico de dispersão entre todas as alternativas terapêuticas.....	29
Figura 5. Gráfico de dispersão incremental entre Crizotinibe + Quimioterapia vs Brigatinibe + Quimioterapia.....	30

Quadros

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	12
Quadro 2. Quadro demonstrativo das diferentes gerações dos medicamentos.....	23
Quadro 3. Alternativas de tratamento comparadas no modelo.....	47

Tabelas

Tabela 1. Estimativas de utilidade média nos estados de saúde relacionados ao CPNPC.....	13
Tabela 2. Análise de cenário para utilidades.....	13
Tabela 3. Parâmetros relacionados a extrapolação das curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em primeira linha usando Crizotinibe.....	15
Tabela 4. Parâmetros relacionados a extrapolação das curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em segunda linha usando Quimioterapia ou Alectinibe.....	16
Tabela 5. Medida de eficácia dos medicamentos para SG e SLP em primeira e segunda linha.....	20
Tabela 6. Parâmetros de custo inseridos no modelo.....	21
Tabela 7. Razão de custo-efetividade incremental das intervenções para o tratamento de câncer de pulmão CPNPC com inibidores de ALK em primeira linha.....	25
Tabela 8. Resultados de custo e efetividade de todas as estratégias avaliadas.....	25
Tabela 9. Razão de custo-efetividade incremental das intervenções para o tratamento de câncer de pulmão CPNPC com inibidores de ALK em primeira e segunda linha.....	26
Tabela 10. Resultados do cenário alternativo do modelo com o novo preço do Crizotinibe (BPS).....	27
Tabela 11. Resultados do cenário alternativo do modelo com os novos dados de utilidade Nafees, 2008.....	27
Tabela 12. Estimativa populacional extraído do relatório 856 da CONITEC.....	30
Tabela 13. Estimativa populacional seguindo a extrapolação linear do Relatório 856 da CONITEC.....	31
Tabela 14. Custos extraídos do modelo para cada tratamento não dominado no horizonte de 5 anos.....	31
Tabela 15. Market share proposto para o caso base.....	32
Tabela 16. Market share proposto para o cenário alternativo.....	32
Tabela 17. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Brigatinibe em primeira linha.....	32
Tabela 18. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Brigatinibe em primeira linha com o market share alternativo.....	33
Tabela 19. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha.....	33
Tabela 20. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha com o market share alternativo.....	33
Tabela 21. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Lorlatinibe em primeira linha.....	34
Tabela 22. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Lorlatinibe em primeira linha com o market share alternativo.....	34
Tabela 23. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha e do Lorlatinibe em segunda linha.....	34
Tabela 24. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha e do Lorlatinibe em segunda linha com o market share alternativo.....	35

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO.....	10
2 CONFLITO DE INTERESSE.....	10
3 RESUMO EXECUTIVO.....	11
4 AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	12
4.1 RESUMO DOS PRESSUPOSTOS.....	12
4.1.1. POPULAÇÃO- ALVO.....	12
4.1.2 PERSPECTIVA.....	12
4.1.3 HORIZONTE TEMPORAL.....	13
4.1.4 TAXA DE DESCONTO.....	13
4.1.5 DESFECHOS EM SAÚDE.....	13
4.1.6 ESTIMATIVA DE RECURSOS E CUSTOS.....	20
4.1.7 ABORDAGEM ANALÍTICA.....	22
4.1.8 PRESSUPOSTOS DO MODELO.....	23
4.1.9 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	24
4.1.10 RESULTADOS.....	24
5 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	30
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
7 REFERÊNCIAS.....	37
APÊNDICE.....	39

AVALIAÇÃO ECONÔMICA E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Avaliação Econômica e Impacto Orçamentário

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

Julho de 2024

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação para incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), dos medicamentos inibidores da tirosina quinase para câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático, como tratamento paliativo de primeira linha, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Esta Avaliação Econômica e o Estudo de Impacto Orçamentário foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto de Medicina Social (IMS) da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade e impacto orçamentário das tecnologias para as indicações de primeira ou segunda linha, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Qual é a relação de custo-efetividade e o impacto orçamentário da incorporação dos inibidores da tirosina quinase como terapia paliativa de primeira ou segunda linha para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com translocação em ALK, para a doença em estágio localmente avançado ou metastático?

População-alvo: Pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK.

Tecnologia: Inibidores da tirosina quinase (ITQ) em primeira ou segunda linha de tratamento paliativo.

Comparador: Quimioterapia, inibidores da tirosina quinase.

Avaliação Econômica: A avaliação foi realizada na perspectiva do SUS, com um horizonte temporal life-time (30 anos), com uma taxa de desconto de 5% ao ano utilizando como desfecho principal de análise os anos de vida ajustados por qualidade (QALY), além de considerar na simulação a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão dos pacientes em tratamento com os diversos comparadores. Para o modelo da primeira linha de tratamento foram considerados como comparadores o Crizotinibe, Alectinibe, Brigatinibe e o Lorlatinibe. No modelo que considerou ambas as linhas terapêuticas foram consideradas além dos comparadores da primeira linha, a Quimioterapia como comparador utilizado no SUS. Como pressuposto desse modelo, temos que o medicamento elegível a segunda linha de tratamento deve ser necessariamente de uma geração mais recente que o utilizado na primeira linha de tratamento. Como resultado do modelo temos duas alternativas em primeira linha não dominadas: a estratégia Brigatinibe + Quimioterapia foi a alternativa que apresentou menor razão de custo-efetividade incremental (R\$374.992,70/QALY). A outra alternativa foi o Alectinibe + Quimioterapia com ICER de R\$1.294.424,62/QALY. No modelo que considerou a segunda linha de tratamento, a alternativa não dominada foi o Alectinibe + Lorlatinibe com ICER de R\$968.662,21/QALY. O custo dos medicamentos eram as variáveis que mais impactavam as análises.

Impacto Orçamentário: Foram utilizadas as estimativas populacionais presentes no relatório 856 da CONITEC com relação a pacientes com CPNPC ALK positivo. Foram utilizados os custos anuais do modelo de custo-efetividade até o horizonte de 5 anos. Esses custos médios por paciente que começa na coorte por ano consideram as mortes, a progressão da doença para primeira e a segunda linha de tratamento. Foi adotado um market-share de caso base que variou em 5 anos de 10% a 50%. Um cenário alternativo foi proposto variando de 20% a 90% em 5 anos. Para a incorporação do Brigatinibe em primeira linha o resultado do impacto em 5 anos foi de R\$37.983.747,59. Para o Alectinibe em primeira linha o resultado em 5 anos foi de R\$72.256.658,71. Para o Alectinibe em primeira linha e o Lorlatinibe em segunda linha, o impacto em 5 anos foi de R\$141.025.233,40.

Considerações finais: Nenhuma das alternativas comparadas apresentou uma razão de custo-efetividade incremental aceitável dentro dos limiares de disposição a pagar do SUS nos preços que foram propostos. O custo mensal dos tratamentos deve ser em torno de R\$7.500 para que a incorporação seja eficiente para o SUS.

4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Resumo dos pressupostos

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-utilidade incremental do uso dos inibidores de tirosina quinase nos pacientes com CPNPC com alocação ALK, em estágio localmente avançado ou metastático, usados na 1ª ou 2ª linha de tratamento visando entender esquema de tratamento mais eficiente para o Sistema Único de Saúde. O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1).

Os principais aspectos do estudo foram sumarizados conforme o *checklist* CHEERS *Task Force Report* (2) (Quadro 1).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Tipo de estudo	Custo-utilidade	
População-alvo	Pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)	
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)	
Comparadores	1ª linha: • Crizotinibe • Brigatinibe • Alectinibe • Lorlatinibe	2ª linha: • Quimioterapia • Brigatinibe • Alectinibe • Lorlatinibe
Horizonte temporal	30 anos	
Taxa de desconto	5%	
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados por qualidade (<i>quality adjusted life years</i> - QALY)	
Estimativa de custos	Custos médicos diretos: custos dos medicamentos, custos do acompanhamento, custos com a progressão.	
Moeda	Reais (R\$)	
Modelo escolhido	Cadeias de Markov	
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas	

4.1.1 População-alvo

Para esta análise foram considerados pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)

4.1.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados os custos diretos arcados pelo sistema de saúde.

4.1.3 Horizonte temporal

Os estudos avaliados fizeram um acompanhamento dos pacientes para um horizonte limitado de 96 meses que foram extrapolados para 600 meses (30 anos) a fim de atingir um período life-time de horizonte temporal onde buscou-se captar os custos e benefícios ao longo de toda a vida dos pacientes.

4.1.4 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e benefícios, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicada pelo Ministério da Saúde (3).

4.1.5 Desfechos de saúde

O desfecho de efetividade utilizado na análise foi o cálculo dos anos de vida ajustados por qualidade (*quality adjusted life years* - QALY) acumulados por cada estratégia ao longo do horizonte em análise. Uma revisão da literatura foi realizada para buscar dados de utilidade de pacientes com CPNPC, além da uma busca feita nas referências dos estudos de avaliação econômica de medicamentos utilizados nessa população. Foi escolhido um estudo que apresentava dados específicos de utilidade para os estados progredido e livre de progressão nas diferentes linhas de tratamento. Esses dados foram comparados com os de Nafees, 2008 (4) utilizados no relatório de recomendação da CONITEC n. 856,(5) - que avaliou o uso do Alectininbe na primeira e segunda linha de tratamento - para escolher os valores similares para manter a coerência entre as análises. Além disso, foi realizado um cenário utilizando os dados de utilidade desse relatório.

Os valores de utilidade para pacientes no estado de sobrevida livre de progressão, e progredido estão dispostos na Tabela 1.

Tabela 1. Estimativas de utilidade média nos estados de saúde relacionados ao CPNPC.

Estados de Saúde	Valor	IC _{95%}	Fonte
Sobrevida livre de progressão	0,71	0,67-0,76	Chouaid, 2013 (6)
Progredido 2ª linha	0,67	0,59 – 0,75	Chouaid, 2013 (6)
Progredido 3ª linha	0,46	0,28 – 0,63	Chouaid, 2013(6)

Tabela 2. Análise de cenário para utilidades.

Estados de Saúde	Valor	Fonte
Sobrevida livre de progressão	0,67	Nafees, 2008(4)

Progridido	0,47	Nafees, 2008 (4)
------------	------	------------------

- Como comparador utilizado no SUS para a primeira linha de tratamento, foi considerado o Crizotinibe que foi incorporado pela portaria PORTARIA SCTIE/MS Nº 168, DE 6 DE DEZEMBRO DE 2022 (7). Para segunda linha foi considerado a Quimioterapia a base de platina realizada indicada atualmente no SUS como consta na DDT de câncer de pulmão(8).

Os dados de sobrevida observada foram estimados a partir da digitalização dos dados agregados das curvas de Kaplan-Meier com auxílio do software WebPlotDigitizer. Em posse destas estimativas, foram gerados os dados individualizados de acordo com o algoritmo proposto por Guyot, 2012(9) na linguagem R com auxílio do pacote IPDfromKM(10). Aos dados individualizados simulados foram ajustadas as funções de sobrevida Exponential, Weibull, Loglogistics, Gompertz e Lognormal com auxílio do pacote flexsurvreg(11). Para calcular as probabilidades de transição para o Crizotinibe 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 PROFILE (12) Para os outros medicamentos, os HR encontrados na metanálise de Cameron, 2022 foi utilizado, pois esse estudo foi avaliado com qualidade superior as demais metanálises.

O mesmo processo foi realizado para calcular as probabilidades de transição dos tratamentos de segunda linha. Dados de SG e SLP foram extraídos das curvas de Kaplan Meier para pacientes utilizando quimioterapia e Alectinibe em segunda linha do estudo de Wolf, 2022 (13). A metanálise de Zhao, 2024 (14) mostrou resultados muito similares em termos de sobrevida livre de progressão entre os medicamentos Alectinibe, Brigatinibe e Lorlatinibe comparado a quimioterapia, com valores de HR e intervalos de confiança bem próximos. Já a metanálise de Khan, 2019, mostrou não haver diferença significativa em termos de sobrevida global entre os tratamentos oferecidos em segunda linha de tratamento comparados a quimioterapia. Assim, no caso da segunda linha de tratamento para a probabilidade de progressão, foi utilizado os dados do Alectinibe para todos os tratamentos propostos. A sobrevida global foi a mesma do comparador quimioterapia, como mostrou os resultados da metanálise. 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 o 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.

Para garantir mais verossimilhança com a realidade dos pacientes as sobrevidas dos pacientes no modelo foram comparadas com a mortalidade geral da população segundo projeções do IBGE por faixa etária(15). Caso os pacientes em determina faixa etária tivessem uma sobrevida maior que do IBGE, está última seria utilizada no lugar. Uma análise dos resultados demonstrou que essa substituição não foi realizada em nenhum ciclo do modelo e a sobrevida dos pacientes sobreviventes ao câncer de pulmão foi ao longo de todo horizonte temporal menor que a projeção do IBGE para a população geral. Esse resultado revela coerência clínica do modelo com a história natural da doença.

Tabela 3. Parâmetros relacionados a extrapolação das curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em primeira linha usando Crizotinibe

	Exponencial	Weibull	Loglogística	Gompertz	Lognormal
Sobrevida Global - Crizotinibe					
AIC	730,67	732,67	732,31	732,63	732,93
BIC	733,82	738,96	738,61	738,93	739,23
Parâmetro 1	0,011	1,00	1,15	-0,0017	4,18
Parâmetro 2	-	0,011	61,02	0,0123	1,61
Parâmetro 3	-	-	-	-	-
Sobrevida Livre de Progressão - Crizotinibe					
AIC	740,21	737,90	728,95	742,18	725,20
BIC	743,36	744,20	735,24	748,47	731,49
Parâmetro 1	0,058	1,196	1,579	0,003	2,410
Parâmetro 2	-	0,035	11,040	0,057	1,077
Parâmetro 3	-	-	-	-	-

Parâmetro 1 para Exponencial: *rate*; LogNormal: *meanlog*; Loglogística: *shape*; Weibull: *shape*; Gompertz: *shape*.
Parâmetro 2 para LogNormal: *sdlog*; Loglogística: *scale*; Weibull: *scale*; Gompertz: *rate*

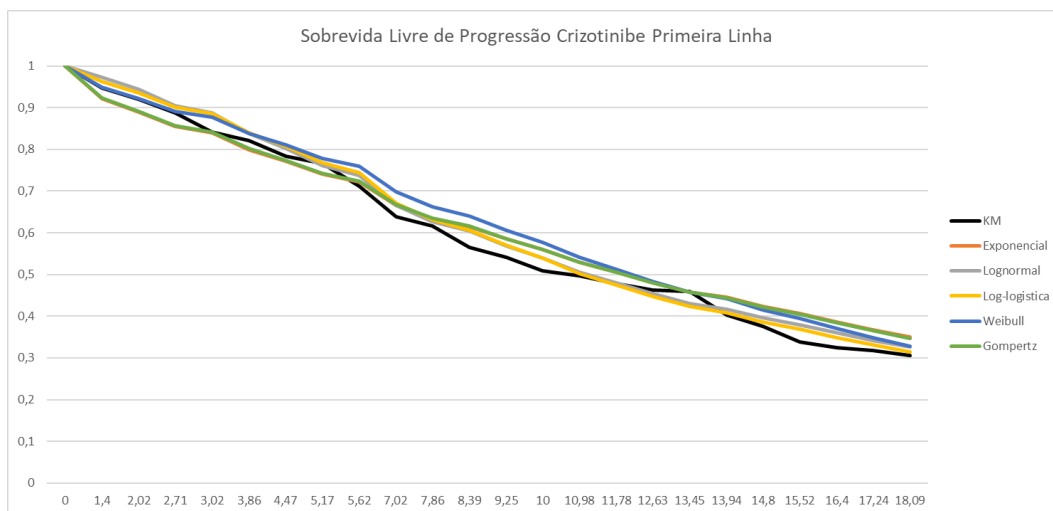


Gráfico 1. Gráfico de sobrevida livre de progressão do Crizotinibe em primeira linha de tratamento.

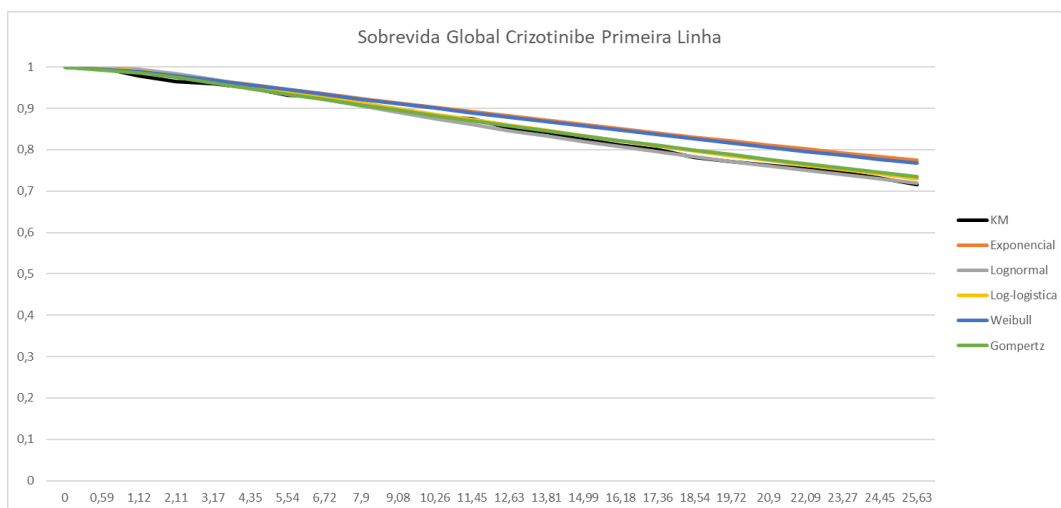


Gráfico 2. Gráfico de sobrevida global do Crizotinibe em primeira linha de tratamento.

Tabela 4. Parâmetros relacionados a extrapolação das curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em segunda linha usando Quimioterapia ou Alectinibe.

	Exponencial	Weibull	Loglogística	Gompertz	Lognormal
Sobrevida Global - Quimioterapia					
AIC	146,90	148,06	146,96	146,17	145,72

BIC	148,59	151,44	150,34	149,54	149,10
Parâmetro 1	0,029	0,824	0,973	-0,063	3,227
Parâmetro 2	-	0,049	24,466	0,051	1,751
Parâmetro 3	-	-	-	-	-
Sobrevida Global - Alectinibe					
AIC	300,34	302,04	300,99	301,11	299,52
BIC	302,71	306,78	305,73	305,84	304,26
Parâmetro 1	0,026	0,918	1,060	-0,028	3,380
Parâmetro 2	-	0,033	28,279	0,034	1,655
Parâmetro 3	-	-	-	-	-
Sobrevida livre de progressão - Quimioterapia					
AIC	144,7592734	145,3961526	126,3692643	145,20925	128,6628776
BIC	146,4481528	148,7739115	129,7470232	148,5870089	132,0406365
Parâmetro 1	0,354	1,162	2,392	-0,100	0,675
Parâmetro 2		0,288	1,768	0,434	0,758
Parâmetro 3					
Sobrevida Livre de Progressão - Alectinibe					
AIC	405,69	407,66	407,10	407,59	407,86
BIC	408,06	412,40	411,84	412,33	412,60
Parâmetro 1	0,056	1,019	1,303	-0,006	2,429
Parâmetro 2	-	0,053	11,585	0,059	1,355
Parâmetro 3	-	-	-	-	-

Parâmetro 1 para Exponencial: *rate*; LogNormal: *meanlog*; Loglogística: *shape*; Weibull: *shape*; Gompertz:*shape*.
Parâmetro 2 para LogNormal: *sdlog*; Lologística: *scale*; Weibull: *scale*; Gompertz: *rate*

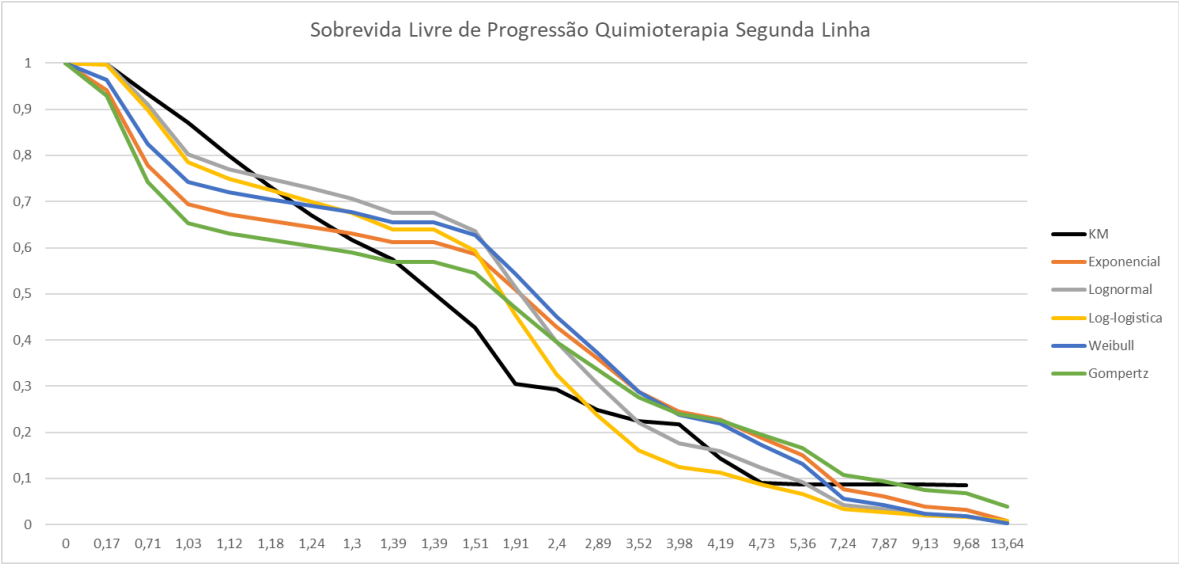


Gráfico 3. Gráfico de sobrevida livre de progressão do Quimioterapia em segunda linha de tratamento.

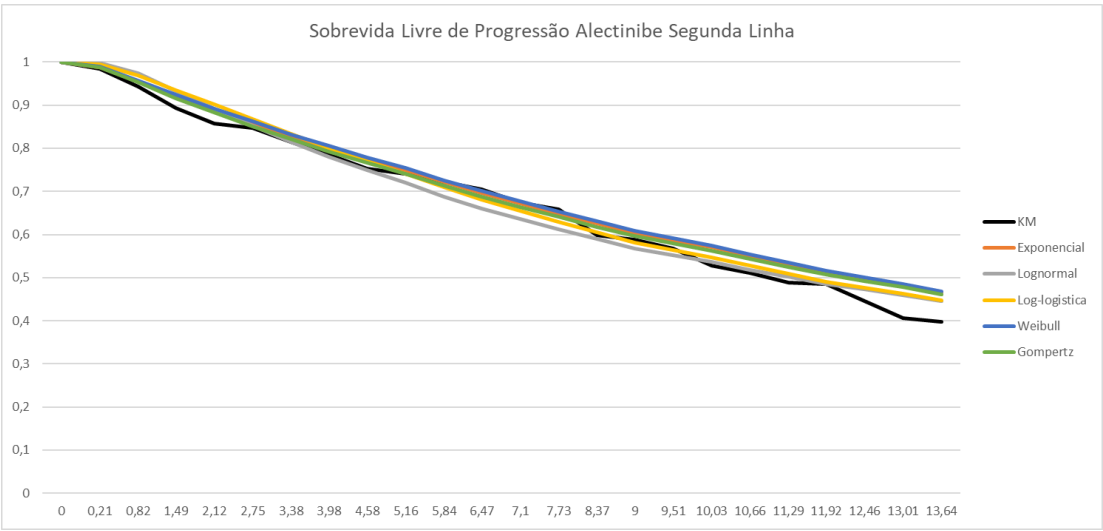


Gráfico 4. Gráfico de sobrevida livre de progressão do Alectinibe em segunda linha de tratamento.

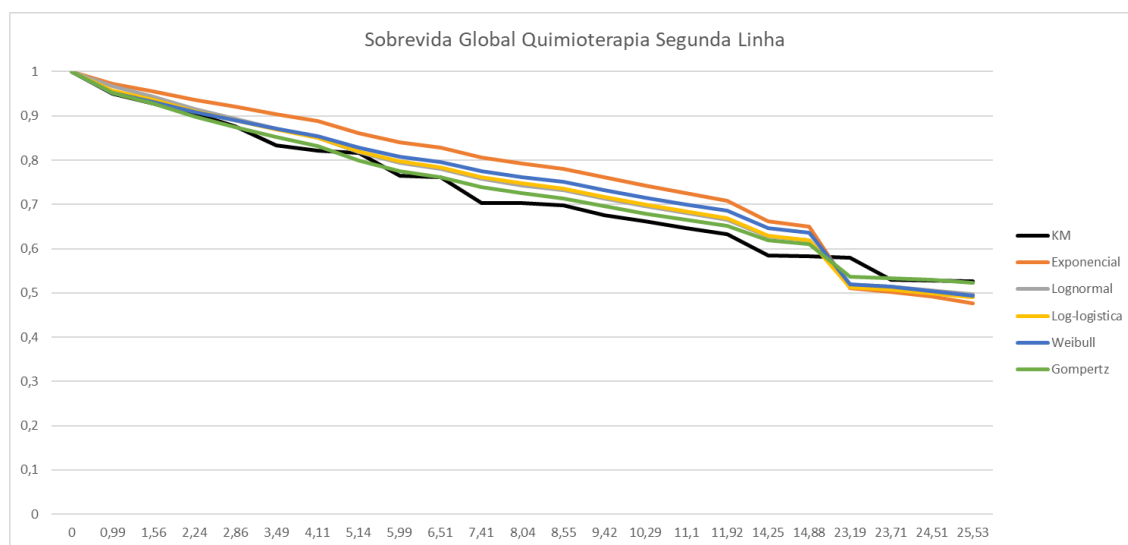


Gráfico 5. Gráfico de sobrevida global da Quimioterapia em segunda linha de tratamento.

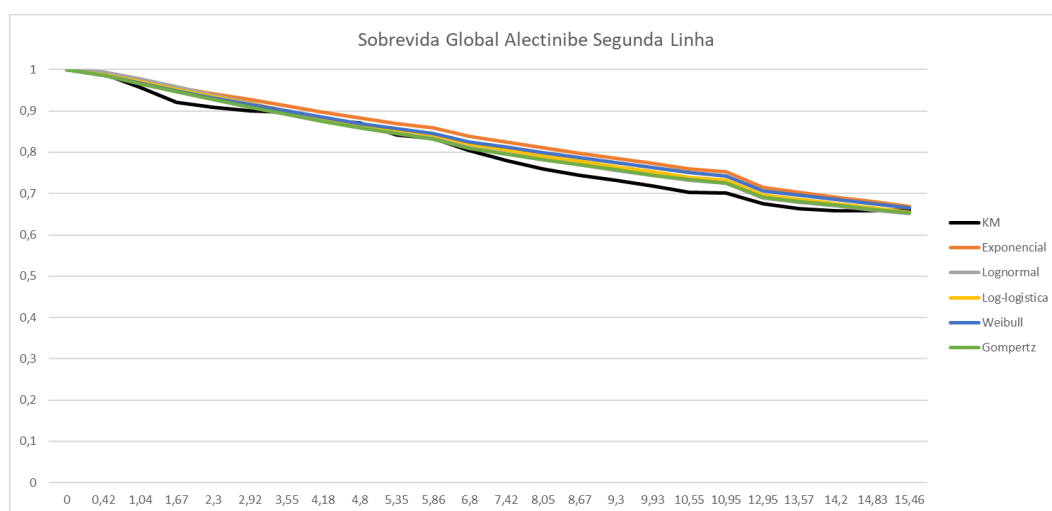


Gráfico 6. Gráfico de sobrevida global do Alectinibe em segunda linha de tratamento.

Os testes de AIC e BIC para as diferentes curvas utilizadas no modelo indicaram no caso da SG do Crizotinibe a curva exponencial, e para a SLP a curva Lognormal. Para a segunda linha de tratamento, o teste indicou como mais robusto no caso da SG da quimioterapia e do Alectinibe, a Lognormal para ambas. Para a SLP a curva indicada foi a Loglogística para a Quimioterapia e a Exponencial para o Alectinibe.

As medidas de eficácia dos medicamentos relativa aos respectivos comparadores em 1ª e 2ª linha foram extraídas da revisão sistemática do parecer técnico científico. Esse trabalho revelou segundo o estudo de Cameron, 2022 que os resultados de sobrevida global do Brigatinibe e do Lorlatinibe comparados ao Crizotinibe não apresentaram significância estatística e, portanto, o modelo considerou a mesma sobrevida global do Crizotinibe em primeira linha para os outros dois medicamentos. A tabela a seguir mostra esses resultados.

Tabela 5. Medida de eficácia dos medicamentos para SG e SLP em primeira e segunda linha.

Medicamento	HR médio	IC95%	Fonte
Sobrevida Global - 1ª Linha de tratamento vs. Crizotinibe			
Alectinibe	0,62	(0,45 – 0,85)	Cameron, 2022
Sobrevida Livre de Progressão - 1ª Linha de tratamento vs. Crizotinibe			
Brigatinibe	0,49	(0,32 – 0,73)	Cameron, 2022
Alectinibe	0,4	(0,33 – 0,43)	Cameron, 2022
Lorlatinibe	0,28	(0,19 – 0,41)	Cameron, 2022
Sobrevida Global - 2ª Linha de tratamento vs. Quimioterapia			
Crizotinibe* Alectinibe	= 0,2		Khan et al, 2019
Sobrevida Livre de Progressão - 2ª Linha de tratamento vs. Quimioterapia			
Alectinibe/Brigatinibe**/ Lorlatinibe**	0,2	(0,12 – 0,33)	Zhao, 2024

*Os resultados vs quimioterapia não mostrou diferença estatisticamente significativa com nenhuma terapia alvo estudada e considerou-se que os medicamentos não apresentariam diferença no desfecho de sobrevida global. **A Revisão Sistemática do PTC revelou valores muito semelhantes de HR para sobrevida livre de progressão entre os medicamentos no tratamento de segunda linha e desse modo optou-se por usar os valores do Alectinibe para todos eles.

4.1.6 Estimativa de recursos e custos

Para as indicações terapêuticas de primeira e segunda linha foram considerados os custos levantados e apresentados no relatório da CONITEC n. 856 (5) que avaliou o Alectinibe para a mesmas indicações em primeira e segunda linha. Tal opção metodológica foi adotada para respeitar a comparabilidade dos resultados e por concordar com a metodologia utilizada no relatório. Para a composição de custos totais foram considerados os custos relacionados as intervenções (custo da medicação, custos de acompanhamento e custos com progressão) seguindo as recomendações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão(8).

Os custos com procedimentos médicos foram extraídos do SIGTAP. Os custos de tratamento foram calculados considerando a posologia apresentada em bula. O custo do teste diagnóstico não foi considerado dado que passada a incorporação do Crizotinibe que necessita do teste diagnóstico para ser realizado, foi considerado que todos os pacientes, independente do tratamento, já foram testados e atestados como mutação ALK positivo antes do início do modelo.

Para os custos das intervenções que ainda não foram incorporadas ao SUS como Alectinibe, Brigatinibe e Lorlatinibe o Departamento de Gestão e incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) do Ministério da Saúde, enviou ofícios para as empresas fabricantes informando da realização do estudo e essas responderam com propostas de preços que foram consideradas na análise. O custo mensal de tratamento foi adequado as posologias de tratamento. Para o Crizotinibe que já foi incorporado ao SUS foi considerado a proposta de preço contida no relatório de recomendação n.786(16) que avaliou o Crizotinibe para a mesma indicação. Como cenário, foi considerado o preço extraído no Banco de Preços em Saúde (BPS) e informado no relatório n. 856 que avaliou o Alectinibe comparado a este medicamento. Custos com eventos adversos também não foram considerados dada a sua pequena magnitude quando comparado ao custo dos medicamentos e considerou-se que os impactos nos resultados da análise seriam insignificantes para a tomada de decisão.

Tabela 6. Parâmetros de custo inseridos no modelo.

Recurso	Valor Utilizado	Fonte
Custo de acompanhamento mensal	R\$64,11	SIGTAP/DATASUS(17); Relatório 856 CONITEC(5)
Custo da Progressão na 1ª linha	R\$3.391,65	SIGTAP/DATASUS(17); Relatório 856 CONITEC(5)
Custo da Progressão na 2ª linha	R\$5.160,7	SIGTAP/DATASUS(17); Relatório 856 CONITEC(5)
Custo da Quimioterapia (2ª Linha mensal)	R\$1.100,00	SIGTAP/DATASUS(17); Relatório 856 CONITEC(5)
Custo do Crizotinibe mensal	R\$6.492	Relatório 786 CONITEC(5)
Custo do Brigatinibe inicial	R\$9.655,82	Proposta da empresa; Bula do medicamento
Custo do Brigatinibe mensal (manutenção)	R\$11.035,23	Proposta da empresa; Bula do medicamento
Custo do Alectinibe mensal	R\$15.062,03	Proposta da empresa; Bula do medicamento
Custo do Lorlatinibe mensal	R\$27.181,02	Proposta da empresa; Bula do medicamento

4.1.7 Abordagem analítica

Para análise de custo-utilidade, foi construído dois modelos estocásticos baseados em cadeias de Markov, no *software* TreeAge. A primeira análise comparou apenas os medicamentos em primeira linha de tratamento (Crizotinibe vs. Alectinibe, Brigatinibe ou Lorlatinibe) onde na segunda linha de tratamento foi considerado o uso de quimioterapia para todos eles. O segundo modelo foi construído comparando as opções terapêuticas em primeira e segunda linha simultaneamente. Os modelos são constituídos de quatro estados de transição mutuamente exclusivos: (a) Sobrevida livre de progressão, (b) Progressão para a segunda linha de Tratamento e (c) Progressão a partir da segunda linha de tratamento (d) Morte (Figura 6). Os pacientes que ainda não progrediram e estão usando o tratamento de primeira linha, podem progredir e trocar de tratamento (2ª linha), ou morrer. Os pacientes em uso da segunda linha de tratamento ao progredirem, fazem uso de quimioterapia paliativa como indica a DDT de câncer de pulmão.

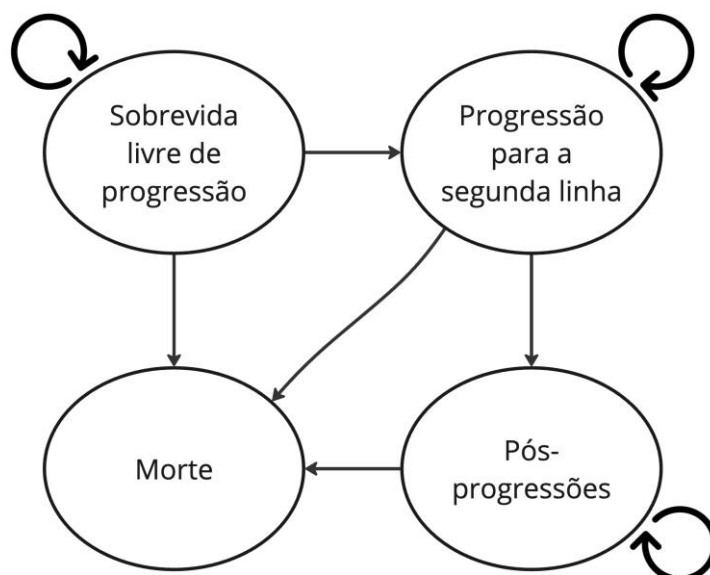


Figura 1. Estados de transição do modelo econômico.

4.1.8 Pressupostos do modelo

Para a estruturação da simulação que considerou as duas linhas de tratamento foram adotados vários pressupostos no modelo. Uma consulta a especialistas indicou que a escolha dos medicamentos de segunda linha deve respeitar a hierarquia das três gerações dos medicamentos inibidores de ALK. Ou seja, o medicamento elegível a segunda linha de tratamento deve ser necessariamente de uma geração mais recente que o utilizado na primeira linha de tratamento. O quadro 2 revela as gerações dos medicamentos.

Quadro 2. Quadro demonstrativo das diferentes gerações dos medicamentos.

Medicamento	Geração
Crizotinibe	1ª Geração
Brigatinibe	2ª Geração
Alectinibe	2ª Geração
Lorlatinibe	3ª Geração

Para o modelo que considerou apenas a primeira linha, a quimioterapia paliativa foi considerada como segunda linha em todas as alternativas da análise.

Outro pressuposto do modelo que considerou as duas linhas, é que dado a semelhança dos resultados encontrados de sobrevida livre de progressão entre os medicamentos Alectinibe, Brigatinibe e Lorlatinibe (em 2ª Linha) e a ausência de benefício mostrado em sobrevida global entre os tratamentos e a quimioterapia para o tratamento em segunda linha, as opções para essa linha de tratamento foram reduzidas a Quimioterapia e inibidores de ALK (nesse caso qualquer um deles quando o Crizotinibe é usado em primeira linha, e o Lorlatinibe quando o Brigatinibe ou Alectinibe são usados em primeira linha) .

Com esses pressupostos essa análise se estrutura em 7 comparadores:

Quadro 3. Alternativas de tratamento comparadas no modelo.

Alternativas	1ª Linha	2ª Linha
Alternativa 1	Crizotinibe	Quimioterapia
Alternativa 2	Crizotinibe	Inibidor de ALK
Alternativa 3	Alectinibe	Quimioterapia
Alternativa 4	Alectinibe	Lorlatinibe

Alternativa 5	Brigatinibe	Quimioterapia
Alternativa 6	Brigatinibe	Lorlatinibe
Alternativa 7	Lorlatinibe	Quimiotrapia

No caso da Alternativa 2, como os Inibidores de ALK possuem efetividades similares quando usados em segunda linha, o medicamento proposto no caso base é o Brigatinibe que foi o medicamento com o menor custo mensal e traria mais eficiência para essa alternativa.

No caso do modelo que considerou apenas a primeira linha, apenas as alternativas 1,3,5 e 7 foram consideradas na análise.

4.1.9 Análise de sensibilidade

Para determinar quais parâmetros têm maior influência no resultado da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI ou ICER) dos modelos foram conduzidas uma análise de sensibilidade determinística (diagrama de tornado) para cada uma das comparações de tratamento que não foram dominadas nas duas análises. Um limiar de preço foi calculado segundo os resultados das análises determinísticas univariada.

Para avaliar a incerteza paramétrica das estimativas adotadas nas análises econômicas completas desenvolvidas, foi realizada análises de sensibilidade probabilísticas com 1.000 simulações de Monte Carlo. Para cada parâmetro considerado nas análises de sensibilidade dos modelos foram definidas as distribuições mais aplicáveis, sendo gama para custos, beta para utilidades e Lognormal para os HR.

Análises de cenário foram realizadas com diferentes valores de utilidade de diferentes fontes da literatura para o modelo que considerou inibidores ALK em segunda linha de tratamento. Os dados do estudo de Nafees, 2008 foi utilizado como fonte alternativa de informação para esse parâmetro no modelo. Outro cenário foi construído utilizando o custo mensal de tratamento do Crizotinibe extraído do BPS e considerado no relatório da CONITEC n. 856 que avaliou o Alectinibe em primeira e segunda linha.

4.1.10 Resultados

As estimativas obtidas permitiram avaliar os custos e os resultados em saúde para as intervenções e compará-las. A partir dos resultados da avaliação determinística do modelo que considerou inibidores ALK apenas na primeira linha de tratamento, foi possível verificar que ao final do horizonte temporal a estratégia Brigatinibe + Quimioterapia foi a que apresentou a menor razão de custo-efetividade incremental (R\$374.992,70/QALY). A tabela 7 mostra esses resultados.

Tabela 7. Razão de custo-efetividade incremental das intervenções para o tratamento de câncer de pulmão CPNPC com inibidores de ALK em primeira linha.

Alternativa	Custo (R\$)	Custo Incremental	Efetividade (QALY)	Efetividade Incremental	ICER (R\$/QALY)
Crizotinibe + Quimioterapia	349.943,52		2,63		
Brigatinibe + Quimioterapia	483.614,66	133.671,14	2,99	0,36	374.992,70
Alectinibe + Quimioterapia	625.216,42	141.601,76	3,10	0,11	1.294.424,62
Lorlatinibe + Quimioterapia	1.115.620,69	490.404,27	3,26	0,16	3.061.010,59

Foram calculados limiares de preço para cada uma das alternativas e os valores resultantes são os mesmos que no modelo que considerou os inibidores de ALK como possibilidade nas duas linhas de tratamento e estão descritos mais adiante.

O modelo que considerou os inibidores de ALK como segunda linha de tratamento obteve resultados muito similares já que as alternativas que continham um inibidor de ALK na segunda linha foram dominadas ou sofreram dominância estendida com exceção do Alectinibe + Lorlatinibe. O menor ICER também é do Brigatinibe + Quimioterapia (R\$374.992,70/QALY) e a outra alternativa não dominada foi o Alectinibe + Lorlatinibe, com ICER de R\$968.662,21/QALY. A tabela 9 mostra esses resultados. A tabela 8 mostra os resultados de todas as alternativas que foram não dominadas, sofreram dominância absoluta ou dominância estendida. As alternativas que sofreram dominância estendida, assim como as dominadas foram retiradas da análise final que considerou apenas as que não sofreram nenhuma dominância. As explicações sobre o fenômeno de dominância estendida e as justificativas estão descritas no apêndice do relatório.

Tabela 8. Resultados de custo e efetividade de todas as estratégias avaliadas.

Dominância	Estratégia	Custo (R\$)	Custo Incr (R\$)	QALY	QALY Incr.	ICER (R\$/QALY)
Não dominado	Crizotinibe + Quimioterapia	349.943,52		2,63		
Não dominado	Brigatinibe + Quimioterapia	483.614,66	133.671,14	2,99	0,36	374.992,70

Dominado	Crizotinibe + Inibidor ALK	576.669,05	93.054,38	2,96	- 0,03	- 3.341.442,34
Dominância Estendida	Alectinibe + Químio	625.216,42	141.601,76	3,10	0,11	1.294.424,62
Dominância Estendida	Brigatinibe + Lorlatinibe	1.012.144,86	386.928,44	3,22	0,12	3.112.123,91
Dominância Estendida	Lorlatinibe + Químio	1.115.620,69	103.475,83	3,26	0,04	2.883.898,24
Não Dominado	Alectinibe + Lorlatinibe	1.266.014,90	782.400,24	3,80	0,81	968.662,21

Tabela 9. Razão de custo-efetividade incremental das intervenções para o tratamento de câncer de pulmão CPNPC com inibidores de ALK em primeira e segunda linha.

Alternativa	Custo (R\$)	Custo Incremental	Efetividade (QALY)	Efetividade Incremental	ICER (R\$/QALY)
Crizotinibe + Quimioterapia	349.943,52		2,63		
Brigatinibe + Quimioterapia	483.614,66	133.671,14	2,99	0,36	374.992,70
Alectinibe + Lorlatinibe	1.266.014,90	782.400,24	3,80	0,81	968.662,21

Dada as similaridades dos resultados entre as alternativas nos modelos que trabalharam apenas a primeira linha e ambas, as avaliações de cenário bem como a análise de sensibilidade foi realizada apenas no modelo que avaliou os medicamentos inibidores de ALK como possibilidade em primeira e segunda linha de tratamento.

Um cenário alternativo foi proposto considerando uma diferença no custo mensal do Crizotinibe baseado no relatório 856 da CONITEC (5) que utilizou o preço baseado no Banco de Preços em Saúde (BPS) (18) no valor de R\$14.352. O resultado mostra uma diminuição significativa do ICER da alternativa Brigatinibe + Quimioterapia. A tabela 9 mostra esse resultado.

Tabela 10. Resultados do cenário alternativo do modelo com o novo preço do Crizotinibe (BPS)

Alternativa	Custo (R\$)	Custo Incremental	Efetividade (QALY)	Efetividade Incremental	ICER (R\$/QALY)
Crizotinibe + Quimioterapia	460,840,13		2,63		
Brigatinibe + Quimioterapia	483.614,66	25.257,29	2,99	0,36	63.890,26
Alectinibe + Lorlatinibe	1.266.014,90	782.400,24	3,80	0,81	968.662,21

Outro cenário foi construído utilizando as mesmas utilidades do relatório 856 da CONITEC que usou a referência de Nanfees, 2008 e manteve o custo mensal do caso base do Crizotinibe (R\$6.492).

Tabela 11. Resultados do cenário alternativo do modelo com os novos dados de utilidade Nafees, 2008.

Alternativa	Custo (R\$)	Custo Incremental	Efetividade (QALY)	Efetividade Incremental	ICER (R\$/QALY)
Crizotinibe + Quimioterapia	349.943,52		2,48		
Brigatinibe + Quimioterapia	483.614,66	133.671,14	2,79	0,31	432.083,42
Alectinibe + Lorlatinibe	1.266.014,90	782.400,24	3,34	0,55	1.428.502,72

As modificações produzidas nos ICERs foram pequenas e não alterariam a decisão nesse caso. Esse mesmo conjunto de utilidades com o custo mensal vindo do BPS produz um ICER pro Brigatinibe +Quimioterapia de R\$73.617,22/QALY.

Considerando o custo mensal do Crizotinibe do caso base (R\$6.492) foi calculado um limiar de preço para as alternativas de modo que elas se tornem custo-efetivas a um limiar abaixo de R\$120.000/QALY considerando a alta mortalidade do câncer de pulmão e a doença como grave. Para a estratégia Brigatinibe + Quimioterapia, o custo mensal de tratamento desse inibidor de ALK deve ser reduzido para abaixo de R\$7.279,17. No caso da estratégia Alectinibe + Quimioterapia, o custo mensal de tratamento do inibidor ALK deve ser reduzido para abaixo de R\$7.387,72 ao comparar com Crizotinibe + Quimioterapia. Já a opção Lorlatinibe + Quimioterapia, deve ter o custo mensal do inibidor de ALK reduzido para R\$7.486,56 ao comparar com Crizotinibe + Quimioterapia.

Foram construídos diagramas de tornado para comparar as alternativas do ranking de custo-efetividade. Para a alternativa do Brigatinibe + Quimioterapia, o gráfico de tornado mostrou que o próprio custo do Brigatinibe foi a variável que mais impactou o ICER. O valor para qual dever reduzido o tratamento com o Brigatinibe para que este se torne custo-efetivo foi descrito anteriormente no relatório. Os outros parâmetros quando variados segundo os seus intervalos de confiança não produziram uma redução do ICER o suficiente para que este fique abaixo do limiar de custo-efetividade.

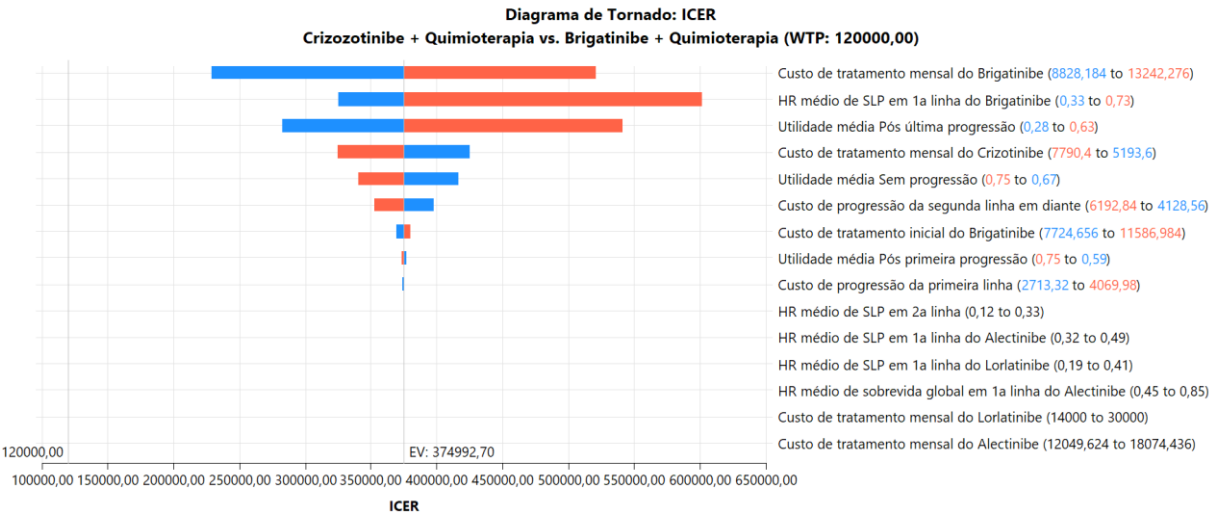


Figura 2. Diagrama de Tornado do ICER entre Crizotinibe + Quimioterapia vs. Brigatinibe + Quimioterapia.

Ao comparar o Alectinibe + Lorlatinibe com o Brigatinibe + Quimioterapia observamos um impacto maior das variáveis relativas aos hazards ratios. A variação de nenhum parâmetro foi capaz de reduzir o ICER abaixo do limiar de custo-efetividade.

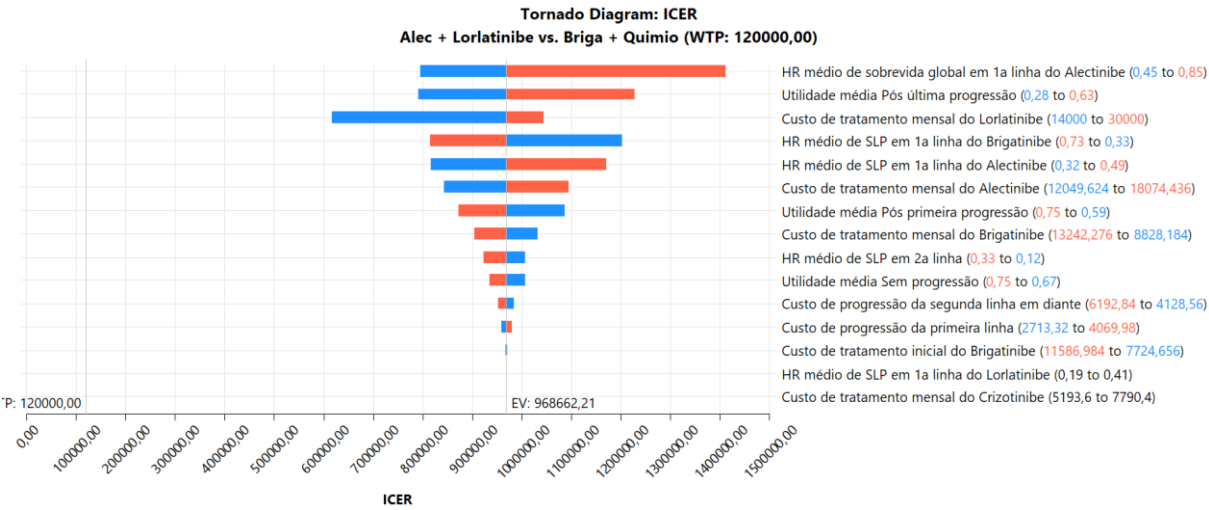


Figura 3. Diagrama de Tornado do ICER entre Alectinibe + Quimioterapia vs. Alectinibe + Lorlatinibe.

Com o resultado da análise de sensibilidade probabilística após 1.000 simulações de Monte Carlo foi possível realizar o gráfico de dispersão das alternativas, conforme apresentado na Figura 5. No gráfico de dispersão de todas as alternativas, pode-se observar a dispersão 1.000 simulações realizadas e o posicionamento das nuvens no plano cartesiano. Em termos de efetividade observa-se uma certa sobreposição das alternativas com exceção da alternativa que combina o Alectinibe com o inibidor de ALK de terceira geração, o Lorlatinibe. Essa alternativa demonstra uma efetividade superior em relação as outras, porém com um custo bem acima do resto.

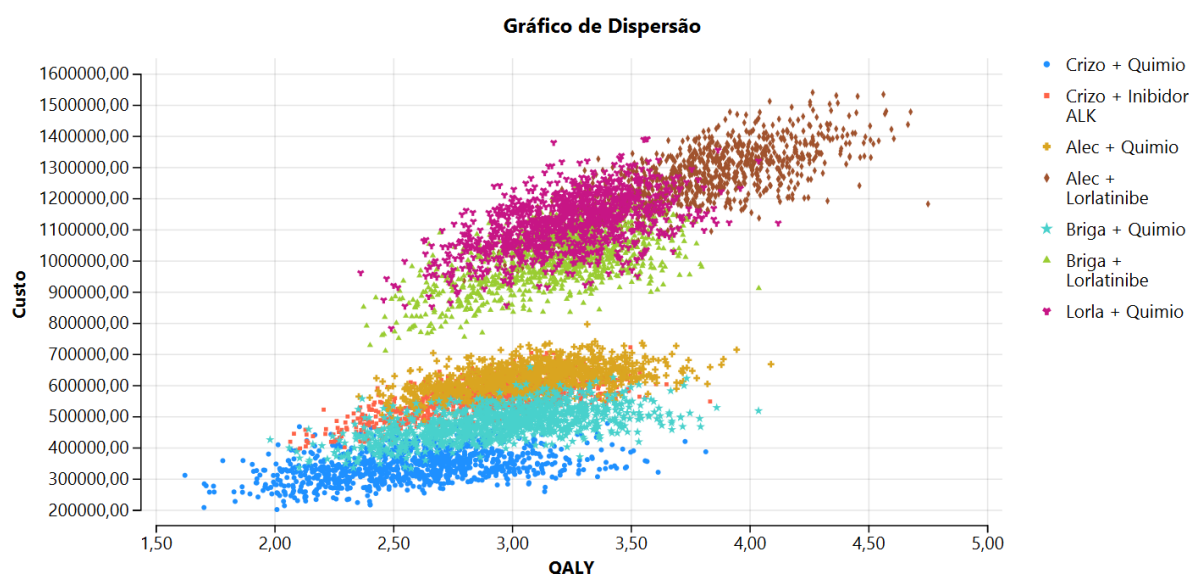


Figura 4. Gráfico de dispersão entre todas as alternativas terapêuticas.

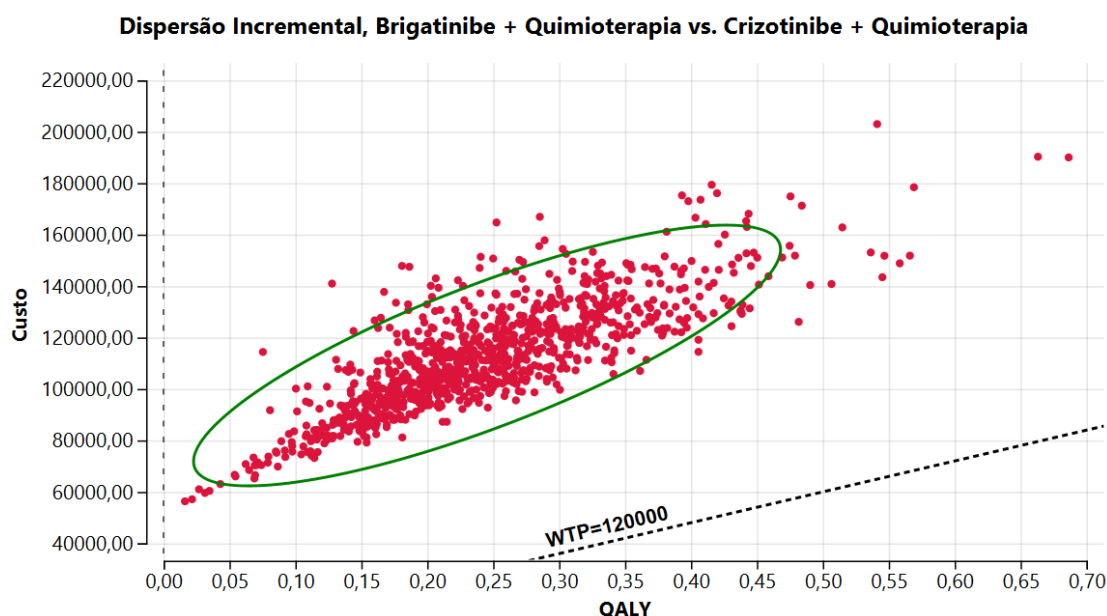


Figura 5. Gráfico de dispersão incremental entre Crizotinibe + Quimioterapia vs Brigatinibe + Quimioterapia.

O gráfico de dispersão que compara a alternativa Brigatinibe + Quimioterapia vs. Crizotinibe + Quimioterapia mostra que nenhuma das 1.000 simulações de Monte Carlo ficou abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$120.000/QALY.

5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para o impacto orçamentário foi utilizada as estimativas populacionais presentes no relatório 856 da CONITEC com relação a pacientes com CPNPC ALK positivo. A tabela a seguir foi extraída do documento e mostra as estimativas utilizadas nesse estudo.

Tabela 12. Estimativa populacional extraído do relatório 856 da CONITEC.

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.

Seguindo a extrapolação linear proposta no relatório o resultado da estimativa fica igual a tabela 13:

Tabela 13. Estimativa populacional seguindo a extrapolação linear do Relatório 856 da CONITEC.

Estimativa Populacional	Ano 1	Ano 2	Ano3	Ano 4	Ano 5
Pcn com CPNPC avançado ou metastático	10.855	11.117	11.380	11.643	11.906
Pcn em primeira linha de tratamento	7.490	7.671	7.852	8.034	8.215
Pcn com ALK positivo	300	307	314	321	329

Pcn – paciente; CPNPC câncer de pulmão células não pequenas.

Para a construção do modelo foram utilizados os custos anuais do modelo de custo-efetividade até o horizonte de 5 anos. Esses custos médios por paciente que começa na coorte por ano consideram as mortes, a progressão da doença para primeira e a segunda linha de tratamento. O resultado desses custos ao longo do horizonte de 5 anos está demonstrado na tabela 14.

Tabela 14. Custos extraídos do modelo para cada tratamento não dominado no horizonte de 5 anos.

	2025	2026	2027	2028	2029
Crizotinibe + Quimioterapia	61.616,02	50.406,31	43.392,91	39.534,65	36.660,52
Brigatinibe + Quimioterapia	102.841,40	79.576,65	60.904,59	50.461,55	43.789,64
Alectinibe + Quimioterapia	148.648,19	125.695,06	99.717,09	81.740,63	68.599,31
Lorlatinibe + Quimioterapia	260.574,74	211.560,24	161.776,67	127.551,12	102.733,65
Alectinibe + Lorlatinibe	168.653,16	185.156,93	172.851,37	156.142,12	139.153,63

Tais custos foram multiplicados pelo total de pacientes que estariam em tratamento em 2025 e iniciariam o tratamento, e foram multiplicados pelo total de pacientes novos a partir do segundo ano em diante. Os custos totais dos pacientes em tratamento foram somados aos custos totais dos pacientes novos de cada ano para chegar ao custo total de cada estratégia por ano do modelo. Essa multiplicação resultou no custo total caso cada uma das estratégias fosse adotada na totalidade dos pacientes. Posteriormente, deve-se fazer o ajuste pelo market share proposto para a incorporação. Esse segue na tabela 15.

Tabela 15. Market share proposto para o caso base.

2025	2026	2027	2028	2029
10%	20%	30%	40%	50%

Foi também proposto um market share alternativo mais agressivo a fim de verificar o impacto desse parâmetro nos resultados do modelo.

Tabela 16. Market share proposto para o cenário alternativo.

2025	2026	2027	2028	2029
20%	40%	60%	75%	90%

Ao considerar esse market share para o cenário de incorporação do Brigatinibe + Quimioterapia, o resultado do impacto orçamentário para 5 anos de incorporação segue na tabela 17:

Tabela 17. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Brigatinibe em primeira linha.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Brigatinibe + Quimioterapia	20.140.365,20	38.955.788,63	55.907.085,70	72.819.895,25	89.112.354,71	276.935.489,49
Incremental	1.217.710,26	3.405.918,46	6.322.306,80	10.935.376,51	16.102.435,56	37.983.747,59

A análise de market share alternativo obteve o seguinte resultado:

Tabela 18 . Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Brigatinibe em primeira linha com o market share alternativo.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Brigatinibe + Quimioterapia	21.358.075,45	42.361.707,10	62.229.392,49	83.103.796,76	103.390.553,79	312.443.525,60
Incremental	2.435.420,52	6.811.836,92	12.644.613,59	21.219.278,03	30.380.634,64	73.491.783,70

Ao considerar o market share do caso base para o cenário de incorporação do Alectinibe+ Quimioterapia vs. o Crizotinibe + Quimioterapia, o resultado do impacto orçamentário para 5 anos de incorporação segue na tabela 19:

Tabela 19. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Alectinibe + Quimioterapia	21.326.061,96	42.280.201,67	62.125.794,22	82.557.019,04	102.919.323,72	311.208.400,61
Incremental	2.403.407,02	6.730.331,50	12.541.015,32	20.672.500,30	29.909.404,57	72.256.658,71

A análise de market share alternativo obteve o seguinte resultado:

Tabela 20. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha com o market share alternativo.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Alectinibe + Quimioterapia	23.729.468,98	49.010.533,16	74.666.809,54	101.943.696,58	129.223.915,15	378.574.423,42
Incremental	4.806.814,05	13.460.662,99	25.082.030,64	40.059.177,85	56.213.996,00	139.622.681,52

Ao considerar o market share do caso base para o cenário de incorporação do Lorlatinibe+ Quimioterapia vs. o Crizotinibe + Quimioterapia, o resultado do impacto orçamentário para 5 anos de incorporação segue na tabela 21:

Tabela 21. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Lorlatinibe em primeira linha.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Lorlatinibe + Quimioterapia	24.847.631,62	52.404.561,02	81.398.062,78	113.144.893,33	146.771.271,26	418.566.420,01
Incremental	5.924.976,68	16.854.690,85	31.813.283,88	51.260.374,59	73.761.352,11	179.614.678,11

A análise de market share alternativo obteve o seguinte resultado:

Tabela 22. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Lorlatinibe em primeira linha com o market share alternativo.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Lorlatinibe + Quimioterapia	30.772.608,30	69.259.251,88	113.211.346,66	161.235.405,40	211.505.291,30	585.983.903,53
Incremental	11.849.953,36	33.709.381,70	63.626.567,76	99.350.886,66	138.495.372,15	347.032.161,63

Ao considerar o market share do caso base para o cenário de incorporação do Alectinibe+ Lorlatinibe vs. o Crizotinibe + quimioterapia, o resultado do impacto orçamentário para 5 anos de incorporação segue na tabela 23:

Tabela 23. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha e do Lorlatinibe em segunda linha.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Alectinibe + Lorlatinibe	22.308.024,77	46.724.714,02	72.946.948,33	102.712.236,42	135.285.051,75	379.976.975,29
Incremental	3.385.369,84	11.174.843,84	23.362.169,43	40.827.717,68	62.275.132,60	141.025.233,40

A análise de market share alternativo obteve o seguinte resultado:

Tabela 24. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha e do Lorlatinibe em segunda linha com o market share alternativo.

R\$	2025	2026	2027	2028	2029	Total 5 anos
Crizotinibe + Quimioterapia	18.922.654,94	35.549.870,17	49.584.778,90	61.884.518,74	73.009.919,15	238.951.741,90
Alectinibe + Lorlatinibe	25.693.394,61	57.899.557,86	96.309.117,76	141.728.781,24	191.575.887,77	513.206.739,24
Incremental	6.770.739,67	22.349.687,68	46.724.338,86	79.844.262,50	118.565.968,62	274.254.997,35

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da avaliação econômica foram fortemente influenciados pelo preço do comparador da primeira linha, o Crizotinibe. O caso base trabalhou o preço proposto no relatório de incorporação dessa tecnologia no SUS, e apresentou razão de custo-efetividade incremental desfavorável a incorporação para as outras tecnologias alternativas. A escolha do uso do preço proposto pelo fabricante no momento da submissão para incorporação, buscou trazer equivalência entre as alternativas para o estudo, já que as alternativas aqui estudadas também possuíam preços propostos pelos fabricantes em resposta ao ofício enviado pelo Ministério da Saúde. Caso fosse utilizado o preço encontrado no BPS para o Crizotinibe, o mesmo deveria ser feito para as outras alternativas, que possuem preços muito mais elevados na base de dados dos que os propostos para esse estudo. Isso manteria o ICER em patamares similares aos encontrados nessa análise com resultados desfavoráveis.

Tratamentos em oncologia com base em medicamentos de terapia alvo, com frequência são usados até a progressão da doença como os exemplos estudados nesse relatório. Essa característica dos tratamentos imprime uma dinâmica onde os tratamentos mais eficazes, tendem a evitar a progressão do paciente, e por conseguinte são usados por mais tempo, o que aumenta o custo médio por paciente ao longo do horizonte temporal do modelo, que também é influenciado pelo preço costumeiramente superior desse tratamento com comprovada superioridade de eficácia. Essa dinâmica traz um desafio maior para essas alternativas ao serem testados quanto a sua eficiência no SUS nas análises de avaliação econômica, onde disposição a pagar pelo tratamento em relação ao seu preço unitário é diminuída em relação ao comparador por conta do aumento do custo médio por paciente dado o maior tempo de tratamento. Isso pode ser demonstrado nos resultados da avaliação econômica onde em termos de eficácia algumas opções de tratamento contendo só a primeira linha, resultaram além de eficácia superior a algumas opções que utilizavam inibidores ALK nas duas linhas, também um custo superior. O motivo do fato é além do preço do medicamento, sua maior eficácia gerando maior tempo de tratamento e um custo mensal por paciente superior.

O câncer de pulmão é uma doença grave com alta mortalidade. Para os medicamentos avaliados resultarem em uma razão de custo-efetividade incremental abaixo do limiar de doenças graves R\$120.000/QALY, o custo mensal de tratamento dos medicamentos deve ser reduzido para valores próximos a R\$7.500,00.

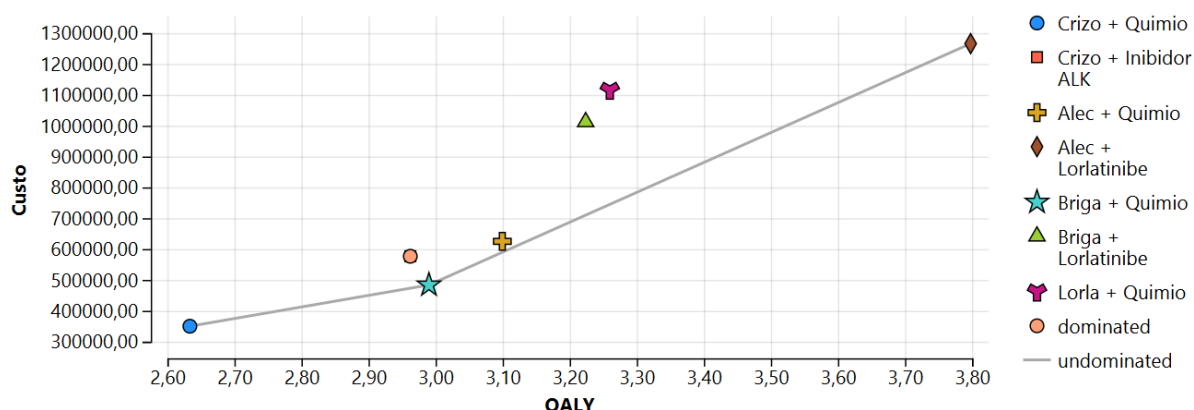
7. REFERENCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2014.
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013 Apr;29(2):117–22.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2014.
4. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):84.
5. BRASIL M da S. Relatório de Recomendação, 856. 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. Brasília; 2023 Oct.
6. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013;8(8):997–1003.
7. BRASIL M da SS. Portaria SCTIE/MS n.168, de 6 de dezembro de 2022 [Internet]. Brasília: SCTIE; Dec 6, 2022. Available from: <http://www.in.gov.br/autenticidade.html,pelocódigo05152022120800295>
8. BRASIL M da S. Portaria n.957, de 26 de setembro de 2014. Brasília: SCTIE; Sep 26, 2014 p. 1.
9. Guyot P, Ades A, Ouwers MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Dec 1;12(1):9.
10. Liu N, Zhou Y, Lee JJ. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2021 Dec 1;21(1):111.
11. Jackson C. flexsurv : A Platform for Parametric Survival Modeling in R. *J Stat Softw*. 2016;70(8).

12. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 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 [Internet]. 2018;36:2251–8. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
13. Wolf J, Helland, Oh IJ, Migliorino MR, Dziadziuszko R, Wrona A, et al. Final efficacy and safety data, and exploratory molecular profiling from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. ESMO Open. 2022 Feb 1;7(1).
14. Zhao M, Shao T, Shao H, Zhou C, Tang W. Identifying optimal ALK inhibitors in first- and second-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. BMC Cancer. 2024 Feb 8;24(1):186.
15. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tabua de mortalidade. 2018. Tabua de mortalidade. Available from: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2012/CV134_12
16. BRASIL M da S. Relatório de Recomendação n. 786. Crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+. Brasília; 2022 Nov.
17. BRASIL. Ministerio da Saúde, DF. 2021. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
18. BRASIL. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2018 [cited 2016 Aug 15]. Available from: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>

APÊNDICE

Na análise de custo-efetividade, ao comparar duas opções não dominadas, uma taxa de custo-efetividade incremental (ICER) é calculada. O ICER da opção mais eficaz é a razão entre o custo incremental médio e a eficácia incremental média (por exemplo, em termos de \$/QALY). Graficamente, é a inclinação da linha que conecta duas estratégias ordenadas por custo.



ICER = IC / IE ICERs são usados no processo de CEA de algumas maneiras. Primeiro, ICERs são usados para determinar se as opções podem ser removidas da fronteira de custo-efetividade com base na dominância estendida. ICERs mais baixos correspondem ao melhor valor (ou seja, menor custo por unidade de eficácia adicional). Conforme mostrado no gráfico, o Alectinibe + Lorlatinibe é mais eficaz do que Alectinibe + Quimioterapia e tem um ICER menor (redução da inclinação) R\$968.662,21/QALY vs. R\$1.294.424,62/QALY respectivamente. Assim, a fronteira de custo-efetividade conecta Brigatinibe + Quimioterapia e o Alectinibe + Lorlatinibe, mas ignora o Alectinibe + Quimioterapia, com base na dominância estendida.

Com a eficácia no eixo horizontal, a inclinação do segmento de linha que conecta duas opções corresponde ao ICER. Inclinações que se aproximam de uma orientação horizontal correspondem a ICERs melhores (menores). Nos gráficos acima, pode-se ver que Alectinibe + Lorlatinibe é mais eficaz do que Alectinibe + Quimioterapia, e também tem um ICER menor do que Alectinibe + Quimioterapia. Em outras palavras, Alectinibe + Lorlatinibe é uma opção de mais valor e eficiência do que Alectinibe + Quimioterapia, em relação a Brigatinibe + Quimioterapia.

Dominância	Estratégia	Custo	Custo Incr	Efet	Efet Incr.	ICER
Não dominado	Crizo + Químio	349.943,52		2,6 3		

Não dominado	Briga + Quimio	483.614,66	133.671,14	2,99	0,36	374.992,70
Dominância Estendida	Alec + Quimio	625.216,42	141.601,76	3,10	0,11	1.294.424,62
Dominância Estendida	Briga + Lorlatinibe	1.012.144,86	386.928,44	3,22	0,12	3.112.123,91
Dominância Estendida	Lorla + Quimio	1.115.620,69	103.475,83	3,26	0,04	2.883.898,24
Não Dominado	Alec + Lorlatinibe	1.266.014,90	782.400,24	3,80	0,81	968.662,21

Todos os valores incrementais, incluindo ICERs, são calculados usando apenas as estratégias na fronteira de custo-efetividade, excluindo todas as estratégias dominadas. Portanto, focaremos no grupo que não sofreu dominância absoluta como. As estratégias não dominadas absolutamente são classificadas da menos custosa para a mais custosa: Crizotinibe + Quimioterapia, Brigatinibe + Quimioterapia, Alectinibe + Quimioterapia, Brigatinibe + Lorlatinibe, Lorlatinibe + Quimioterapia e Alectinibe + Lorlatinibe. Os valores incrementais são então calculados para cada estratégia em comparação com a estratégia menos custosa anterior.

Nas estratégias da tabela acima, os ICERs sempre aumentarão conforme você muda para opções mais custosas. Quando o ICER diminui, isso indica que as estratégias anteriores são dominadas por meio de dominância estendida. Observe que o ICER para Alectinibe + Quimioterapia é maior do que o ICER para Alectinibe + Lorlatinibe, o que elimina o Alectinibe + Quimioterapia da fronteira de custo-efetividade devido à dominância estendida. Isso indica que seria um uso mais eficiente de recursos mudar de Brigatinibe + Quimioterapia para Alectinibe + Lorlatinibe do que mudar de Brigatinibe + Quimioterapia para Alectinibe + Quimioterapia.

APÊNDICE 3 – Evidências clínicas pós consulta pública Nº 84/2024

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS – Pós Consulta Pública nº 84/2024

Apresentamos aqui os resultados da revisão sistemática e metanálise em rede enviada pela empresa Pfizer, em documento anexo, como parte das contribuições da CP 84/2024, que incluiu dois estudos de extensão recentemente publicados, Solomon *et al.* (2024) e Zhou *et al.* (2024), correspondentes a um período posterior à busca de evidências nas bases bibliográficas pelos pareceristas.

Sobrevida livre de Progressão (SLP)

Apresentamos aqui os resultados para o desfecho primário de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) da RS e metanálise em rede, que mostrou desempenho favorável para o lorlatinibe, com menor risco de progressão da doença, quando comparado ao crizotinibe, alectinibe e brigatinibe somente na análise pelo modelo de efeitos fixos. Na análise utilizando efeitos aleatórios não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre os pares de ITQs comparados, apresentando ICr extremamente amplos.

Apesar do modelo de efeitos aleatórios ser preferido por se aproximar mais da realidade do que o modelo de efeitos fixos⁴, apresentamos as novas estimativas de HR [ICr95%], apenas

⁴ Modelo de efeitos fixos: O modelo de efeitos fixos parte do princípio de que os efeitos das intervenções seguem a mesma linha, tanto em magnitude quanto em direção, em todos os estudos que compõem aquela metanálise. É como se pensássemos que todas as variáveis dos estudos (aplicação da intervenção, população, método de mascaramento...) são semelhantes, ou até mesmo idênticas, e que as possíveis diferenças observadas entre os resultados se devem única e exclusivamente ao acaso ou ao erro amostral. Assim, as heterogeneidades dos estudos são ignoradas. Esse modelo de efeito é adequado quando se acredita que os estudos avaliam os mesmos efeitos, da mesma forma, em populações muito semelhantes – no entanto, isso é quase sempre impossível de ser afirmado. Este modelo costuma conferir maior peso a estudos com populações maiores e é mais assertivo na estimativa de tamanho de efeito, uma vez que gera IC mais estreitos por entender que há pouca variação entre os resultados dos estudos metanализados.

Modelo de efeitos randômicos: Neste modelo, presume-se que os resultados dos estudos incluídos na metanálise seguem uma distribuição normal (aquela da curva de Gauss ou curva em forma de sino) e que as diferenças observadas nesses resultados se devem não somente ao acaso, mas também a diferenças existentes entre os próprios estudos, como a população, por exemplo (diversidade ou heterogeneidade clínica ou metodológica). Esse modelo de efeito se encaixa nas metanálises nas quais se espera que haja alguma variabilidade entre os estudos devido a diferenças nas populações, nos seus métodos ou em qualquer outro fator na composição do estudo. Esse modelo se aproxima mais da realidade do que o modelo anterior, mas oferece um peso grande a estudos pequenos. Este modelo é visto como mais conservador na estimativa de tamanho de efeito, uma vez que gera IC mais amplos por assumir que há sempre algum grau de inconsistência (heterogeneidade estatística) entre os estudos metanализados.

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook

considerando os resultados para os efeitos fixos, nas comparações do lorlatinibe com crizotinibe, alectinibe e brigatinibe.

Comparadores	Efeitos fixos
-	Lorlatinibe vs. outros TKIs HR (ICr95%)
Alectinibe	0,49 (0,32 a 0,75)
Brigatinibe	0,40 (0,24 a 0,64)
Crizotinibe	0,19 (0,13 a 0,27)

[Retirado do Anexo – Contribuições da Empresa Pfizer CP nº 84, p.21]

Cabe destacar que os resultados recentes corroboram a mesma direção de efeito e similar magnitude aos apresentados preliminarmente pelos pareceristas (Apêndice 1 – Quadro 3).

Para o desfecho SLP, a qualidade da evidência apresentada neste relatório foi classificada como alta pelo GRADE, baseada nas revisões sistemáticas de melhor qualidade com metanálises de comparações diretas, o que aumenta a força da evidência.

Taxa de Resposta Objetiva (TRO)

Na meta-análise em rede apresentada pela empresa, os resultados do desfecho TRO para os efeitos aleatórios e fixos, não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os pares de ITQs comparados, com exceção da avaliação lorlatinibe vs crizotinibe que mostrou desempenho favorável ao primeiro pela análise de efeitos fixos. Sendo assim, incluímos dentro do conjunto da evidência, apenas a nova estimativa (RR: 1,28; ICr95%: 1,11-1,49) da comparação lorlatinibe vs crizotinibe. Neste relatório foram apresentados resultados do desfecho Taxa de Resposta Global, e a qualidade da evidência foi classificada como alta pelo GRADE.

Comparadores	Efeitos fixos
-	Lorlatinibe vs. outros TKIs RR (ICr95%)
Alectinibe	1,14 (0,96 a 1,35)
Brigatinibe	1,08 (0,86 a 1,34)
Crizotinibe	1,28 (1,11 a 1,49)

[Retirado do Anexo – Contribuições da Empresa Pfizer CP nº 84, p.22]

Eventos Adversos (EA) graves

Com relação aos EA graves (graus 3 a 5), os estudos de extensão mais recentes incluídos na metanálise em rede, com maior tempo de seguimento, contribuíram com estimativas que mostraram significância estatística. Na avaliação realizada "...o lorlatinibe foi associado a um risco de EAs 40% maior em comparação aos participantes que receberam crizotinibe (RR: 1,40; IC95%: 1,22-1,63). Já em comparação ao alectinibe, o lorlatinibe foi associado a um risco de EAs 54% maior (RR: 1,54; IC95%: 1,23-1,93). Porém, os achados não foram confirmados na análise de efeitos aleatórios."

Comparadores	Efeitos fixos
-	Lorlatinibe vs. outros TKIs RR (IC95%)
Alectinibe	1,54 (1,23 a 1,93)
Brigatinibe	1,16 (0,93 a 1,43)
Crizotinibe	1,40 (1,22 a 1,63)

[Retirado do Anexo – Contribuições da Empresa Pfizer CP nº 84, p.25]

Neste caso, os resultados apresentados trazem uma melhor avaliação dos desfechos de segurança quando comparados com os apresentados preliminarmente neste relatório, os quais foram classificados como baixa qualidade da evidência.

