

Brasília, DF | março de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 994

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

1

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@sauda.gov.br

Elaboração do relatório

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

Carmen Phang Romero Casas

Quenia Cristina Dias Morais

Raquel Santos de Souza

Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque

Rodolfo de Almeida Lima Castro

Tayná Felicíssimo G. De Souza Bandeira

Isabela Diniz Gusmão de Oliveira

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

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

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

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

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.	37
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.	38
Figura 7. Estados de transição do modelo econômico.	41
Figura 8. Diagrama de Tornado do ICER entre Crizotinibe + Quimioterapia vs. Brigatinibe + Quimioterapia.	47
Figura 9. Diagrama de Tornado do ICER entre Alectinibe + Quimioterapia vs. Alectinibe + Lorlatinibe.....	47
Figura 10. Gráfico de dispersão entre todas as alternativas terapêuticas.....	48
Figura 11. Gráfico de dispersão incremental entre Crizotinibe + Quimioterapia vs Brigatinibe + Quimioterapia.	48
.....	48

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 segunda linha de tratamento.....	29
Quadro 11. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	30
Quadro 12. Parâmetros relacionados a extração das curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em primeira linha usando Crizotinibe.....	33
Quadro 13. Parâmetros relacionados a extração 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.....	40
Quadro 16. Demonstrativo das diferentes gerações dos medicamentos.	41
Quadro 17. Alternativas de tratamento comparadas no modelo.	42
Quadro 18. Estimativa populacional extraída do relatório 856 da CONITEC.....	49
Quadro 19. Estimativa populacional seguindo a extração linear do Relatório Nº 856 da CONITEC.	50
Quadro 20. Custos extraídos do modelo para cada tratamento não dominado no horizonte de 5 anos.	50
Quadro 21. <i>Market share</i> proposto para o caso base.	51
Quadro 22. <i>Market share</i> proposto para o cenário alternativo.	51
Quadro 23. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Brigatinibe em primeira linha.	51
Quadro 24. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Brigatinibe em primeira linha com o <i>market share</i> alternativo.	52
Quadro 25. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha.	52
Quadro 26. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha com o <i>market share</i> alternativo.	52
Quadro 27. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Lorlatinibe em primeira linha.	53
Quadro 28. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Lorlatinibe em primeira linha com o <i>market share</i> alternativo.	53
Quadro 29. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha e do Lorlatinibe em segunda linha.....	54
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.....	54
Quadro 31. Medicamentos potenciais para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático ALK positivo após falha com crizotinibe.....	57
Quadro 32. Recomendações de agências internacionais de ATS.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Compêndio econômico.....	16
Tabela 2. Características das revisões sistemáticas incluídas na segunda linha de tratamento.....	26
Tabela 3. Características dos estudos incluídos para segunda linha de tratamento.....	26
Tabela 4. Estimativas de utilidade média nos estados de saúde relacionados ao CPNPC.....	32
Tabela 5. Análise de cenário para utilidades.....	32
Tabela 6. Razão de custo-efetividade incremental das intervenções para o tratamento de câncer de pulmão CPNPC com inibidores de ALK em primeira linha.....	43
Tabela 7. Resultados de custo e efetividade de todas as estratégias avaliadas.....	44
Tabela 8. Razão de custo-efetividade incremental das intervenções para o tratamento de câncer de pulmão CPNPC com inibidores de ALK em primeira e segunda linha.....	45
Tabela 9. Resultados do cenário alternativo do modelo com o novo preço do Crizotinibe (BPS).....	45
Tabela 10. Resultados do cenário alternativo do modelo com os novos dados de utilidade Nafees, 2008 ..	45
Tabela 11. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 78/2024. Inibidores da tirosina quinase para CPNPC com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 2 ^a linha de tratamento.....	65
Tabela 12 - Racional de custo de tratamento mensal: Ofício Nº 8/2024/CGATS/DGITS/ SECTICS/MS.....	74
Tabela 13 - Preço proposto: Brigatinibe (Evobrig®).....	75
Tabela 14 - Racional de custo de tratamento mensal: Novo preço proposto.....	75
Tabela 15 - Preço proposto para incorporação de alectinibe.....	75
Tabela 16 - Proposta de preço para incorporação do lorlatinibe 100mg no SUS, sem impostos.....	77
Tabela 17 - Proposta de preço para incorporação do lorlatinibe 100mg no SUS, com impostos.....	78
Tabela 18 - Custo-utilidade das estratégias de tratamento comparadas.....	80
Tabela 19 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Brigatinibe em primeira linha, com market share de 10% a 50%.....	83
Tabela 20 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Brigatinibe em primeira linha, com market share de 20% a 90%.....	84
Tabela 21 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe + Lorlatinibe, com market share de 10% a 50%.....	84
Tabela 22 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe + Lorlatinibe, com market share de 20% a 90%.....	84
Tabela 23 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha, com market share de 10% a 50%.....	85
Tabela 24 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha, com market share de 20% a 90%.....	85
Tabela 25 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Lorlatinibe em primeira linha, com market share de 10% a 50%.....	85
Tabela 26 - Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Lorlatinibe em primeira linha, com market share de 20% a 90%.....	86

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 TÉCNICAS DAS TECNOLOGIAS	20
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	20
5.2	PREÇOS DAS TECNOLOGIAS	22
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
6.1	EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA	27
6.2	EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA	28
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	43
7.3	CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	49
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	49
8.1	MÉTODOS	49
8.2	RESULTADOS	51
8.3	CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES SOBRE ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	54
9	ACEITABILIDADE	55
10	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	55
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE	55
12	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	56
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	87
18	DECISÃO FINAL	88
19	REFERÊNCIAS	89
	APÊNDICE 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS PARA SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO	94

APÊNDICE 2 – SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS: ANÁLISES DE CUSTO-EFETIVIDADE E IMPACTO
ORÇAMENTÁRIO..... 73

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 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 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, tratados previamente.

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 imuno-histoquímica 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 segunda linha são eficazes, seguros, custo-efetivos e economicamente viáveis para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com translocação em ALK (ALK+), com tratamento prévio para a doença em estágio localmente avançado ou metastático?

Evidências clínicas: Os ITQ para tratamento em segunda linha parecem evidenciar para o desfecho de SG, uma resposta favorável dos inibidores de ALK 1^a e 2^a gerações comparados com a quimioterapia, entretanto, sem significância estatística e com dados considerados imaturos no momento da publicação, sendo que para um dos estudos não houve resultados comparativos, apenas a incidência por tecnologia. Para o desfecho de SLP os inibidores de ALK 2^a geração avaliados para o tratamento de 2^a linha foram significativamente melhores comparados à quimioterapia. Brigatinibe e alectinibe proporcionaram aumento acentuado (81% e 80% respectivamente) na SLP em pacientes previamente tratados com crizotinibe. Quanto à TRG, de modo geral, verificou-se benefício estatisticamente significativo do crizotinibe quando comparado à quimioterapia e o alectinibe apresentou maior TRG quando comparado ao brigatinibe. Para a qualidade de vida avaliada por dois estudos, foi pontuada melhoria no estado de saúde global em relação à linha de base de forma individual, somente um deles com resultados estatisticamente significativos quando comparado o crizotinibe em relação à quimioterapia padrão. Com relação aos EA moderados, na revisão sistemática que realizou metanálises em rede, o alectinibe foi classificado como a opção mais segura para EA de grau 3-4, seguido por crizotinibe, brigatinibe, ensartinibe e lorlatinibe. Na comparação direta com o crizotinibe, o alectinibe demonstrou uma redução de 36% em EA moderados. Os ECR que avaliaram o desfecho EA graves, descreveram que as incidências de EA graves e de todos os graus foram semelhantes entre os braços do estudo. Tiveram um tempo de acompanhamento curto e apresentaram redução de doses prevista no protocolo e/ou descontinuação do tratamento devido à ocorrência de EA.

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 70/2024 esteve aberta durante o período de 13 a 23 de setembro do mesmo ano e recebeu três inscrições. No relato, o participante informou que foi diagnosticado em 2021 com câncer de pulmão não-pequenas células em estágio metastático. Iniciou o tratamento com quimioterapia, mas sentia muitos eventos adversos. Durante o período, soube da mutação ALK e recebeu a recomendação de substituir a quimioterapia pelo crizotinibe. Usou o medicamento por dois anos, em que apresentou melhora significativa do seu quadro clínico e ausência de eventos adversos. Até que a atividade da doença retornou, e substituiu o crizotinibe pelo lorlatinibe, o qual utiliza há um ano e meio, sem sinais de progressão da doença. Considera que leva uma vida normal, trabalhando e realizando atividades físicas.

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 cinco tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes diagnosticados com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK positivo após falha com crizotinibe. São eles: lorlatinibe, brigatinibe, ceritinibe, ensartinib e ficonalkib. Com destaque para lorlatinibe, brigatinibe que são inibidores de tirosina quinase ALK e possuem registro sanitário na Anvisa, EMA e FDA; e o ceritinibe, também inibidor de tirosina quinase ALK que possui registro sanitário na EMA e FDA. Nas agências de ATS NICE e Canada's Drug Agency, o lorlatinibe, brigatinibe e ceritinibe estão recomendados para a indicação de falha com crizotinibe.

Considerações finais: A qualidade do conjunto de evidências para a segunda linha de tratamento avaliada pelo GRADE foi considerada alta para a SLP na maioria das comparações e alta ou moderada para TRG. Para os desfechos de SG e EA moderados, a qualidade geral foi considerada baixa ou muito baixa, decorrente do viés de desempenho devido à falta de cegamento dos pacientes e avaliadores, incertezas na seleção dos estudos (RS), diferenças nas características dos pacientes, falta de padronização para quantificar os EA. 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 pacientes e familiares, cuidadores ou responsáveis; 45,7% relataram ter experiência com essa classe de medicamentos. Dentre os resultados positivos e as facilidades relacionadas ao uso desses medicamentos, foram mencionados a efetivação, tolerância, aumento da qualidade de vida, comodidade de uso pela via de administração oral e a incorporação possuir baixo impacto financeiro. Em relação aos resultados negativos e dificuldades, foram citados os eventos adversos, o alto custo e a dificuldade de acesso à tecnologia no sistema público de saúde. 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. Foram recebidas novas propostas de preço de incorporação enviadas pelos fabricantes das tecnologias avaliadas e 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 não incorporação dos inibidores de tirosina quinase para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação de ALK, localmente avançado ou metastático, em segunda linha de tratamento. Para essa recomendação, o Comitê considerou que a estratégia de tratamento com brigatinibe em primeira linha e manutenção da quimioterapia em segunda linha, aqui avaliada, se apresentou como a alternativa mais eficiente, mostrando ser custo-efetiva dentro dos valores de referência considerados para doenças graves; à diferença das estratégias com inibidores de tirosina quinase em segunda linha, que, apesar das reduções de preços unitários apresentados pelos respectivos fabricantes, ultrapassaram o limiar recomendado de custo-efetividade ou foram dominadas. Foi assinado o registro de deliberação nº 991.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os inibidores de tirosina quinase para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação de ALK, localmente avançado ou metastático, em segunda linha de tratamento, publicada no Diário Oficial da União número 84, seção 1, página 78, em 7 de maio de 2025

Tabela 1. Compêndio econômico.

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 orçamentário incremental	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 agrupa 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 biopsia. 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 TECNICAS 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 xenoenxerto 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; Ebalagem 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 inibidores 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 hiperglicemias.

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 segunda linha, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: *Inibidores da tirosina quinase como terapia paliativa de segunda linha são eficazes, seguros, custo-efetivos e economicamente viáveis para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com translocação em ALK (ALK+), com 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 tratados anteriormente.
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 **Apêndice 1**.

Quadro 9. Inibidores da tirosina quinase (ITQ).

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE		
Geração	Medicamento	Posologia
Primeira geração	crizotinibe	250 mg duas vezes ao dia
	alectinibe	300 mg duas vezes ao dia
Segunda geração	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 enquadravam 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 segunda 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 ou tratados anteriormente.

Na etapa de seleção de estudos foram incluídas duas revisões sistemáticas que atenderam os critérios de elegibilidade (Luo et al, 2023 (24) e Zhao et al, 2024 (25)). Adicionalmente, uma busca para identificar estudos primários incluiu quatro artigos (Shaw et al, 2013 (26); Novello et al, 2018 (27); Yang et al, 2023 (29) e Wolf, 2022 (28)) correspondentes a três ensaios clínicos randomizados. As características dos estudos são apresentadas nas Tabelas 1 e 2. O detalhamento do processo de seleção consta no **Apêndice 1**.

Tabela 2. Características das revisões sistemáticas incluídas na segunda linha de tratamento.

Estudo	Bases e período de buscas	Nº de ECR e de participantes	ECR incluídos na revisão
Luo et al, 2023 (25)	PubMed, Embase e Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados Buscas até maio de 2022	6 estudos 1.017 participantes	J-ALEX (2017) PROFILE 1007 (2013) eXalt3 (2021) ALUR (2018) ALTA (2017) ALTA-1L (2018)
Zhao et al, 2024 (26)	PubMed, Embase, Cochrane Library, Clinical Trials.gov e literatura cinzenta. Buscas até dezembro de 2022	3 estudos 347 participantes	ALUR (2018) ALTA-3 (2023) PROFILE 1007 (2013)

Fonte: elaboração própria

Tabela 3. Características dos estudos incluídos para segunda linha de tratamento.

Autor	Estudo (registro no ClinicalTrials.gov)	País, Cenário	Nº de participantes	Intervenções	Comparador
Shaw et al., 2013	PROFILE 1007 (NCT00932893)	Multicêntrico	347 participantes	crizotinibe	quimioterapia
Novello et al., 2018	ALUR (NCT02604342)	Multicêntrico	107 participantes	alectinibe	quimioterapia
Yang et al., 2023	ALTA-3 (NCT03596866)	Multicêntrico	248 participantes	brigatinibe	alectinibe
Wolf et al., 2022	ALUR (NCT02604342)	Multicêntrico	107 participantes	alectinibe	quimioterapia

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, os desfechos priorizados foram 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 segunda linha de tratamento está disponibilizada no **Apêndice 1**.

Sobrevida global

Para a segunda linha de tratamento, os resultados dos estudos incluídos demonstram que nenhuma das comparações foram estatisticamente significativas, com resultados semelhantes em análises imaturas. Em algumas comparações o limite superior do intervalo de confiança não foi alcançado, o que pode ser justificado pela raridade de eventos ou porque não foram observados eventos durante o período do estudo.

Sobrevida livre de progressão

Nos estudos de segunda linha de tratamento foi observado desempenho favorável e estatisticamente significativo do alectinibe e do brigatinibe em comparação com a quimioterapia em todos os estudos avaliados.

Taxa de resposta global

Para este desfecho na segunda linha verificou-se benefício estatisticamente significativo do crizotinibe quando comparado à quimioterapia. Alectinibe apresentou maior taxa de resposta global quando comparado ao brigatinibe.

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 segunda linha, os resultados apresentados em um ensaio clínico randomizado de Shaw et al, 2013 (26) revelou melhora geral significativamente maior na qualidade de vida global comparada com os escores da linha de base entre os pacientes que receberam tratamento com crizotinibe comparados com a quimioterapia.

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 segunda linha de tratamento está disponibilizada no **Apêndice 1**.

Eventos adversos graves

Os resultados referentes à segunda linha de tratamento dos ECR relatados por Yang et al, 2023 (29) Shaw et al, 2013 (26) e Novello et al, 2018 (27) que avaliaram o desfecho EA graves, descreveram que as incidências de EA graves e de todos os graus foram semelhantes entre os braços do estudo. Tiveram um tempo de acompanhamento curto e apresentaram redução de doses prevista no protocolo e/ou descontinuação do tratamento devido à ocorrência de EA.

Eventos adversos moderados

O alectinibe apresentou melhor perfil de segurança, segundo o ranqueamento realizado por meio da classificação SUCRA, o alectinibe foi classificado como a opção mais segura para EA de grau 3-4, seguido por crizotinibe, brigatinibe, ensartinibe e lorlatinibe. Na comparação crizotinibe e quimioterapia a incidência de EA de grau 3 ou 4 foi semelhante nos dois grupos (33% com crizotinibe e 32% com quimioterapia). Todavia, os autores não descreveram os resultados do ponto de vista estatístico.

6.3 Qualidade geral das evidências

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

Para a segunda linha de tratamento, o grau de confiança na evidência para os desfechos de SG e EA moderados foram baixo ou muito baixo. Para o desfecho de sobrevida livre de progressão, o grau de confiança na certeza da evidência foi alto na maioria das comparações; para taxa de resposta global a certeza da evidência foi alta ou moderada. De forma resumida o Quadro 10 apresenta a qualidade da evidência por desfechos e intervenções comparadas para a segunda linha de tratamento.

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

Eficácia				
SG				
Crizotinibe vs Quimioterapia	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Alectinibe vs Quimioterapia	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
SLP				
Crizotinibe vs Quimioterapia	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Alectinibe vs Quimioterapia	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Quimioterapia	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Alectinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
TRG				
Crizotinibe vs Quimioterapia	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Alectinibe	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Segurança				
EA moderados				
Alectinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Alectinibe vs Brigatinibe	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) 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 2^a e 3^a gerações comparados a quimioterapia e/ou ao Crizotinibe para o tratamento de segunda linha para os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta global. Em relação a qualidade de vida, ao comparar o Crizotinibe a quimioterapia observou-se melhora significativa.

Comparativamente, os eventos adversos moderados apresentados pelos estudos demonstram que o Alectinibe apresenta melhor perfil de segurança para primeira e segunda 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 1^a ou 2^a 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 (30).

Os principais aspectos do estudo foram summarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (31) (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	1 ^a linha: <ul style="list-style-type: none">• Crizotinibe• Brigatinibe• Alectinibe• Lorlatinibe	2 ^a linha: <ul style="list-style-type: none">• 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 - QALY</i>)	
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 (30).

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 (32) utilizados no relatório de recomendação da CONITEC Nº 856 (33) - que avaliou o uso do Alectinib 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 4. 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 (34)
Progredido 2 ^a linha	0,67	0,59 – 0,75	Chouaid, 2013 (34)
Progredido 3 ^a linha	0,46	0,28 – 0,63	Chouaid, 2013(34)

Tabela 5. Análise de cenário para utilidades.

Estados de Saúde	Valor	Fonte
Sobrevida livre de progressão	0,67	Nafees, 2008 (32)
Progredido	0,47	Nafees, 2008 (32)

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 (35). 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 (36) na linguagem R com auxílio do pacote IPDfromKM (37). Aos dados individualizados simulados foram ajustadas as funções de sobrevida Exponential, Weibull, Loglogistics, Gompertz e Lognormal com auxílio do pacote flexsurvreg (38). 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 (39). 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 (28) A metanálise de Zhao, 2024 (32) 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 (40), 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 extração das curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em primeira linha usando Crizotinibe.

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

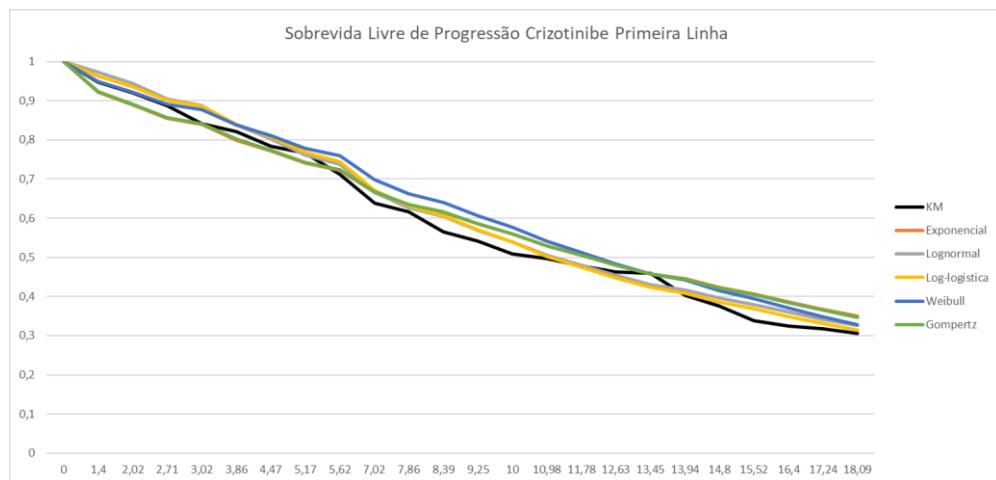


Figura 1. Gráfico de sobrevida livre de progressão do Crizotinibe em primeira linha de tratamento.

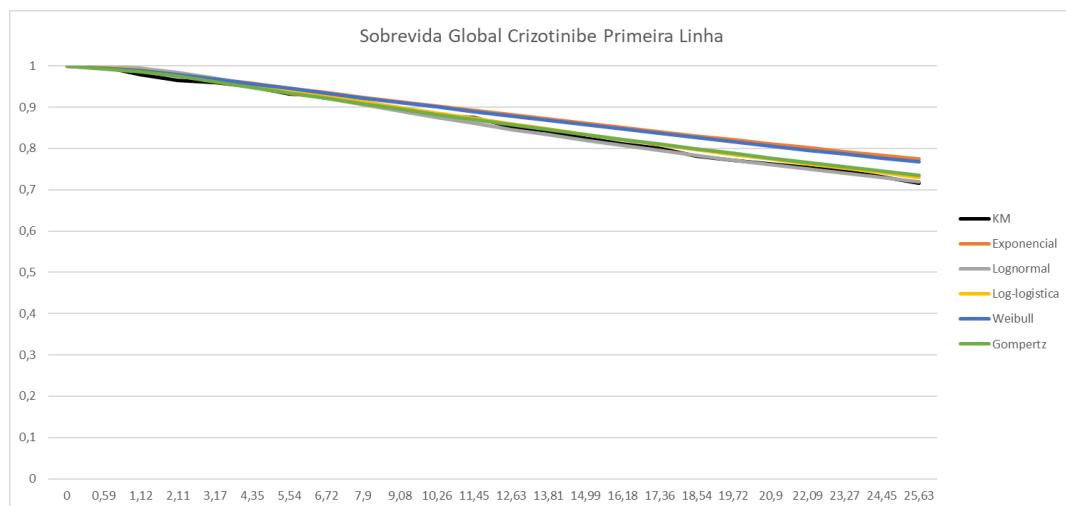


Figura 2. Gráfico de sobrevida global do Crizotinibe em primeira linha de tratamento.

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

	Exponencial	Weibull	Logística	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*

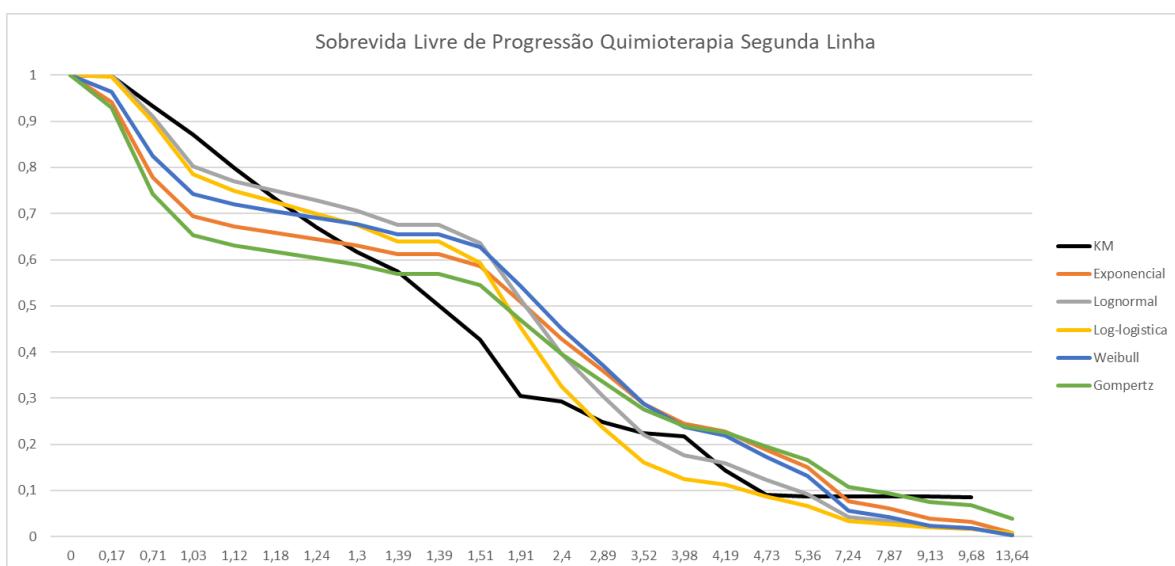


Figura 3. Gráfico de sobrevida livre de progressão do Quimioterapia em segunda linha de tratamento.

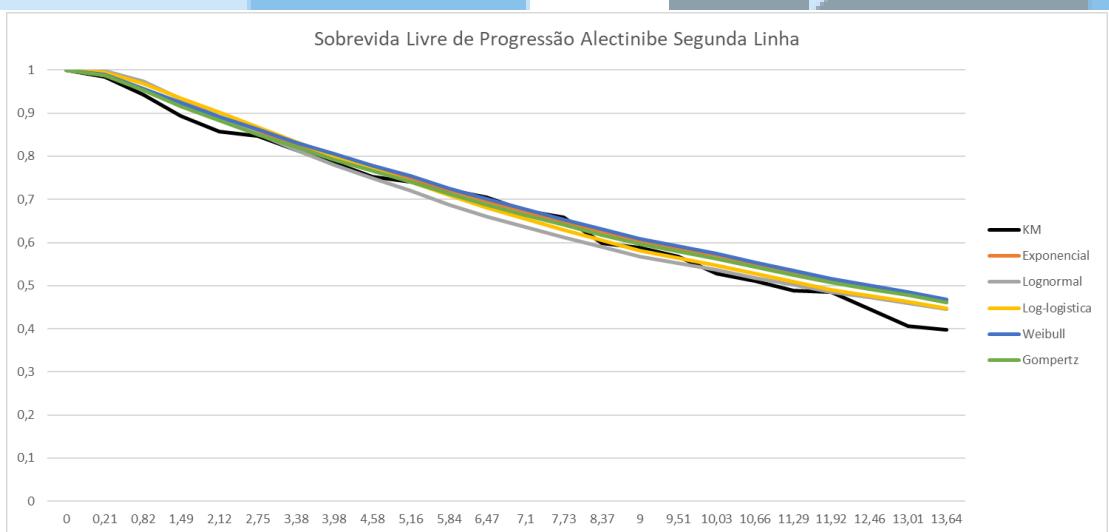


Figura 4. Gráfico de sobrevida livre de progressão do Alectinibe em segunda linha de tratamento.

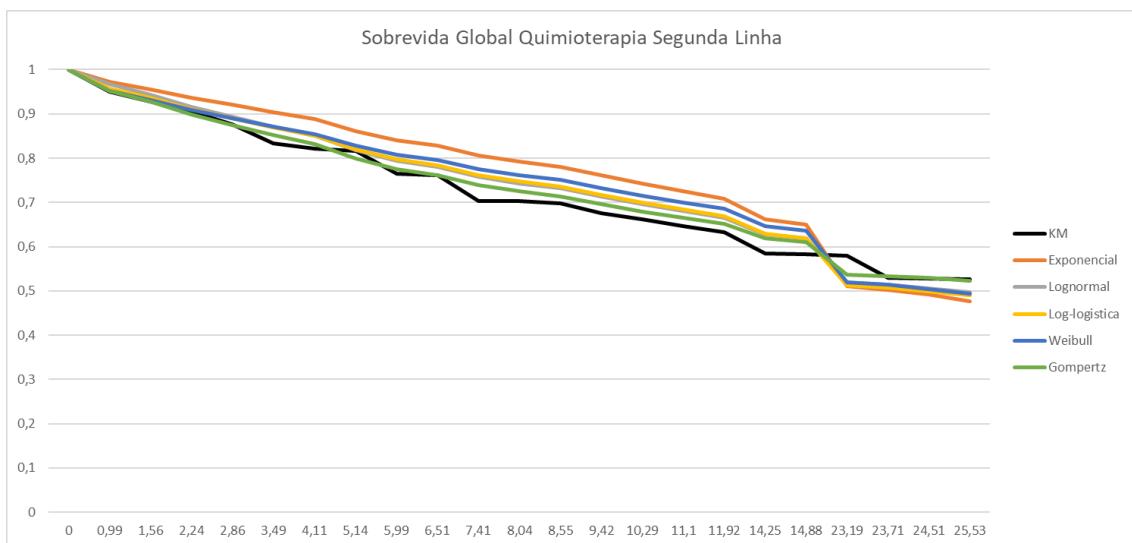


Figura 5. Gráfico de sobrevida global da Quimioterapia em segunda linha de tratamento.

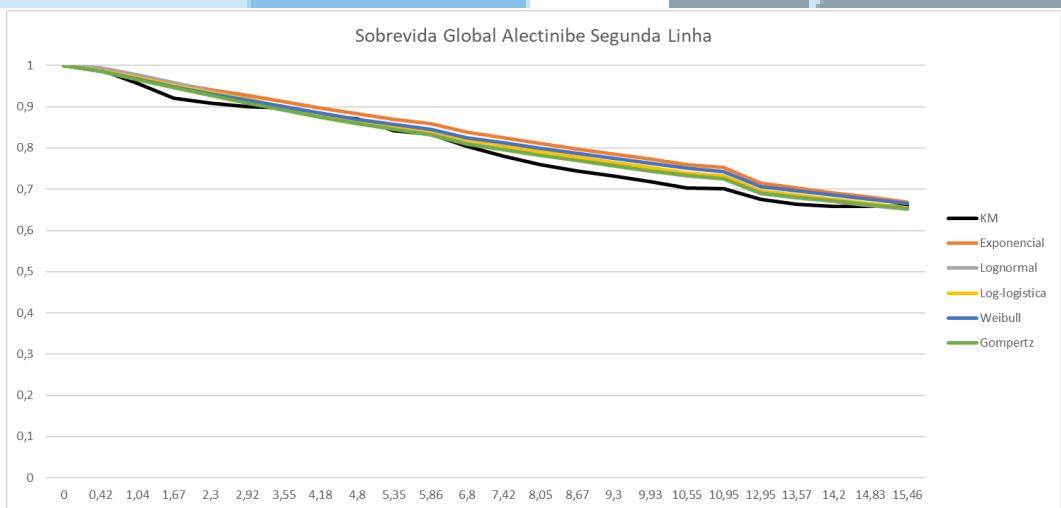


Figura 6. Gráfico de sobrevida global do Alectinibe em segunda linha de tratamento.

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 1^a e 2^a 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 - 1^a Linha de tratamento vs. Crizotinibe			
Alectinibe	0,62	(0,45 – 0,85)	Cameron, 2022
Sobrevida Livre de Progressão - 1^a 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.

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 (33) 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 (41) 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 1^a linha	R\$3.391,65	SIGTAP/DATASUS(17); Relatório 856 CONITEC(5)
Custo da Progressão na 2^a linha	R\$5.160,7	SIGTAP/DATASUS(17); Relatório 856 CONITEC(5)
Custo da Quimioterapia (2^a 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 (2^a 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.

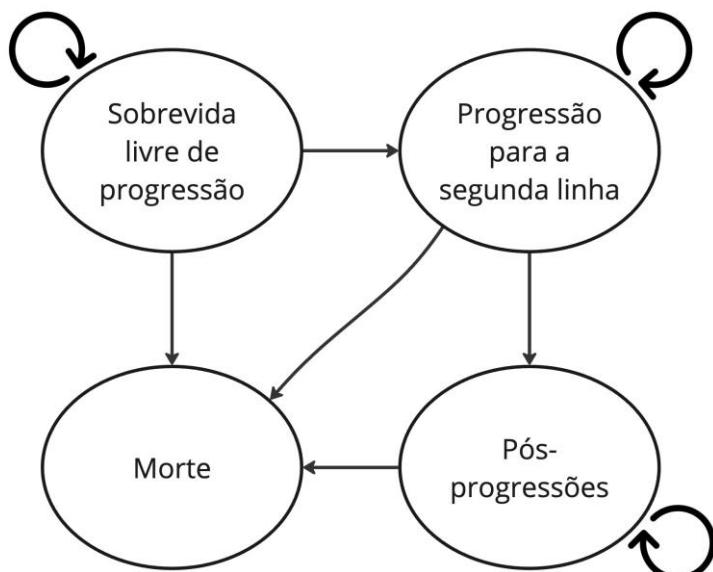


Figura 7. Estados de transição do modelo econômico.

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	1 ^a Geração
Brigatinibe	2 ^a 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 (33) 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 5 mostra esses resultados.

Tabela 6. 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 6 mostra esses resultados. A tabela 7 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 7. 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 8. 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 (33) 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 8 mostra esse resultado.

Tabela 9. 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 (32) e manteve o custo mensal do caso base do Crizotinibe (R\$6.492).

Tabela 10. 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.

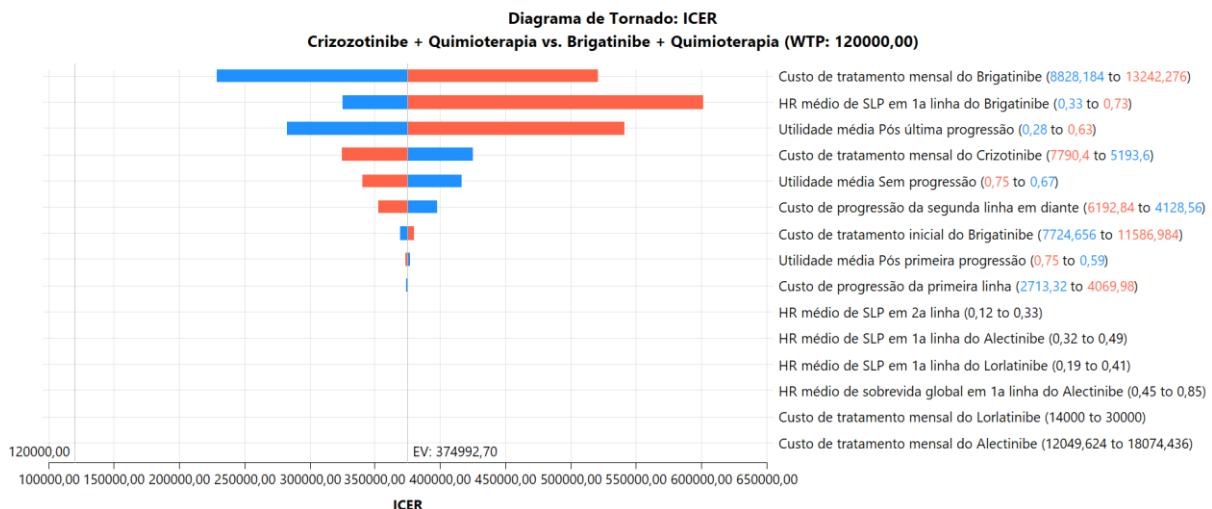


Figura 8. Diagrama de Tornado do ICER entre Crizotinibe + Quimioterapia vs. Brigatinibe + Quimioterapia.

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.

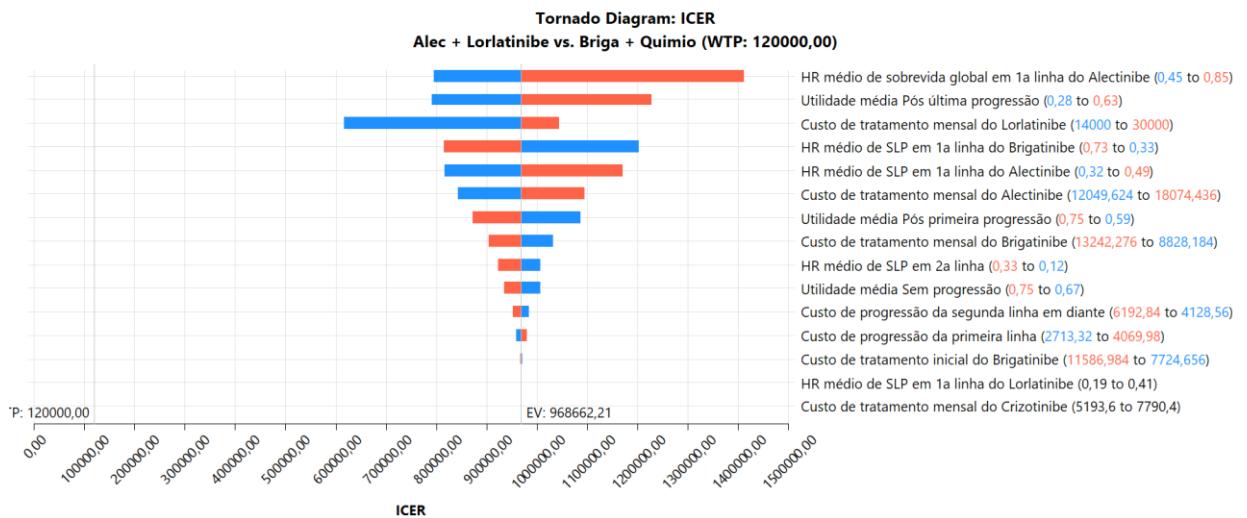


Figura 9. Diagrama de Tornado do ICER entre Alectinibe + Quimioterapia vs. Alectinibe + Lorlatinibe.

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.

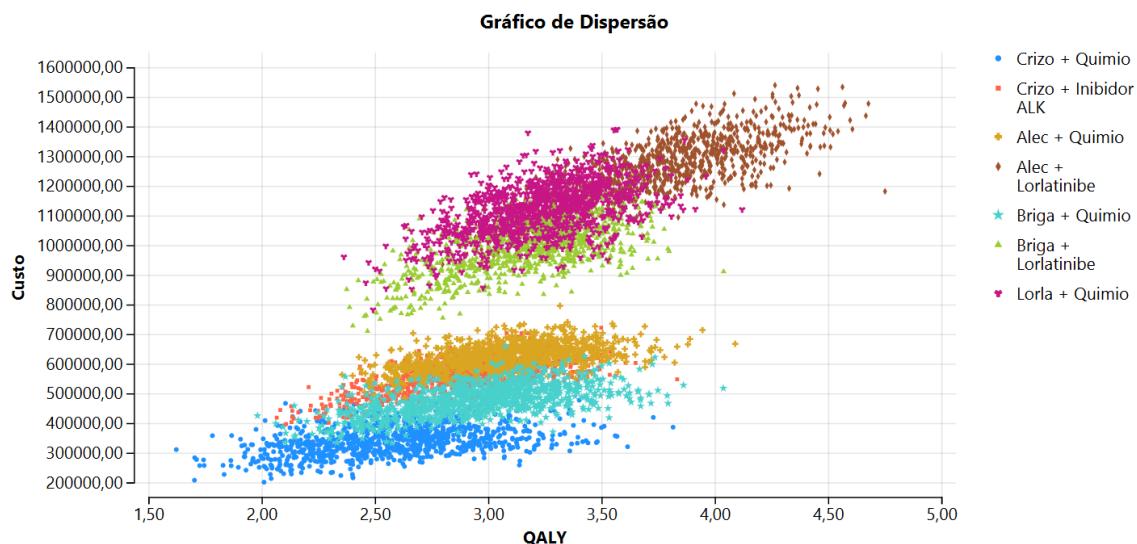


Figura 10. Gráfico de dispersão entre todas as alternativas terapêuticas.

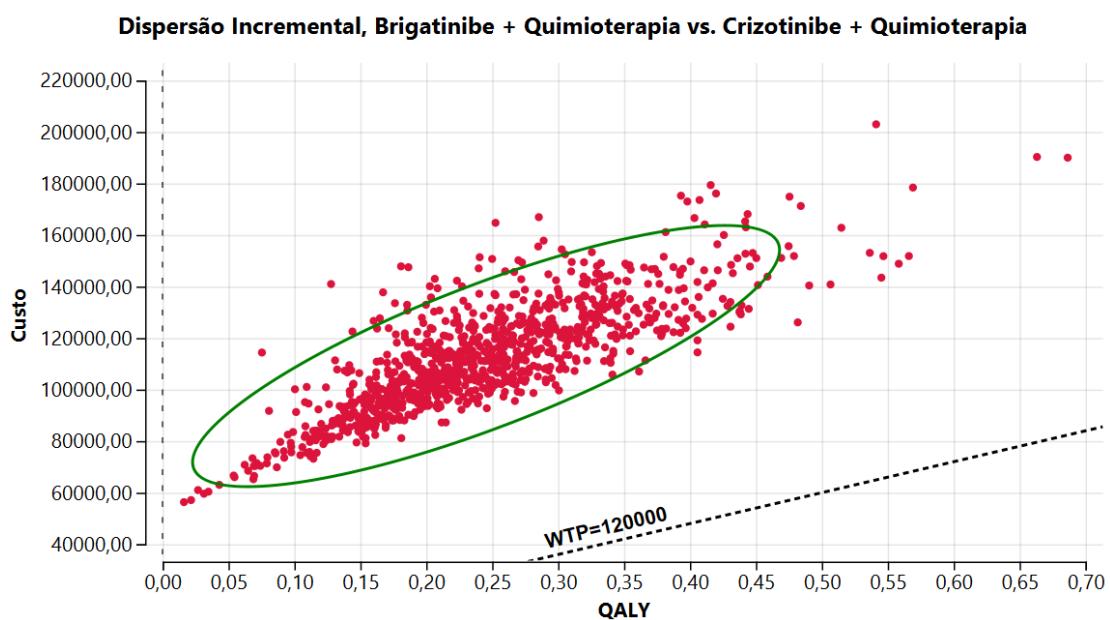


Figura 11. Gráfico de dispersão incremental entre Crizotinibe + Quimioterapia vs Brigatinibe + Quimioterapia.

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 (33) com relação a pacientes com CPCNP ALK positivo. A tabela a seguir foi extraída do documento e mostra as estimativas utilizadas nesse estudo.

Quadro 188. 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	Demandadaferida
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 extração linear proposta no relatório o resultado da estimativa fica igual ao quadro 18.

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

Estimativa Populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	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 211. *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 222. *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 277. 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 288. 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 2^a e 3^a 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 2^a e 3^a gerações que não estejam contempladas nos procedimentos do SUS, considerando que o crizotinibe (inibidor de ALK de 1^a geração) já teve sua incorporação aprovada previamente.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

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

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

Após dois anos utilizando o crizotinibe, a atividade da doença retornou. Desse modo, substituiu o medicamento pelo lorlatinibe, que utiliza há um ano e meio, sem

sinais de progressão da doença. Considera que leva uma vida normal, trabalhando e realizando atividades físicas.

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 após falha com crizotinibe. 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 cinco tecnologias para compor o esquema terapêutico da 2ª linha (Quadro 31).

Quadro 311. Medicamentos potenciais para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático ALK positivo após falha com crizotinibe.

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 e 4 ^{b,c} (7, 8, 9, 10)	Anvisa: 2020 EMA: 2019 FDA: 2018
Brigatinibe (Evobrig®)	inibidor de EGFR; inibidor do gene ROS1; inibidor da tirosina quinase Ros1 e ALK	oral	Fase 2 ^{a,c} e 3 ^a (11, 12, 13, 14)	Anvisa: 2020 EMA: 2018 FDA: 2017
Ceritinibe (Zykadia®)	inibidor do receptor da tirosina quinase Ros1 e ALK	oral	Fase 2 ^c e 3 ^c (15, 16) Com centro de pesquisa no Brasil	Anvisa: sem registro EMA: 2015 FDA: 2014
Ensartinib	inibidor da tirosina quinase Ros1 e ALK	oral	Fase 2 ^{a,d} (17, 18)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Ficonalkib (SY-3505)	inibidor da tirosina quinase Ros1 e LTK	oral	Fase 3 ^d (19)	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 Ativo, não recrutando

^b não recrutando ainda

^c Completo

^d Recrutando

Lorlatinibe é um inibidor de tirosina quinase ALK e Ros1 com ensaio clínico em fases 2 e 4 em andamento com finalização a partir de 2024 e finalizado desde 2022, para o tratamento de pacientes com CPCNP ALK positivo após falha com crizotinibe. O medicamento tem registro na Anvisa, EMA e FDA para tratamento após falha de um ou mais inibidores de tirosina quinase incluindo o crizotinibe. As agências de ATS Nice e

Canada's Drug Agency recomendaram, em 2020, o uso de lorlatinibe para tratamento após falha de um inibidor de tirosina quinase, incluindo o crizotinibe (20,21).

Brigatinibe é um inibidor de tirosina quinase com um ensaio clínico completo em 2021 e três em andamento com previsão de finalização a partir de 2024, para o tratamento de pacientes com CPCNP ALK positivo após falha com inibidores de tirosina quinase incluindo o crizotinibe. Tem registro nas três agências sanitárias pesquisadas Anvisa, FDA e EMA. As agências de ATS Nice e *Canada's Drug Agency* recomendaram, em 2019, o uso de brigatinibe para tratamento após falha de crizotinibe (20,21).

Ceritinibe é um inibidor do receptor da tirosina quinase Ros1 e ALK, com ensaios clínicos de fase 2 e 3 completos e com registro sanitário na EMA e FDA desde 2014 e 2015, respectivamente. Na Anvisa ainda não tem registro aprovado para nenhuma indicação. Ceritinibe foi recomendado no Nice em 2016 e na *Canada's Drug Agency* em 2015 para tratamento após falha de crizotinibe (20,21).

O ensartinibe e ficonalkib são tecnologias ainda em desenvolvimento para o tratamento de pacientes com CPCNP ALK positivo após falha com crizotinibe 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/NCT04127110>.

8. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03909971>.
9. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04541706>.
10. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06282874>.
11. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03535740>.
12. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03410108>.
13. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04074993>.
14. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03596866>.
15. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01828112>.
16. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02336451>.
17. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03215693>.
18. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05178511>.
19. Clinicaltrials.gov. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05869162>.
20. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>.
21. 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 32.

Quadro 322. Recomendações de agências internacionais de ATS.

INSTITUIÇÃO/PAÍS	TECNOLOGIAS			
	CRIZOTINIBE	ALECTINIBE	BRIGATINIBE	LORLATINIBE
Therapeutic Goods Administration (TGA)/ Austrália	Recomendado CPNPC ALK+ M/A (42, 43)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A (44)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A previamente tratados com crizotinibe (45)	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 (46)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)/ Reino Unido	Recomendado CPNPC ALK+ M/A (47, 48)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1 ^a linha (49, 50)	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 (51, 52)	Não recomendado CPNPC ALK+ M/A em pacientes não anteriormente tratados com um inibidor de ALK (53) 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 (54)
Canada's Drug Agency (CDA)/ Canadá	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1 ^a linha (55)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1 ^a linha se relação custo-efetividade for melhorada para um nível aceitável (56, 57)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1 ^a linha se o custo-efetividade for melhorado para um nível aceitável; os custos não excederem o valor do alectinibe (58)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1 ^a linha em monoterapia (59)

Haute Autorité de Santé (HAS)/ França	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1 ^a linha (60)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1 ^a linha (61)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1 ^a linha em monoterapia (62)	Recomendado CPNPC ALK+ M/A tratamento 1 ^a linha em monoterapia (63)
--	--	---	--	--

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 segunda linha de tratamento paliativo.

Para a 2^a linha de tratamento foram incluídos para a análise duas RS (Luo et al, 2023; Zhao et al, 2024) e três ECR de fase III (ALUR, PROFILE 1007 e ALTA-3) com aproximadamente 1.017 participantes que avaliaram a eficácia e segurança dos ITQ de ALK de 1^a/2^a/3^a geração comparados com quimioterapia ou entre si. As revisões foram avaliadas com baixo potencial de risco de viés (Zhao et al, 2024) ou risco incerto (Luo et al, 2023). Os três ensaios clínicos incluídos (ALUR, PROFILE 1007 e ALTA-3) apresentaram algumas preocupações no risco de viés, principalmente devido ao processo de randomização. Existe um grau de confiança na evidência baixa ou muito baixa para os desfechos de SG e EA moderados, alta para a SLP na maioria das comparações e alta ou moderada para TRG, quando avaliada pelo GRADE. Os resultados do desfecho SG apontaram uma resposta favorável dos inibidores de ALK 1^a e 2^a gerações comparados com a quimioterapia, entretanto, sem significância estatística e com dados considerados imaturos no momento da publicação, sendo que para um dos estudos não houve resultados comparativos, apenas a incidência por tecnologia. Para o desfecho de SLP os inibidores de ALK 2^a e 3^a gerações avaliados para o tratamento de 2^a linha foram significativamente melhores quando comparados à quimioterapia, brigatinibe e alectinibe proporcionaram aumento acentuado (81% e 80% respectivamente) na SLP em pacientes previamente tratados com crizotinibe. Quanto à TRG, de modo geral, verificou-se benefício estatisticamente significativo do crizotinibe quando comparado à quimioterapia, e o alectinibe apresentou maior taxa de resposta global quando comparado ao brigatinibe. Para a qualidade de vida avaliada por dois estudos, foi pontuada melhoria no estado de saúde global em relação à linha de base de forma individual, somente um deles com resultados estatisticamente significativos quando comparado o crizotinibe em relação à quimioterapia padrão. Com relação aos EA moderados (graus ≥ 3), na revisão sistemática que realizou metanálises em rede, o alectinibe foi classificado como a opção mais segura para EAs de grau 3-4, seguido por crizotinibe, brigatinibe, ensartinibe e lorlatinibe. Na comparação direta com o crizotinibe, o alectinibe reafirmou um melhor desempenho demonstrando uma redução de 36% em EA moderados. Os ECR que avaliaram o desfecho EA graves, descreveram que as

incidências de EAs graves e de todos os graus foram semelhantes entre os braços do estudo. Tiveram um tempo de acompanhamento curto e apresentaram redução de doses prevista no protocolo e/ou descontinuação do tratamento devido à ocorrência de EA.

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 1^a linha de tratamento, foram realizados exclusivamente em população de etnia asiática o que desperta incertezas com relação à validade externa e extração 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 Consulta Pública nº 78/2024 foi realizada no período de 21/11/2024 a 11/12/2024 e foram recebidas 35 contribuições. As contribuições foram analisadas qualitativamente por meio da avaliação temática do conteúdo. Na primeira fase da análise, realizou-se a leitura dos dados. Posteriormente, na segunda etapa, os núcleos temáticos foram identificados e codificados em uma planilha do Excel. Por fim, na terceira fase, realizou-se a análise geral e a interpretação dos dados, comparando os resultados dos diversos segmentos participantes da pesquisa.

A maioria das contribuições nesta consulta pública foi proveniente de mulheres cisgênero (69%, n= 24), pessoas autodeclaradas como brancas (60%, n=21) e da região Sudeste (54%, n=19). Com relação aos segmentos participantes, os profissionais de saúde constituíram maioria (43%, n=15), seguidos por familiares, amigos ou cuidadores de paciente (17%, n=6) e indivíduos interessados no tema (14%, n=5).

Quanto à experiência com inibidores da tirosina quinase (ITQ) para CPNPC com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 2ª linha de tratamento, 16 participantes (45,7%) responderam terem tido experiência com essa linha de medicamentos e 17 respondentes alegaram possuir experiência com outras tecnologias (48,5%). Todas as 35 contribuições foram favoráveis à incorporação das tecnologias no SUS.

Tabela 11. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 78/2024. Inibidores da tirosina quinase para CPNPC com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 2ª linha de tratamento.

Variáveis	N	%
Sexo (n= 35)		
Homem Cisgênero	11	31
Mulher Cisgênero	24	69
Cor ou Etnia		
Amarelo	2	6
Branco	21	60
Pardo	9	26
Preto	3	9
Faixa etária		
18 a 24	1	3
25 a 39	20	57
40 a 59	11	31
60 ou mais	3	9
Região		
Norte	0	0
Nordeste	12	34
Sul	3	9
Sudeste	19	54
Centro-oeste	1	3
Contribuição por segmento		
Paciente	3	9
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	6	17
Profissional de saúde	15	43
Interessado no tema	5	14
Empresa	1	3
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	3	9

Variáveis	N	%
Organização da Sociedade Civil	2	6
Como ficou sabendo?		
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	13	37
Associação/entidade de classe	3	9
Diário Oficial da União	3	9
E-mail	3	9
Site da CONITEC	5	14
Redes sociais	7	20
Outro meio	1	3
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	35	100
Não acho que deve ser incorporado no SUS	0	0
Não tenho opinião formada	0	0

Fonte: Consulta Pública nº 78/2024, Conitec.

Contribuições sobre experiência ou opinião

Os participantes da consulta pública ressaltaram a necessidade de incorporação dessa linha de tratamento no SUS, por se tratar de medicamentos capazes de modificar o curso biológico da doença, o que garantiria o direito à saúde dos cidadãos envolvidos.

“Todos os pacientes com câncer de pulmão mutação ALK devem ter a chance (chance) de ter uma vida digna com um bom tratamento de saúde” (Paciente)

“A população precisa ter acesso a esse tratamento pela sua eficácia e resultados positivos, diminuição dos efeitos colaterais de outro tratamento.” (Interessado no tema)

“Acho que deve ser dispensados pelo SUS urgentemente, pois é um direito de todo cidadão ter acesso à saúde e dignidade humana. Um medicamento me (que) melhora e traz qualidade de vida de forma significativa e segura a todos os que fazem uso, digo isso por acompanhar de perto pacientes que os usam.” (Profissional de Saúde)



Uma contribuição trouxe a perspectiva de incorporação da segunda linha de tratamento para o CPNPC ALK+ como maneira de reduzir a diferença entre recursos oferecidos na saúde pública e na privada.

“É inegável benefício clínico. No sus não há nenhuma opção de terapia neste cenário. Um verdadeiro abismo com a saúde suplementar”
(Profissional de saúde)

A efetividade dos medicamentos de segunda linha de tratamento foi apontada como um aspecto determinante para a incorporação no SUS. Além disso, foi ressaltada a melhora na qualidade de vida, aumento da sobrevida e redução do impacto socioeconômico causado pela neoplasia.

“A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia reforça seu apoio à incorporação de alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe no SUS como tratamentos de primeira linha para pacientes com CPNPC ALK-positivo em estágio avançado. Esses medicamentos representam uma inovação terapêutica que não apenas aumenta a sobrevida dos pacientes, mas também melhora sua qualidade de vida e reduz o impacto socioeconômico da doença(...).” (Profissional de Saúde)

“O câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com fusão ALK representa um subtipo molecular raro, mas clinicamente significativo, caracterizado por uma alta sensibilidade aos inibidores de ALK (ALKi). Embora o crizotinibe tenha representado um avanço no passado, a evolução para inibidores de segunda e terceira geração como brigatinibe, alectinibe e lorlatinibe demonstrou clara superioridade em eficácia e impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes. Essa mudança terapêutica tem também implicações farmacoeconômicas importantes, favorecendo sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).”
(Profissional de saúde)

“O câncer de pulmão com mutação ALK é um dos poucos tumores que foi descoberto um medicamento que realmente modifica o tempo de vida do paciente de forma tão expressiva em uma quantidade tão expressiva de pacientes, praticamente TODOS que utilizam o medicamento tem resposta por anos, e visto ser um câncer



normalmente em pacientes jovens que nunca fumaram" (Profissional de saúde)

"(...)Na ACU desenvolvida pelo NATS/Fiocruz, o uso do lorlatinibe em primeira linha, seguido da quimioterapia em segunda linha, é a alternativa que mais proporciona ganhos de QALY na comparação com crizotinibe em primeira linha seguido de quimioterapia. (...)" (Empresa fabricante da tecnologia avaliada)

Os relatos dos participantes da consulta pública com experiência nas tecnologias em avaliação apresentam argumentos sobre melhora do quadro do CPNPC ALK+ e aumento na qualidade de vida dos pacientes que os utilizam.

"1) Eficácia Superior: Ensaios clínicos robustos demonstraram que lorlatinibe, alectinibe e brigatinibe aumentam significativamente a sobrevida livre de progressão e global em comparação à quimioterapia e ao crizotinibe., 2) Controle das Metástases no SNC: A capacidade dos TKIs modernos de atravessar a barreira hematoencefálica é crucial para controlar metástases cerebrais, presentes em até 40% dos pacientes com CPNPC ALK-positivo., 3) Melhoria da Qualidade de Vida: A menor incidência de eventos adversos graves, especialmente com alectinibe, reduz o impacto do tratamento no cotidiano dos pacientes, promovendo maior adesão e tolerância ao tratamento., 4) Custo-efetividade: Apesar do custo inicial mais elevado, os TKIs geram economia no longo prazo ao reduzir hospitalizações, tratamentos de suporte e complicações relacionadas às metástases cerebrais(...)" (Profissional da Saúde)

"Inibidores de tirosinina quinase (tirosina quinase) na doença metastática com rearranjo ALK aumentam sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta objetiva e controle ultraeficaz da doença metastática em Sistema Nervoso Central, um sítio comum de disseminação da doença(...)" (Profissional da Saúde)

"Retardamento do avanço da doença e diminuição dos tumores"
(Paciente)

"(...)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. 4) 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 da Saúde)

Também foi mencionada a redução da necessidade de analgésicos durante o tratamento do CPNPC ALK+ com a linha de tratamento avaliada.

“Aumento de sobrevida, de qualidade de vida, melhora dos sintomas, menos medicamentos para dor” (Profissional da Saúde)

A comodidade na administração dos medicamentos foi mencionada como um fator positivo pela forma de apresentação oral dessa linha de tratamento e por dispensar ou diminuir as idas aos centros de infusão.

“(...)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 da Saúde)

“(...) O uso via oral é um facilitador para o paciente e para o serviço de saúde.” (Profissional da Saúde)

Foi mencionada na consulta pública a possibilidade de oferta das tecnologias para CPNPC ALK+ por se tratar de mutação rara da doença.

“(...)Seria extremamente relevante sua presença em primeira linha ou segunda linha no arsenal terapêutico. E a incidência dessa mutação é 3 a 5% dos cânceres de pulmão. Logo, a demanda dos fármacos não seria tão elevada.” (Profissional da Saúde)



“(...) A partir de um universo de 32.000 casos anuais de câncer de pulmão no Brasil, cerca de 220 pacientes seriam potenciais beneficiários diretos dos TKIs, representando um grupo vulnerável com alto potencial de benefício clínico.” (Profissional da Saúde)

Os relatos de experiências negativas foram relacionados a dificuldade de acesso por serem tecnologias não incorporados ao SUS e ao alto custo do tratamento.

“Não houve resultado negativo. A dificuldade é justamente conseguir acesso a estes inibidores para os pacientes do Sistema Único de Saúde.” (Profissional da Saúde)

“1) Acesso: Devido às questões de custo é difícil oferecer tal medicamento a todos os pacientes, especialmente ao público que se utiliza do SUS.” (Profissional da Saúde)

“(...) em relação ao acesso à medicação, o mesmo é muito caro.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Com relação às experiências com outras tecnologias, as contribuições foram referidas ao tratamento convencional com quimioterapia.

“Melhora da qualidade de vida, da sobrevida, aumento do tempo de vida.” (Profissional da Saúde)

“Retardamento do avanço da doença e diminuição de tumores” (Paciente)

“A quimioterapia agrega melhora rápida dos sintomas embora não sustentada” (Profissional da Saúde)

“Controle de doença, mas somente no curto prazo.” (Profissional da Saúde)

“Retardamento do avanço da doença e diminuição de tumores” (Paciente)



“A quimioterapia agrega melhora rápida dos sintomas embora não sustentada” (Profissional da Saúde)

Em relação aos aspectos negativos vinculados a outras tecnologias, as contribuições ressaltaram os efeitos adversos da quimioterapia, pouca eficácia do tratamento convencional no controle da doença e baixo impacto na sobrevida após tratamento.

“Os pacientes tratados exclusivamente com quimioterapia à base de platina, que proporcionava taxas de resposta de cerca de 35% e uma sobrevida mediana de apenas 9 meses.” (Profissional da Saúde)

“Paciente apresenta toxicidade relacionada a quimioterapia infusional convencional, com necessidade de consultas e reavaliações constantes, assim como internamento. Baixa taxa de resposta, com progressão rápida da doença e evolução para desfecho desfavorável.” (Profissional da Saúde)

“Diarreia, dores por todo o corpo, vômitos, imunidade baixa, abalo psicológico e emocional, queda de cabelo, etc.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“Resultados mais pobres e de curta duração” (Profissional da Saúde)

“Menor taxa de resposta, endovenoso, menor controle de doença em sistema nervoso central” (Profissional da Saúde)

Contribuições técnico-científicas

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, evidências já incluídas no relatório;

- Indicação de recomendação internacional e outras evidências que recomendam/apontam benefícios do tratamento com as tecnologias 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-78 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 SA
- 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 segunda linha, após falha ao crizotinibe, caso ele seja única opção de primeira linha disponível. 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.” Adicionalmente, enfatiza o aparecimento de resistência ao crizotinibe apresentando mutações no domínio ALK, como G1202R, os quais são sensíveis a inibidores de 2^a e 3^a geração.

A Oncoguia também se manifestou favorável à incorporação, sustentando sua posição nas mesmas reivindicações da SBOC quanto à eficácia significativa demonstrada pelos ITQs em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. 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.” Finalmente, fez a mesma recomendação da SBOC.

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; destacando o controle de metástases no SNC devido à capacidade superior das novas gerações de ITQs para atravessar a barreira hematoencefálica. Também coincide com os desfechos primários analisados, principalmente a sobrevida livre de progressão (SLP). Além disso, manifestou que sociedades internacionais e nacionais de oncologia recomendam ITQs como tratamento padrão em primeira e segunda linha para pacientes com 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. 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 levaram à aprovação regulatória do medicamento no Brasil, coincidentes com os estudos apresentados neste relatório. Destacou a eficácia e segurança do alectinibe classificado como a opção mais segura para EA de grau 3-4, com benefício na SLP em pacientes tratados (redução de 80% do risco de progressão de doença ou morte em relação à quimioterapia). 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, fabricante do medicamento lorlatinibe se manifestou favorável à sua incorporação como segunda linha de tratamento para os pacientes com CPNPC com translocação ALK. Destacou a síntese de evidências apresentada neste relatório, comentando que foram incluídos os estudos mais atualizados dos medicamentos em análise, eles responderam à pergunta de pesquisa e aos critérios estabelecidos, concordando com os resultados desta avaliação.

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 12 - 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 13 - 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 14 - 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 15 - 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 16 - 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 17 - 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 18**).

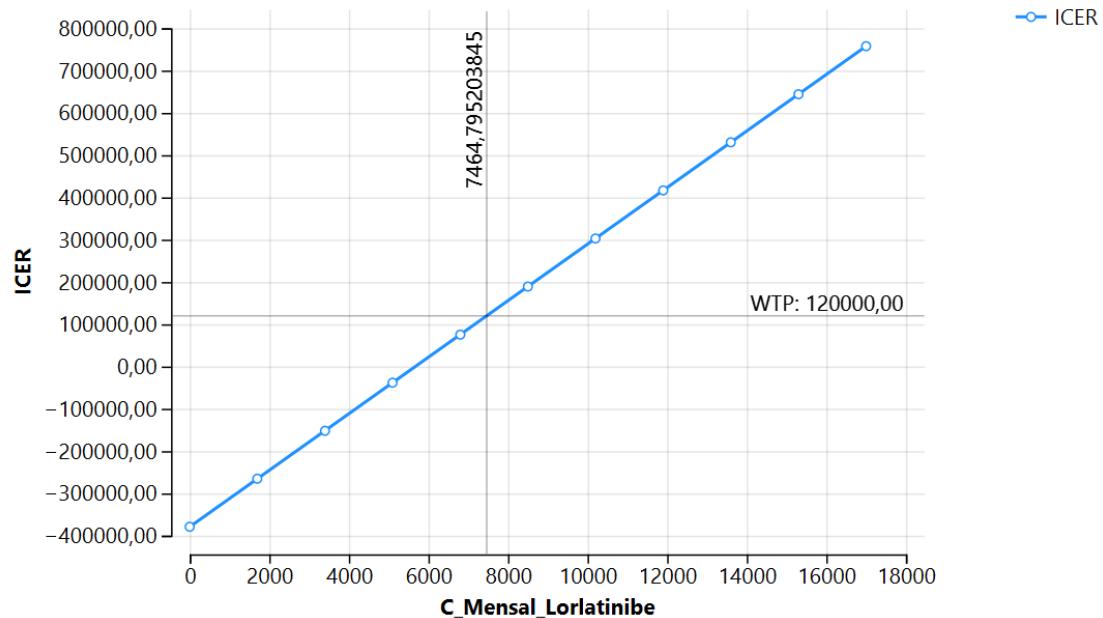
Após a inserção dos novos valores de efetividade e custo mensal das tecnologias, as alternativas não dominadas foram o Brigatinibe e o Alectinibe em primeira linha e o Alectinibe em primeira e o Lorlatinibe em segunda linha.

Tabela 18 - 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.

Análise de Sensibilidade: C_Mensal_Lorlatinibe Brigatinibe + Quimioterapia vs. Lorlatinibe + Quimioterapia

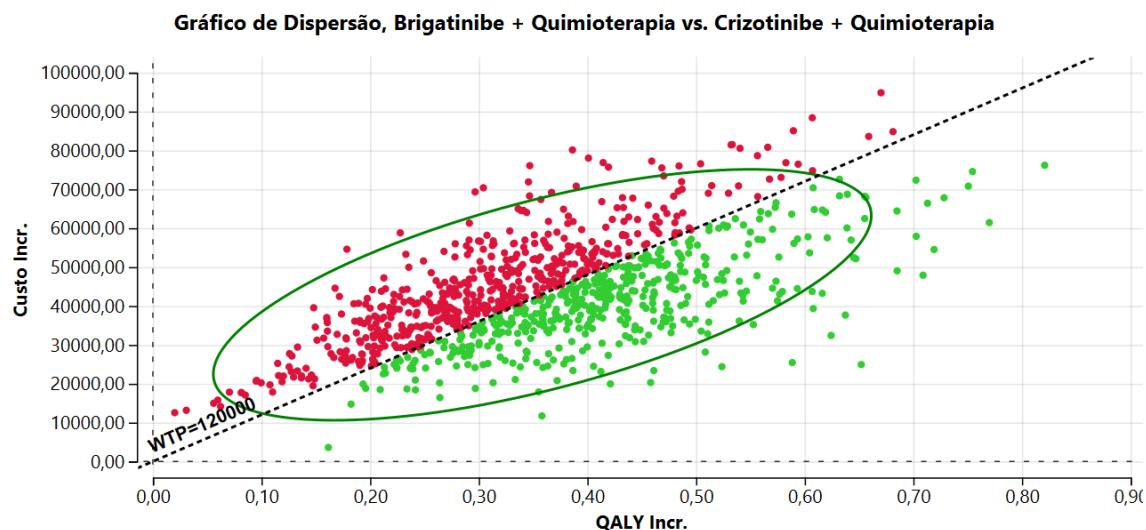


Ao considerar o preço do Lorlatinibe sem imposto, ou seja, um custo mensal de R\$11.233,48, a alternativa Lorlatinibe + Quimioterapia sofre dominância estendida e a alternativa Alectinibe + Lorlatinibe tem seu ICER reduzido para R\$909.005,37/QALY. Valores bem acima dos limiares de custo-efetividade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

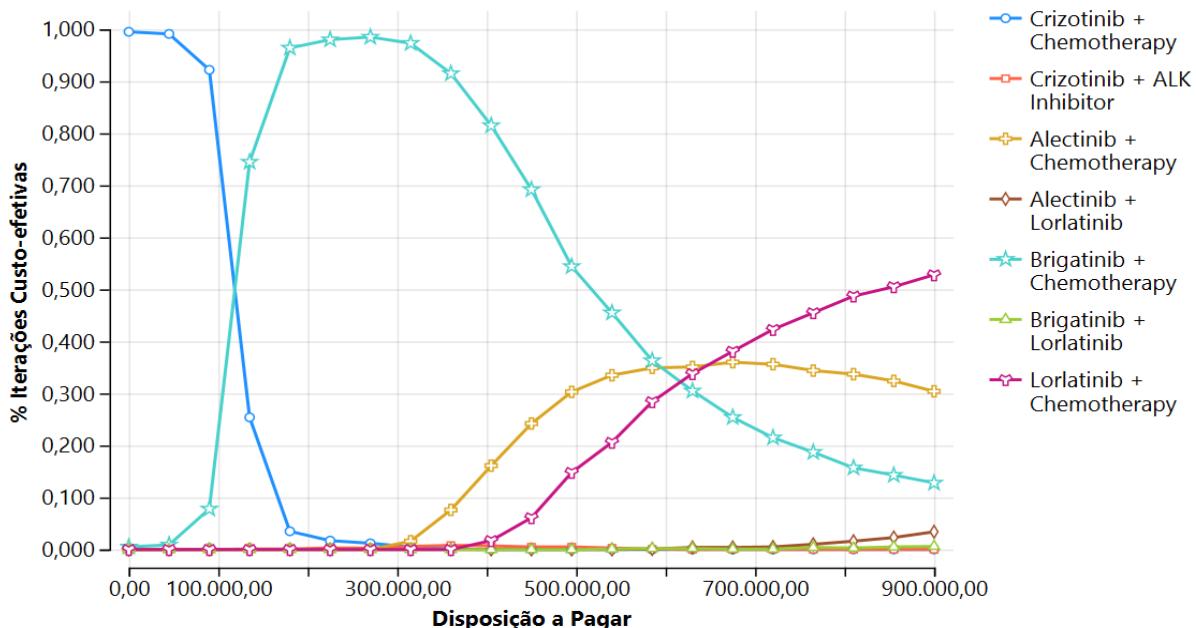
Estratégia	Custo	Custo Incr	Efet	Efet Incr	ICER R\$/QALY
Crizotinibe + Quimioterapia	342.154,01		2,59		
Brigatinibe + Quimioterapia	407.971,11	65.817,10	3,13	0,55	120.639,88
Alectinibe + Quimioterapia	633.666,72	225.695,61	3,52	0,39	582.529,71
Lorlatinibe + Quimioterapia	929.475,69	295.808,98	3,92	0,40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

Curva de Aceitabilidade



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 19 - 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 20 - 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 21 - 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 22 - 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 23 - 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 24 - 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 25 - 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 26 - 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 138^a Reunião Ordinária, realizada no dia 12 de março de 2025, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação dos inibidores de tirosina quinase para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação de ALK, localmente avançado ou metastático, em segunda linha de tratamento. Para essa recomendação, o Comitê considerou que a estratégia de tratamento com brigatinibe em primeira linha e manutenção da quimioterapia em segunda linha, aqui avaliada, se apresentou como a alternativa mais eficiente, mostrando ser custo-efetiva dentro dos valores de referência considerados para doenças graves; à diferença das estratégias com inibidores de tirosina quinase em segunda linha, que, apesar das reduções de preços unitários apresentados pelos respectivos fabricantes, ultrapassaram o limiar recomendado de custo-efetividade ou foram dominadas. Foi assinado o registro de deliberação nº 991.



18. DECISÃO FINAL

PORTRARIA SECTICS/MS Nº 29, DE 1º DE MAIO DE 2025

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

Ref.: 25000.161022/2024-51.

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 Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os inibidores de tirosina quinase para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação de ALK, localmente avançado ou metastático, em segunda linha de tratamento.

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

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

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

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/ispui/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. Luo Y, Zhang Z, Guo X, Tang X, Li S, Gong G, et al. Comparative safety of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors in advanced anaplastic lymphoma kinase-mutated non-small cell lung cancer: Systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer* (Amsterdam, Netherlands) [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Jun 19];184:107319.
25. 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.
26. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2013;368(25):2385–94.
27. Novello S, Mazières J, Oh IJ., de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* [Internet]. 2018 Jun 1;29(6):1409–16.
28. Wolf J, Helland, Oh IJ, Migliorino MR, Dziadziszko 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).
29. James Chih-Hsin Yang, Liu G, Shun Lü, He J, Burotto M, Ahn M, et al. Brigatinib Versus Alectinib in ALK-Positive NSCLC After Disease Progression on Crizotinib: Results of Phase 3 ALTA-3 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023 Dec 1;18(12):1743–55.
30. 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.

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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>
36. Guyot P, Ades A, Ouwens 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.
37. 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.
38. Jackson C. flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. *J Stat Softw*. 2016;70(8).
39. 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>.
40. 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.
41. 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/mídias/relatórios/2022/20221208_relatorio_crizotinibe_cpnpc_786.pdf
42. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Crizotinib. 2014. Available in: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-crizotinib_130620.pdf
43. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Crizotinib. 2018. Available in: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-crizotinib_181018.pdf
44. 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
45. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Brigatinib. 2020. Available in: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-brigatinib_200312.pdf
46. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Lorlatinib. 2020. Available in: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-lorlatinib_200221.pdf

47. 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
48. 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
49. 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
50. 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
51. NICE. National institute for health and Care Excellence. Brigatinib for treating ALK-positive advanced nonsmall-cell lung cancer after crizotinib. 2019. Available in: www.nice.org.uk/guidance/ta571
52. 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
53. 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
54. 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
55. 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_nsclc_fn_rec.pdf
56. 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_nsclc_1stln_fn_rec.pdf
57. 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_nsclc_2ln_fn_rec.pdf
58. 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
59. 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/Reviews2020/10183LorlatinibNSCLC_FnRec_Approved_byChair_Post_30Jan2020_final.pdf
60. HAS. Haute Autorité de Santé. XALKORI. 2023. Available in: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983566/en/xalkori
61. HAS. Haute Autorité de Santé. ALECENSA. 2019. Available in: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983220/en/alecensa
62. HAS. Haute Autorité de Santé. ALUNBRIG. 2020. Available in: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3120813/en/alunbrig
63. 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 segunda linha de tratamento



junho/2024

**Inibidores da tirosina quinase para câncer de pulmão
não pequenas células com translocação em ALK em
estágio localmente avançado ou metastático como 2 ª
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 CDT / Fiocruz

Carmen Phang Romero Casas

Quenia Cristina Dias Morais

Raquel Santos de Souza

Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque

Rodolfo de Almeida Lima Castro

Isabela Diniz Gusmão de Oliveira

Tayná Felicissimo Gomes de Souza Bandeira

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

Revisão

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

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 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 abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem metanálise	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

Monitoramento do Horizonte Tecnológico	<p>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.</p>
--	---

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

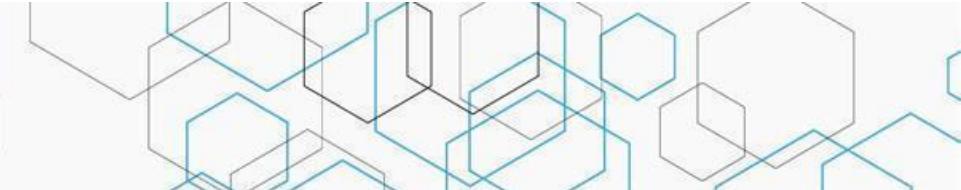
Figura 1. Esquema das combinações intervenção/comparador que foram avaliadas por linha de tratamento.....	17
Figura 2. Fluxograma para revisão sistemática.	19
Figura 3. Fluxograma para ensaios clínicos.....	24
Figura 4. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas utilizando a ferramenta AMSTAR 2.....	31
Figura 5. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas utilizando a ferramenta ROBIS.....	31
Figura 6. Avaliação do risco de viés dos ECR incluídos utilizando a ferramenta ROB-2.....	35
Figura 7. Forest plot da comparação entre inibidores de ITQ e quimioterapia para o desfecho de sobrevida livre de progressão.....	36
Figura 8. Desfecho sobrevida livre de progressão na comparação brigatinibe x alectinibe.....	36
Figura 9. Análise de subgrupos para o desfecho sobrevida livre de progressão na comparação alectinibe x quimioterapia.....	37
Figura 10. Desfecho sobrevida livre de progressão nas comparações com crizotinibe x quimioterapia.....	38
Figura 11. Desfecho taxa de resposta global nas comparações com brigatinibe x alectinibe.....	40
Figura 12. Mudança em relação à linha de base na pontuação GHS do EORTC QLQ-C30.....	41
Figura 13. Forest plot da comparação direta entre alectinibe e crizotinibe para o desfecho de eventos adversos moderados.	43

Quadros

Quadro 1. Pergunta PICOS (acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; C: controle/comparador; O: desfecho/outcome, S: desenhos de estudo/study design)	17
Quadro 2. Inibidores da tirosina quinase (ITQ).....	19
Quadro 3. Taxa de Resposta Objetiva (TRO) no SNC avaliada pelo CRI em pacientes com metástases mensuráveis no SNC no início do estudo.....	44
Quadro 4. Resultados das revisões sistemáticas incluídas no parecer técnico-científico.....	44
Quadro 5. Resultados dos ensaios clínicos incluídos no parecer técnico-científico.....	44
Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.....	45

Tabelas

Tabela 1. Características das revisões sistemáticas (n= 2) incluídas no PTC.....	17
Tabela 2. Características dos ensaios clínicos randomizados (n= 3) incluídos no PTC.....	19



SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO.....	10
2 CONFLITO DE INTERESSE.....	10
3 RESUMO EXECUTIVO.....	11
4 CONTEXTO.....	13
4.1 OBJETIVO DO PARECER.....	13
4.2 MOTIVAÇÃO PARA A ELABORAÇÃO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO.....	13
4.2.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DO CÂNCER DE PULMÃO.....	13
4.2.2 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS.....	13
4.2.3 TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS COM TRANSLOCAÇÃO EM ALK.....	14
4.2.4 INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE COM ALVO EM ALK COMO TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA.....	15
5 PERGUNTA DA PESQUISA.....	17
5.1.1. POPULAÇÃO.....	17
5.1.2. INTERVENÇÃO.....	17
5.1.3. COMPARADOR.....	17
5.1.4. DESFECHOS.....	17
5.1.5. TIPOS DE ESTUDO.....	17
5.2 CRITÉRIOS ADICIONAIS DE DEFINIÇÃO DO ESCOPO.....	17
6 BUSCA POR EVIDÊNCIAS.....	20
6.1 TERMOS DE BUSCA E BASES DE DADOS.....	20
6.2 SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	20
6.3 CARACTERIZAÇÃO E LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	25
7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	30
7.1 ANÁLISE DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	30
7.2. ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS.....	32
8 SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	34
9 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	44
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
11 REFERÊNCIAS.....	55
ANEXOS.....	59

SÍNTSE 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 tratados previamente

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 segunda 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 nos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com translocação em *ALK*, em estágio localmente avançado ou metastático, tratados previamente?

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

Tecnologia: Inibidores da tirosina quinase (ITQ) em segunda 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 eletrônicas The Cochrane Library, MedLine (via PubMed), Embase e Web of Science em 15/12/2023. Estratégias de busca foram elaboradas para revisões sistemáticas (RS) e para ensaios clínicos randomizados (ECR). A busca das evidências disponíveis na literatura resultou em 407 referências de RS, complementada por busca ativa de literatura não indexada que adicionou 1 referência, e 4.398 referências de ECRs. Uma vez excluídas as duplicadas e triadas por meio da leitura de título e resumos, ficaram 98 referências de RS e 24 de ECR que tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Ao final, duas RS com metanálise e três ECR foram selecionados e avaliados 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. Os critérios de inclusão foram revisões sistemáticas (RS) com ou sem metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR) ou estudos primários (ECR) que avaliassem o uso de qualquer ITQ com translocação em *ALK* com 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 duas RS (Luo et al, 2023; Zhao et al, 2024) e três ECR de fase III (ALUR, PROFILE 1007 e ALTA-3) com aproximadamente 1.017 participantes que avaliaram a eficácia e segurança dos ITQ de *ALK* de 1^a/2^a/3^a geração comparados com quimioterapia ou entre si. As revisões foram classificadas com baixo ou criticamente baixo grau de confiança pelo AMSTAR, entretanto, na classificação de risco de viés pelo ROBIS, as revisões foram avaliadas com baixo potencial de risco de viés (Zhao et al, 2024) ou risco incerto (Luo et al, 2023). Os ECR 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 e avaliadores. Os três ensaios clínicos incluídos (ALUR, PROFILE 1007 e ALTA-3) apresentaram algumas preocupações no risco de viés.

Os resultados para o desfecho de SG, apontaram uma resposta favorável dos inibidores de *ALK* 1^a e 2^a gerações comparados com a quimioterapia, entretanto, sem significância estatística e com dados considerados imaturos no momento da publicação, para um dos estudos não houve resultados comparativos, apenas a incidência por tecnologia. Para o desfecho de SLP os inibidores de *ALK* 2^a geração avaliados para o tratamento de 2^a linha foram significativamente melhores comparados à quimioterapia. Brigatinibe e alectinibe proporcionaram aumento acentuado (81% e 80% respectivamente) na SLP em pacientes previamente tratados com crizotinibe. Quanto à TRG, de modo geral, verificou-se benefício estatisticamente significativo do crizotinibe quando comparado à quimioterapia e o alectinibe apresentou maior taxa de resposta global quando comparado ao brigatinibe. Para a qualidade de vida avaliada por dois estudos, foi pontuada melhoria no estado de saúde global em relação à linha



de base de forma individual, somente um deles com resultados estatisticamente significativos quando comparado o crizotinibe em relação à quimioterapia padrão.

Com relação aos EA moderados (graus ≥ 3), na revisão sistemática que realizou metanálises em rede, o alectinibe foi classificado como a opção mais segura para EAs de grau 3-4, seguido por crizotinibe, brigatinibe, ensartinibe e lorlatinibe. Na comparação direta com o crizotinibe, o alectinibe demonstrou uma redução de 36% em EA moderados. Os ECR que avaliaram o desfecho EA graves, descreveram que as incidências de EAs graves e de todos os graus foram semelhantes entre os braços do estudo. Tiveram um tempo de acompanhamento curto e apresentaram redução de doses prevista no protocolo e/ou descontinuação do tratamento devido à ocorrência de EA.

Qualidade da evidência (GRADE): Existe um grau de confiança na evidência baixa ou muito baixa para os desfechos de SG e EA moderados, alta para a SLP na maioria das comparações e alta ou moderada para TRG, quando avaliada pelo GRADE.

Eficácia

SG

Crizotinibe vs Quimioterapia	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Alectinibe vs Quimioterapia	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa

SLP

Crizotinibe vs Quimioterapia	<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Alectinibe vs Quimioterapia	<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Brigatinibe vs Quimioterapia	<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Brigatinibe vs Alectinibe	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa

TRG

Crizotinibe vs Quimioterapia	<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Brigatinibe vs Alectinibe	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa

Segurança

EA moderados

Alectinibe vs Crizotinibe	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Alectinibe vs Brigatinibe	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> 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 translocação em *ALK*, em estágio localmente avançado ou metastático, usados na 2^a linha de tratamento paliativo, 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 agrupa 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 biopsia. 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 segunda 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* (ALK-ITQ) como terapia de segunda linha

Se o câncer progredir após o primeiro tratamento, ou se os efeitos colaterais se tornarem muito graves, podendo levar até levar à morte, o paciente poderá mudar para um tratamento diferente, denominado terapia de segunda linha. A escolha da terapia de 2^a linha ou linhas subsequentes deve levar em consideração o esquema utilizado anteriormente, tipo histológico, estado de desempenho e efeitos colaterais dos medicamentos. Para pacientes que tenham recebido imunoterapia (anti-PD-1 e anti-PD-L1) como 1^a linha, a terapia subsequente não deve incluir esquemas com estes medicamentos (15).

De acordo com as diretrizes da SBOC, os pacientes com translocação em *ALK*, que receberam tratamento paliativo de primeira linha com alectinibe, brigatinibe ou lorlatinibe, teriam como opções para segunda linha: i) *doublet* de platina; ii) carboplatina com paclitaxel com bevacizumabe e com atezolizumabe; iii) lorlatinibe. Porém, se o tratamento paliativo de primeira linha foi feito com crizotinibe, as opções recomendadas seriam: alectinibe, brigatinibe ou lorlatinibe ou (19).

Entre os quimioterápicos recomendados encontram-se a carboplatina e o pemetrexede. A carboplatina é um composto de platina, cisdiamina platina, com efeito antineoplásico, medicamento de uso restrito a hospitais ou ambulatórios especializados, na maioria das vezes, utilizado em combinação com fármacos antineoplásicos que possuem efeitos citotóxicos similares como toxicidade auditiva (20). O pemetrexede é um agente antineoplásico que exerce sua ação através do rompimento de processos metabólicos folato dependentes, essenciais para a replicação da célula. Antes de cada dose, deve-se avaliar se existe alteração do número das células do sangue, devido a possibilidade de o tratamento causar a diminuição destas células. Em pacientes com alteração grave da função do fígado e dos rins, o uso deve ser feito com cautela (20).

Os anticorpos monoclonais bevacizumabe e atexolizumabe compõem as opções de tratamento. O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal anti-VEGF humanizado. Deve ser administrado na forma suspensa, permanentemente, em pacientes que desenvolverem perfuração gastrintestinal, com fístula gastrintestinal, que apresentarem sangramento graus 3 ou 4 durante o tratamento. Já o atezolizumabe é um anticorpo monoclonal anti PD-L1 presente na superfície de muitas células cancerosas. Como monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático após quimioterapia prévia (21).

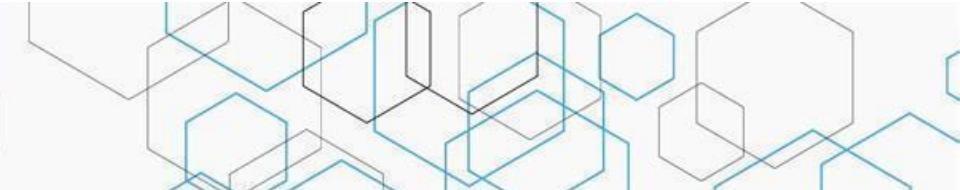
Uma alternativa de desenvolvimento mais recente são os ALK-ITQ de segunda e terceira geração. O alectinibe é um potente inibidor oral ALK-ITQ que demonstrou altos níveis de eficácia em ensaios de fase 3 envolvendo pacientes com CPNPC avançado com translocação em *ALK*. O brigatinibe, também importante inibidor ALK-ITQ de segunda geração, é altamente ativo contra diferentes mutações de resistência à ALK que perpassam processos biológicos de resistência adquirida. recebeu aprovação para o tratamento de pacientes com CPNPC metastático com translocação em *ALK* que progrediram ou são intolerantes ao crizotinibe. 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* (22-24).

5. PERGUNTA DE PESQUISA

Pergunta norteadora: Qual é a eficácia e segurança dos inibidores da tirosina quinase como terapia paliativa de segunda linha para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com translocação em *ALK*, com 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 (não passível de cirurgia) ou metastático com translocação em <i>ALK</i> tratados previamente.
Intervenção	Inibidores da tirosina quinase (ITQ) em segunda 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 metanálise, ensaios clínicos randomizados.



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 com 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 (ITQ) em segunda 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 metanálise de ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos randomizados em Fase III em diante.

5.2 Critérios adicionais de definição do escopo

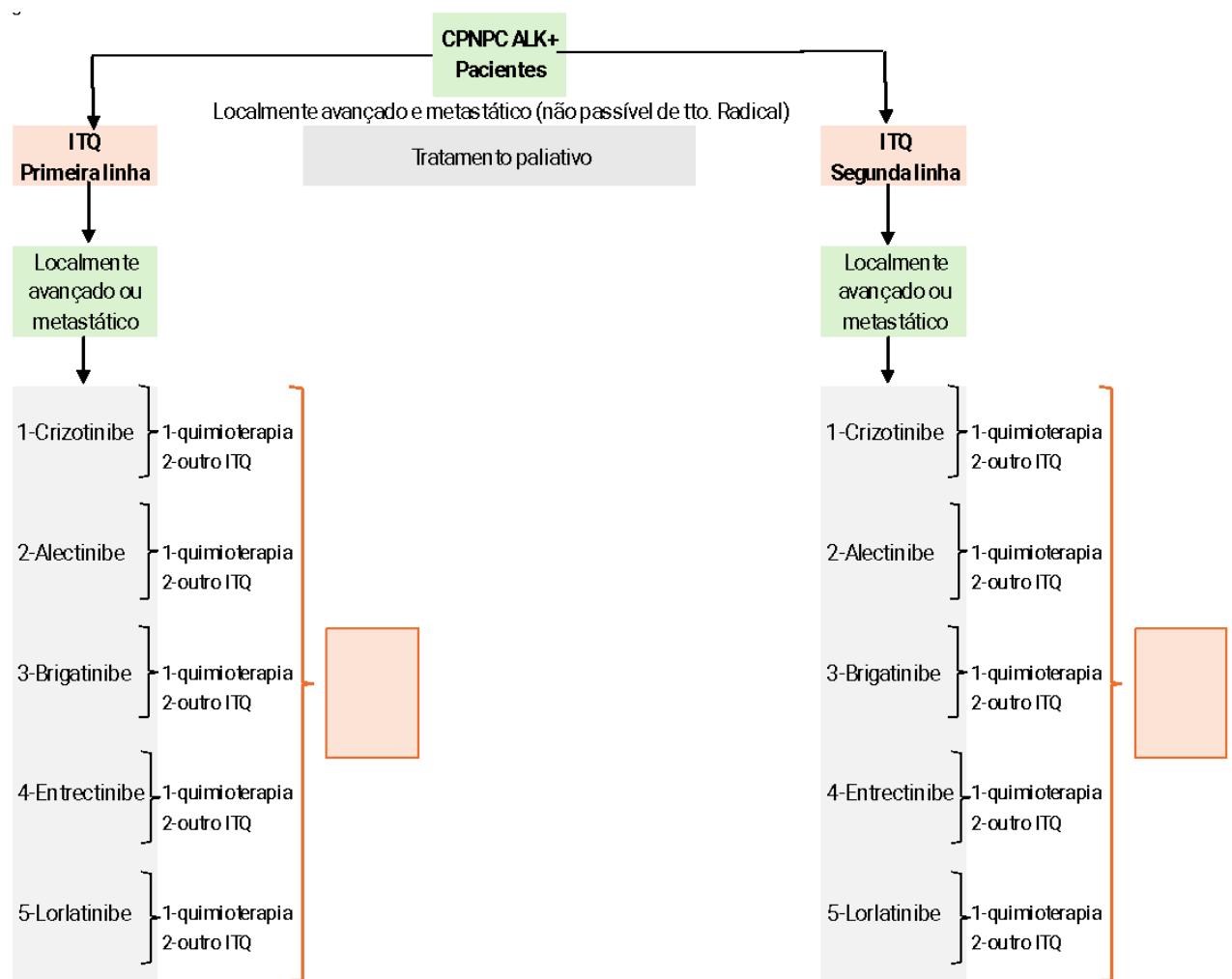
Um dos critérios adotados para a definição da intervenção foi a verificação dos inibidores da tirosina quinase (ITQ) com registro vigente na ANVISA ou em via de análise e indicação de tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK). A informação retirada do sítio web da agência em data 06.02.2024 consta em Apêndice – Quadro 1.

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
	loratínibe	100 mg uma vez ao dia

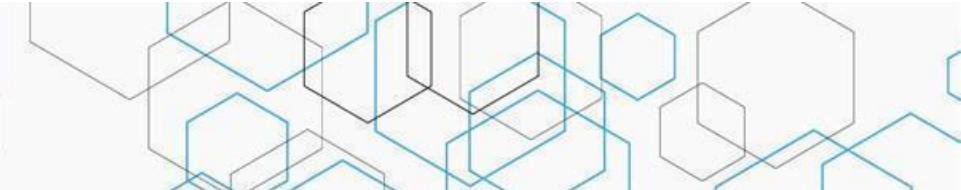
Outro critério adotado a partir de consulta com o especialista clínico, com relação à população de estudo foi a consideração dos estágios da doença de forma conjunta, isto é, pacientes com CPNPC com translocação em ALK localmente avançado ou metastático (não passíveis de tratamento radical). O principal 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 a figura 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.



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 - Quadros 2a e 2b. 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 - Quadros 4a e 4b) para identificar estudos adicionais com resultados publicados que não fossem encontrados nas bases indexadas.

6.2 Seleção de estudos

Os critérios de elegibilidade foram:

Critérios de inclusão: revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados de Fase III que avaliassem 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 com tratamento prévio, em comparação à quimioterapia ou qualquer ITQ.

Critérios de exclusão: estudos que avaliaram os ITQ em comparação com quimioterapia ou outro ITQ de forma agrupada sem apresentar resultados por par comparado, 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.

REVISÕES SISTEMÁTICAS

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois pesquisadores e eventuais discordâncias foram resolvidas em consenso ou por 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 enquadravam 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 2ª 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 20 referências que não atenderam aos critérios de seleção (Apêndice - Quadro 4a). Por fim, dois estudos (Luo et al, 2023 (25) e Zhao et al, 2024 (26)) foram selecionados. O fluxograma da busca de evidências realizada é apresentado na figura 2.

ENSAIOS CLÍNICOS

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois pesquisadores e eventuais discordâncias foram resolvidas em consenso ou por 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 enquadravam 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 4.398 referências, sendo excluídas 2.497 duplicatas. Foram triadas 1.901 referências a partir da leitura de títulos e resumos, das quais foram selecionadas 24 para leitura do texto completo. Na última etapa foram excluídas 22 referências que não atenderam aos critérios de seleção (Apêndice - Quadro 4b). Busca adicional no *Clinical Trials* foi realizada, sendo identificados 4 registros. A busca manual retornou 03 estudos, sendo dois incluídos e um excluído. Foram excluídos 3 estudos, sendo 1 deles já recuperado na busca inicial. Por fim, 4 estudos (Shaw et al, 2013 (27); Novello et al, 2018 (28); Wolf et al, 2022 (39), Yang et al, 2023(29)) foram selecionados. O fluxograma da busca de evidências realizada é apresentado na figura 3.

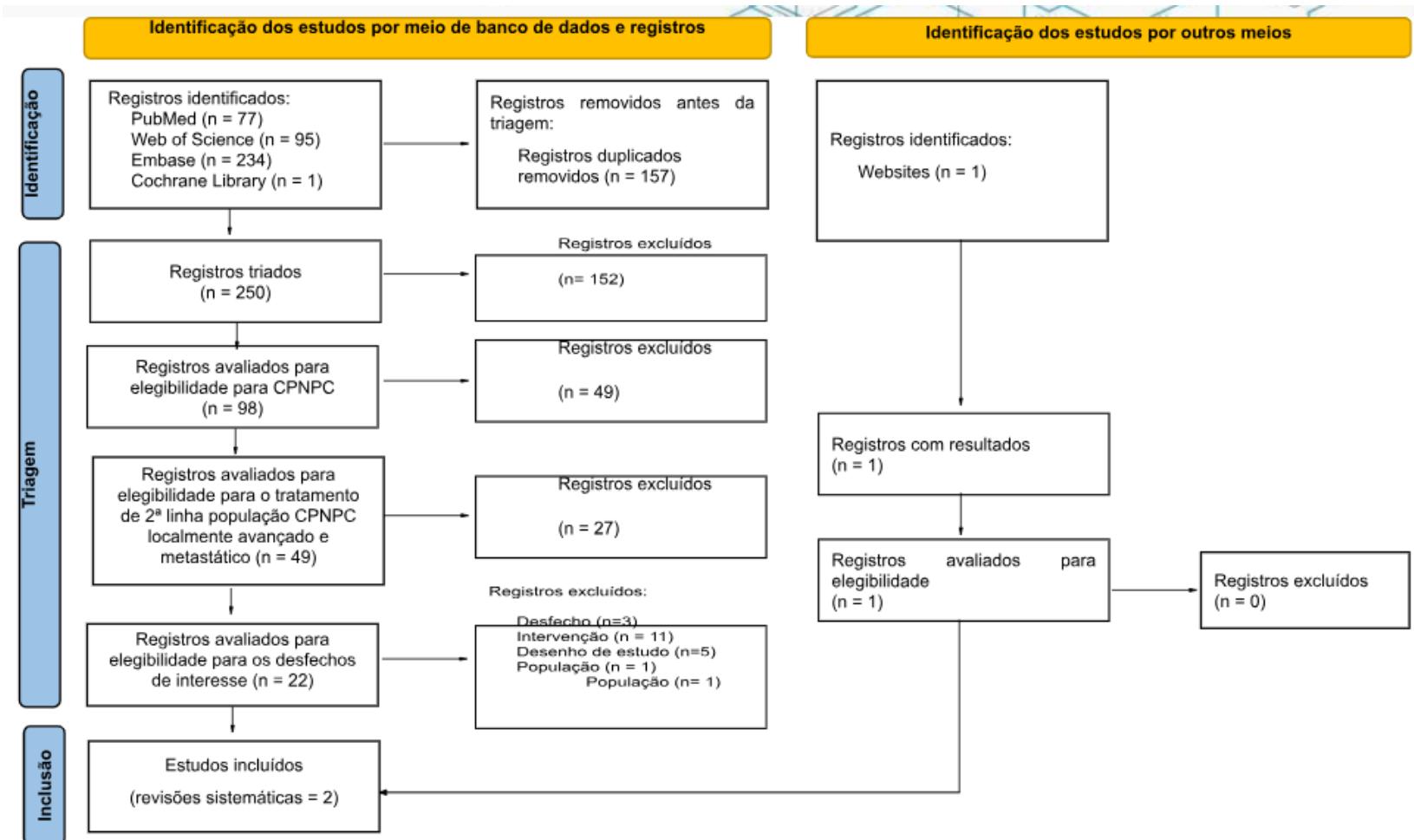


Figura 2. Fluxograma para revisão sistemática. (Adaptado de Page MJ et al., 2021) (30).

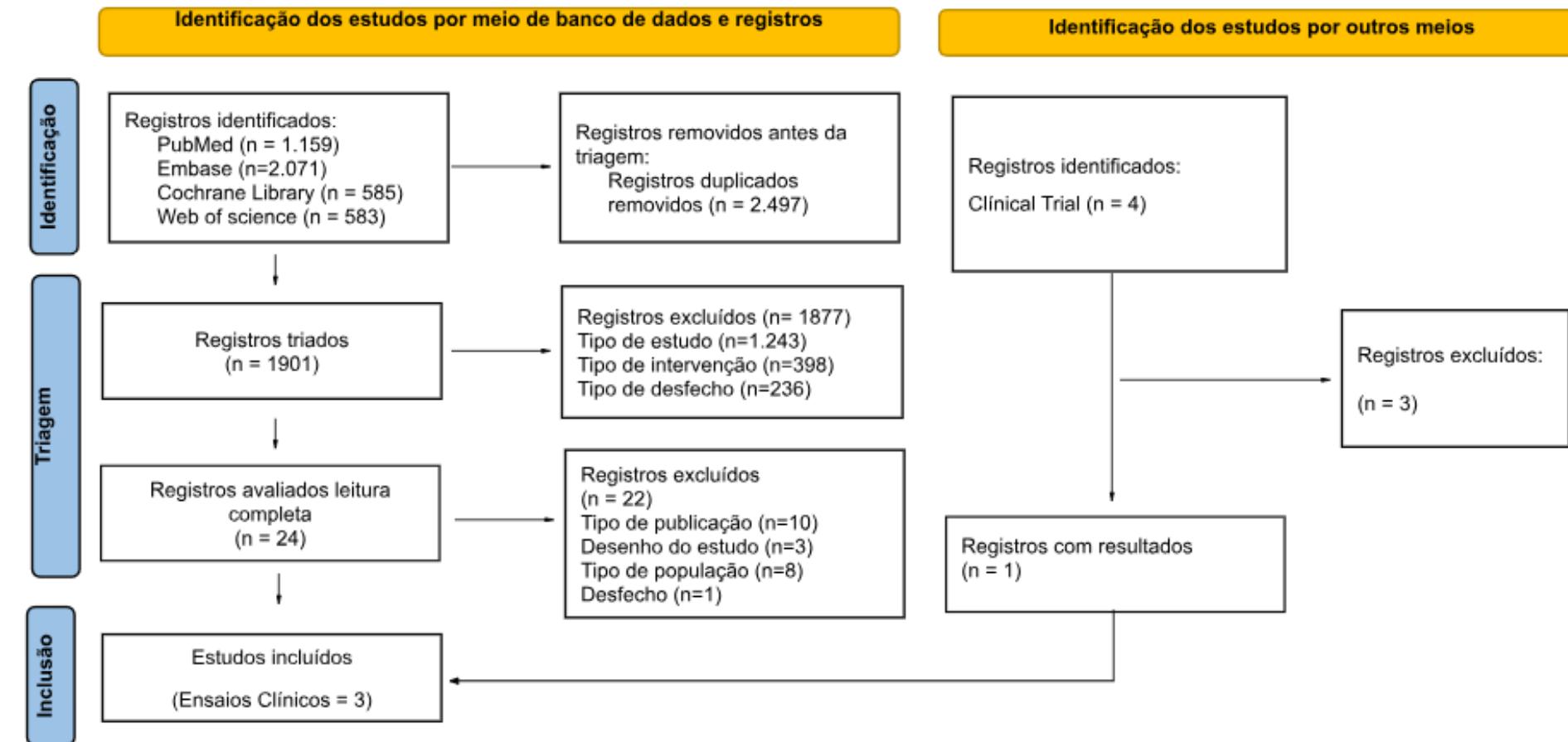


Figura 3. Fluxograma para ensaios clínicos (Adaptado de Page MJ et al., 2021) (30).

6.3 Caracterização e limitações dos estudos incluídos

As características dos cinco estudos incluídos encontram-se nas Tabelas 1 e 2. A extração foi realizada por um pesquisador e verificada por um segundo pesquisador para todos os desfechos e pares de combinações avaliadas na revisão. Segue a descrição das duas revisões sistemáticas (Luo et al, 2023 (25) e Zhao et al, 2024 (26)) e três ensaios clínicos randomizados (Shaw et al, 2013 (27); Novello et al, 2018 (28); Yang et al, 2023 (29)).

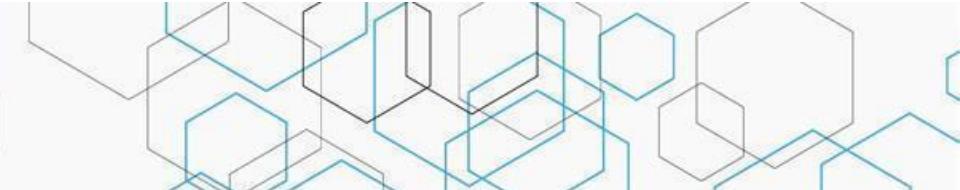
REVISÕES SISTEMÁTICAS

Luo et al, 2023 (25) realizaram uma RS com metanálise em rede para quantificar o perfil de toxicidade e as diferenças entre os inibidores de tirosina quinase (ITQ) em pacientes com CPNPC avançado com presença de translocação em ALK. Diversas limitações foram observadas nessa metanálise em rede. Primeiro, não houve estudos suficientes para algumas comparações; como por exemplo, houve apenas um ECR que comparou lorlatinibe e ensartinibe. Em segundo lugar, as diferenças nas características dos pacientes entre os estudos foram inevitáveis e houve falta de padrões uniformes para quantificar os EAs. Além disso, os EAs iniciais relatados não foram consistentes e alguns EAs raros podem ter sido ignorados. Em quarto, a duração mediana da administração e acompanhamento do uso de ITQ foram inconsistentes, o que levou à possibilidade de que EAs tenham sido relatados com mais frequência em grupos com maior duração de acompanhamento. Por fim, dois estudos (32, 33) em que foram relatados explicitamente EAs relacionados ao tratamento provavelmente tiveram EAs menos frequentes do que os outros estudos, conforme confirmado em uma análise de sensibilidade.

Na metanálise em rede conduzida por Zhao et al, 2024 (26) foram avaliados a eficácia, a segurança e os efeitos na qualidade de vida do tratamento com diferentes ALK-ITQ em pacientes asiáticos e não asiáticos com CPNPC avançado e ALK+. Alguns pontos frágeis foram verificados nessa metanálise em rede: as durações dos tempos de acompanhamento diferiram entre os ensaios e os dados para alguns resultados eram imaturos; a utilização de dados cruzados no grupo controle pode ter apresentado implicações para os resultados de sobrevida global. Além disso, os dados para sobrevida livre de progressão do ensaio ALUR só estavam disponíveis na avaliação do investigador, enquanto em outros as avaliações foram realizadas por Comitês de Revisão Independentes.

ENSAIOS CLÍNICOS

Shaw et al, 2013 (27) conduziram um ensaio clínico randomizado (ECR), controlado, aberto de fase III (PROFILE 1007 – NCT00932893) comparando crizotinibe *versus* quimioterapia padrão em pacientes com CPNPC com translocação em ALK, localmente avançado ou metastático que receberam regime anterior à base de platina. A principal limitação desse estudo se reflete na parte metodológica, por não ter feito o cegamento dos participantes e dos desfechos, condições inerentes de estudo aberto, entretanto, cabe ressaltar que informações retiradas do protocolo do estudo, descrevem que houve cegamento para um comitê independente que foi avaliador dos desfechos. Foi encontrada uma única publicação do estudo, com um seguimento mediano de 12,2



meses e de 12,1 meses para os grupos tratados com crizotinibe e com quimioterapia, respectivamente. Nesta análise, havia ocorrido apenas 40% do número total de eventos necessários para a análise final de sobrevida global, sendo que foi relatado que 64% dos pacientes randomizados para o braço da quimioterapia receberam crizotinibe em linha subsequente, fora do estudo.

Novello et al, 2018 (28) conduziram um ECR multicêntrico, aberto de fase III (ALUR – NCT02604342), comparando alectinibe *versus* quimioterapia em pacientes com CPNPC com translocação em ALK avançado ou metastático previamente tratados com quimioterapia dupla à base de platina e crizotinibe. A falta de cegamento constituiu como uma limitação inerente ao desenho de estudo aberto. Outras limitações foram o pequeno amostral no braço da quimioterapia padrão e um desequilíbrio entre os pacientes que utilizaram docetaxel e premetrexedê (braço da quimioterapia). Ademais, houve uma grande diferença entre os braços da pesquisa em relação a duração do tratamento, o que deve ser considerado na comparação de segurança. Outro ponto importante é que o recrutamento estava em andamento na análise primária, resultando em um curto tempo de acompanhamento para os últimos pacientes randomizados.

Wolf et al., 2022 (39) publicaram os dados finais de eficácia, segurança e perfil molecular do estudo ECR multicêntrico, aberto de fase III (ALUR – NCT02604342), publicado previamente por Novello et al., 2018. As limitações desse estudo foram as mesmas citadas previamente por Novello et al, 2018, porém foi enfatizado pelos autores a diferença considerável na duração mediana do tratamento entre os braços do alectinibe e a quimioterapia (10,2 e 1,4 respectivamente).

Yang et al, 2023 (29) conduziram um ensaio clínico randomizado (ECR), de fase III, aberto, multicêntrico (ALTA-3 - NCT03596866) comparando a eficácia e segurança do brigatinibe *versus* alectinibe em pacientes com CPNPC com translocação em ALK avançado previamente tratados com crizotinibe. As principais limitações deste estudo se referem a falta de cegamento dos participantes e da avaliação dos desfechos, mensurado apenas pela sobrevida livre de progressão.

Tabela 1. Características das revisões sistemáticas (n= 2) incluídas no PTC.

Estudo	Bases e período de buscas	Nº de ECR e de participantes	ECR incluídos na revisão	Critérios de elegibilidade*	População	Intervenções	Comparador
Luo et al, 2023 (25)	PubMed, Embase e Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados	6 estudos 1.017 participantes	J-ALEX (2017) PROFILE 1007 (2013) eXalt3 (2021) ALUR (2018) ALTA (2017) ALTA-1L (2018)	I: ECRs fases II ou III, publicados em inglês, comparando segurança de diferentes ALK-ITQ e quimioterapia. E: Estudos com placebo como controle; ensaios de braço único; impossibilidade de extração de dados detalhados sobre segurança.	Pacientes com diagnóstico de CPNPC com translocação em ALK avançado	Crizotinibe Ensartinibe Alectinibe Brigatinibe Brigatinibe	Alectinibe Crizotinibe Brigatinibe Quimioterapia
Zhao et al, 2024 (26)	PubMed, Embase, Cochrane Library, Clinical Trials.gov e literatura cinzenta.	3 estudos 347 participantes	ALUR (2018) ALTA-3 (2023) PROFILE 1007 (2013)	I: ECRs de Fase III comparando eficácia, segurança e efeitos na qualidade de vida de diferentes ALK-ITQ para pacientes globais e asiáticos com	Pacientes adultos com CPNPC e translocação em ALK, incluindo aqueles em estágios avançados que já haviam recebido quimioterapia, crizotinibe ou ambos	Alectinibe (alta dose: 600 mg 2x/d) Brigatinibe Crizotinibe	Alectinibe (alta dose: 600 mg 2x/d) 2x/d) Brigatinibe Crizotinibe Quimioterapia



Estudo	Bases e período de buscas	Nº de ECR e de participantes	ECR incluídos na revisão	Critérios de elegibilidade*	População	Intervenções	Comparador
				CPNPC avançado com translocação em ALK. E: Estudos que não atenderam ao PICOS.			

Legenda: CPCNP ALK + = Câncer de Pulmão Não Pequenas Células com translocação linfoma anaplásico quinase positivo; ALK-ITQ: inibidor de ITQ com alvo na ALK; ECR = ensaio clínico randomizado; SLP = Sobrevida livre de progressão; SG = Sobrevida global. (*) I= inclusão; E= exclusão.

Tabela 2. Características dos ensaios clínicos randomizados (n= 3) incluídos no PTC.

Autor	Estudo (registro no ClinicalTrials.gov)	País, Cenário	Nº de participantes	População	Intervenções	Comparador	Financiamento
Shaw et al., 2013 (27)	PROFILE 1007 (NCT00932893)	Multicêntrico	347 participantes	Pacientes com CPNPC com translocação em ALK avançado ou metastático	crizotinibe	quimioterapia	Pfizer
Novello et al., 2018 (28)	ALUR (NCT02604342)	Multicêntrico	107 participantes	Pacientes com CPNPC com translocação em ALK avançado ou metastático	alectinibe	quimioterapia	Roche
Yang et al., 2023 (29)	ALTA-3 (NCT03596866)	Multicêntrico	248 participantes	Pacientes com CPNPC com translocação em ALK avançado ou metastático	brigatinibe	alectinibe	Takeda
Wolf et al., 2022 (REF)	ALUR (NCT02604342)	Multicêntrico	107 participantes	Pacientes com CPNPC com translocação em ALK avançado ou metastático	alectinibe	quimioterapia	Roche

Legenda: CPCNP ALK + = Câncer de Pulmão Não Pequenas Células com translocação linfoma anaplásico quinase positivo; ECR = ensaio clínico randomizado; AVC = Acidente vascular cerebral; Insuficiência cardíaca; SNC = Sistema nervoso central; SRS = radioterapia estereotáxica; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; D5F3 = ensaio Ventana; HIV = vírus da imunodeficiência humana (*) I= inclusão; E= exclusão.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

7.1 Análise do risco de viés das Revisões Sistemáticas incluídas

Para a avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2 (35). 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 4 mostram que foi atribuído um grau de confiança baixo à revisão sistemática de Zhao et al, 2024 (26), enquanto foi criticamente baixo para Luo et al, 2023 (25).

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



Figura 4. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas utilizando a ferramenta AMSTAR 2 (35).

Itens críticos

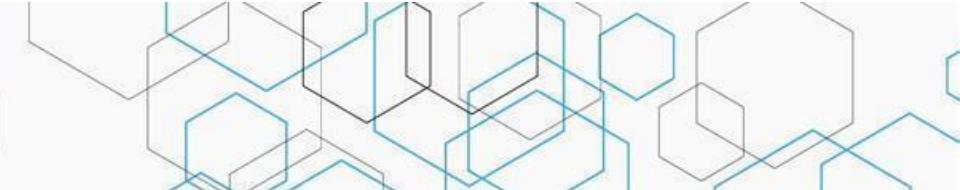
Seguindo as diretrizes do MS, foi utilizado a ferramenta ROBIS (Risk of Bias in Systematic Reviews) (36) para avaliar o risco de viés de revisões sistemáticas. A ferramenta está estruturada em três etapas: 1) avaliação da relevância (opcional); 2) identificação dos potenciais riscos de viés durante o 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 5 mostram uma classificação de baixo potencial de risco de viés na revisão de Zhao et al, 2024; incerteza no estudo de Luo et al, 2023.

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	
Luo et al., 2023	Sim	😊	😢	😊	😊	😊	?
Zhao et al, 2024	Sim	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Gradação do potencial risco de viés							
Baixo		😊	Alto	😢	Incerto	?	

Figura 5. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas utilizando a ferramenta ROBIS.

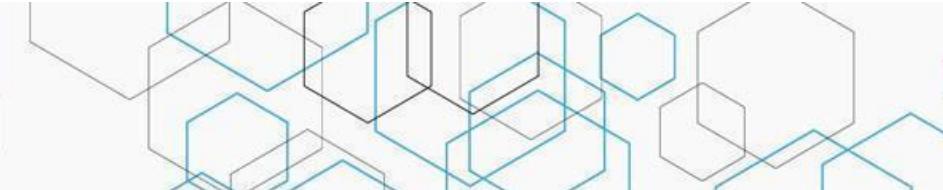


7.2. Análise do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos foi utilizada a ferramenta RoB- 2 (37). Este instrumento é composto por cinco domínios (viés no processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido a dados incompletos dos desfechos, viés na mensuração do desfecho e viés na seleção dos resultados relatados). Para cada domínio há perguntas sinalizadoras que deverão ser respondidas com SIM, PROVAVELMENTE SIM, PROVAVELMENTE NÃO, NÃO ou NENHUMA INFORMAÇÃO. Os ensaios clínicos podem apresentar um julgamento final como baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés. Um ensaio clínico é considerado com baixo risco de viés quando apresenta baixo risco na avaliação de cada domínio.

A avaliação pelo RoB-2 foi realizada de forma independente por dois pesquisadores e as discrepâncias decididas por consenso. Os resultados apresentados na Figura 6 mostram que os três ensaios clínicos incluídos (ALUR, PROFILE 1007 e ALTA-3) apresentaram algumas preocupações no risco de viés, principalmente devido a penalização do domínio 1 (processo de randomização). No estudo realizado por Yang et al, 2023 (29) não há menção como sobre foi realizada a randomização e se essa alocação foi oculta. No estudo realizado por Novello et al, 2018 (28) e Shaw et al, 2013 (27), os protocolos dos ensaios clínicos mencionaram que o processo de randomização foi realizado por blocos, e essa alocação foi realizada por uma central.

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	Risk of bias					Overall
							D1	D2	D3	D4	D5	
1		Shaw_2013	crizotinibe	quimioterapia	SG	1	!	+	+	+	+	!
2		Shaw_2013	crizotinibe	quimioterapia	SLP	1	!	+	+	+	+	!
3		Shaw_2013	crizotinibe	quimoterapia	TRG	1	!	+	+	+	+	!
4		Shaw_2013	crizotinibe	quimoterapia	EA	1	!	+	+	+	+	!
5		Novello_2018	alectinibe	quimioterapia	SG	1	!	+	+	+	+	!
6		Novello_2018	alectinibe	quimioterapia	SLP	1	!	+	+	+	+	!
7		Novello_2018	alectinibe	quimioterapia	EA moderados	1	!	+	+	+	+	!
8		Yang_2023	Brigatinibe	Alectinibe	SG	1	!	+	+	+	+	!
9		Yang_2023	Brigatinibe	Alectinibe	SLP	1	!	+	+	+	+	!
10		Yang_2023	Brigatinibe	Alectinibe	EA moderados	1	!	+	+	+	+	!





+ Low risk

! Some concerns

- High risk

+ D1 Randomisation process

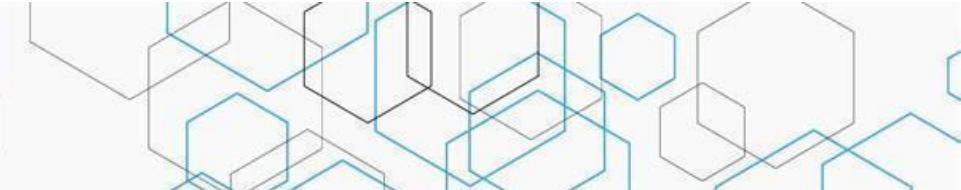
+ D2 Deviations from the intended interventions

+ D3 Missing outcome data

+ D4 Measurement of the outcome

+ D5 Selection of the reported result

Figura 6. Avaliação do risco de viés dos ECR incluídos utilizando a ferramenta ROB-2.



8. SÍNTESSE DOS RESULTADOS

DESFECHOS DE EFICÁCIA:

1) Sobrevida global (SG)

Os dados preliminares do desfecho de sobrevida global (SG) proveniente do estudo de Yang et al, 2023 (29) apontaram eventos ocorrendo em 41 (17%) dos 248 pacientes, sendo 27 (22%) para o brigatinibe e 14 (11%) para o alectinibe. As estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida em 12 meses foram de 89% (IC de 95%: 81%–93%) para brigatinibe e 96% (IC de 95%: 90%–98%) para alectinibe. No entanto, conforme descrito pelos autores, a mediana da sobrevida global era imatura no momento da análise (taxa geral de eventos: 17%) e pode ser confundida por uso desproporcional de recursos subsequentes de terceira geração ALK TKIs no braço do alectinibe. Portanto, não foi mencionada a significância estatística.

Durante o período de estudo de Shaw et al, 2013 (27), ocorreram 96 mortes na população com intenção de tratar (ITT), sendo 49(28%) no grupo crizotinibe e 47(27%) no grupo da quimioterapia, o que corresponde a 40% do número total de eventos necessários para a análise final da sobrevida global (período desde a randomização até a morte: 4,5 anos). A mediana da sobrevida global foi de 20,3 meses (IC de 95%, 18,1 a não alcançada) com crizotinibe e 22,8 meses (IC de 95%, 18,6 a não alcançada) com quimioterapia (razão de risco para morte no grupo crizotinibe, 1,02; IC de 95%, 0,68 a 1,54; $P=0,54$). Dados posteriores postados no ClinicalTrials apontam uma mediana da SG de 21,7 meses (IC 95%, 18,9-30,5) com crizotinibe e 21,9 meses (IC 95%, 16,8-26,0) com quimioterapia. Por meio de uma análise intermediária pré-especificada, a sobrevida global mostrou ser semelhante nos grupos crizotinibe e quimioterapia. Essa análise foi imatura, e é provável que tenha sido confundida pela alta taxa de cruzamento entre pacientes no grupo de quimioterapia, situação evidenciada em outros estudos randomizados de fase 3. Mesmo diante dessas limitações, os autores concluíram que a mediana da sobrevida global foi notavelmente alta, sugerindo que a adição de crizotinibe antes ou depois da quimioterapia de segunda linha pode contribuir para melhorar a sobrevida.

No estudo de Novello et al, 2018 (28), os dados preliminares de sobrevida global mostraram 22% de eventos com o alectinibe e 20% com a quimioterapia comparadora, porém não houve diferença significativa entre os grupos [HR 0,89 (IC de 95%: 0,35–2,24); mediana de 12,6 meses (IC de 95%: 9,7–NR) versus NR (IC de 95%:NR–NR)].

Wolf et al, 2022 (39) publicou os dados finais de sobrevida global do estudo ALUR, sendo a mediana 27 meses (IC 95% 18,2 meses – não estimado) com alectinibe e não estimado (IC 95% 8,6- não estimado) para a quimioterapia.

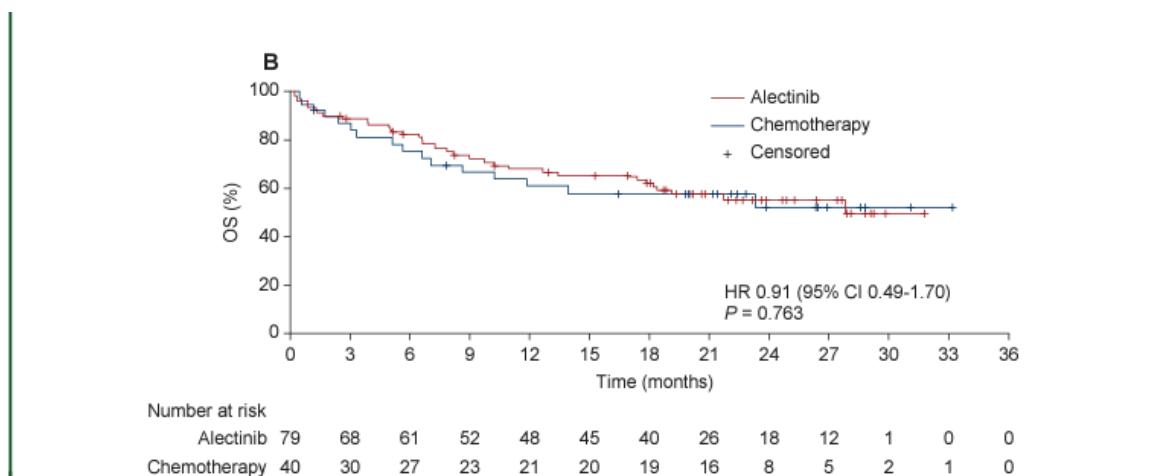


Figure 1. Kaplan-Meier curves of (A) final investigator-assessed PFS and (B) OS in the ITT population. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Em suma, para o desfecho de sobrevida global os resultados de nenhuma das comparações foram estatisticamente significativos, com resultados semelhantes em análises imaturas. Em algumas comparações o limite superior do intervalo de confiança não foi alcançado, que pode ser justificado pela raridade de eventos ou porque não foram observados durante o período do estudo.

2) Sobrevida livre de progressão (SLP)

A RS de Zhao et al, 2024 (26) incluiu 3 ECR, os quais avaliaram o desfecho SLP para o tratamento em 2^a linha. Os tratamentos de segunda linha incluíram quimioterapia (pemetrexedo ou docetaxel), crizotinibe (para pacientes resistentes à quimioterapia), ceritinibe, brigatinibe e alectinibe.

Os resultados sumarizados baseados em três ensaios (figura 7) mostraram que, comparado com a quimioterapia, o brigatinibe e alectinibe proporcionaram aumento significativo em 81% e 80% respectivamente na sobrevida livre de progressão em pacientes previamente tratados com crizotinibe. Todos os inibidores de ITQ avaliados para o tratamento de 2^a linha foram significativamente melhores comparados à quimioterapia.

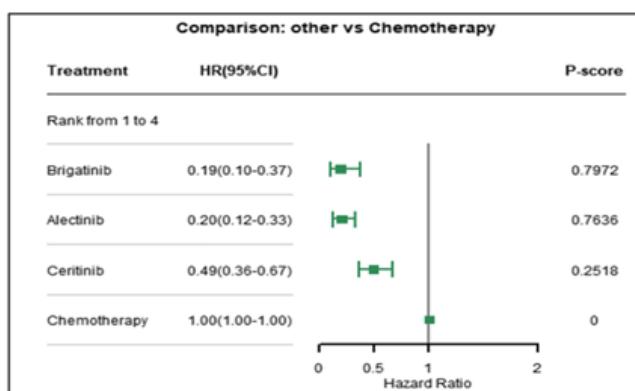


Figura 7. Forest plot da comparação entre inibidores de inibidores de ITQ e quimioterapia para o desfecho de sobrevida livre de progressão.

Fonte: Zhao et al, 2024. (26)

No desfecho de sobrevida livre de progressão (SLP) no estudo de Yang et al, 2023 (29) avaliado pelo comitê de revisão independente, foram encontrados 107 eventos de progressão da doença ou morte, sendo 50 (40%) de 125 pacientes em uso de brigatinibe e 57 (46%) de 123 em uso de alectinibe. A SLP mediana (IC de 95%) foi de 19,3 meses (15,7–não estimável [NE]) para brigatinibe e 19,2 meses (12,9–NE) para alectinibe (HR= 0,97 [IC de 95%: 0,66–1,42], $p = 0,8672$, conforme mostrado na figura 8. Conforme descrito pelos autores, ambos os tratamentos foram associados à SLP mais longa, porém pela análise de subgrupo, não houve benefício diferencial entre brigatinibe e alectinibe. Nesse sentido, Não houve diferenças significativas entre as duas alternativas de tratamento.

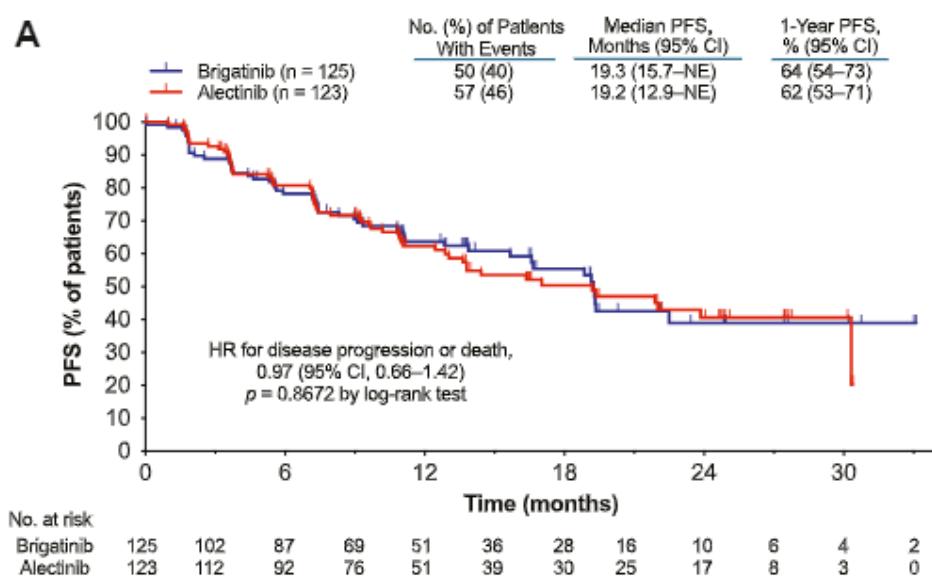


Figura 8. Desfecho sobrevida livre de progressão na comparação brigatinibe x alectinibe.

Fonte: Yang et al (29)

No estudo de Novello et al, 2018 (28), a sobrevida livre de progressão (SLP) foi favorável para o alectinibe quando comparado à quimioterapia. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana avaliada pelo investigador foi de 9,6 meses (IC de 95%: 6,9–12,2; alectinibe) e 1,4 meses (IC de 95%: 1,3–1,6; quimioterapia) [HR 0,15 (IC de 95%: 0,07–0,29); $P<0,001$], para o subgrupo status de desempenho ECOG 0/1, já o subgrupo ECOG 2 não apresentou diferença estatisticamente significativa (figura 9). Pelo modelo de cox multivariado houve uma melhoria significativa na SLP para alectinibe [HR 0,16 IC 95%: 0,09–0,30]; $P<0,01$]. Quando avaliada pelo comitê

independente, a SLP também foi significativamente maior com alectinibe [HR 0,32 (IC 95%: 0,17–0,59; e a mediana da SLP foi de 7,1 meses (IC 95%: 6,3–10,8, alectinibe) e 1,6 meses (IC 95%: 1,3–4,1, quimioterapia), entretanto o benefício foi menor, isso pode ser justificado pela presença de viés de detecção. Com base nesses resultados, os autores concluíram sobre a eficácia do alectinibe demonstrando que esse medicamento apresentou maior SLP quando comparado à quimioterapia para doenças extracranianas em pacientes que foram pré-tratados com crizotinibe.

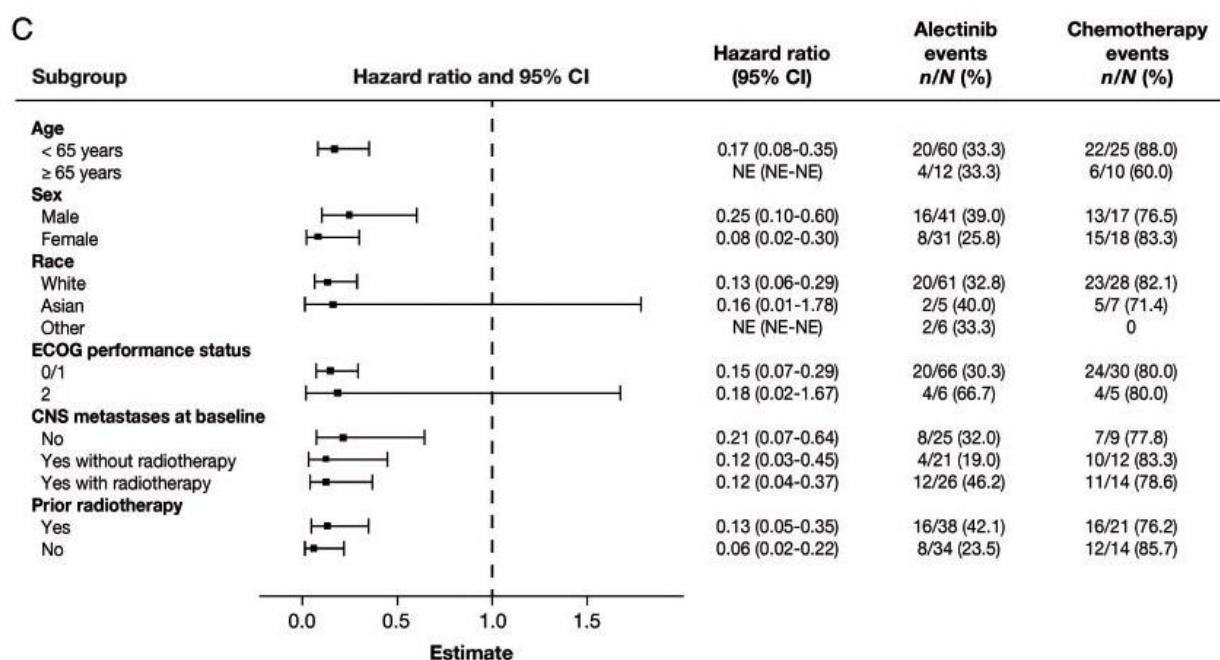


Figura 9. Análise de subgrupos para o desfecho sobrevida livre de progressão na comparação alectinibe x quimioterapia.

Fonte: Novello et al, 2018 (28).

Wolf et al, 2022 publicou os dados finais de eficácia, sendo a mediana final da sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador foi de 10,9 meses (IC 95% 8,1-15,5 meses) para o alectinibe versus 1,4 meses (IC 95% 1,2-1,6 meses) com a quimioterapia padrão (HR 0,20 (IC 95% 0,12-0,33). Em comparação ao estudo de Novello et al, 2018, ambos provenientes do estudo ALUR III, um aumento da SLP de 9,6 para 10,9 meses.

No estudo de Shaw et al, 2013 (27), dos 347 pacientes na população com intenção de tratar (ITT), 227 apresentaram progressão da doença ou morreram. A SLP mediana, conforme determinada por revisão radiológica independente, foi de 7,7 meses (IC de 95%, 6,0 a 8,8) no grupo crizotinibe, em comparação com 3,0 meses (IC de 95%, 2,6 a 4,3) no grupo quimioterapia (HR para progressão da doença ou morte com crizotinibe,

0,49; IC de 95%, 0,37 a 0,64; $P<0,001$), conforme figura 10. De acordo com os autores, o estudo mostrou que em comparação a quimioterapia padrão, o crizotinibe prolongou a SLP em 51%.

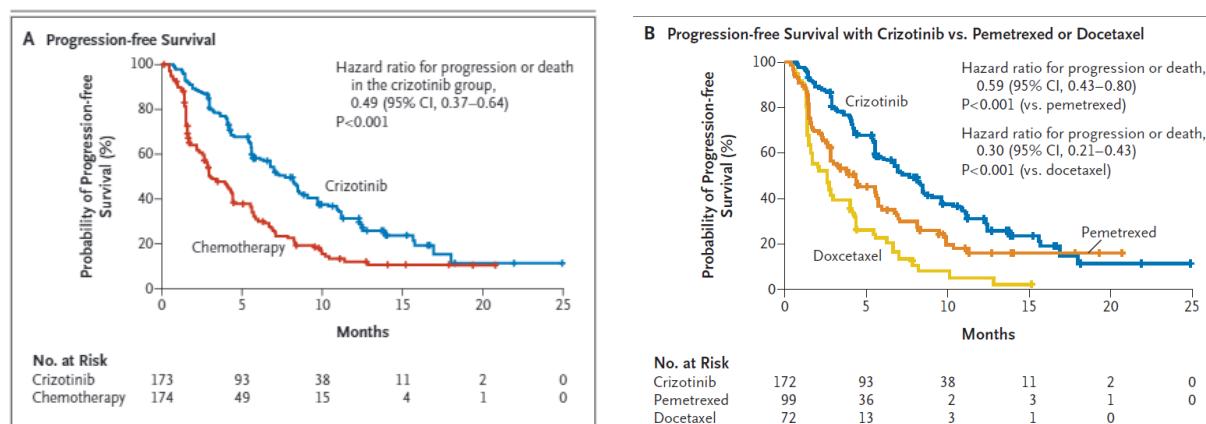


Figura 10. Desfecho sobrevida livre de progressão nas comparações com crizotinibe x quimioterapia. (A) Estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão na população com intenção de tratar. (B) estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão na população tratada (que excluiu quatro pacientes que não receberam tratamento do estudo), de acordo com o tipo de quimioterapia.

Fonte: Shaw et al, 2013 (27).

Diante do exposto acima, é possível concluir que para o desfecho SLP foi observado desempenho favorável e estatisticamente significativo do alectinibe e do brigatinibe em comparação com a quimioterapia em todos os estudos avaliados.

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

Em relação à eficácia intracraniana, o estudo de Novello et al. (2018) apresentou resultados detalhados para vários desfechos importantes. Foram avaliados: a Taxa de Resposta Objetiva no SNC (CNS ORR) em pacientes com doença mensurável no SNC no início do estudo, a Taxa de Controle da Doença no SNC (CNS DCR), o Tempo até a Progressão no SNC e a Duração da Resposta Intracraniana (DOR-IC).

A Taxa de Resposta Objetiva no SNC (CNS ORR) foi avaliada em pacientes com doença mensurável no SNC no início do estudo, mostrando uma resposta de 54,2% (13 de 24 pacientes) para o alectinibe contra 0% (0 de 16 pacientes) para a quimioterapia, uma diferença estatisticamente significativa com $P < 0,001$.

A Taxa de Controle da Doença no SNC (CNS DCR) também foi significativamente maior no grupo do alectinibe, com 79,2% (19 de 24 pacientes) versus 31,3% (5 de 16 pacientes) no grupo da quimioterapia ($P = 0,002$). O Tempo até a Progressão no SNC foi substancialmente prolongado com alectinibe, com um Hazard Ratio (HR) de 0,14 (IC 95%: 0,06-0,36), indicando uma redução de 86% no risco de progressão da doença no SNC em comparação com

a quimioterapia. Esses resultados demonstraram favorável do alectinibe sobre a quimioterapia no tratamento de metástases cerebrais em pacientes com NSCLC ALK-positivo que haviam progredido após tratamento com crizotinibe.

No estudo de Wolf et al. (2022), pacientes com metástases cerebrais mensuráveis no início do estudo, a Taxa de Resposta Objetiva no SNC (CNS ORR) foi significativamente maior com alectinibe (66,7%) comparado à quimioterapia (0%; $P < 0,001$), conforme o quadro abaixo.

Quadro 3. Taxa de Resposta Objetiva (TRO) no SNC avaliada pelo CRI em pacientes com metástases mensuráveis no SNC no início do estudo.

	Alectinibe (n = 24)	Quimioterapia (n = 17)
TRO no SNC, % (IC 95%, %)	66,7 (45-84)	0
Diferença entre os braços, %	66,7 ($P < 0,001$)	-
MRG no SNC, n (%)		
RC	2 (8,3)	0
RP	14 (58,3)	0

Legenda: MRG: melhor resposta global; IC: intervalo de confiança; SNC: sistema nervoso central; RC: resposta completa; CRI: comitê de revisão independente; ITT: intenção de tratar; TRO: taxa de resposta objetiva; RP: resposta parcial.

Fonte: Adaptado de Wolf (2022).

4) Taxa de resposta global (TRG)

A taxa de resposta global obtida no estudo de Yang et al, 2023 (29) avaliada pelo comitê de revisão independente foi de 52% (IC de 95%: 43%–61%) para brigatinibe e 61% (IC de 95%: 52%–70%) para alectinibe (figura 11). O tempo médio para resposta foi de 1,9 (intervalo: 1,6–16,5) meses para brigatinibe e 1,8 (intervalo: 1,4–16,6) meses para alectinibe. A média da duração da resposta foi de 17,5 meses (IC de 95%: 14,8–NE) para brigatinibe e 20,2 meses (IC de 95%: 12,6–NE) para alectinibe.

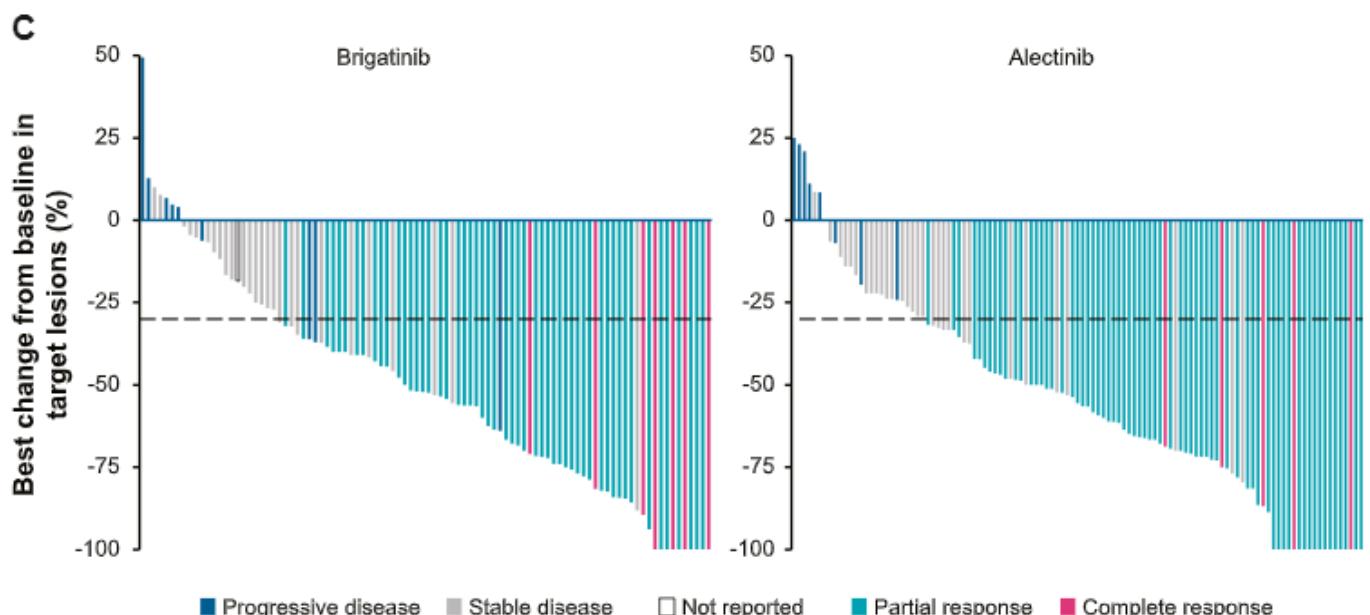


Figura 11. Desfecho taxa de resposta global nas comparações com brigatinibe x alectinibe.

Fonte: Yang et al, 2023 (29).

No estudo de Shaw et al, 2013 (27), na população com intenção de tratar, a taxa de resposta, verificada por meio de revisão radiológica independente, foi significativamente maior no grupo crizotinibe do que no grupo quimioterapia: 65% (IC 95%, 58 a 72) com crizotinibe em comparação com 20% (IC 95%, 14 a 26) com quimioterapia ($P < 0,001$).

Em suma para o desfecho de TRG verificou-se benefício estatisticamente significativo do crizotinibe quando comparado à quimioterapia. Alectinibe apresentou maior taxa de resposta global quando comparado ao brigatinibe.

5) Avaliação de Qualidade de Vida

O desfecho de qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliado no estudo de Yang et al, 2023 (29) e mensurada por meio do Questionário EORTC (QLQ-30) Qualidade de Vida: Módulo de Câncer de Pulmão (QLQ-LC13) cuja pontuação é composta por dispneia, tosse e dor no peito em 12 meses. A pontuação média do estado de saúde global melhorou em relação a linha de base de forma individual, porém sem diferenças significativas quando as tecnologias foram comparadas, conforme apresentado na Figura

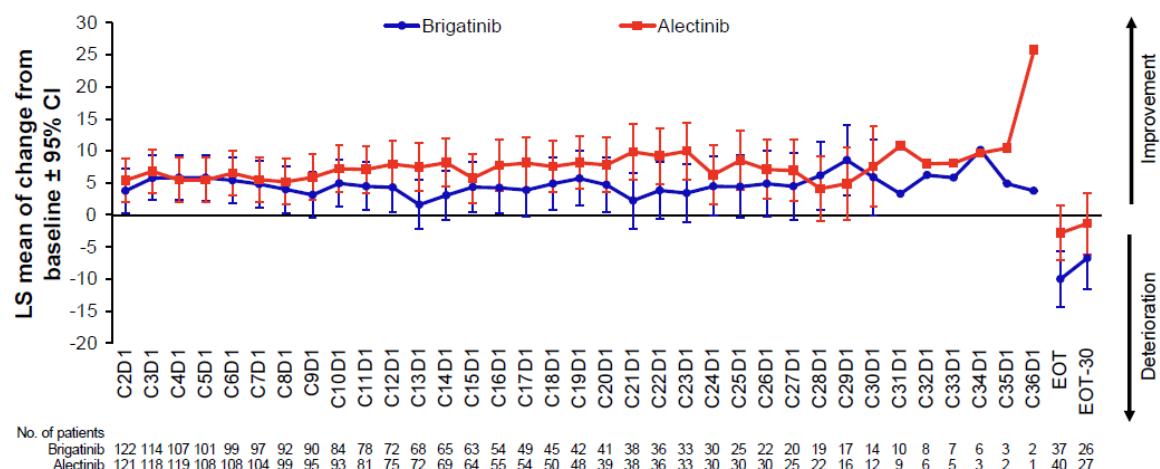


Figura 12. Mudança em relação à linha de base na pontuação GHS do EORTC QLQ-C30

No estudo de Shaw et al, 2013 (27), mensurado também pelo Questionário EORTC (QLQ-30) Qualidade de Vida: Módulo de Câncer de Pulmão (QLQ-LC13), houve uma redução geral da linha de base de sintomas como alopecia, tosse, dispneia, fadiga, dor no peito e em outras partes do corpo nos pacientes em uso de crizotinibe em relação à quimioterapia padrão ($P<0.001$) para todas as comparações, sem ajustes para testes múltiplos. Houve também uma melhora geral significativamente maior da linha de base na qualidade de vida global entre os pacientes que receberam tratamento com crizotinibe do que entre aqueles que receberam quimioterapia ($P<0,001$). Em particular, no grupo crizotinibe, uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa (≥ 10 pontos) da linha de base na qualidade de vida global foi observada no ciclo 4, e uma melhora estatisticamente significativa (embora <10 pontos) da linha de base na qualidade de vida global foi observada nos ciclos 2 a 12 e ciclo 14. Em contraste, no grupo quimioterapia, nenhuma mudança significativa da linha de base na qualidade de vida global foi observada em nenhum momento ponto.

Em suma, os resultados apresentados em um ensaio clínico randomizado revelou melhora geral significativamente maior na qualidade de vida global comparada com os escores da linha de base entre os pacientes que receberam tratamento com crizotinibe comparados com a quimioterapia

DESFECHOS DE SEGURANÇA

1) Eventos adversos (EA) graves

Eventos adversos relatados pelos pacientes foram descritos no estudo de Yang et al, 2023 (29). Houve uma redução de dose em 26 pacientes (21%) tratados com brigatinibe e 14 pacientes (11%) tratados com alectinibe e interrupção de dose em 54 pacientes (43%) e 18 pacientes (15%), respectivamente. A maioria das reduções de dose foi mandatária pelo protocolo devido a anormalidades laboratoriais (braço brigatinibe, 16 de

26 pacientes [62%]; braço alectinibe, sete de 14 pacientes [50%. Seis pacientes (5%) no braço brigatinibe e três (2%) no braço alectinibe descontinuaram o tratamento do estudo devido a ocorrência de eventos adversos.

No estudo de Shaw et al, 2013 (27), 343 pacientes foram incluídos na análise de segurança. Contudo, essa análise não foi ajustada pelo fato de o tratamento dos pacientes do grupo crizotinibe ser maior (31 semanas) em comparação ao grupo da quimioterapia (12 semanas). Os eventos adversos mais frequentes associados à quimioterapia, cuja incidência aumentou pelo menos 5% em comparação com o uso de crizotinibe, incluem fadiga, alopecia, dispneia e erupção cutânea. A taxa de eventos adversos graves vinculados ao tratamento foi de 12% e 14%, nos dois grupos estudados, respectivamente. Além disso, eventos adversos relacionados ao tratamento que resultaram na interrupção definitiva do medicamento sob investigação afetaram 6% e 10% dos pacientes nos dois grupos, conforme observado.

No estudo de Novello et al, 2018 (28) as incidências de EAs graves e de todos os graus foram semelhantes entre os braços. A incidência de eventos adversos que levaram à descontinuação do medicamento em estudo foi numericamente menor, apesar da duração mais longa do tratamento, com alectinibe (alectinibe 5,7%; quimioterapia 8,8%).

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

Luo et al, 2023 (25) realizaram uma revisão sistemática e NMA com o objetivo de quantificar os perfis de toxicidade dos diferentes inibidores de inibidores de ITQ. Foram considerados como eventos grau 3-4 as desordens do metabolismo e nutrição, desordens gastrointestinais, hepatobiliares, cardíacas, musculares, nervosas, renais, vasculares, de pele e tecido subcutâneo.

Os eventos adversos moderados graus ≥ 3 foram avaliados e as taxas encontradas foram: alectinibe (16,2%), crizotinibe (46,4%), brigatinibe (63,7%), ensartinibe (75,6%), e lorlatinibe (91,6%). Os resultados revelaram um perfil de segurança favorável ao alectinibe comparado aos demais inibidores de inibidores de ITQ avaliados, conforme apresentado no quadro 3. A figura 12 reafirma o melhor desempenho do alectinibe por meio da comparação direta com o crizotinibe demonstrando uma redução de 36% em EA moderados.

Segundo o ranqueamento realizado por meio da classificação SUCRA, o alectinibe foi classificado como a opção mais segura para EAs de grau 3-4, seguido por crizotinibe, brigatinibe, ensartinibe e lorlatinibe.

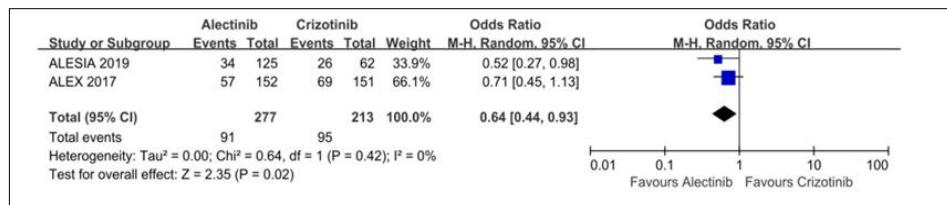




Figura 13. Forest plot da comparação direta entre alectinibe e crizotinibe para o desfecho de eventos adversos moderados.

Fonte: Luo et al, 2023 (25).

Os resultados sobre eventos adversos graves (grau 3 ou 4) decorrentes do uso de inibidores de ALK-ITQ descritos por Yang et al, 2023 (29) ocorreram em 44% dos pacientes tratados com brigatinibe e 18% com alectinibe. Nenhum evento fatal foi relatado. Todavia, os autores não descreveram os resultados do ponto de vista estatístico.

No estudo de Shaw et al, 2013 (27), os pacientes que receberam crizotinibe, 23 apresentaram eventos adversos de grau 3 ou 4 (13%), incluindo a neutropenia febril. Durante o estudo, 25 pacientes (15%) do grupo crizotinibe e 7(4%) do grupo da quimioterapia morreram. A incidência de eventos adversos de grau 3 ou 4 relacionados ao tratamento foi semelhante nos dois grupos (33% com crizotinibe e 32% com quimioterapia). Todavia, os autores não descreveram os resultados do ponto de vista estatístico.

No estudo de Novello et al, 2018 (28), a incidência de eventos adversos grau ≥ 3 foi maior no grupo quimioterapia que no grupo alectinibe (alectinibe 27.1%; quimioterapia 41.2%). Os dados de segurança sobre o estudo ALUR III e publicados por Wolf et al, 2022 relataram que poucos pacientes no braço alectinibe (37,7%) versus quimioterapia padrão (67,6%) apresentaram eventos adversos grau 3-5. Dos eventos adversos relacionados ao tratamento, 59,7% foram do alectinibe e 67,6% da quimioterapia, eventos que levaram a descontinuação do tratamento foram 5,2% para o alectinibe e 10,8% para a quimioterapia padrão ou que necessitaram de redução de dose sendo 7,8% para o alectinibe e 10,8% para a quimioterapia. Todavia, os autores não descreveram os resultados do ponto de vista estatístico.

Em suma, o alectinibe apresentou melhor perfil de segurança, segundo o ranqueamento realizado por meio da classificação SUCRA, o alectinibe foi classificado como a opção mais segura para EAs de grau 3-4, seguido por crizotinibe, brigatinibe, ensartinibe e lorlatinibe. Na comparação crizotinibe e quimioterapia a incidência de eventos adversos de grau 3 ou 4 foi semelhante nos dois grupos (33% com crizotinibe e 32% com quimioterapia). Todavia, os autores não descreveram os resultados do ponto de vista estatístico.

Todos os resultados das revisões sistemáticas e ensaios clínicos descritos, por par comparado e por desfecho são apresentados nos quadros 4 e 5.

Quadro 4. Resultados das revisões sistemáticas incluídas no parecer técnico-científico.

DESFECHO: SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (SLP)					
Intervenção	Comparador	Resultado HR (IC 95%)		MA	RS incluída
Alectinibe	Quimioterapia	0,20 (0,12-0,33)		Sim	Zhao et al, 2024
Brigatinibe	Quimioterapia	0,19 (0,10-0,37)		Sim	Zhao et al, 2024
DESFECHO: EVENTOS ADVERSOS MODERADOS (grau≥3)					
Intervenção	Comparador	Resultado OR (IC 95%)		MA	RS incluída
Alectinibe	Brigatinibe	2,12 (1,18-3,83)		Sim	Luo et al, 2023
	Crizotinibe	1,70 (1,20-2,41)		Sim	Luo et al, 2023

LEGENDA: Resultados em negrito apresentam significância estatística.

Quadro 5. Resultados dos ensaios clínicos incluídos no parecer técnico-científico.

DESFECHO: SOBREVIDA GLOBAL (SG)			
Intervenção	Comparador	Resultado HR (IC 95%)	Estudo incluído
Crizotinibe	Quimioterapia	1,02 (0,68 a 1,54)	Shaw et al, 2013
Alectinibe	Quimioterapia	0,89 (0,35-2,24)	Novello et al, 2018
DESFECHO: SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (SLP)			
Intervenção	Comparador	Resultado HR (IC 95%)	Estudo incluído
Brigatinibe	Alectinibe	0,97 (0,66-1,42)	Yang et al, 2023
Crizotinibe	Quimioterapia	0,49 (0,37 - 0,64)	Shaw et al, 2013
Alectinibe	Quimioterapia	0,15 (0,08-0,29)	Novello et al, 2018
Alectinibe	Quimioterapia	0,20 (0,12 - 0,33)	Wolf et al, 2022

LEGENDA: Resultados em negrito apresentam significância estatística.

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).

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE (38).

Contexto: Crizotinibe comparado a Quimioterapia para 2a linha de tratamento CPNPC com translocação em ALK.

Bibliografia: Shaw et al, 2013 (PROFILE 1007) (27).

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

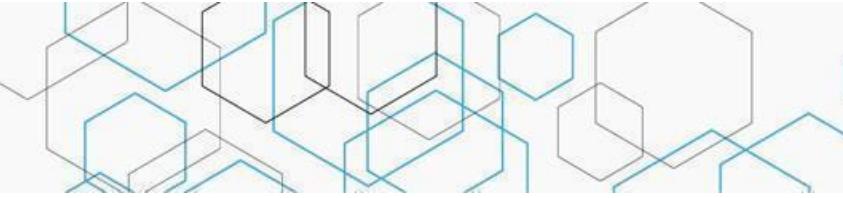
Sobrevida Global (SG)

1	Ensaio clínico randomizado (ECR)	não grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	HR 1.02 (0.68 para 1.54)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	----------------------------------	------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	-----------------------------	---------------	---------

Sobrevida Livre de Progressão (SLP)

1	Ensaio clínico randomizado (ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR 0.49 (0.37 para 0.64)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	----------------------------------	------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------------------	--------------	---------

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



Taxa de Resposta Global

1	Ensaio clínico randomizado (ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	A taxa de resposta na avaliação da população por intenção de tratar foi verificada por revisão radiológica independente e foi significativamente maior no grupo crizotinibe do que no grupo quimioterapia (65% [IC 95%, 58 a 72] e 20% [IC 95%, 14 a 26]; $P < 0,001$, respectivamente).	⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	----------------------------------	------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	----------	------------

Legenda: 95% IC = intervalo de confiança de 95%; HR = Hazard ratio

Explicações:

^a Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1: 1 com base em um desenho de bloco aleatório permutado usando um sistema interativo de resposta de voz /site centralizado. O estudo era aberto, portanto sem cegamento dos participantes. Contudo, o comitê independente de revisão de desfechos era cego.

^b Dados imaturos para sobrevida global.

^c Amplo intervalo de confiança 95%.

Contexto: Alectinibe comparado a Quimioterapia para 2a linha de tratamento CPNPC com translocação em ALK.

Bibliografia: Zhao et al, 2024 (26).

Avaliação da certeza da evidência							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)		
Sobrevida Global (SG)									
1*	Ensaio clínico randomizado (ECR)	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	HR 0.89 (0.35 para 2.24)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Sobrevida Livre de Progressão (SLP)									
3**	Ensaios clínicos randomizados (ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR 0.20 (0.12 para 0.33)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Legenda: 95% IC = intervalo de confiança de 95%; HR = Hazard ratio

* Novello et al, 2018 (ALUR)

** Shaw et al, 2013 (PROFILE 1007), Novello et al, 2018 (ALUR), Yang et al, 2023 (ALTA-3)

Explicações:

^a. Incerteza sobre sigilo da alocação. Estudo aberto sem cegamento de participantes e investigadores. Contudo, para desfechos "duros" provavelmente não introduziu viés.

^b. Dados imaturos para sobrevida global.

^c. Amplo intervalo de confiança.

Contexto: Brigatinibe comparado a Quimioterapia para 2a linha de tratamento CPNPC com translocação em ALK.

Bibliografia: Zhao et al, 2024 (26).

Avaliação da certeza da evidência							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)		
Sobrevida Livre de Progressão (SLP)									
3**	Ensaios clínicos randomizados (ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR 0.19 (0.10 para 0.37)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Legenda: 95% IC = intervalo de confiança de 95%; HR = Hazard ratio

** Shaw et al, 2013 (PROFILE 1007)(27), Novello et al, 2018 (ALUR)(28), Yang et al, 2023 (ALTA-3)(29).

Contexto: Alectinibe comparado a Crizotinibe para 2a linha de tratamento CPNPC com translocação em ALK.

Bibliografia: Hida et al, 2017 (J-ALEX) (40)

Avaliação da certeza da evidência							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)		
Eventos Adversos Moderados (graus ≥ 3)									
1	Ensaio clínico randomizado (ECR)	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	OR 1.70 (1.20 para 2.41)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

Legenda: 95% IC = intervalo de confiança de 95%; HR = Hazard ratio

Explicações:

^a: Incertezas na seleção.

^b: Diferenças nas características dos pacientes, falta de padronização para quantificar os EAs; EAs iniciais relatados não foram consistentes e alguns EAs raros podem ter sido ignorados. Além disso, a duração mediana da administração e acompanhamento do uso de ITQ foram inconsistentes, o que levou à possibilidade de que EAs tenham sido relatados com mais frequência em grupos com maior duração de acompanhamento.

Contexto: Alectinibe comparado a Brigatinibe para 2a linha de tratamento CPNPC com translocação em ALK.

Bibliografia: Luo et al, 2023 (25).

Avaliação da certeza da evidência							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)		
Eventos Adversos Moderados (grau ≥ 3)									
2*	Ensaios clínicos randomizados (ECR)	grave ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	OR 2.12 (1.18 para 3.83)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

Legenda: 95% IC = intervalo de confiança de 95%; HR = Hazard ratio

*Camidge et al (2018); Kim et al (2017).

Explicações:

^a Incertezas na seleção dos estudos incluídos na RS (incluiu somente estudos publicados em inglês).

^b Diferenças nas características dos pacientes entre os ECRS, falta de padronização para quantificar os EAs, EAs iniciais relatados não foram consistentes e alguns EAs raros podem ter sido ignorados. Além disso, a duração mediana da administração e acompanhamento do uso de ITQ foram inconsistentes, o que levou à possibilidade de que EAs tenham sido relatados com mais frequência em grupos com maior duração de acompanhamento.

^c Comparação indireta.



Contexto: Brigatinibe comparado a Alectinibe para 2a linha de tratamento CPNPC com translocação em ALK.

Bibliografia: Yang et al, 2023 (ALTA-3)(29).

Avaliação da certeza da evidência							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)		

Sobrevida livre de Progressão (SLP)

1	Ensaio clínico randomizado (ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	HR 0.97 (0.66 para 1.42)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	----------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------------------	---------------	---------

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

Taxa de Resposta Global

1	Ensaio clínico randomizado (ECR)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	A taxa de resposta global avaliada pelo comitê de revisão independente foi de 52% (IC de 95%: 43% –61%) para brigatinibe e 61% (IC de 95%: 52% –70%) para alectinibe.	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	----------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	------------------	------------

Legenda: 95% IC = intervalo de confiança de 95%; HR = Hazard ratio

Explicações:

- ^a. Estudo apresentou incerteza com relação aos desfechos planejados no protocolo e os desfechos avaliados/relatados.
- ^b. Amplo intervalo de confiança 95%.

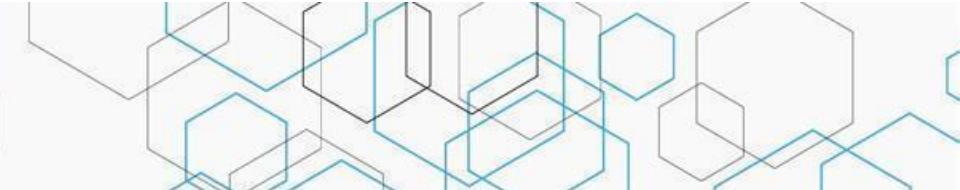
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O CPNPC, devido à sua incidência e mortalidade, constitui um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Desde o ano do 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. Este PTC buscou atender à demanda da SECTICS em relação à avaliação da eficácia e segurança dos inibidores da tirosina quinase nos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com translocação em ALK, em estágio localmente avançado ou metastático, mediante a realização de uma revisão sistemática.

Foram incluídos para a análise duas RS (Luo et al, 2023; Zhao et al, 2024) e três ECR de fase III (ALUR, PROFILE 1007 e ALTA-3) com aproximadamente 1.017 participantes que avaliaram a eficácia e segurança dos ITQ de ALK de 1^a/2^a/3^a geração comparados com quimioterapia ou entre si. As revisões foram classificadas com baixo ou criticamente baixo grau de confiança pelo AMSTAR, entretanto, na classificação de risco de viés pelo ROBIS, as revisões foram avaliadas com baixo potencial de risco de viés (Zhao et al, 2024) ou risco incerto (Luo et al, 2023). Os ECR 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 e avaliadores (Apêndice, Figuras 1-3). Os três ensaios clínicos incluídos (ALUR, PROFILE 1007 e ALTA-3) apresentaram algumas preocupações no risco de viés, principalmente devido ao processo de randomização. Existe um grau de confiança na evidência baixa ou muito baixa para os desfechos de SG e EA moderados, alta para a SLP na maioria das comparações e alta ou moderada para TRG, quando avaliada pelo GRADE.

Os resultados para o desfecho de SG, apontaram uma resposta favorável dos inibidores de ALK 1^a e 2^a gerações comparados com a quimioterapia, entretanto, sem significância estatística e com dados considerados imaturos no momento da publicação, sendo que para um dos estudos não houve resultados comparativos, apenas a incidência por tecnologia. Para o desfecho de SLP os inibidores de ALK 2^a e 3^a gerações avaliados para o tratamento de 2^a linha foram significativamente melhores comparados à quimioterapia, brigatinibe e alectinibe proporcionaram aumento acentuado (81% e 80% respectivamente) na SLP em pacientes previamente tratados com crizotinibe. Quanto à TRG, de modo geral, verificou-se benefício estatisticamente significativo do crizotinibe quando comparado à quimioterapia, e o alectinibe apresentou maior taxa de resposta global quando comparado ao brigatinibe.. Para a qualidade de vida avaliada por dois estudos, foi pontuada melhoria no estado de saúde global em relação à linha de base de forma individual, somente um deles com resultados estatisticamente significativos quando comparado o crizotinibe em relação à quimioterapia padrão.

Com relação aos EA moderados (graus ≥ 3), na revisão sistemática que realizou metanálises em rede, o alectinibe foi classificado como a opção mais segura para EAs de grau 3-4, seguido por crizotinibe, brigatinibe,



ensartinibe e lorlatinibe. Na comparação direta com o crizotinibe, o alectinibe reafirmou um melhor desempenho demonstrando uma redução de 36% em EA moderados. Os ECR que avaliaram o desfecho EA graves, descreveram que as incidências de EAs graves e de todos os graus foram semelhantes entre os braços do estudo. Tiveram um tempo de acompanhamento curto e apresentaram redução de doses prevista no protocolo e/ou descontinuação do tratamento devido à ocorrência de EA.

Os avaliadores também consideram relevante apontar as limitações da presente revisão. 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 publicados e avaliados nas revisões sistemáticas incluídas. 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. Finalmente, 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/tabcismo-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;1049.
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. SBOC, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2024. Diretrizes de Tratamentos Oncológicos. Pulmão não-pequenas células: doença localizada e localmente avançada. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/32---Diretrizes-SBOC-2024---Pulmao-NSCLC-localizado-v3-FINAL.pdf>
20. Okamoto I, Hiroshi Nokihara, Nomura S, Seiji Niho, Sugawara S, Hidehito Horinouchi, et al. Comparison of Carboplatin Plus Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed With Docetaxel Monotherapy in Elderly Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*. 2020 May 14;6(5):e196828–8.
21. Provencio M, Ortega A, Coves-Sarto J, Calvo V, Marsé-Fabregat R, Domine M, et al. Atezolizumab Plus Bevacizumab as First-line Treatment for Patients With Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer With High Tumor Mutation Burden. 2023 Mar 1;9(3):344–4.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Luo Y, Zhang Z, Guo X, Tang X, Li S, Gong G, et al. Comparative safety of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors in advanced anaplastic lymphoma kinase-mutated non-small cell lung cancer:

Systematic review and network meta-analysis. Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands) [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Jun 19];184:107319.

26. 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.
27. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinò L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2013;368(25):2385–94.
28. Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* [Internet]. 2018 Jun 1;29(6):1409–16.
29. James Chih-Hsin Yang, Liu G, Shun Lü, He J, Burotto M, Ahn M, et al. Brigatinib Versus Alectinib in ALK-Positive NSCLC After Disease Progression on Crizotinib: Results of Phase 3 ALTA-3 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023 Dec 1;18(12):1743–55.
30. 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.bmjjournals.org/lookup/doi/10.1136/bmjjournals-2020-037271>
31. 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.
32. Horn L, Wang Z, Wu G, Poddubskaya E, Mok T, Reck M, et al. Ensartinib vs Crizotinib for Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase–Positive Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*. 2021 Nov 1;7(11):1617.
33. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Aug;35(22):2490–8.
34. 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.
35. 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.
36. 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–

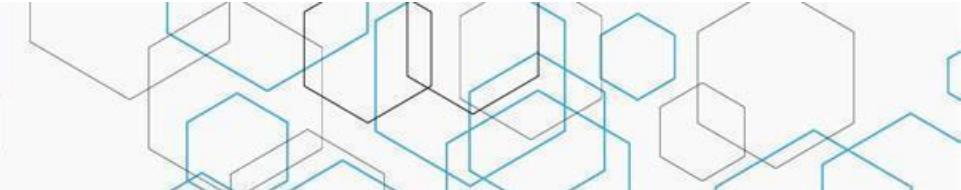
34. Available from: <https://www.bristol.ac.uk/media-library/sites/social-community-medicine/robis/robisguidancedocument.pdf>

37. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343.

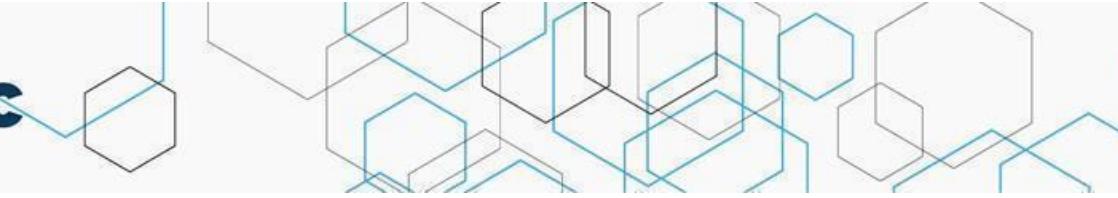
38. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2022.

39. Wolf, J., Helland, Å., Oh, I. J., Migliorino, M. R., Dziadziszko, R., Wrona, A., ... & Novello, S. (2022). 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*, 7(1), 100333.

40. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):29-39.

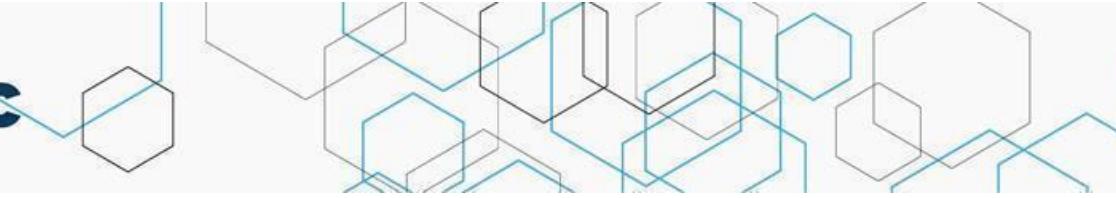


APÊNDICES



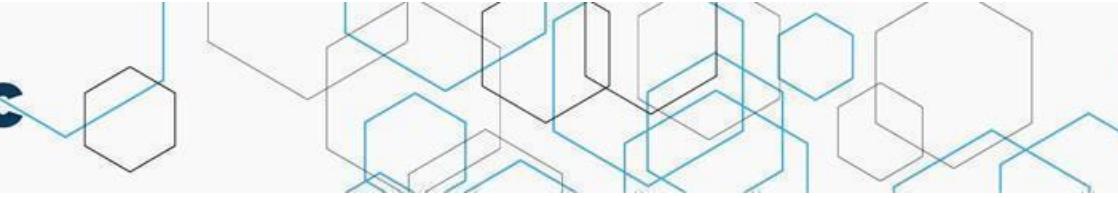
Quadro 1. Identificação de registro Sanitário na Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) dos inibidores de tirosina quinase.

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	<p>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.</p> <p>O medicamento está disponível na forma farmacêutica de cápsula gelatinosa dura para administração via oral.</p> <p>Apresentação:</p> <p>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)</p>
2-Ceritinibe	Não					
3-Alectinibe	Sim	101000668	31/12/2018	EXCELLA GMBH & CO. KG	Alecensa	<p>É indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) positivo para quinase de 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.</p> <p>Apresentação:</p> <p>150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224 (1010006680014)</p>
4-Brigatinibe	Sim	106390281	16/12/2019	PENN PHARMACEUTICAL SERVICES LIMITED	EVOBRIG	<p>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.</p> <p>Apresentação:</p> <p>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)</p>
5-Entrectinibe	Não					
6-Ensartinibe	Não					
7-Lorlatinibe	Sim	121100476	06/04/2020	PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH	Lorbrena	<p>É indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células(CPNPC) avançado, positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK). O medicamento está disponível na forma farmacêutica de comprimido revestido para administração via oral.</p> <p>Apresentação:</p> <p>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)</p>

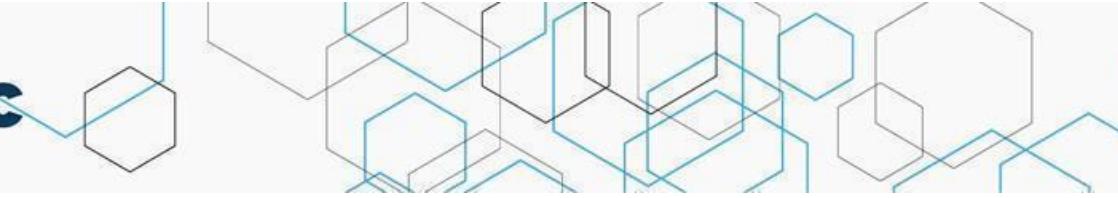


Quadro 2a. Estratégias de busca para ensaios clínicos efetuadas em cada plataforma e o número de publicações encontradas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	<pre>(("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 (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])) AND (1900/01/01:2023/12/15[Date - Entry]))</pre>	1.159
EMBASE	<pre>('nsclc' OR 'nsclcs' OR 'ansclc' 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 (clinical AND trial* OR random*) AND [embase]/lim AND [01-01-1900]/sd NOT [16-12-2023]/sd</pre>	2.071



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)	585
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=((clinical AND trial*) OR random*)	583
TOTAL		4.398



Quadro 2b. Estratégias de busca para revisões sistemáticas efetuadas em cada plataforma e o número de publicações encontradas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	$(("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[MeSH Terms]) \text{ OR } ("Non-Small-Cell Lung Carcinoma"[Title/Abstract]) \text{ OR } ("NSCLC"[Title/Abstract]) \text{ OR } ("NSCLCs"[Title/Abstract]) \text{ OR } ("aNSCLCs"[Title/Abstract]) \text{ OR } ("Carcinoma, Non Small Cell Lung" \text{ OR } "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" \text{ OR } "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" \text{ OR } "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" \text{ OR } "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" \text{ OR } "Nonsmall Cell Lung Cancer" \text{ OR } "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" \text{ OR } "Non Small Cell Lung Carcinoma" \text{ OR } "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" \text{ OR } "Non-Small Cell Lung Cancer" \text{ OR } "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung") \text{ AND } ((("Anaplastic Lymphoma Kinase"[MeSH Terms]) \text{ OR } ("Anaplastic Lymphoma Kinase" [Title/Abstract]) \text{ OR } ("ALK" [Title/Abstract]) \text{ OR } ("ALK+" [Title/Abstract]) \text{ OR } ("ALK-positive" [Title/Abstract]) \text{ OR } ("ALK-Translocat*"[Title/Abstract])) \text{ AND } ((("Tyrosine Kinase Inhibitors"[MeSH Terms]) \text{ OR } ("Tyrosine Kinase Inhibitor*"[Title/Abstract]) \text{ OR } ("ALK inhibitors"[Title/Abstract]) \text{ OR } (TKI[Title/Abstract]) \text{ OR } (TKIs[Title/Abstract])) \text{ AND } (systematic[sb] \text{ OR } (Systematic Review[Publication Type] \text{ OR } Meta-Analysis[Publication Type]) \text{ OR } (Systematic Review OR Meta-Analysis[MeSH Terms])) \text{ AND } (1900/01/01:2023/12/15[Date - Entry])$	77
EMBASE	$('nsclc' \text{ OR } 'nsclcs' \text{ OR } 'ansclc' \text{ OR } 'carcinoma, non small cell lung'/exp \text{ OR } 'carcinoma, non small cell lung' \text{ OR } 'carcinomas, non-small-cell lung' \text{ OR } 'lung carcinoma, non-small-cell' \text{ OR } 'lung carcinomas, non-small-cell' \text{ OR } 'non-small-cell lung carcinomas' \text{ OR } 'nonsmall cell lung cancer'/exp \text{ OR } 'nonsmall cell lung cancer' \text{ OR } 'non-small-cell lung carcinoma'/exp \text{ OR } 'non-small-cell lung carcinoma' \text{ OR } 'non small cell lung carcinoma'/exp \text{ OR } 'non small cell lung carcinoma' \text{ OR } 'carcinoma, non-small cell lung'/exp \text{ OR } 'carcinoma, non-small cell lung' \text{ OR } 'non-small cell lung cancer'/exp \text{ OR } 'non-small cell lung cancer' \text{ OR } 'carcinoma, non-small-cell lung'/exp \text{ OR } 'carcinoma, non-small-cell lung') \text{ AND } ('anaplastic lymphoma kinase' \text{ OR } 'alk' \text{ OR } 'alk+' \text{ OR } 'alk-positive' \text{ OR } 'alk-translocat*') \text{ AND } ('tyrosine kinase inhibitors' \text{ OR } 'tyrosine kinase inhibitor*' \text{ OR } 'alk inhibitors' \text{ OR } tki \text{ OR } tkis) \text{ AND } ('systematic review*' \text{ OR } 'meta analysis' \text{ OR } 'meta analyses') \text{ AND } [embase]/lim \text{ AND } [01-01-1900]/sd \text{ NOT } [16-12-2023]/sd$	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	1

	"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)	
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

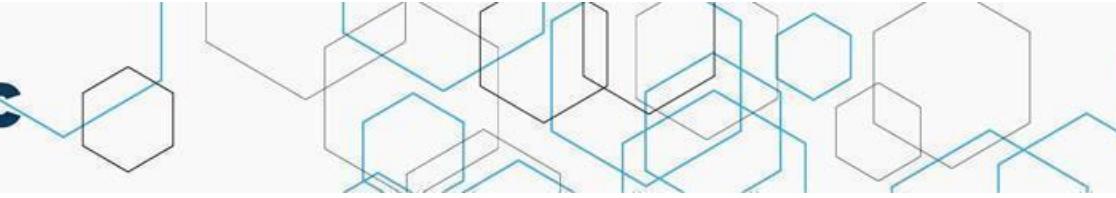
Quadro 3. Ensaios Clínicos encontrados no ClinicalTrials (10.05.2024) que avaliam inibidores da tirosina quinase no tratamento de primeira e segunda linha em pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células com translocação em ALK (não passíveis de tratamento radical).

Nº do Ensaio Clínico	Titulo 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/Cisplatin ou Carboplatin	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/ Carboplatin	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 4a. Estudos excluídos (n= 20) após leitura completa das revisões sistemáticas e motivos da exclusão.

Nº	Estudo	Título	Comentários	Motivo da exclusão
1	Qie et al, 2022	<i>Incidence of pneumonitis following the use of different anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitor regimens: An updated systematic review and meta-analysis.</i>	Apresentou resultados para apenas um evento adverso.	Desfecho
2	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>	Apresentou resultados para apenas um evento adverso.	Desfecho
3	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>	Não é tratamento de 2 ^a linha.	Intervenção
4	Jiang et al, 2022	<i>ALK inhibitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer with and without brain metastases: systematic review and network meta-analysis.</i>	Não é tratamento de 2 ^a linha.	Intervenção
5	Smith et al, 2023	<i>Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Lorlatinib Versus Chemotherapy for Patients With Second-Line or Later Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer.</i>	Foram incluídos ECR < fase III.	Desenho de estudo
6	Cirne et al, 2021	<i>ALK inhibitor-induced bradycardia: A systematic-review and meta-analysis.</i>	Não é tratamento de 2 ^a linha e só apresentou resultados para um evento adverso (bradicardia).	Intervenção
7	Elliott et al, 2020	<i>ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis.</i>	Apresentou resultados agregados para 1 ^a e 2 ^a linhas.	Intervenção
8	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>	Apresentou resultados para apenas um evento adverso.	Desfecho

Nº	Estudo	Título	Comentários	Motivo da exclusão
9	Kassem et al, 2019	<i>Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review.</i>	Apresentou resultados agregados para 1 ^ª e 2 ^ª linhas.	Intervenção
10	Zhao et al, 2018	<i>Ceritinib Alone for Crizotinib-naive Versus Crizotinib-pretreated for Management of Anaplastic Lymphoma Kinase-rearrangement Non Small-cell Lung Cancer: A Systematic Review.</i>	Inibidor de tirosina quinase não incluído.	Intervenção
11	Petrelli et al, 2018	<i>Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies.</i>	Foram incluídos ECR < fase III e estudos observacionais. Inibidor de tirosina quinase não incluído.	Desenho de estudo
12	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>	Diferentes mutações agregadas.	População
13	Liu et al, 2018	<i>Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non- small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.</i>	Não é tratamento de 2 ^ª linha.	Intervenção
14	Lin et al, 2017	<i>Meta-analysis of the incidence and risks of interstitial lung disease and QTc prolongation in non-small-cell lung cancer patients treated with ALK inhibitors.</i>	Não é tratamento de 2 ^ª linha.	Intervenção
15	Li et al, 2017	<i>Effect of ALK-inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.</i>	Foram incluídos ECR < fase III.	Desenho de estudo
16	Zhu et al, 2017	<i>Pooled safety analyses of ALK-TKI inhibitor in ALK-positive NSCLC.</i>	Foram incluídos ensaios clínicos não randomizados.	Desenho de estudo
17	Zhang et al, 2019	<i>Anaplastic lymphoma kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: a meta-analysis.</i>	Inibidor de tirosina quinase apresentados de forma agregada.	Intervenção



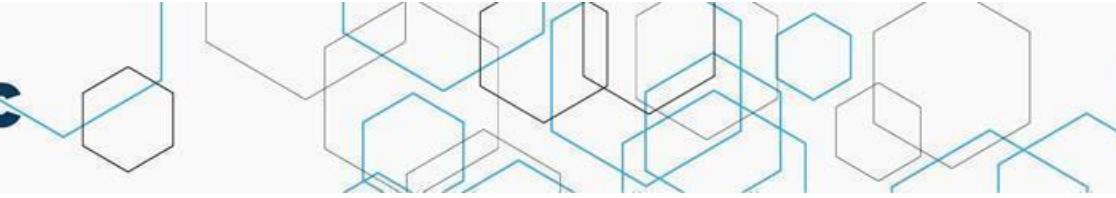
Nº	Estudo	Título	Comentários	Motivo da exclusão
18	Li et al, 2022	<i>Efficacy and safety of brigatinib in ALK-positive non-small cell lung cancer treatment: a systematic review and meta-analysis.</i>	Foram incluídos ECR < fase III e estudos observacionais.	Desenho de estudo
19	Khan et al, 2019	<i>ALK Inhibitors in the Treatment of ALK Positive NSCLC.</i>	Resultados agregados por classe terapêutica.	Intervenção
20	Cameron, 2022	<i>Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer.</i>	Inibidores de tirosina quinase para 2ª linha foram avaliados de forma agrupada.	Intervenção

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

Quadro 4b. Estudos excluídos (n= 23) após leitura completa dos ensaios clínicos e motivos da exclusão.

Nº	Estudo	Título	Comentários	Motivo da exclusão
1	Blackhall et al., 2014	<i>Patient-Reported Outcomes and Quality of Life in PROFILE 1007: A Randomized Trial of Crizotinib Compared With Chemotherapy in Previously Treated Patients with ALK -Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer</i>	Análise post hoc da percepção de qualidade de vida dos pacientes	Desfecho
2	Zhao et al., 2015	<i>Clinical Efficacy of Crizotinib in Advanced ALK Positive Non-small Cell Lung Cancer.</i>	Estudo de fase II	Desenho de estudo
3	Scagliotti et al., 2016	<i>Ceritinib vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with CT and crizotinib (CRZ): Results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study</i>	Pacientes virgens de tratamento	Tipo de população
4	Nokihara et al., 2016	<i>Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): primary results from the J-ALEX study</i>	Pacientes virgens de tratamento	Tipo de população
5	Kim et al., 2017	<i>Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): primary results from phase III study (J-ALEX)</i>	Pacientes virgens de tratamento	Tipo de população
6	Tiseo et al., 2017	<i>Design of ALTA-1L (ALK in lung cancer trial of brigatinib in first-line), a randomized phase 3 trial of brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naive patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)</i>	Pacientes virgens de tratamento	Tipo de população
7	Takiguchi et al., 2017	<i>Updated efficacy and safety of the j-alex study comparing alectinib (ALC) with crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK fusion positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC)</i>	Pacientes virgens de tratamento	Tipo de população
8	Shaw et al., 2017	<i>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</i>	Ceritinibe versus quimioterapia	Intervenção

9	Huber et al.,2018	Brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): efficacy updates and exploratory analysis of CNS ORR and overall ORR by baseline (BL) brain lesion status	Resumo de Congresso	Tipo de publicação
10	Camidge et al.,2018	Brigatinib vs Crizotinib in Patients With ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK+ NSCLC: First Report of a Phase 3 Trial (ALTA-1L)	Pacientes virgens de tratamento	Tipo de população
11	Camidge et al.,2019	Brigatinib vs crizotinib in patients with ALK inhibitor-naive advanced ALK 1 NSCLC: Updated results from the phase III ALTA-1L trial	Resumo de Congresso	Tipo de publicação
12	Ahn et al.,2019	Brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in Asian versus non-Asian patients (pts) in the phase III ALTA-1L trial	Pacientes virgens de tratamento	Tipo de população
13	Wolf et al., 2019	Phase 3 ALUR Study of Alectinib in Pretreated ALK+ NSCLC: Final Efficacy, Safety and Targeted Genomic Sequencing Analyses	Resumo de Congresso	Tipo de publicação
14	Califano et al.,2019	Brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ) in the phase III ALTA-1L trial	Resumo de Congresso	Tipo de publicação
15	Ahn et al.,2020	Brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ) in Asian vs non-Asian patients (pts): Update from ALTA-1L	Resumo de Congresso	Tipo de publicação
16	Califano et al.,2020	Brigatinib versus crizotinib in patients with ALK inhibitor-naive advanced ALK+ NSCLC: results from the phase 3 ALTA-1L trial	Pacientes virgens de tratamento	Tipo de população
17	Popat et al.,2021a	Brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ) in ALK TKI-naïve ALK+ NSCLC: final results from ALTA-1L	Resumo de Congresso	Tipo de publicação
18	Popat et al.,2021b	Brigatinib Versus Alectinib in Crizotinib-Resistant Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (ALTA-3)	Protocolo de estudo	Desenho de estudo

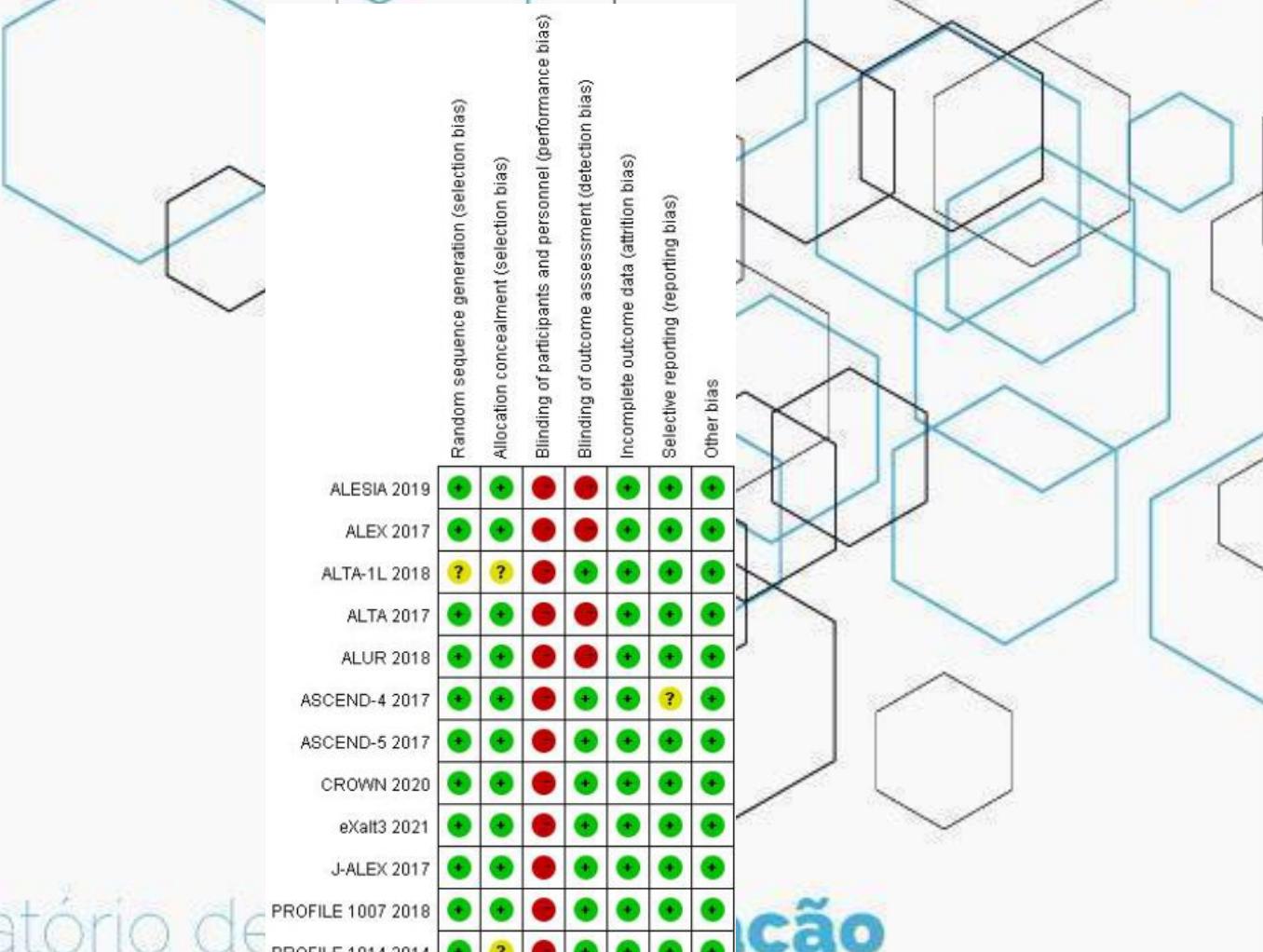


19	Popat et al.,2021c	<i>Systemic and Intracranial Efficacy of Brigatinib vs.Crizotinib: updated Results from the ALTA-1L Trial</i>	Resumo de Congresso	Tipo de publicação
20	Yang et al.,2022	<i>ALTA-3: a randomized trial of brigatinib (BRG) vs alectinib (ALC) in crizotinib (CRZ)-refractory advanced ALK+ NSCLC</i>	Resumo de Congresso	Tipo de publicação
21	Tiseo et al.,2022	<i>Brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ) in anaplastic lymphoma kinase (ALK) tyrosine kinase inhibitor-naive ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): ALTA-1L final results</i>	Resumo de Congresso	Tipo de publicação
22	Popat et al.,2022	<i>Brigatinib vs crizotinib in ALK TKI-naive ALK+ NSCLC: final results from ALTA-1L</i>	Resumo de Congresso	Tipo de publicação
23	Ou et al.,2022	<i>Efficacy of Brigatinib in Patients With Advanced ALK-Positive NSCLC Who Progressed on Alectinib or Ceritinib: ALK in Lung Cancer Trial of brigAtinib-2 (ALTA-2)</i>	Estudo fase II	Desenho do estudo
24	Shaw et al.,2016	<i>Crizotinib vs chemotherapy in ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): final survival results from PROFILE 1007</i>	Resumo de Congresso	Tipo de publicação

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 Luo et al, 2023



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ALESIA 2019	+	+	●	●	+	+	+
ALEX 2017	+	+	●	●	+	+	+
ALTA-1L 2018	?	?	●	+	+	+	+
ALTA 2017	+	+	●	●	+	+	+
ALUR 2018	+	+	●	●	+	+	+
ASCEND-4 2017	+	+	●	+	+	?	+
ASCEND-5 2017	+	+	●	+	+	+	+
CROWN 2020	+	+	●	+	+	+	+
eXalt3 2021	+	+	●	+	+	+	+
J-ALEX 2017	+	+	●	+	+	+	+
PROFILE 1007 2018	+	+	●	+	+	+	+
PROFILE 1014 2014	+	?	●	+	+	+	+
PROFILE 1029 2019	?	?	●	+	+	+	+

Relatório de
MEDICAMENTO

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

Risco de viés avaliado por Zhao et al, 2024

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ALESIA	+	?	?	+	+	+	?
ALEX	+	?	?	+	+	+	?
ALTA-1L	+	?	?	+	+	+	?
ALTA-3	+	?	?	+	?	?	?
ALUR	+	?	?	+	+	+	?
ASCEND-4	+	?	?	+	+	+	?
ASCEND-5	+	?	?	+	+	+	?
CROWN	+	?	?	+	+	+	?
eXlat 3	+	?	?	+	+	?	?
J-ALEX	+	?	?	+	+	+	?
PROFILE 1007	+	?	?	+	+	+	?
PROFILE 1014	+	?	?	+	+	+	?
PROFILE 1029	+	?	?	+	+	?	?
TQ-B3139	+	?	?	+	?	?	?

Figura 2. Resumo do risco de viés: analise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

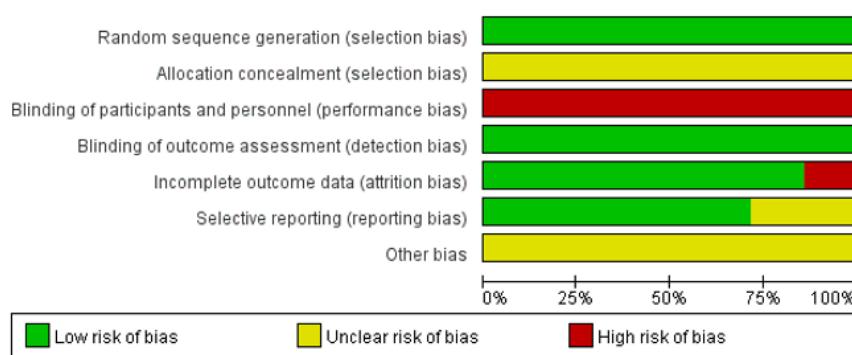


Figura 3. Gráfico de risco de viés: analise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos.

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



Relatório de **recomendação**

MEDICAMENTO

julho/2024

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

Eduardo Freire de Oliveira

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
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

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

	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.
--	--

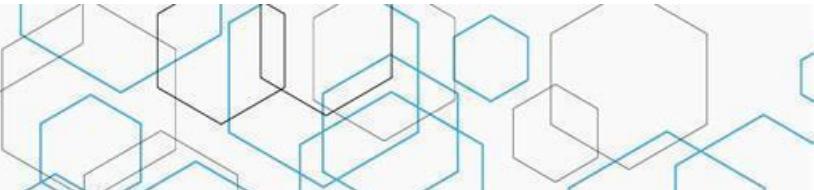
As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias;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

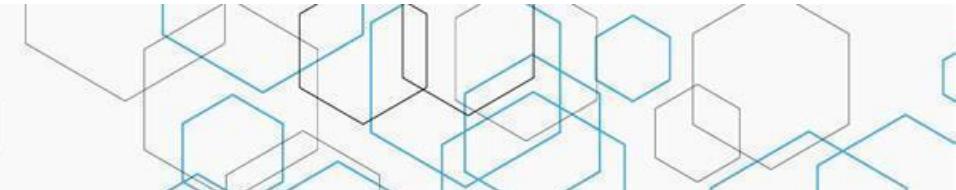


Tabelas

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 extração das curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em primeira linha usando Crizotinibe.....	15
Tabela 4. Parâmetros relacionados a extração 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 extraída do relatório 856 da CONITEC.....	30
Tabela 13. Estimativa populacional seguindo a extração 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

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.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

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.

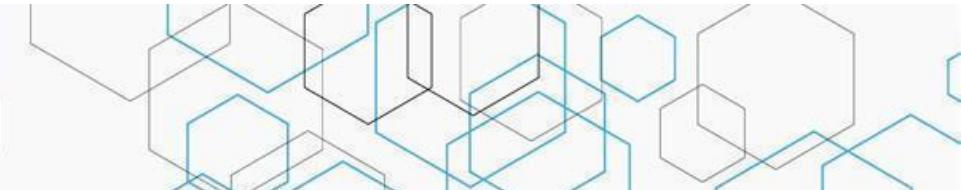
Tecnologia: Inibidores da tirosina quinase (ITQ) em primeira ou segunda linha de tratamento paliativo.

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.



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 1^a ou 2^a 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	1 ^a linha: <ul style="list-style-type: none"> • Crizotinibe • Brigatinibe • Alectinibe • Lorlatinibe 	2 ^a linha: <ul style="list-style-type: none"> • 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 - QALY</i>)	
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 Alectinib 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 2 ^a linha	0,67	0,59 – 0,75	Chouaid, 2013 (6)
Progredido 3 ^a 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)
Progredido	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 extração das curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em primeira linha usando Crizotinibe

	Exponencial	Weibull	Loglogistica	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*

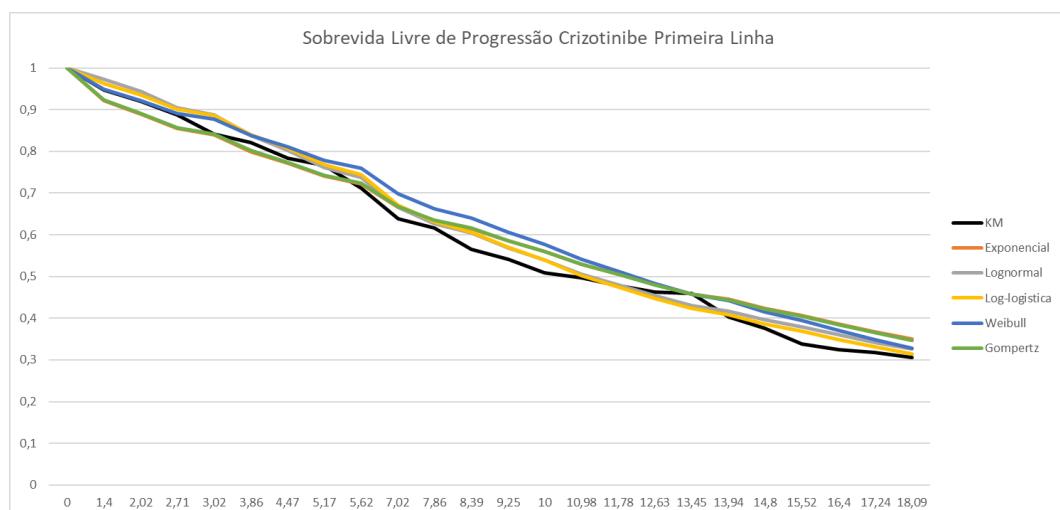


Gráfico 1. Gráfico de sobrevida livre de progressão do Crizotinibe em primeira linha de tratamento.

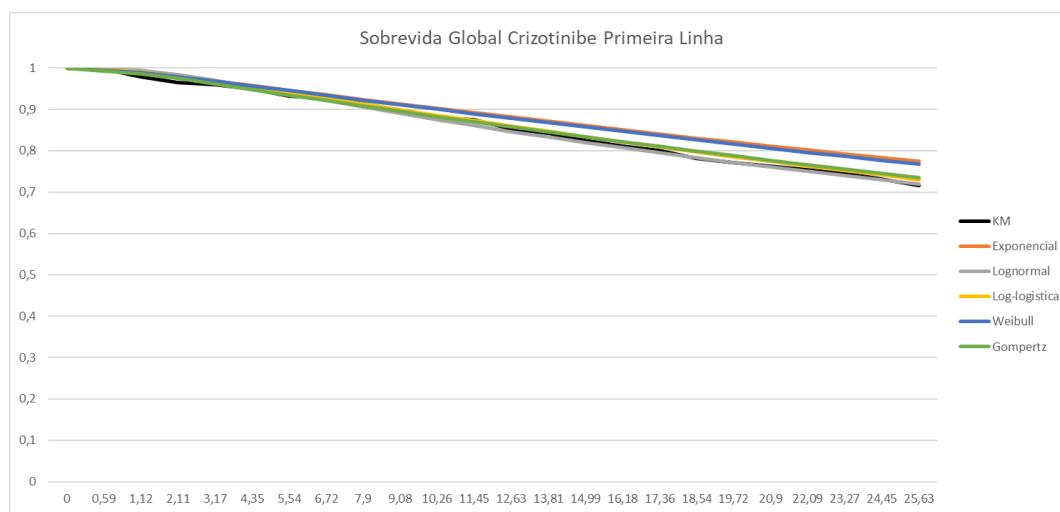


Gráfico 2. Gráfico de sobrevida global do Crizotinibe em primeira linha de tratamento.

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

	Exponencial	Weibull	Loglogistica	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*

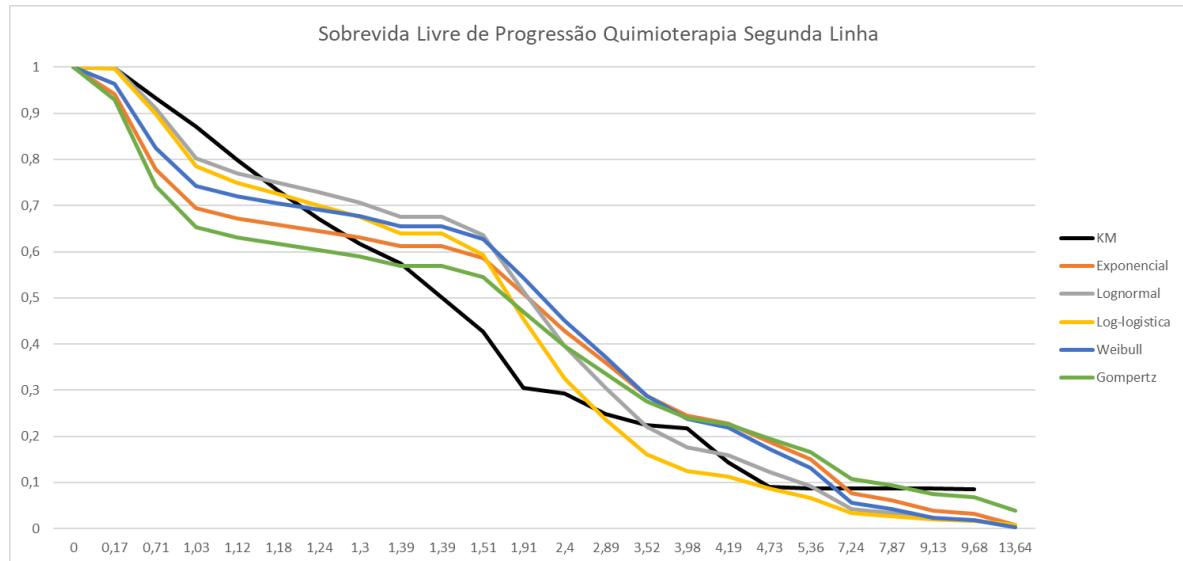


Gráfico 3. Gráfico de sobrevida livre de progressão do Quimioterapia em segunda linha de tratamento.

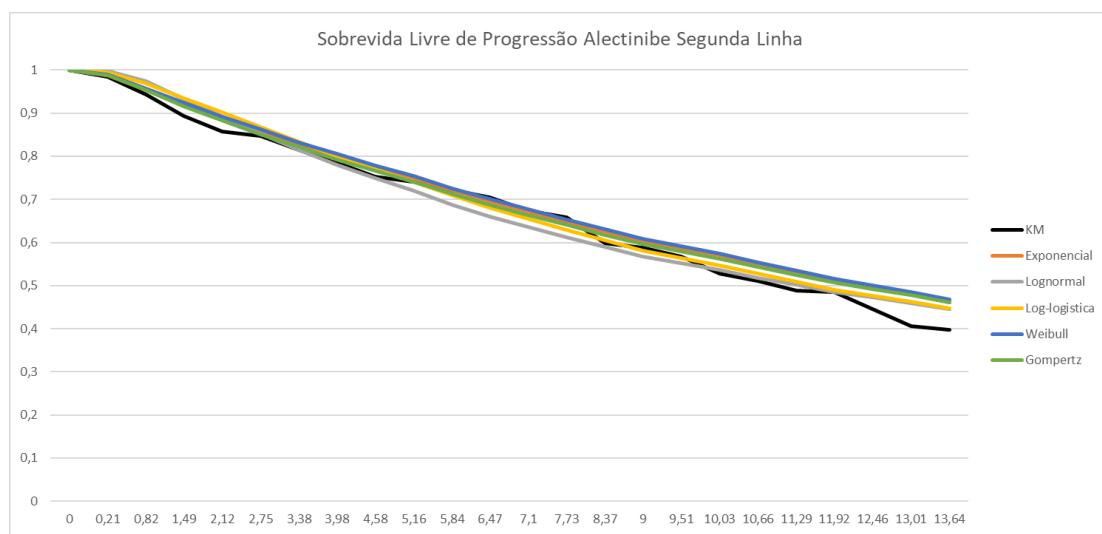


Gráfico 4. Gráfico de sobrevida livre de progressão do Alectinibe em segunda linha de tratamento.

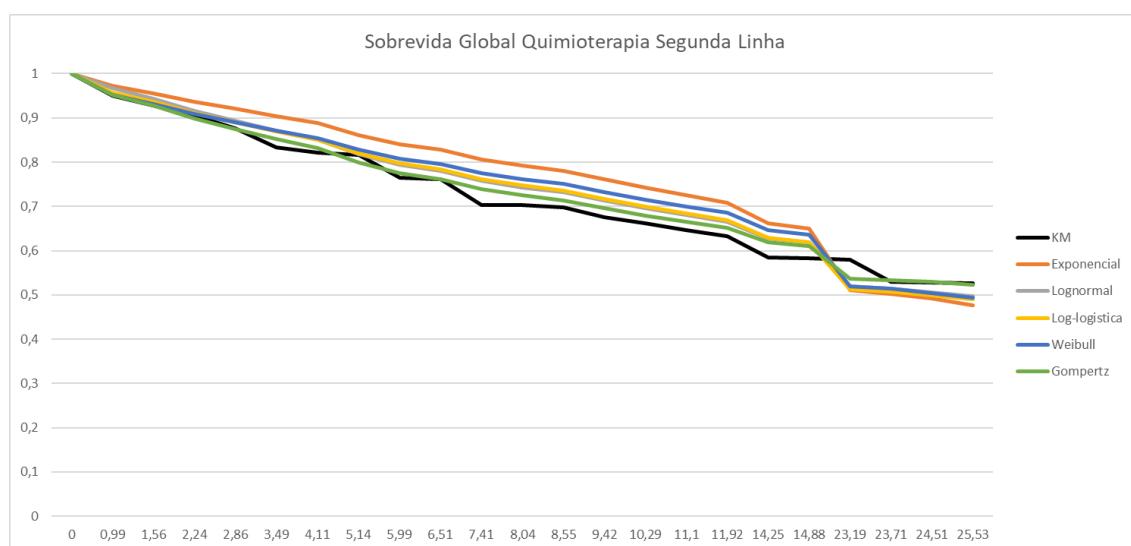


Gráfico 5. Gráfico de sobrevida global da Quimioterapia em segunda linha de tratamento.

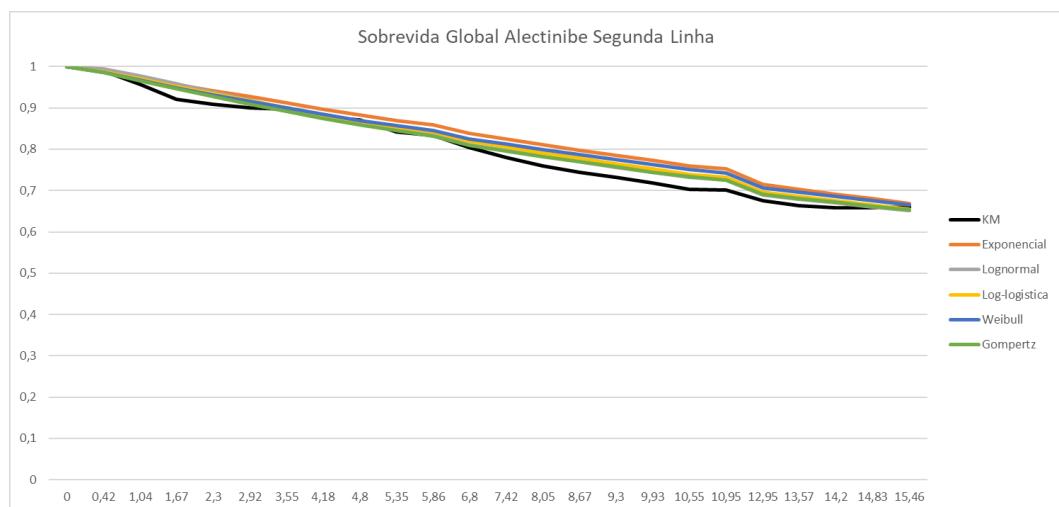


Gráfico 6. Gráfico de sobrevida global do Alectinibe em segunda linha de tratamento.

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 1^a e 2^a 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.

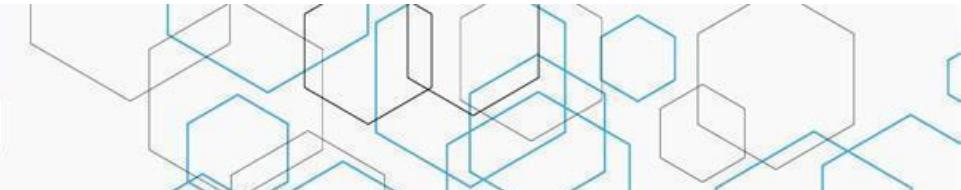
Medicamento	HR médio	IC95%	Fonte
Sobrevida Global - 1ª Linha de tratamento vs. Crizotinibe			
Alectinibe	0,62	(0,45 – 0,85)	Cameron, 2022
Sobrevida Livre de Progressão - 1ª Linha de tratamento vs. Crizotinibe			
Brigatinibe	0,49	(0,32 – 0,73)	Cameron, 2022
Alectinibe	0,4	(0,33 – 0,43)	Cameron, 2022
Lorlatinibe	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 1 ^a linha	R\$3.391,65	SIGTAP/DATASUS(17); Relatório 856 CONITEC(5)
Custo da Progressão na 2 ^a linha	R\$5.160,7	SIGTAP/DATASUS(17); Relatório 856 CONITEC(5)
Custo da Quimioterapia (2 ^a 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 (2^a 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.

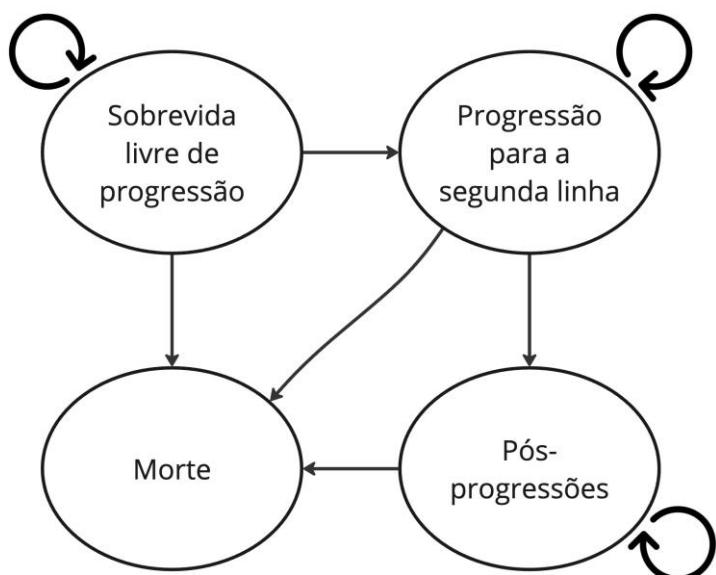


Figura 1. Estados de transição do modelo econômico.



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

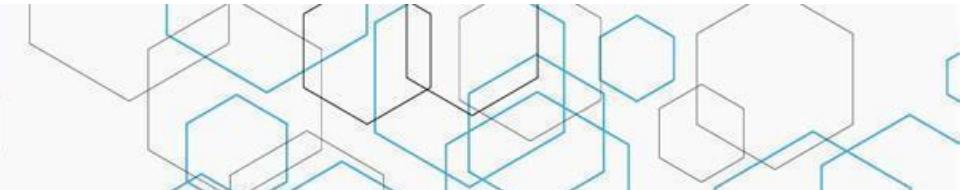
Para o modelo que considerou apenas a primeira linha, a quimioterapia paliativa foi considerada como segunda linha em todas as alternativas da análise.

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	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.

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 + 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 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 Brigabtinibe + 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.

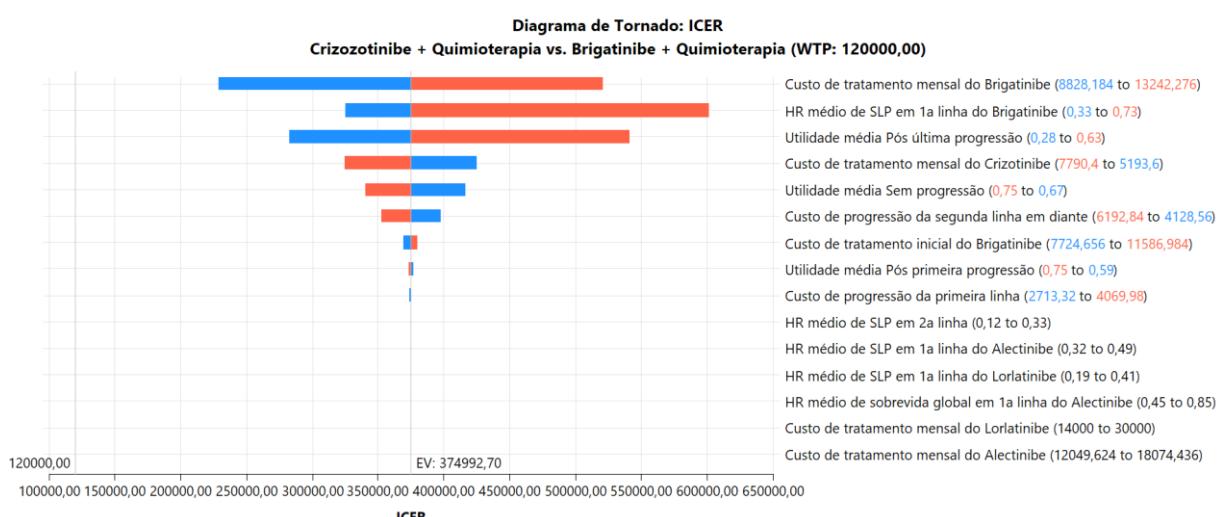


Figura 2. Diagrama de Tornado do ICER entre Crizotinibe + Quimioterapia vs. Brigatinibe + Quimioterapia.

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.

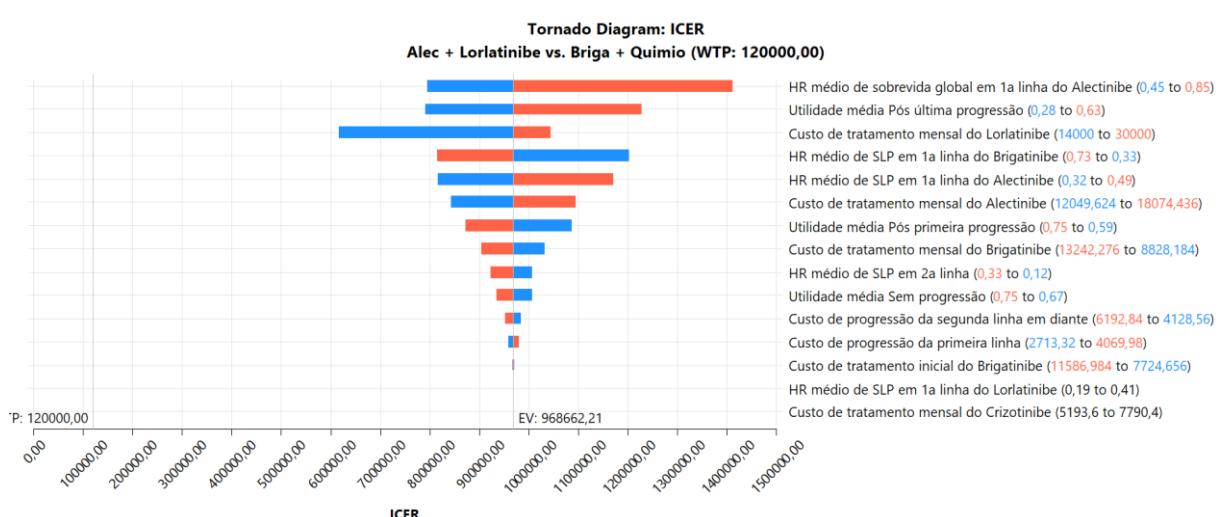


Figura 3. Diagrama de Tornado do ICER entre Alectinibe + Quimioterapia vs. Alectinibe + Lorlatinibe.

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.

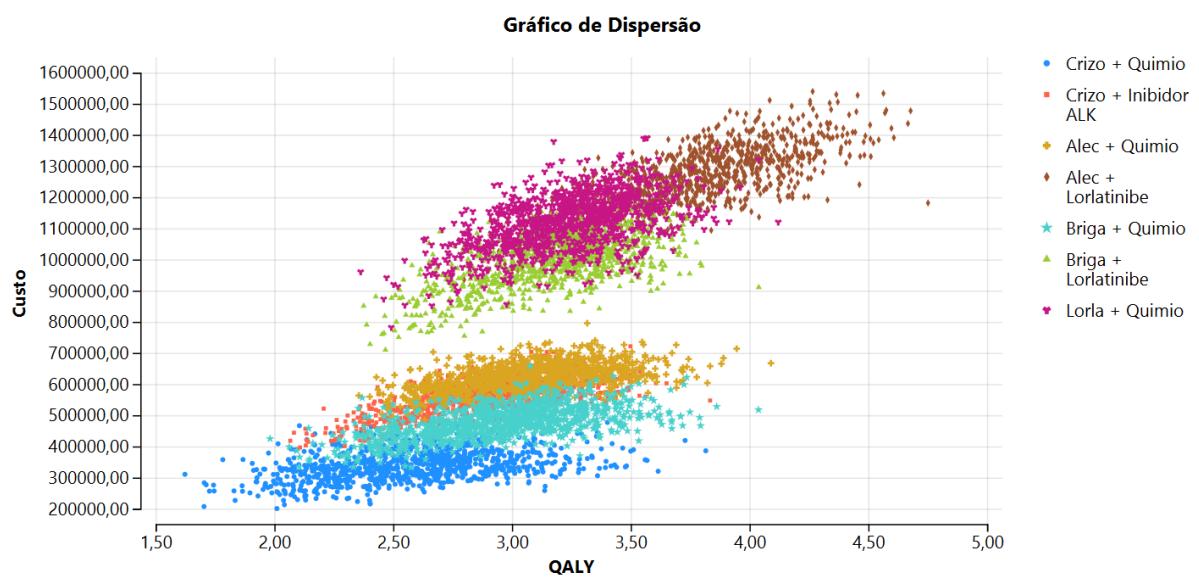


Figura 4. Gráfico de dispersão entre todas as alternativas terapêuticas.

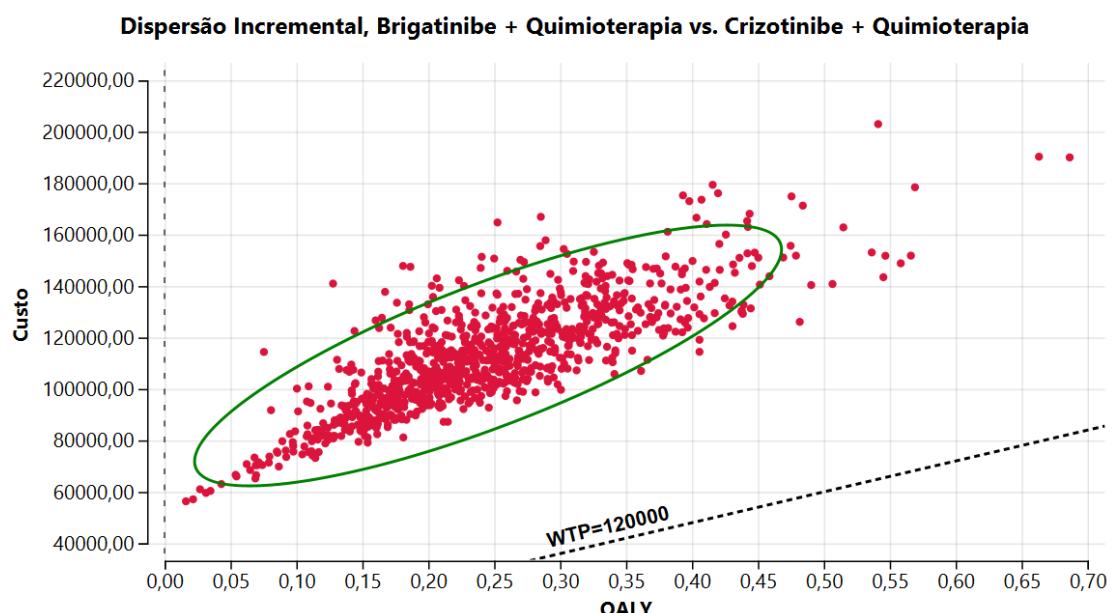


Figura 5. Gráfico de dispersão incremental entre Crizotinibe + Quimioterapia vs Brigatinibe + Quimioterapia.

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.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para o impacto orçamentário foi utilizada as estimativas populacionais presentes no relatório 856 da CONITEC com relação a pacientes com CPCNP 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 extração linear proposta no relatório o resultado da estimativa fica igual a tabela 13:

Tabela 13. Estimativa populacional seguindo a extração linear do Relatório 856 da CONITEC.

Estimativa Populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	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:

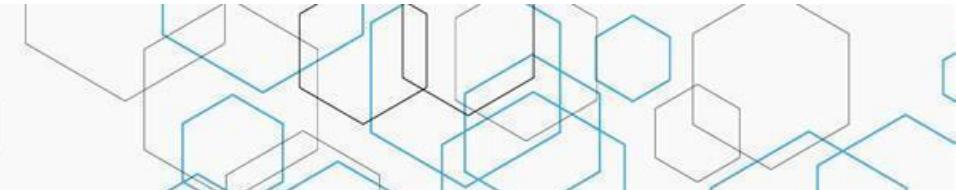
Tabela 24. Resultados do impacto orçamentário da incorporação do Alectinibe em primeira linha e do Lorlatinibe em segunda linha com o market share alternativo.

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

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.

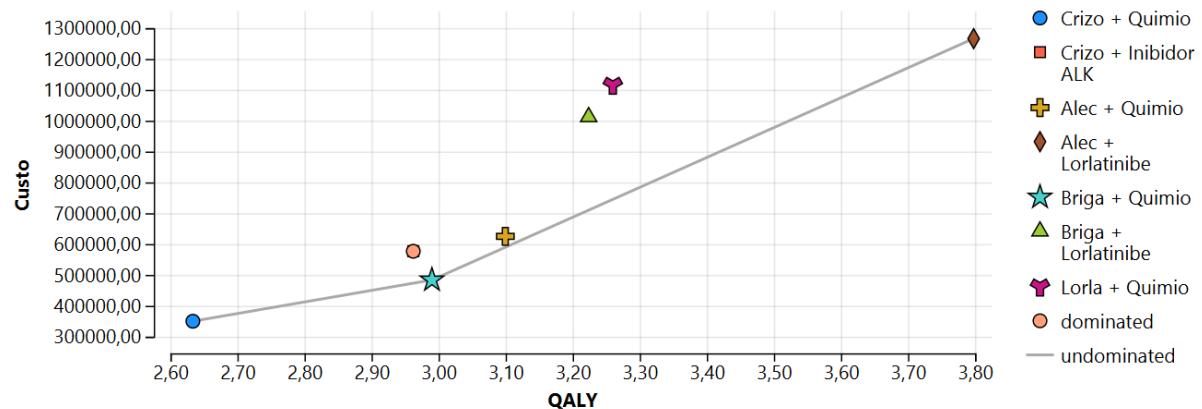
REFERENCIAS

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, Ouwens 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, Dziadziszko 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/ultimo.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 + Quimio	349.943,52		2,63		
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.



Conitec

Comitê Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**

GOVERNO FEDERAL



UNIÃO E RECONSTRUÇÃO