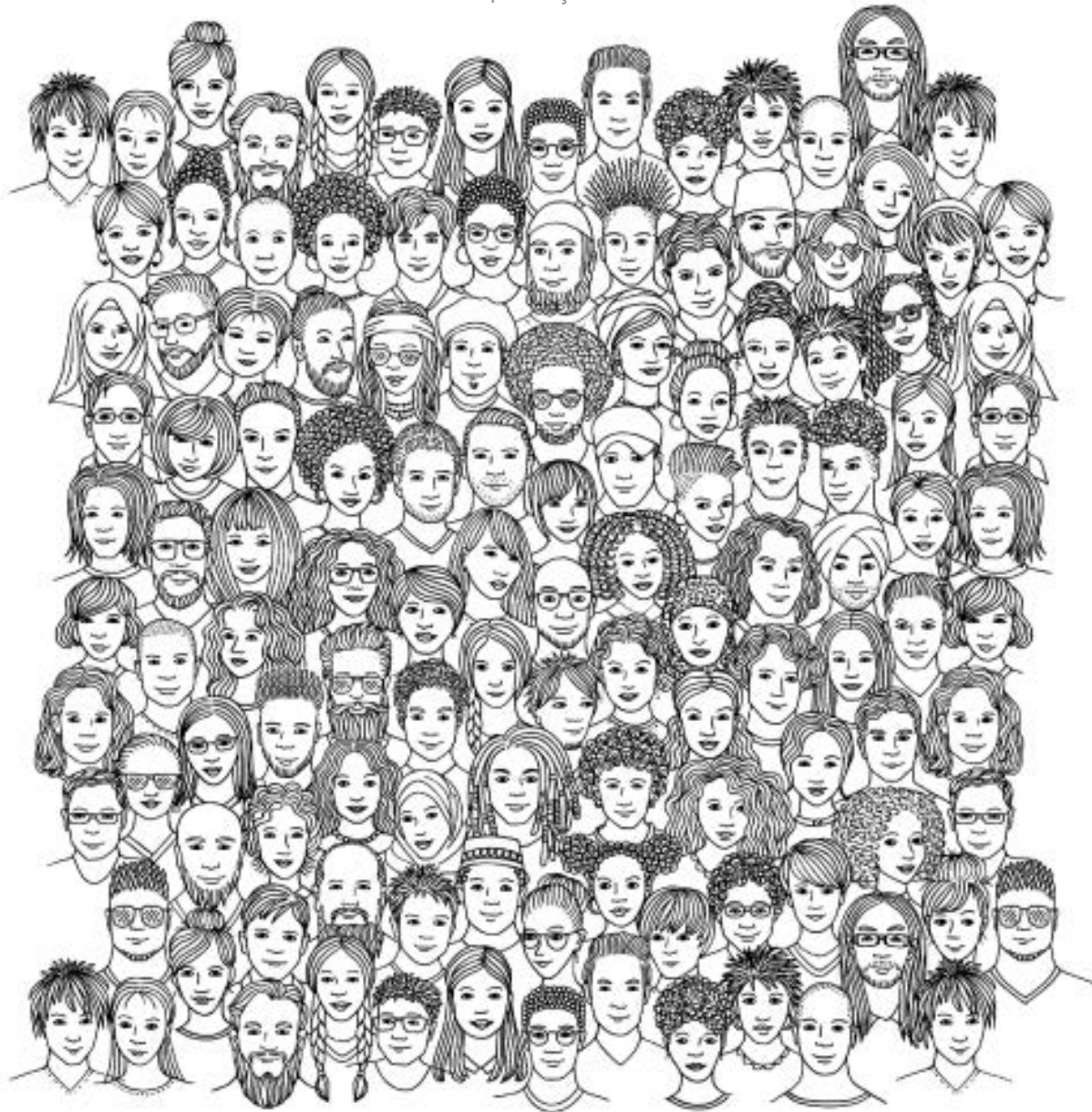




RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

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

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE

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

2025 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde. Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Laura Mendes Ribeiro

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE

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

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

Brigatinibe (Evobrig®) - 10/12/2021:

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

Lorlatinibe (Lorbrena®) - 23/08/2024:

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

Alectinibe (Alecensa®) - 29/11/2024:

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

Indicação proposta pelo demandante para avaliação da Conitec*:

Inibidores de tirosina quinase para o tratamento de CPNPC com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático, como tratamento paliativo de primeira linha.

Recomendação final da Conitec:

O Comitê de Medicamentos da Conitec recomendou a incorporação do brigatinibe e a não incorporação do lorlatinibe e do alectinibe para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático com primeira linha de tratamento.

Decisão final:

PORTARIA SECTICS/MS Nº 28: Torna pública a decisão de incorporar o brigatinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como primeira linha de tratamento, e de não incorporar o lorlatinibe e o alectinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como primeira linha de tratamento, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

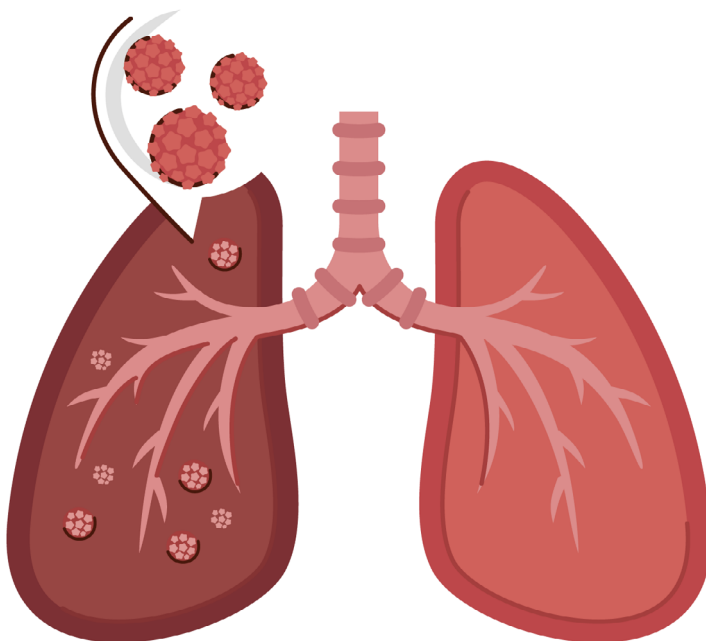
*De acordo com o §6º do art. 32 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017, o pedido de incorporação de uma tecnologia em saúde deve ter indicação específica. Portanto, a Conitec não analisará todas as hipóteses previstas na bula em um mesmo processo.

O que é câncer de pulmão?

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

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

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



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

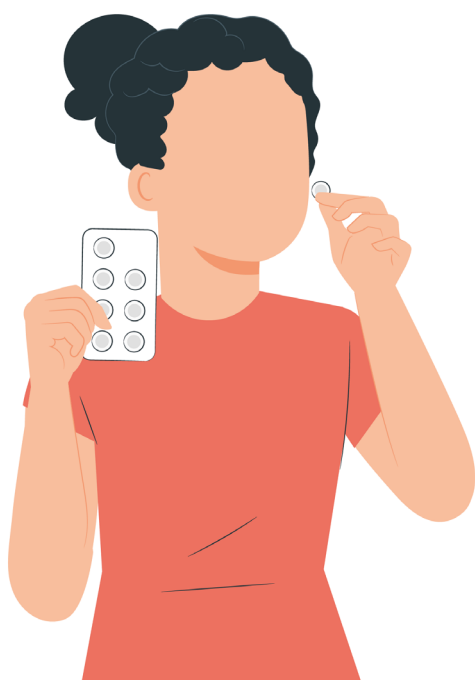
As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão do Ministério da Saúde, publicadas em setembro de 2014, prevê o tratamento de CPNPC com cirurgia, radioterapia (traqueia, brônquio, pulmão, pleura e mediastino) e/ou terapia quimioterápica prévia ou adjuvante, com diferentes medicamentos.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

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

Medicamento analisado: inibidores da tirosina quinase

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

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



A análise de evidências clínicas identificou que brigatinibe, alectinibe e lorlatinibe apresentaram resposta favorável em relação ao ganho de anos de vida com o tratamento quando comparados com o crizotinibe. Contudo, a análise considerou os dados imaturos e indicou a necessidade de atualização. Os resultados também foram favoráveis ao comparar os mesmos medicamentos ao crizotinibe ou à quimioterapia em relação ao aumento de

anos de vida livre de progressão da doença. No tocante às metástases cerebrais, alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe apresentaram mais benefícios em termos de anos de vida ganhos livre de progressão da doença. Sobre os eventos adversos graves, um estudo apresentou maior risco em pacientes submetidos ao tratamento com crizotinibe em comparação ao alectinibe; os inibidores de ALK não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados à quimioterapia; e alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe alcançaram risco semelhante ao crizotinibe. Em relação aos eventos adversos moderados, alectinibe apresentou melhores resultados quando comparado a todos os outros inibidores de ALK e à quimioterapia.

A avaliação econômica considerou os seguintes critérios para avaliação: 1) horizonte temporal de 30 anos; 2) taxa de desconto de 5% ao ano; 3) os comparadores crizotinibe, alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe; 4) anos de vida ganhos com qualidade, tempo de vida ganho após a descoberta da doença e tempo de vida ganho sem o avanço do câncer. Como resultado, duas alternativas terapêuticas foram consideradas melhores para primeira linha de tratamento, são elas: brigatinibe associado à quimioterapia, apresentando o menor custo adicional, e alectinibe associado à quimioterapia. A análise de impacto orçamentário, caso as tecnologias fossem incorporadas ao SUS, demonstrou que a incorporação do brigatinibe em cinco anos chegaria a R\$ 37.983.747,59 e do alectinibe, nas mesmas condições, chegaria a R\$ 72.256.658,71.

Perspectiva do Paciente

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

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

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

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

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

O vídeo da 134ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

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

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 84, durante 20 dias, no período de 22/11/2024 a 11/12/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 86 contribuições. A maioria dos respondentes foi favorável à incorporação das tecnologias ao SUS e apenas um informou não ter opinião formada sobre o tema. As opiniões favoráveis trataram sobre eficácia, segurança, aumento da qualidade de vida dos pacientes, direito à saúde e redução da desigualdade de tratamentos entre os sistemas de saúde pública e privada. Sobre a experiência com as tecnologias em avaliação, os respondentes mencionaram a efetividade, a tolerância, a comodidade de uso e o aumento da qualidade de vida como aspectos positivos. Em relação aos efeitos negativos e dificuldades das tecnologias, citaram seu alto custo e a dificuldade de acessá-las. No que se refere à experiência com outras tecnologias, as contribuições abordaram a quimioterapia convencional e a pouca eficácia no controle dos sintomas e no avanço da neoplasia. Em linhas gerais, as contribuições acerca das evidências

técnico-científicas reforçaram os dados abordados no relatório, como as recomendações internacionais sobre as tecnologias, os benefícios dos tratamentos com as tecnologias, a possibilidade de ser uma alternativa para aqueles pacientes em que a doença reaparece após um período, o alto custo do tratamento e a redução de custos ao sistema de saúde a longo prazo. Uma empresa fabricante incluiu dois estudos recentemente publicados sobre o tema, que foi integrado às evidências do relatório técnico. Os fabricantes das tecnologias também apresentaram novas propostas de preço, que geram outros resultados em termos de custos adicionais, quais sejam:

- brigatinibe e quimioterapia - R\$ 117.073,70 por ano de vida ganho com qualidade;
- alectinibe e quimioterapia - R\$ 446.063,77 por ano de vida ganho com qualidade; e
- alectinibe e lorlatinibe - R\$ 1.383,742,31 por ano de vida ganho com qualidade.

Recomendação final da Conitec

A 138ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 12, 13 e 14 de março de 2025. No primeiro dia de reunião, o Comitê de Medicamentos recomendou, ao SUS, a incorporação do brigatinibe e a não incorporação do lorlatinibe e do alectinibe para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático com primeira linha de tratamento. Para tanto, os membros do Comitê consideraram que o brigatinibe é a alternativa mais eficiente em termos econômicos e que os outros dois medicamentos ultrapassam o limite orçamentário recomendado mesmo com a redução de preço proposta. Além disso, foi sugerido que a Conitec avalie a possível exclusão do tratamento com crizotinibe, medicamento já indicado no SUS para o tratamento da doença em primeira linha.

Decisão final

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

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