Nota Técnica 260275

Data de conclusão: 10/09/2024 15:33:29

Paciente

Idade: 43 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Cruz do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santa Cruz do Sul

Tecnologia 260275

CID: C34.9 - Neoplasia maligna dos brônquios ou pulmões, não especificado

Diagnóstico: Neoplasia maligna dos brônquios ou pulmões, não especificada.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: LORLATINIBE

Via de administração: VO

Posologia: lorlatinibe 100mg, um comprimido por dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: LORLATINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Segundo PCDT (2), os esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como cisplatina, carboplatina, etoposido, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associações, por até três linhas de tratamento. Ainda,segundo o mesmo PCDT (2), o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LORLATINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LORLATINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LORLATINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Lorlatinibe é um inibidor potente e reversível de terceira geração da tirosina quinase, que visa ALK e ROS1; é altamente seletivo, supera mutações conhecidas de resistência ao ALK e atravessa a barreira hematoencefálica (4). Lorlatinibe tem atividade antitumoral contra várias formas mutantes da enzima ALK, incluindo algumas mutações detectadas em tumores no momento da progressão da doença com crizotinibe e outros inibidores de ALK. A atividade antitumoral de lorlatinibe é dose-dependente e se correlaciona com a inibição da fosforilação de ALK. Lorlatinibe também apresenta atividade contra TYK1, FER, FPS, TRKA, TRKB, TRKC, FAK, FAK2 e ACK.
Um estudo de fase 2 avaliou o tratamento de 276 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado, comprovadamente positivos para ALK ou ROS1 por histologia ou citologia, com ou sem metástases no sistema nervoso central (CNS) com lorlatinibe (5). Os pacientes foram inscritos em seis diferentes coortes de expansão (EXP1-6) com base no status de ALK e ROS1 e terapia prévia, e receberam lorlatinibe oralmente, 100 mg uma vez ao dia, continuamente em ciclos de 21 dias. O desfecho primário foi a resposta tumoral global e intracraniana, avaliada em subgrupos combinados de pacientes ALK-positivos. As coortes de expansão eram as seguintes: 30 eram positivos para ALK e sem tratamento prévio (EXP1); 59 eram positivos para ALK e receberam crizotinibe anteriormente, sem (n=27; EXP2) ou com (n=32; EXP3A) quimioterapia anterior; 28 eram positivos para ALK e receberam um inibidor de tirosina quinase ALK não crizotinibe anteriormente, com ou sem quimioterapia (EXP3B); 112 eram positivos para ALK com dois (n=66; EXP4) ou três (n=46; EXP5) inibidores de tirosina quinase ALK anteriores, com ou sem quimioterapia; e 47 eram positivos para ROS1 com qualquer tratamento prévio (EXP6). Em pacientes sem tratamento prévio (EXP1), uma resposta objetiva foi alcançada em 27 [90,0%; intervalo de confiança (IC) de 95% de 73,5 a 97,9] de 30 pacientes. Três pacientes em EXP1 tinham lesões mensuráveis no CNS no início, conforme revisão central independente, e respostas intracranianas objetivas foram observadas em dois (66,7%; IC 95% de 9,4 a 99,2). Em pacientes ALK-positivos com pelo menos um inibidor de tirosina quinase ALK anterior (EXP2-5), respostas objetivas foram alcançadas em 93 (47,0%; IC 95% de 39,9 a 54,2) de 198 pacientes e resposta intracraniana objetiva naqueles com lesões mensuráveis no CNS no início em 51 (63,0%; IC 95% de 51,5 a 73,4) de 81 pacientes. A resposta objetiva foi alcançada em 41 (69,5%; IC 95% de 56,1 a 80,8) de 59 pacientes que haviam recebido apenas crizotinibe anteriormente (EXP2-3A), nove (32,1%; IC 95% de 15,9 a 52,4) de 28 pacientes com um inibidor de tirosina quinase ALK não crizotinibe anterior (EXP3B), e 43 (38,7%; IC 95% de 29,6 a 48,5) de 111 pacientes com dois ou mais inibidores

de tirosina quinase ALK anteriores (EXP4-5). A resposta intracraniana objetiva foi alcançada em 20 (87,0%; IC 95% de 66,4 a 97,2) de 23 pacientes com lesões mensuráveis no CNS no início em EXP2-3A, cinco (55,6%; IC 95% de 21,2 a 86,3) de nove pacientes em EXP3B e 26 (53,1%; IC 95% de 38,3 a 67,5) de 49 pacientes em EXP4-5.
Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais comuns em todos os pacientes foram hipercolesterolemia (224 [81%] de 275 pacientes no geral e 43 [16%] de grau 3-4) e hipertrigliceridemia (166 [60%] no geral e 43 [16%] de grau 3-4). Eventos adversos sérios relacionados ao tratamento ocorreram em 19 (7%) de 275 pacientes e sete pacientes (3%) interromperam permanentemente o tratamento devido a eventos adversos relacionados ao tratamento. Não foram relatadas mortes relacionadas ao tratamento.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
LORLATINIBE	100 MG COM REV13 CT FR PLAS PEAD OPC X 30		R$ 26.010,55	R$ 338.137,15

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O lorlatinibe é produzido pela indústria farmacêutica Pfizer Brasil LTDA sob o nome comercial Lorbrena®. É vendido em comprimidos de 100 mg, em caixas com 30 unidades. A prescrição é de um comprimido de 100 mg por dia, por tempo indeterminado. Com base nisso foi preenchida a tabela acima conforme tabela CMED de janeiro de 2024 e calculado o custo anual do tratamento.
Não estão disponíveis análises econômicas para realidade brasileira, do uso de lorlatinibe para pacientes com CPNPC na primeira ou demais linhas de tratamento. Porém foi avaliado em 2022 pela CONITEC o uso de outro inibidor ALK, o crizotinibe. O crizotinibe teve seu uso foi recomendado pela CONITEC após avaliação do uso do medicamento para tratamento em primeira linha de CPNPC avançado ALK+, onde a empresa propôs um preço para a incorporação do crizotinibe que corresponde a um desconto de 76% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) (6). Nesse contexto, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) por anos de vida ajustado por qualidade (AVAQ) foi calculado em R$ 83,5 mil, aproximadamente 2,4 vezes o PIB per capita brasileiro. Ante ao exposto, a CONITEC se posicionou favorável à incorporação do crizotinibe no âmbito da Política de Combate e Prevenção do Câncer. A alocação média de recursos adicionais na ordem de R$ 9,5 milhões por ano parece compatível com a melhora do tratamento desses pacientes, com acesso apenas a radioterapia associada ou não a quimioterapia ou cirurgia
O Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE) do governo britânico recomenda o lorlatinibe como uma opção para o câncer de pulmão avançado de células não pequenas positivo para ALK, porém apenas se a empresa fornecer o lorlatinibe em acordo comercial (7). Em análise econômica conduzida para essa avaliação, considerando os arranjos comerciais confidenciais, a razão de

custo efetividade incremental do lorlatinibe estaria abaixo de £50.000 por QALY (ano de vida ajustado por qualidade) ganho em relação ao tratamento com quimioterapia baseado em platina.
Em revisão sistemática publicada em 2023 foi avaliada a custo-efetividade de inibidores da ALK em diversas linhas de tratamento para pacientes com CPNPC (8). Este estudo descreve uma probabilidade de custo-efetividade do tratamento com inibidores de ALK que variou de 46 a 100% e foi principalmente alcançada em limiares de disposição para pagar maiores do que $100,000 dólares (ou de $30,000 USD ou mais na China) no cenário de tratamento de primeira linha e em limiares de $50,000 dólares em cenários de tratamento subsequente.
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, do governo canadense, não oferece reembolso para tratamento com lorlatinibe para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células metastático ALK-positivo que tenham progredido com crizotinibe e pelo menos mais um inibidor de ALK, ou pacientes que tenham progredido com ceritinibe ou alectinibe (9). O comitê fez essa recomendação porque não estava confiante no benefício clínico do lorlatinibe, dados os estudos disponíveis para sua avaliação de efetividade (ensaio clínico não randomizado, que se baseou em uma análise não planejada e um desenho de estimativa sem testes de hipóteses específicas). Embora o comitê estivesse confiante de que o lorlatinibe produz uma resposta tumoral, ele não conseguiu determinar como o lorlatinibe se compara com outros tratamentos disponíveis, dada a falta de dados comparativos robustos sobre resultados importantes para a tomada de decisão, como sobrevida global e sobrevida livre de progressão. A conclusão foi que, ao preço apresentado, o lorlatinibe não é custo-efetivo em comparação com a quimioterapia ou melhor cuidado de suporte.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Para pacientes que progrediram a um inibidor de tirosina quinase (que visa o rearranjo ALK) o tratamento com lorlatinibe está associado a taxas de resposta de 32%. Não existem estudos de fase 3 para esse tratamento em segunda linha.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: LORLATINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há apenas estudo de fase 2 avaliando o lorlatinibe como segunda linha de tratamento para pacientes com CPNPC do tipo adenocarcinoma e rearranjo do gene ALK. Esse estudo demonstrou taxas de resposta de aproximadamente 32% para a população que já foi exposta a algum tratamento com inibidores de tirosina quinase que visam essa mutação.
Além desse benefício incerto, já que não foi comparado com outros tratamentos dessa doença, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade.

No caso em tela, temos que a parte autora potencialmente obteve benefícios com uso desse medicamento. Da mesma forma que na avaliação inicial de um tratamento, o potencial benefício de prolongar a terapia deve ser contraposto aos custos elevados do medicamento. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:
1. Instituto Nacional de Câncer/Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. [Internet]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios
2. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão [Internet]. Brasília – DF; 2014. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/ddt_capulmao_26092014.pdf
3. Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K, Takigawa N, Tabata M, Ueoka H, et al. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. maio de 2007;2(5):402–7.
4. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. Lancet Oncol. dezembro de 2017;18(12):1590–9.
5. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. Lancet Oncol. dezembro de 2018;19(12):1654–67.
6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Crizotinibe (Xalkori®) para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+ [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/dossie/2022/20220912_dossie_crizotinibe_cp61.pdf/view
7. National Institute for Health and Care Excellence. Lorlatinib for previously treated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta628
8. Chayab L, Konstantelos N, Leighl NB, Tadrous M, Wong WWL. A Systematic Review of the Cost-Effectiveness Analyses of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). PharmacoEconomics. agosto de 2023;41(8):945–80.
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Lorlatinib for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on: crizotinib and at least one other ALK inhibitor, or patients who have progressed on ceritinib or alectinib. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/lorlatinib-lorbrena-non-small-cell-lung-cancer-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - OUT39) descrevendo ser portador de adenocarcinoma de pulmão com doença metastática ao diagnóstico. Apresentou internação em caráter de urgência antes de completar seu estadiamento por crises convulsivas decorrentes de metástases cerebrais. Para isso, foi tratado com radioterapia, seguido de tratamento sistêmico com cisplatina e paclitaxel. Após dois ciclos de tratamento quimioterápico apresentava sinais de progressão de doença. Por apresentar rearranjo no gene ALK foi indicado tratamento com alectinibe, o qual foi iniciado em outubro de 2020. Em exames de reavaliação apresentava resposta completa em lesões sistêmicas, com exceção de duas lesões no sistema nervoso central (uma de 0,8 cm e outra de 1,2 cm). Após pausa do fornecimento do medicamento por desabastecimento, apresentou progressão de doença em sistema nervoso central, inclusive com crises convulsivas, progressão essa sem resposta ao reinício do tratamento com alectinibe. Realizou nova biópsia, que demonstrou presença de nova mutação no gene ALK, conferindo resistência ao tratamento com alectinibe. Dessa forma pleiteia tratamento paliativo com lorlatinibe o qual foi deferido por tutela provisória em abril de 2023. Em laudo médico (Evento 58 - LAUDO2) está descrito que a parte autora apresentava evidente melhora clínica com seu uso e em outro laudo médico de agosto de 2023 está descrita resposta completa de lesões viscerais e controle de doença em SNC.
No Brasil, o câncer de pulmão está entre as neoplasias mais prevalentes e entre os tumores com maior mortalidade tanto entre homens quanto entre mulheres (1). Os casos de ca?ncer de pulma?o são divididos em dois grupos, conforme seu tipo histopatolo?gico, com a finalidade de direcionar estratégias terape?uticas e estabelecer progno?stico: ca?ncer de pulma?o de pequenas ce?lulas (CPPC) e ca?ncer de pulma?o de ce?lulas na?o pequenas (CPNPC)(2). O tipo histológico adenocarcinoma e o tipo carcinoma epidermóide (ou escamoso) integra o grupo do CPNPC.
A seleção do tratamento dependerá do estadiamento clínico da doença (classificação TNM), capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferências do paciente. Para pacientes no estágio clínico IV, as DDT do Câncer de Pulmão recomendam as seguintes abordagens terapêuticas: quimioterapia paliativa; ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, quando for o caso, seguida ou não por radioterapia craniana; radioterapia externa, associada ou não à radioterapia intersticial, para lesões endobrônquicas sintomáticas; radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática (2). A quimioterapia paliativa resulta em modesto incremento na sobrevida mediana (2-3 meses), com possibilidade de controle temporário dos sintomas, mas sem expectativa de cura. Muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como cisplatina, carboplatina, etoposídeo, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associações, por até três linhas de tratamento. Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja indicada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de ECOG. Quando medicamente possível, o tratamento deve ser feito com esquema terapêutico contendo cisplatina ou carboplatina, associada com um segundo agente antineoplásico (2).
As diretrizes não especificam esquema para a quimioterapia paliativa de segunda linha; contudo, recomenda medicamentos antineopla?sicos em monoterapia e uso exclusivo em pacientes com boa capacidade funcional (ECOG 0 ou 1) (2). Para esses pacientes, não há possibilidade de cura e o prognóstico é reservado, com sobrevida global oscilando entre 7 e 9

meses (3).