Nota Técnica 317580

Data de conclusão: 26/02/2025 14:37:18

Paciente

Idade: 77 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 317580

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

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

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: CLORIDRATO DE ALECTINIBE

Via de administração: VO

Posologia: alectinibe 150 mg- Uso contínuo. Tomar 4 comprimidos via oral duas vezes ao 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: CLORIDRATO DE ALECTINIBE

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: CLORIDRATO DE ALECTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE ALECTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE ALECTINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O medicamento alectinibe é um antineoplásico utilizado para o tratamento de CPNPC avançado que seja positivo para a mutação ALK, sendo um inibidor de tirosina-quinase com múltiplos alvos moleculares, entre eles esta mutação (4). Diversos agentes inibidores ALK foram identificados, como o crizotinibe, o ceritinibe e o alectinibe, e outros agentes estão em estudo. O alectinibe é aprovado pelas agências regulatórias para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão metastático positivo para ALK e para aqueles pacientes que progrediram em tratamento com crizotinibe.

O estudo que embasa a indicação do alectinibe para primeira linha metastática de pacientes com ALK positivo é um estudo multicêntrico, randomizado, fase 3, aberto, em que 303 pacientes foram randomizados para alectinibe versus crizotinibe . Durante um acompanhamento médio de 17,6 meses (crizotinibe) e 18,6 meses (alectinibe), ocorreu um evento de progressão ou morte da doença em 62 de 152 pacientes (41%) no grupo alectinibe e 102 de 151 pacientes (68%) em o grupo crizotinibe. A taxa de sobrevida livre de progressão foi significativamente maior com alectinibe quando comparada com crizotinibe 68,4% (IC95% 61,0 a 75,9) vs. 48,7% (IC95% 40,4 a 56,9). . Por sua vez, a taxa de resposta não foi maior no grupo intervenção: 82,9% (IC95% 76,0 a 88,5) vs. 75,5% (IC95%, 67,8 a 82,1); P=0,09. Em uma atualização deste estudo, com 10 meses adicionais de acompanhamento, a sobrevida mediana livre de progressão da doença foi de cerca de 35 meses no grupo alectinibe versus 11 meses no grupo crizotinibe (4). Cabe considerar que este estudo não compara o alectinibe com quimioterapia pois o padrão de tratamento ao iniciar o estudo era o crizotinibe - este sim foi previamente comparado com quimioterapia, demonstrando ganho de sobrevida global (5).

Na atualização do estudo ALEX (6), após 5 anos do início do tratamento, houve comprovação do ganho de sobrevida livre de progressão a favor do alectinibe - HR 0,43, intervalo de confiança de 95% (CI) 0,32 e 0,58, com mediana de PFS de 34,8 versus 10,9 meses de crizotinibe. Em relação a sobrevida global, o acompanhamento foi realizado por 48,2 meses de alectinibe, 23,3 meses de crizotinibe. A mediana de sobrevida não foi alcançada com alectinibe (isso quer dizer que menos da metade da coorte havia falecido no momento da análise) versus 57,4 meses com crizotinibe (HR estratificado 0,67, IC 95% 0,46 e 0,98). A duração média do tratamento foi maior com alectinibe (28,1 versus 10,8 meses), e nenhum novo evento relacionado à segurança foi observado (7).

Uma comparação entre os inibidores de tirosino quinase disponíveis para tratar os pacientes no cenário em tela foi realizada em uma revisão sistemática e metanálise publicada em fevereiro

de 2020. Foi realizada pesquisa de literatura para ensaios clínicos randomizados que incluíram participantes com NSCLC ALK ou ROS1 positivo que receberam qualquer inibidor de ALK em comparação com placebo, outro inibidor de ALK ou o mesmo inibidor de ALK em uma dose diferente. O desfecho primário foi a morte relacionada ao tratamento. Os desfechos secundários foram sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (PFS) e eventos adversos graves. Todos os inibidores de ALK melhoraram PFS em relação a quimioterapia (razão de risco [95% IC]: crizotinibe 0,46 [0,39–0,54]; ceritinibe 0,52 [0,42–0,64]; alectinibe 300 BID 0,16 [0,08–0,33]; alectinibe 600 BID 0,23 [0,17–0,30]; brigatinibe 0,23 [0,15 –0,35]), enquanto o alectinibe e o brigatinibe melhoraram o PFS em relação ao crizotinibe e ceritinibe (alectinibe versus crizotinibe 0,34 [0,17–0,70]; alectinibe versus ceritinibe 0,30 [0,14–0,64]; brigatinibe versus brizotinibe 0,49 [0,33–0,73]; v. ceritinibe 0,43 [0,27-0,70]). OS foi melhorado com alectinibe em comparação com quimioterapia (HR 0,57 [95% CrI 0,39-0,83]) e crizotinibe (0,68 [0,48-0,96]) (8).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
ALECTINIBE	150 MG CAP14 DURA CT BL AL AL X 224		R$ 27.118,23	R$ 379.655,22

* 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 alectinibe é produzido pela indústria farmacêutica Roche Químicos e Farmacêuticos sob o nome comercial Alecensa®. É vendido em cápsulas de 150 mg, em caixas com 224 unidades. A prescrição é de oito cápsulas de 150 mg por dia, por tempo indeterminado. Com base nisso foi preenchida a tabela acima conforme tabela CMED de abril de 2024 e calculado o custo anual do tratamento.

Não estão disponíveis análises econômicas para realidade brasileira, quanto ao alectinibe, 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) (9). 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 alectinibe como uma opção para o câncer de pulmão avançado de células não pequenas positivo para ALK, porém

apenas se a empresa fornecer alectinibe em acordo comercial (10). Esta recomendação foi baseada no fato de que naquele sistema pessoas com CPNPC avançado positivo para ALK geralmente recebem crizotinibe (vide a seguir) e que havia estudo clínico em andamento sugerindo que o alectinibe fosse mais eficaz que o crizotinibe no atraso da progressão da doença, inclusive no sistema nervoso central (4). Em análise econômica conduzida para esse contexto, considerando os arranjos comerciais confidenciais, a razão de custo efetividade incremental do alectinibe em relação ao crizotinibe estaria abaixo de £30.000 por QALY (ano de vida ajustado por qualidade) ganho. Cabe constar que, em análise prévia do crizotinibe em relação à quimioterapia, não houve recomendação de uso regular do crizotinibe dentro do sistema britânico, pois mesmo com desconto e considerando que preencheria critérios para ser considerado terapia inovadora e para fim de vida (disposição a pagar de cerca de £50.000 por QALY) ele não foi considerado custo-efetivo (11).
Um estudo realizado na perspectiva dos Estados Unidos avaliou a custo-efetividade utilizando para isso os dados do ensaio clínico já citado (4). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para uso de alectinibe ao invés de crizotinibe foi de US$ 39.312,00 por ano de vida ganho ajustado por qualidade (QALY) (12). Um estudo na realidade da França, calculou RCEI de € 90.232 por QALY ganho (13).
Cabe mencionar que uma importante limitação desses análises econômicas é incluir somente crizotinibe e alectinibe na análise, pois a inclusão de terapia quimioterápica poderia permitir a avaliação de dominância do alectinibe em relação ao crizotinibe, e nesse cenário seria adequado o cálculo de RCEI diretamente entre as duas terapias não dominadas. Como conclusão geral, pode-se dizer que os resultados das análises econômicas encontradas sugerem que o alectinibe pode ser uma terapia custo-efetiva para pacientes com CPNPC com ALK positivo apenas quando considerados países de renda alta e limiares de disposição a pagar elevados.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, tanto em relação à quimioterapia como em relação à crizotinibe.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE ALECTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência de boa qualidade metodológica indicando que inibidores da ALK resultam em maior sobrevida livre de progressão e maior sobrevida global em pacientes com CPNPC do tipo adenocarcinoma e mutação ALK, e evidência de moderada qualidade de que alectinibe seria superior ao crizotinibe.
No entanto, esse parecer desfavorável se fundamenta eminentemente em questões de custo-efetividade; avaliações de agências internacionais apontam para um perfil de custo-efetividade desfavorável do alectinibe, decidindo pela não incorporação do mesmo sem esquemas de desconto ou acesso especial, e depois apontam para RCEI intermediária de alectinibe (cabe constar, também considerando descontos específicos) em comparação com crizotibine. Nesse contexto, e frente ao alto custo do fármaco, entendemos que não é adequada a destinação de recursos escassos para a terapia pleiteada na ausência de avaliação completa de custo-efetividade conduzida para o cenário nacional.

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]. Available from: 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; Available from: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_CAPulmao_26092014.pdf.
3. Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K, Takigawa N, Tabata M, Ueoka H, Tanimoto M. 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. 2007;2:402–407. doi: 10.1097/01.JTO.0000268673.95119.c7. Cited: in: : PMID: 17473655.
4. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, Ou S-HI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377:829–838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795. Cited: in: : PMID: 28586279.
5. Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Tang Y, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2018;36:2251–2258. doi: 10.1200/JCO.2017.77.4794. Cited: in: : PMID: 29768118.
6. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, Gadgeel SM, Cheema P, Pavlakis N, de Marinis F, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2019;14:1233–1243. doi: 10.1016/j.jtho.2019.03.007. Cited: in: : PMID: 30902613.
7. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W, Pérol M, Ou S-HI, Ahn JS, Shaw AT, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2020;31:1056–1064. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.478. Cited: in: : PMID: 32418886.
8. Elliott J, Bai Z, Hsieh S-C, Kelly SE, Chen L, Skidmore B, Yousef S, Zheng C, Stewart DJ, Wells GA. ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. PloS One. 2020;15:e0229179. doi: 10.1371/journal.pone.0229179. Cited: in: : PMID: 32074131.
9. 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. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/dossie/2022/20220912_dossie_crizotinibe_cp61.pdf/view.
10. 1 Recommendation | Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2018 [cited 2023 Feb 1]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta536/chapter/1-Recommendation.
11. Overview | Crizotinib for treating ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2018 [cited 2023 Feb 1]. Available from:

https://www.nice.org.uk/guidance/ta529/.
12. Carlson JJ, Suh K, Orfanos P, Wong W. Cost Effectiveness of Alectinib vs. Crizotinib in First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. PharmacoEconomics. 2018;36:495–504. doi: 10.1007/s40273-018-0625-6. Cited: in: : PMID: 29488070.
13. Sivignon M, Monnier R, Tehard B, Roze S. Cost-effectiveness of alectinib compared to crizotinib for the treatment of first-line ALK+ advanced non-small-cell lung cancer in France. PloS One. 2020;15:e0226196. doi: 10.1371/journal.pone.0226196. Cited: in: : PMID: 31945065.

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 - ATESTMED11) descrevendo ser portador de adenocarcinoma de pulmão metastático para sistema nervoso central (SNC), linfonodos e ossos. Foi submetido a ressecção de lesão em SNC em novembro de 2023, com avaliação histológica compatível com metástase de câncer de pulmão, seguido de tratamento com radioterapia de leito cirúrgico. Em avaliação molecular apresentava mutação de fusão no gene ALK. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com alectinibe.
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).