Nota Técnica 374551

Data de conclusão: 11/07/2025 12:32:51

Paciente

Idade: 47 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Passo Fundo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 374551

CID: C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões

Diagnóstico: C34 Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões

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: BRIGATINIBE

Via de administração: brigatinibe 180 mg via oral, até progressão de doença ou toxicidade

intolerável

Posologia: brigatinibe 180 mg via oral, até progressão de doença ou toxicidade intolerável.

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

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BRIGATINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: segundo a DDT (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

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BRIGATINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BRIGATINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BRIGATINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O medicamento brigatinibe é um inibidor de tirosina quinase de segunda geração altamente ativo no CPNPC portador de translocação ALK (5). Diversos agentes inibidores ALK foram identificados, como o crizotinibe (primeira geração), o alectinibe e brigatinibe (segunda geração), o entrectinibe e orlatinibe (terceira geração) (4). O brigatinibe é aprovado pelas agências regulatórias para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK) e para aqueles pacientes que progrediram em tratamento com crizotinibe.
Cameron et al, 2022, Jiang et al, 2022 e Zhao et al, 2024 avaliaram a eficácia e a segurança do tratamento com inibidores de tirosina quinase em pacientes com CPNPC avançado ou metastático com translocação do gene ALK. Em todas as revisões avaliadas foi observado desempenho favorável do brigatinibe comparado ao crizotinibe com relação a sobrevida livre de progressão (SLP) de forma estatisticamente significativa. A análise de sobrevida global na primeira linha de tratamento demonstra que os ALK-ITQs têm uma taxa de resposta global superior à quimioterapia com variações na eficácia entre os diferentes medicamentos (6,7,8,4).
Cameron et al, 2022 analisaram 11 estudos (2.874 participantes), seis estudos compararam um medicamento com alvo ALK à quimioterapia, e cinco estudos compararam um medicamento mais recente com alvo ALK com o crizotinibe, utilizando esses medicamentos como tratamento inicial ou posterior. Os inibidores de ALK alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe resultaram em aumento na SLP quando comparados ao crizotinibe (HR 0,39, IC 95% 0,32 a 0,46, P = 0,32, I^2 = 14%, 5 ECRs, 1263 participantes, evidência de alta certeza). Com relação a sobrevida global, os inibidores de ALK resultam em um pequeno aumento quando comparados à quimioterapia (HR 0,84, IC 95% 0,72 a 0,97, P = 0,88, I^2 = 0%, 6 ECRs, 1611 participantes, evidência de alta certeza) (6).
Para analisar a SLP de pacientes com metástase cerebral, Jiang et al, 2022 analisaram sete ensaios clínicos, incluindo 664 pacientes com quaisquer lesões no SNC. A SLP mediana de pacientes com metástase cerebral apresentou melhora significativa com inibidores da ALK 2ª geração /3ª geração versus crizotinibe (HR = 0,30, IC de 95%: 0,17 a 0,51, I2 = 67%, p < 0,001) e inibidores de ALK versus quimioterapia (HR = 0,53, IC de 95%: 0,39 a 0,72, I2 = 20%, p < 0,001). A sobrevida global apresentou diferença significativa ao se comparar inibidores da ALK de 2ª geração com crizotinibe (HR = 0,68, IC de 95%: 0,53 a 0,87, I 2 = 35%, p = 0,003)(7).
Zhao et al, 2024 incluiu um total de 3.474 pacientes com CPNPC ALK-positivo, com dez ECRs avaliando tratamentos de primeira linha, compreendendo quimioterapia (pemetrexede mais cisplatina ou carboplatina), inibidores de ALK de primeira, segunda e terceira gerações. Todos os inibidores de ALK melhoraram significativamente a sobrevida livre de progressão em comparação com a quimioterapia. Para os subgrupos não asiáticos e fumantes, lorlatinibe, alectinibe e brigatinibe foram os tratamentos que apresentaram SLP significativamente maior

em comparação ao crizotinibe. Com relação a melhora da sobrevida global, o alectinibe teve a maior classificação média (RSMD, 1,13 meses [IC 95%, -1,32 ~ 3,61]). O alectinibe teve a maior taxa de SG, seguido por lorlatinibe, ensartinibe, brigatinibe, ceritinibe e quimioterapia, não houvendo diferença significativa entre alectinibe, lorlatinibe e ceritinibe (8).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
BRIGATINIBE	180 MG COM REV13 CT BL AL PLAS PCTFE/PVC TRANS X 28		R$ 25.784,03	R$ 335.192,39

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 brigatinibe é produzido pela indústria farmacêutica Takeda Pharma LTDA sob o nome comercial Evobrig®. É vendido em comprimidos de 180 mg, em caixas com 28 unidades. A prescrição é de um comprimido de 180 mg por dia, por tempo indeterminado. Com base nisso foi preenchida a tabela acima conforme tabela CMED de junho de 2025 e calculado o custo anual do tratamento.

A recomendação preliminar da Conitec em outubro de 2024 foi desfavorável à incorporação ao SUS dos inibidores de tirosina quinase de 2ª e 3ª gerações (alectinibe, brigatinibe, lorlatinibe) com base nos preços propostos pelas empresas fabricantes. 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 por anos de vida ajustados para a qualidade (QALY). Após novas propostas de preços, novos valores de HR foram inseridos no modelo e novos resultados foram produzidos. A redução de preço do brigatinibe apresentado pela fabricante foi de 75% em relação ao valor do produto acrescido pelo ICMS 18% (44% se considerado ICMS 0%), o que reduziu a razão de custo-efetividade incremental média 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 poderiam tolerar um valor três vezes maior que o valor base do limiar de R$40.000/QALY. Dessa forma, em seu relatório final, a Comissão considerou que o brigatinibe se apresentou como a alternativa mais eficiente, mostrando ser custo-efetiva dentro dos valores de referência considerados para doenças graves (4).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde britânico, recomenda o uso de brigatinibe para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado ALK-positivo que não foram tratados anteriormente com um inibidor de ALK somente em caso de acordo comercial. Considerando o alectinibe como comparador, após desconto confidencial para ambas as tecnologias, o benefício monetário líquido permaneceu positivo em todas as análises de sobrevida global, atingindo o limite de £20.000 por QALY ganho e a maioria das análises de sobrevida global atingiu o limite de £30.000 por QALY

ganho. Isso demonstrou que o brigatinibe é custo-efetivo em comparação com o alectinibe na faixa que o NICE considera um uso aceitável dos recursos do NHS (9).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho de sobrevida global pequeno, porém não estimado em relação ao tratamento com quimioterapia. O tratamento com brigatinibe também esteve associado a ganho de sobrevida livre de progressão e sobrevida global em relação ao tratamento com crizotinibe.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: BRIGATINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário. Há evidência de boa qualidade de que brigatinibe aumenta a sobrevida livre de progressão e sobrevida global em paciente câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como primeira linha de tratamento quando comparado ao crizotinibe e quimioterapia.
O referido tratamento foi recentemente incorporado ao SUS, com portaria de incorporação publicada em maio de 2025. Contudo, a recomendação favorável da Conitec aconteceu apenas em seu relatório final como consequência de uma proposta de desconto no preço do produto feita pelo laboratório farmacêutico, que tornou o tratamento custo-efetivo. Logo, cumpre destacar o fato de que quando praticado o preço máximo estabelecido pela CMED o tratamento em questão apresenta perfil de custo-efetividade desfavorável - 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 recomendaram a incorporação deste tratamento em seus sistemas apenas 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 - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é baixa na situação clínica apresentada. No entanto, considerando que o valor praticado para a compra do tratamento em tela não cumpre com os critérios de custo-efetividade, conforme demonstrado nos autos processuais (Eventos 66, 67, 85, 94 COMP3), entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.
Sobre eventual efeito da interrupção do tratamento já instituído restam incertezas clínicas. Não há evidências sobre tais efeitos. Tampouco identificamos necessidade de suspensão gradual. O principal risco com a suspensão do tratamento é o de progressão da doença, risco este que também pode ocorrer na vigência do tratamento, não sendo possível garantir, para o caso específico e conforme os princípios da medicina baseada em evidências, que qualquer melhora

clínica observada seja inequivocamente causada pelo tratamento.

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. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). 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 [Internet]. 2025. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-993-tirosina-quinase-1a-linha

5. 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 Manag Res. 2020 Jul 30;12:6615-6628. doi: 10.2147/CMAR.S260274. PMID: 32821158; PMCID: PMC7425086.

6. Cameron LB, Hitchen N, Chandran E, Morris T, Manser R, Solomon BJ, et al. Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022 Jan 7;2022(1).

7. Jiang J, Zhao C, Zhang F, Liu Z, Zhou K, Ren X, et al. ALK inhibitors in ALK-rearranged nonsmall cell lung cancer with and without brain metastases: systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2022 Sep 1;12(9):e060782–2.

8. 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

9. 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 [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta670

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta documentos médicos (Evento 1, RECEIT7, Evento 1, LAUDO10 e Evento 210, LAUDO2) informando possuir diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão (CID10 C34), confirmado por biópsia em 17/06/2023, com estadiamento T4N2M1 (com metástases pleurais) e estágio IV. Em avaliação molecular apresenta mutação no gene ALK. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com brigatinibe, concedido através de antecipação de tutela desde outubro de 2023 com relato de tolerância ao tratamento e ausência de efeitos adversos de grau 3 ou superior.
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, a DDT (Diretriz Diagnóstica e Terapêutica) 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).