Nota Técnica 401403

Data de conclusão: 09/09/2025 17:11:54

Paciente

Idade: 48 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Montenegro/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 401403

CID: C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões

Diagnóstico: neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões (C34)

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: CRIZOTINIBE

Via de administração: VO

Posologia: crizotinibe 250 mg, VO 2x/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

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CRIZOTINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Existem alternativas de outras quimioterapias citotóxicas disponíveis no SUS. Além disso, tratamentos de suporte também podem ser considerados como uma alternativa disponível.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CRIZOTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CRIZOTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CRIZOTINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O medicamento crizotinibe é um antineoplásico utilizado para o tratamento de CPNPC avançado. Ele é um inibidor de tirosina-quinase com múltiplos alvos moleculares, tais como o ALK, HGFR, c-MET, ROS1 e RON. Ele foi o primeiro inibidor da ALK usado clinicamente.
Não encontramos ensaios clínicos randomizados avaliando o papel do tratamento do CPNPC com mutação no gene ROS1 com crizotinibe.
Estudo de Shaw e colaboradores (2015) avaliou a influência da translocação de ROS1 no CPNPC. Trata-se de um ensaio clínico de fase I, com 50 pacientes que testaram positivo para ROS1 em uma coorte prévia. Pacientes foram tratados com crizotinibe em dose padrão de 250 mg duas vezes ao dia e avaliados quanto a segurança, farmacocinética e resposta a terapia. Os resultados mostraram que a taxa de resposta objetiva foi de 72% [intervalo de confiança (IC) 95% 58 a 84], com três respostas completas e 3 respostas parciais. A duração média da resposta foi de 17,6 meses (IC 95% 14,5 - até não alcançado. A sobrevida livre de progressão foi de 19,2 meses (IC 14,4 até não alcançado) com 25 pacientes (50%) em acompanhamento para progressão. Nenhuma correlação foi observada entre o tipo de rearranjo de ROS1 e a resposta clínica ao crizotinibe. O perfil de segurança do crizotinibe foi similar nos pacientes com rearranjo em ALK (5).
Os resultados de longo prazo desse estudo demonstraram resultados semelhantes (6). Com duração mediana de tratamento de 22,4 meses o índice de resposta objetiva (ORR) foi de 72%, incluindo 6 respostas completas e 32 parciais, com duração mediana de resposta de 24,7 meses. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 19,3 meses e a sobrevida global (SG) mediana de 51,4 meses, com probabilidades de sobrevivência de 79%, 67%, 53% e 51% em 12, 24, 36 e 48 meses, respectivamente. Os benefícios foram consistentes entre subgrupos, sem relação com o tipo de fusão ROS1. Os eventos adversos relacionados ao tratamento foram em sua maioria de grau 1–2, sem novos sinais de segurança ou eventos graves que levassem à descontinuação.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
CRIZOTINIBE	250 MG CAP DUR13 CT BL AL PLAS TRANS X 60		R$ 32.378,46	R$ 420.919,98

* 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 crizotinibe é produzido pela indústria farmacêutica Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda sob o

nome comercial Xalkori®. É vendido em cápsulas de 200 mg ou 250 mg, em caixas com 60 unidades. A prescrição é de duas cápsulas de 250 mg por dia, por tempo indeterminado. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em setembro de 2025 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano.
Não existem estudos de custo-efetividade avaliando o papel do tratamento do câncer de pulmão com mutação ROS1 com crizotinibe no cenário nacional.
No entanto, a CONITEC avaliou o uso de crizotinibe para tratamento em primeira linha de CPNPC avançado ALK+. Para essa avaliação, a empresa propôs um preço para a incorporação do crizotinibe que correspondia a um desconto de 76% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com alíquota de ICMS de 18% (5) - ou seja, na avaliação foi considerado o preço de R$ 6.492,00 para 60 cápsulas, valor bastante distinto do PMVG da época (R$ 26.822,80) ou do considerado na elaboração da presente nota (R$ 30.973,74). (4)
Considerando o preço com desconto, 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 (4).
O Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE) do Reino Unido calculou razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre £ 50.200 e mais de £ 100.000,00 por AVAQ. Baseado nisso, a recomendação do comitê foi de utilização do crizotinibe “apenas se a empresa fornecer o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente” (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Indeterminado por não haver estudo de randomizado comparativo. O uso do medicamento esteve associado a taxas de resposta de 72%, sobrevida livre de progressão de 19,3 meses e sobrevida global de 51,4 meses.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: CRIZOTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não foram encontrados nos autos, o tratamento prévio realizado pela parte autora. Sendo assim, o pleito se baseia na avaliação da variante ROS1 para indicação do tratamento. Para a situação de pacientes com CPNPC avançado ou metastático e com alteração genética em ROS1, não existem ensaios clínicos randomizados que comparando o tratamento com crizotinibe com outros tipos de tratamento. Existem estudos não comparativos que demonstram sobrevida livre de progressão de aproximadamente 20 meses e sobrevida global de mais de 50 meses com o uso deste medicamento.
No entanto, o medicamento pleiteado apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. A recomendação favorável de incorporação emitida pela CONITEC para o uso deste medicamento em primeira linha de tratamento de CPNPC avançado ALK+ ocorreu considerando a previsão de desconto de 76% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo; apenas considerando esse desconto o medicamento foi considerado custo efetivo para a realidade nacional. Uma vez que o preço estimado de aquisição do medicamento atualmente é superior a 4,5 vezes o valor constante no relatório da Conitec, é razoável estimar que ele não apresente, atualmente, uma relação de custo-

efetividade favorável - ou seja, estima-se que o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapasse 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.
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, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. INCA. Instituto Nacional de Câncer - INCA. [citado 13 de fevereiro de 2024]. Estatísticas de câncer. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estatisticas-de-cancer
2. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2015 Feb 12;372(7):683–4.
3. Ministério da Saúde C. Relatório de recomendação: Inibidores da tirosina quinase para câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 2ª linha de tratamento. 2025. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-994-tirosina-quinase-1a-linha
4. Ministério da Saúde C. Crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+ [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912_Relatorio_crizotinibe_CPNPC_CP61.pdf
5. Shaw AT. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer — Research Explorer The University of Manchester [Internet]. [citado 13 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://research.manchester.ac.uk/en/publications/crizotinib-versus-chemotherapy-in-advanced-alk-positive-lung-cancer
6. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol. 2019 Jul 1;30(7):1121-1126.
7. NICE. Crizotinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer [Internet]. NICE; 2016 [citado 13 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta422

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme atestado médico, a parte autora possui diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão metastático para linfonodos e nódulos contralaterais (CID10: 34.9) com avaliação molecular demonstrando fusão de ROS1 (Evento 1, ATESTMED2, Página 1). Consta também nos autos, exame genético identificando as variantes com possível implicação

terapêutica detectada: SDC4 - ROS1 (exon-5 - exon 34) tendo como terapia aprovada para esse tipo: crizotinibe, ceritininbe, entrectinibe, lortatinibe, reprotrectinibe (Evento 1, EXMMED8, Página 2). Nesse contexto, pleiteia tratamento paliativo com crizotinibe.
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) integram o grupo do CPNPC.
Em relação às características genéticas, o receptor tirosina quinase proto-oncogene (ROS1) é responsável por codificar um receptor órfão de tirosina quinase relacionada ao ALK, juntamente com membros da família do receptor de insulina. Descoberto inicialmente como o produto oncogênico de um vírus tumoral de RNA de sarcoma aviário, o ROS1 é ativado por rearranjo cromossômico em uma variedade de cânceres, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC), colangiocarcinoma, câncer gástrico, câncer de ovário e glioblastoma multiforme. Esses rearranjos no oncogene ROS1 ocorrem em aproximadamente 1% dos pacientes com CPNPC. Assim como os rearranjos em ALK, as alterações em ROS1 são mais frequentes em pacientes que nunca fumaram ou têm histórico de tabagismo leve e que apresentam características histológicas de adenocarcinoma. No entanto, os domínios de ALK e ROS1 compartilham 77% de identidade de aminoácidos dentro dos sítios de ligação de ATP(3).
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 (sigla derivada do inglês, que corresponde a quinase de linfoma anaplásico), que consiste em um procedimento que utiliza a técnica de imuno-histoquímica de neoplasias malignas por marcador (4).
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 anti álgica 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).