

# Nota Técnica 14240

Data de criação: 25/08/2020 09:20:53

Data de conclusão: 25/08/2020 10:11:36

## Paciente

---

**Idade:**

79 anos

**Sexo:**

Masculino

**Cidade:**

Charqueadas/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

1ª Vara Federal de Porto Alegre

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões.

**CID:**

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

**Princípio Ativo:**

CLORIDRATO DE ALECTINIBE

**Via de administração:**

ORAL

**Posologia:**

Alectinibe 150 mg (4cp), duas vezes ao dia, até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

**Uso contínuo?**

Sim

**Duração do tratamento:**

(Indeterminado)

**Registro na ANVISA?**

Sim

**Situação do registro:**

Ativo

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

Sim

**Oncológico?**

Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

Não

**O medicamento está disponível no SUS?**

Não

---

**Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:**

CLORIDRATO DE ALECTINIBE

**Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Existem alternativas de outras quimioterapias citotóxicas disponíveis no SUS. Além disso, tratamentos de suporte também podem ser considerados como uma alternativa disponível.

**Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:**

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

---

**Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:**

CLORIDRATO DE ALECTINIBE

**Laboratório:**

PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

**Marca Comercial:**

Alecensa®

**Apresentação:**

CLORIDRATO DE ALECTINIBE 150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

21.430,01

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

---

## Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

---

**Tecnologia:**

CLORIDRATO DE ALECTINIBE

**Dose Diária Recomendada:**

1.200mg/dia (8cp)

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

**Fonte do custo da tecnologia:**

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

---

## 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. 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 alectinibe foi avaliado no tratamento de pacientes em um estudo de fase 1-2, multicêntrico, de braço único, aberto, em pacientes com CNPC positivo para ALK (4). Na fase do estudo que objetivava avaliar a resposta dos pacientes ao tratamento, 46 pacientes foram tratados, dos quais 43 atingiram uma resposta objetiva (93,5%, IC95% 82,1-98,6), incluindo duas respostas completas (4,3%, 0,5-14,8) e 41 respostas parciais (89,1%, 76,4-96,4). Eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 foram registrados em 12 (26%) de 46 pacientes, incluindo dois pacientes cada um com diminuição na contagem de neutrófilos e aumento da creatina fosfoquinase no sangue. Eventos adversos graves ocorreram em cinco pacientes (11%). Não foram relatados eventos adversos de grau 4. Este estudo apresenta diversas limitações inerentes ao seu desenho (sem grupo comparador) e não permite determinar se o alectinibe é melhor do que o tratamento usual (quimioterapia citotóxica).

De fato, não há estudos que compararam o alectinibe com outros agentes quimioterápicos,

como os agentes convencionais fornecidos pelo SUS. Essa comparação foi feita com o crizotinibe, um outro antineoplásico inibidor ALK: um ensaio clínico randomizado avaliou o uso deste fármaco vs. quimioterapia citotóxica em pacientes com CNPC com mutação ALK que não haviam respondido a primeira linha de quimioterapia à base de platina (segunda linha de tratamento). Os pacientes (n=347) precisavam apresentar doença localmente avançada ou com metástases a distância e status ECOG 0, 1 ou 2 (5). Foram randomizados para três braços de tratamento: crizotinibe, pemetrexede ou docetaxel. Os pacientes que apresentavam progressão da doença poderiam cruzar para o braço do crizotinibe ao longo do estudo. Em um acompanhamento médio de 12 meses, a mediana da sobrevida livre de progressão (desfecho primário) aumentou com o crizotinibe em comparação à quimioterapia: 7,7 vs. 3 meses (HR 0,49 IC95% 0,37-0,64). Dos 347 pacientes incluídos no estudo, 96 faleceram: 49 (28%) no grupo crizotinibe e 47 (27%) no grupo quimioterapia. A sobrevida global mediana foi de 20,3 meses com crizotinibe e 22,8 meses com quimioterapia (HR 1,02 IC95%, 0,68 a 1,54; P=0,54). Estes dados de mortalidade devem ser lidos com cautela, uma vez que dos 174 pacientes que foram randomizados para quimioterapia, 112 (64%) receberam subsequente crizotinibe, uma vez que o estudo permitia o cruzamento. A aplicação desses resultados para o caso em tela tem limitações importantes: o fármaco estudado foi diferente do prescrito, os pacientes foram tratados em segunda linha (após não responderem a quimioterapia citotóxica).

Os demais estudos que avaliaram o uso de alectinibe foram desenhados para comparar este fármaco com o crizotinibe. No estudo citado pelo médico assistente, esta foi a comparação realizada: 303 pacientes randomizados para alectinibe como 1ª linha versus crizotinibe (6). 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). A sobrevida média livre de progressão com alectinibe não foi alcançada. 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 (7). Mesmo que esses resultados sejam positivos, é importante ressaltar que a comparação deste estudo não foi feita com as alternativas disponíveis no SUS, mas sim com outro fármaco inibidor do ALK.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Ver benefícios no item anterior.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:**

Não avaliado

---

## Conclusão

**Conclusão Justificada:**

Não favorável

**Conclusão:**

O tratamento de pacientes com CPNPC avançado ou metastático e com a alteração genética em ALK com alectinibe ao invés de quimioterapia não foi testado em estudos clínicos até o momento. Há somente comparações com outro inibidor ALK demonstrando benefícios em

sobrevida livre de progressão. Da mesma forma, os estudos de custo efetividade encontrados não avaliaram os cenários de comparação disponíveis na nossa realidade nacional. Apesar disso, é possível afirmar que o medicamento pleiteado apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável e que uma agência internacional (NICE) somente recomendou o seu uso após acordo comercial.

### **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 (INCA). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 [Internet]; 2020. Disponível em <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
- 2 - Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão, 2014. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/ddt\\_CAPulmao\\_26092014.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_CAPulmao_26092014.pdf)
- 3 - Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, Yoshizawa A, Menju T, Nakayama E, Mino N, Iwakiri S, Sato K, Miyahara R, Okubo K, Manabe T, Date H. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(3):889.
- 4 - Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, Hida T, Yamamoto N, Yoshioka H, Harada M, Ohe Y, Nogami N, Takeuchi K, Shimada T, Tanaka T, Tamura T. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2013, 14(7):590-8.
- 5 - Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, CrinóL, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385.
- 6 - Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:829.
- 7 - Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, 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* 2019; 14:1233.
- 8 - National Institute for Health and Care Excellence. Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA536]. Published date: 08 August 2018. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta536/chapter/1-Recommendation>.
- 9 - 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(4):495-504.
- 10 - 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(1):e0226196.

### **NATS/NAT-Jus Responsável:**

NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:**

TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?**

Não

**Outras Informações:**

A parte autora apresenta laudo médico informando que o paciente é portador de adenocarcinoma pulmonar com diagnóstico em julho de 2018. Ao diagnóstico apresentava estágio IA, sendo tratado com cirurgia (lobectomia direita). Em 2019, apresentou recidiva da doença no mesmo lado do pulmão anteriormente acometido e lesão em vértebra que foi tratado com radioterapia. É também informado neste laudo que o paciente apresenta mutação ALK. Neste contexto (paciente com adenocarcinoma com mutação ALK, com doença em progressão, sem tratamento prévio com quimioterapia) é solicitado tratamento com alectinibe. Segundo o laudo médico, o objetivo do tratamento é aumento da sobrevida livre de progressão de doença e sobrevida global. Além da neoplasia de pulmão, o paciente apresenta hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca e insuficiência renal crônica não dialítica.

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 câncer de pulmão são divididos em dois grupos, conforme seu tipo histopatológico, com a finalidade de direcionar estratégias terapêuticas e estabelecer prognóstico: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) (2). O caso em tela foi diagnosticado com CPNPC, mais precisamente adenocarcinoma.

A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença (classificação TNM), capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do paciente. O esquema terapêutico padrão para a quimioterapia prévia ou adjuvante é associação de cisplatina com etoposídeo. A quimioterapia adjuvante (realizada após tratamento cirúrgico) confere maior sobrevida para doentes com doença localizada operados. Em pacientes com doença avançada ou metastática ao diagnóstico, a quimioterapia é paliativa e 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 Zubrod. Quando medicamento possível, o tratamento deve ser feito com esquema terapêutico contendo cisplatina ou carboplatina, associada com um segundo agente antineoplásico (2).

Para o subtipo adenocarcinoma, a presença de mutações específicas podem direcionar o tratamento e melhorar o prognóstico. A mutação do gene ALK (sigla derivada do inglês, que corresponde a quinase de linfoma anaplásico) ocorre em cerca de 5% dos CPNPC do tipo adenocarcinoma e está associada a características clínicas específicas, incluindo ausência de história de tabagismo, idade mais jovem e células com anel de sinete ou histologia acinar. A triagem para essa alteração genética é importante, pois os tumores "positivos para ALK" podem ser altamente sensíveis à terapia com inibidores direcionados para ALK (3).