

Nota Técnica 101926

Data de conclusão: 24/10/2022 14:04:54

Paciente

Idade: 42 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Nova Esperança 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 Santiago

Tecnologia 101926

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, biópsia

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Caduco/Cancelado

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CRIZOTINIBE

Via de administração: VO

Posologia: crizotinibe 250 mg, tomar 1 cp de 12/12 horas. 60 cp ao mês. Uso contínuo

Uso contínuo? Sim

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: -

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 que seja positivo para a mutação ALK, sendo um inibidor de tirosina-quinase com múltiplos alvos moleculares, entre eles esta mutação. Foi o primeiro inibidor da ALK usado clinicamente.

O maior ensaio clínico randomizado que avaliou o uso deste fármaco na situação clínica análoga da parte autora incluiu 347 pacientes, com CNPC, com mutação ALK e que já haviam sido tratados com quimioterapia à base de platina. Os pacientes precisavam apresentar doença localmente avançada ou com metástases a distância e status ECOG 0, 1 ou 2 (6). Estes foram randomizados para três braços de tratamento: crizotinibe ou 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 a 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. Um segundo ensaio clínico avaliou o uso do crizotinibe em comparação com a quimioterapia padrão como tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC avançado ALK positivo (7). Trata-se de um ensaio clínico, aberto, de fase 3 que incluiu 343 pacientes que não haviam recebido tratamento sistêmico prévio para doença avançada. Os pacientes foram randomizados para receber crizotinibe ou quimioterapia intravenosa (pemetrexede, mais cisplatina, ou carboplatina) a cada 3 semanas por até seis ciclos. A transição para o tratamento com crizotinibe após a progressão da doença foi permitida para pacientes que receberam quimioterapia. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão, avaliada por revisão radiológica independente. A sobrevida livre de progressão foi significativamente maior com crizotinibe do que com quimioterapia (mediana 10,9 meses vs. 7,0 meses; taxa de risco para progressão ou morte com crizotinibe, 0,45; IC95% 0,35 a 0,60; P<0,001). As taxas de resposta objetiva foram de 74% e 45%, respectivamente (P<0,001). A sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum dos grupos (taxa de risco para morte com crizotinibe, 0,82; IC95% 0,54 a 1,26; P=0,36); a probabilidade de sobrevida em 1 ano foi de 84% com crizotinibe e 79% com quimioterapia. Os eventos adversos mais comuns com crizotinibe foram distúrbios da visão, diarreia, náusea e edema, e os eventos mais comuns com quimioterapia foram náusea, fadiga, vômito e diminuição do apetite. Em comparação com a quimioterapia, o crizotinibe foi associado a uma maior redução dos sintomas de câncer de pulmão e maior melhora na qualidade de vida. Aqui cabe ressaltar que este estudo avaliou pacientes em condição clínica diversa daquela apresentada pela parte autora, uma vez que eram pacientes que não haviam recebido tratamento prévio.

Uma metanálise publicada em 2019 resumiu os resultados de nove estudos (5 ensaios clínicos e quatro estudos retrospectivos, totalizando 729 pacientes) que avaliaram a eficácia e a segurança do crizotinibe em pacientes com CNPC ALK positivos em comparação com quimioterapia (8). De maneira geral, os pacientes que utilizaram crizotinibe apresentaram

sobrevida em 1 ano de 77,1% e sobrevida livre de progressão de 9,1 meses. A taxa de resposta objetiva foi maior no grupo crizotinibe quando comparado com a quimioterapia (OR 4,97; IC95% 3,16 a 7,83; $P < 0,00001$), porém não houve diferença na taxa de resposta completa (OR 1,55; IC95% 0,44 a 5,53; $P = 0,50$). Por sua vez, o grupo que recebeu quimioterapia teve uma maior chance de apresentar doença estável (OR 0,37; IC95% 0,27 a 0,52; $P < 0,00001$). Os principais efeitos adversos associados ao uso do crizotinibe foram alterações visuais, sintomas gastrointestinais e elevação de enzimas hepáticas. Por sua vez, a quimioterapia foi associada a fadiga, náuseas e toxicidade hematológica.

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. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em outubro de 2022 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano.

Embora não tenha sido encontrado estudo de custo-efetividade realizado em contexto socioeconômico brasileiro, essa questão foi avaliada em outros cenários. Um estudo canadense avaliou a custo-efetividade utilizando para isso os dados do ensaio clínico já citado (6). As razões de custo-efetividade incremental (RCEI) para uso de crizotinibe ao invés de pemetrexede ou docetaxel foram de 333.595 e 125.812 dólares canadenses por ano de vida ganho ajustado por qualidade (QALY), respectivamente. Diante desses resultados, o tratamento não foi considerado custo efetivo (9).

O Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE) do governo britânico calculou RCEI entre £ 50.200 e mais de £ 100.000,00 por QALY. 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” (10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão e taxa de resposta ao tratamento, com incerteza em relação a aumento de sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: CRIZOTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O tratamento de pacientes com CPNPC avançado ou metastático e com a alteração genética em ALK com crizotinibe ao invés de quimioterapia, após não haver resposta com a primeira linha de quimioterapia, pode levar a um ganho mediano de sobrevida livre de doença de 4,7 meses. Não há evidências de aumento de sobrevida global ou ganho em qualidade de vida, até o momento, com essa estratégia.

Por fim, o medicamento pleiteado apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. Apesar de não haver estudos econômicos para a realidade brasileira, países de alta renda não o consideraram uma alternativa custo-efetiva. Portanto, é razoável inferir que o mesmo ocorra no Brasil, um país de renda média.

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
- 3 - Stinchcombe TE, Socinski MA. Current treatments for advanced-stage non-small cell lung cancer. Proc Am Thorac Soc 2009;6: 233–41.
- 4 - Hotta K, Katsuyuki H, Yoshiro F, 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 2007; 2: 402–07.
- 5 - 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.
- 6 - 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.
- 7 - Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014 Dec 4;371(23):2167-77.
- 8 - Mingxia Wang, Guanqi Wang, Haiyan Ma, Baoen Shan. Crizotinib Versus Chemotherapy on ALK-positive NSCLC: A Systematic Review of Efficacy and Safety. Curr Cancer Drug Targets. 2019;19(1):41-49.
- 9 - S Djalalov, D M Graham, J Beca, J S Hoch, M S Tsao, N Leighl. The Cost-Effectiveness of Second-Line Crizotinib in Eml4-Alk Rearranged Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Value Health. 2014 Nov;17(7):A642.
- 10 - National Institute for Health and Care Excellence. Crizotinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA422]. Published date: 21 December 2016. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta422>.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo (Evento 1 - LAUDO2) descrevendo ser portadora de adenocarcinoma de pulmão metastático (CID10: C50.9) com mutação no gene ROS1. Fez uso de um ciclo de quimioterapia com carboplatina e paclitaxel em 03/11/2021. Nessa situação 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 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. Em casos avançados, a primeira linha de quimioterapia é baseada em cisplatina, conforme realizado pelo caso em tela. De fato, entre 30 e 40% dos pacientes não respondem à quimioterapia inicial (3). As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão (Portaria no 957 do Ministério da Saúde, de 26 de setembro de 2014) não especificam esquema para a quimioterapia paliativa de segunda linha; contudo, recomenda medicamentos antineoplásicos em monoterapia e uso exclusivo em pacientes com boa capacidade funcional (ECOG 0 ou 1). Para esses pacientes, não há possibilidade de cura e o prognóstico é reservado, com sobrevida global oscilando entre 7 e 9 meses (4).

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 (5).