

Nota Técnica 3826

Data de conclusão: 09/06/2020 11:35:24

Paciente

Idade: 50 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Bento Gonçalves/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

Tecnologia 3826

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

Diagnóstico: Adenocarcinoma de pulmão

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): O diagnóstico foi feito por meio de biópsia em 28/02/2020 (conforme contato com médica prescritora em 29/05/2020).

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Crizotinibe

Via de administração: VIA ORAL

Posologia: Crizotinibe 250mg, tomar 1 cápsula de 12 em 12 horas, uso contínuo, até progressão da doença.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: Esclarece-se que para o tratamento de câncer no SUS, não há uma lista específica de medicamentos, já que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACON. Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Crizotinibe

Laboratório: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda

Marca Comercial: Xalkori®

Apresentação: 250 MG CAP DUR CT BL AL PLAS TRANS X 60

Preço de Fábrica: 22.093,09

Preço Máximo de Venda ao Governo: 24.777,93

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 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. Dentro do contexto solicitado neste processo, o crizotinibe deve ser avaliado em paciente com CPNPC avançado com múltiplos sítios de metástases (incluindo cérebro), positivo para mutação ALK e que não respondeu a primeira linha de quimioterapia.

O maior ensaio clínico randomizado que avaliou o uso deste fármaco nesta situação incluiu 347 pacientes, com CNPC, com mutação ALK e que não haviam respondido a primeira linha de 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% 0,37-0,64). 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 subseqüentemente crizotinibe, uma vez que o estudo permitia o cruzamento. Uma metanálise publicada em 2019 sumarizou os resultados de nove estudos (5 ensaios clínicos e quatro estudos retrospectivos, 729 pacientes) que avaliaram a eficácia e a segurança do crizotinibe em pacientes com CNPC ALK positivos em comparação com quimioterapia (7). 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.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

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. Além disso, a condição clínica descrita no laudo (OUT5), de insuficiência respiratória é compatível com classificação ECOG maior do que a informada e descaracteriza a elegibilidade do caso em tela para o tratamento conforme o ensaio clínico que avaliou a tecnologia. 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? Sim

Justificativa: Com risco potencial de vida

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 - 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.

8 - 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.

9 - 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: TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico relatando que o paciente é portador de adenocarcinoma de pulmão com metástases a distância para pleura, fígado, mediastino e cérebro (estágio clínico IV) e com pesquisa da mutação ALK positiva. O paciente foi tratado com ciclo de quimioterapia (pemetrexede e cisplatina) e apresentou progressão da doença pulmonar. Segundo o mesmo laudo, o paciente encontra-se internado e restrito ao leito por insuficiência respiratória com necessidade de oxigênio contínuo e “corre alto risco de falecer no próximo mês”.

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).