Nota Técnica 71961

Data de conclusão: 08/04/2022 16:37:38

Paciente

Idade: 59 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Imbé/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 Capão da Canoa

Tecnologia 71961

CID: C34.0 - Neoplasia maligna do brônquio principal

Diagnóstico: Neoplasia maligna do brônquio principal

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: CLORIDRATO DE ALECTINIBE

Via de administração: VO

Posologia: alectinibe 150mg uso contínuo. Tomar 4 comprimidos, via oral, de 12/12 horas.

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: CLORIDRATO DE ALECTINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Não possui

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE ALECTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 22.315,75

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE ALECTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 estudo que embasa a indicação do alectinibe para primeira linha metastática de pacientes com ALK positivo é um estudo multicêntrico, randomizado, fase 3, aberto, em que 303 pacientes foram randomizados para alectinibe versus crizotinibe (4). 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). . 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 (5). Cabe considerar que este estudo não compara o alectinibe com quimioterapia pois o padrão de tratamento ao iniciar o estudo era o crizotinibe - este sim foi previamente comparado com quimioterapia, demonstrando ganho de sobrevida global. (6).

Na atualização do estudo ALEX (4), após 5 anos do início do tratamento, houve comprovação do ganho de sobrevida livre de progressão a favor do alectinibe - HR 0,43, intervalo de confiança de 95% (CI) 0,32 e 0,58, com mediana de PFS de 34,8 versus 10,9 meses de crizotinibe. Em relação a sobrevida global, o acompanhamento foi realizado por 48,2 meses de alectinibe, 23,3 meses de crizotinibe. A mediana de sobrevida não foi alcançada com alectinibe (isso quer dizer que menos da metade da coorte havia falecido no momento da análise) versus 57,4 meses com crizotinibe (HR estratificado 0,67, IC 95% 0,46 e 0,98). A duração média do tratamento foi maior com alectinibe (28,1 versus 10,8 meses), e nenhum novo evento relacionado à segurança foi observado. (7).

Uma comparação entre os inibidores de tirosino quinase disponíveis para tratar os pacientes no cenário em tela foi realizada em uma revisão sistemática e metanálise publicada em fevereiro de 2020. Foi realizada pesquisa de literatura para ensaios clínicos randomizados que incluíram participantes com NSCLC ALK ou ROS1 positivo que receberam qualquer inibidor de ALK em comparação com placebo, outro inibidor de ALK ou o mesmo inibidor de ALK em uma dose diferente. O desfecho primário foi a morte relacionada ao tratamento. Os desfechos secundários foram sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (PFS) e eventos adversos graves. Todos os inibidores de ALK melhoraram PFS em relação a quimioterapia (razão de risco [95% IC]: crizotinibe 0,46 [0,39–0,54]; ceritinibe 0,52 [0,42–0,64]; alectinibe 300 BID 0,16 [0,08–0,33]; alectinibe 600 BID 0,23 [0,17–0,30]; brigatinibe 0,23 [0,15 –0,35]), enquanto o alectinibe e o brigatinibe melhoraram o PFS em relação ao crizotinibe e ceritinibe (alectinibe versus crizotinibe 0,34 [0,17–0,70]; alectinibe versus ceritinibe 0,30 [0,14–0,64]; brigatinibe versus brizotinibe 0,49 [0,33–0,73]; v. ceritinibe 0,43 [0,27-0,70]). OS foi melhorado com alectinibe em comparação com quimioterapia (HR 0,57 [95% CrI 0,39-0,83]) e crizotinibe

(0,68 [0,48-0,96]). (8)

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, tanto em relação à quimioterapia como em relação à crizotinibe (não disponível no SUS).

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE ALECTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência de boa qualidade metodológica indicando que inibidores da ALK resultam em maior sobrevida livre de progressão e maior sobrevida global em pacientes com CPNPC do tipo adenocarcinoma e mutação ALK, e evidência de moderada qualidade de que Alectinibe seria superior ao Crizotinibe. No entanto, esse parecer desfavorável se fundamenta eminentemente em questões de custo-efetividade; avaliações de agências internacionais apontam para um perfil de custo-efetividade desfavorável do crizotinibe, decidindo pela não incorporação do mesmo sem esquemas de desconto ou acesso especial, e depois apontam para RCEI intermediária de alectinibe (cabe constar, também considerando descontos específicos) em comparação com crizotinibe. Nesse contexto, e frente ao alto custo do fármaco, entendemos que não é adequado a destinação de recursos escassos para a terapia pleiteada na ausência de avaliação completa de custo-efetividade conduzida para o cenário nacional.

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 - 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 - 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.
5 - 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.
6- Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 22:2251

- 7- Mok T , Camidge DR , Gadgeel SM, et al.. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Annals of Oncology* 2020; 31(8):1056
- 8- Elliott J, Bai Z, Kelly SE, et al. ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis, *PLoS One, Journal List*, 2020; 15(2)
- 9 - 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/>.
- 10 - National Institute for Health and Care Excellence. Crizotinib for treating ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer Technology appraisal guidance [TA529] Published: 04 July 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta529/>
- 11- 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.
- 12 - 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.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora anexa laudo médico com diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão, estágio clínico IV, em Dezembro de 2020. No momento do diagnóstico já apresenta-se metastático para os ossos e sistema nervoso central. Em Janeiro de 2021 realizou radioterapia paliativa em sistema nervoso central. Foi realizada pesquisa de mutações e o mesmo apresentou alteração do tipo fusão em EML4 ALK. Tendo em vista tal alteração mutacional, parte autora solicita o medicamento Alectinibe, para manutenção de tratamento (paciente em uso desde Maio de 2021 através de recebimento via judicial).

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), 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 ECOG. Quando medicamente 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 sensíveis à terapia com inibidores direcionados para ALK (3).