



**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**  
**Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos**  
**Gerência Geral de Regulação Assistencial**  
**Gerência de Assistência à Saúde**

**ALECENSA® (alectinibe) para o tratamento em primeira linha do câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, ALK positivo**

**Elaborado por:**

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) – Hospital Alemão Oswaldo Cruz  
(HAOC)

**Rio de Janeiro - RJ**

**Mês/Ano**

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS .....	5
LISTA DE FIGURAS .....	5
LISTA DE QUADROS.....	7
LISTA DE ANEXOS.....	7
1. Apresentação.....	9
2. Resumo Executivo.....	10
3. Condição clínica .....	13
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	13
3.1.1. Epidemiologia.....	13
3.1.2. Classificação da doença e dados epidemiológicos .....	15
3.1.3. Manifestações clínicas .....	17
3.1.4. Diagnóstico .....	18
3.1.5. Estadiamento.....	20
3.1.6. Impacto do câncer de pulmão .....	22
3.2. Tratamento recomendado.....	25
3.2.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais .....	25
3.2.2 Tratamento recomendado por diretrizes internacionais.....	26
3.3. Limitações com o tratamento atual CPNPC localmente avançado ou metastático, ALK positivo no Brasil.....	30
4. A Tecnologia .....	32

4.1. Descrição .....	32
4.2. Ficha técnica .....	32
5. Análise da evidência.....	36
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	36
5.2. Avaliação crítica da demanda .....	40
5.3. Resultados dos estudos incluídos .....	51
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES) .....	65
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO) .....	71
5.6. Avaliação por outras agências de ATS .....	76
5.7. Implementação .....	77
5.8. Considerações finais.....	78
6. Referências .....	81

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estadiamento segundo o sistema TNM (MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL (MOC), 2018) .....	20
Tabela 2. Agrupamento TNM simplificado. Adaptado de MOC (MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL (MOC), 2018).....	21
Tabela 3. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.....	39
Tabela 4. Taxa de sobrevivência global ao longo de cinco anos.....	53
Tabela 5. Custo médio total de metástase no SNC por paciente tratado com alectinibe e crizotinibe (BURUDPAKDEE; WONG; SEETASITH; CORVINO <i>et al.</i> , 2018) .....	62
Tabela 6. Resultados da análise de custo-efetividade (CARLSON; SUH; ORFANOS; WONG, 2018). ....	64
Tabela 7. Resultados de custo-efetividade. ....	67
Tabela 8. Resultados de custo-efetividade reproduzidos pelo parecerista. ....	71
Tabela 9. Definição da população elegível .....	72
Tabela 10. Cenário de adoção progressiva do medicamento. ....	72
Tabela 11. Custo anual de tratamento .....	73
Tabela 12. Pacientes em tratamento, por tempo e por tipo de tratamento .....	73
Tabela 13. Pacientes em tratamento, por tempo e por tipo de tratamento .....	74
Tabela 14. Pacientes em tratamento, por tempo e por tipo de tratamento .....	74

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento. ...	9
---	---

Figura 2. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma*(INCA, 2019).....	14
Figura 3. Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil habitantes (homens e mulheres), estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da traqueia, dos brônquios e dos pulmões) (INCA, 2019) .....	14
Figura 4. Expectativa de vida dos pacientes com CPNPC por locais de metástase (ROUGHLEY; DAMONTE; TAYLOR-STOKES; RIDER <i>et al.</i> , 2014).....	18
Figura 5. Custos diretos para os três meses após a primeira progressão entre os pacientes com CPNPC avançado que tiveram progressão da doença e custos alinhados temporalmente para os pacientes que não relataram progressão da doença (FOX; BROOKS; KIM, 2008). .....	23
Figura 6. Primeira linha de tratamento de pacientes com CPNPC ALK positivo (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020). .....	27
Figura 7. Algoritmo de tratamento para carcinoma pulmonar em estágio IV com translocação de ALK (PLANCHARD; POPAT; KERR; NOVELLO <i>et al.</i> , 2019). .....	29
Figura 8 - Fluxograma de avaliação da qualidade da evidência (BRASIL, 2014).....	38
Figura 9. Fluxograma de seleção de estudos pelo proponente.....	39
Figura 10. Fluxograma da seleção das evidências. ....	46
Figura 11. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade univariada para alectinibe <i>versus</i> crizotinibe (CARLSON; SUH; ORFANOS; WONG, 2018). .....	65
Figura 12. Representação esquemática do modelo econômico.....	66
Figura 13. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: AVAQ.....	68
Figura 14. Resultado da análise de sensibilidade univariada – Desfecho: AVAQ. ....	69

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1. Resultados das bases de dados. ....	42
Quadro 2. Estratégia de busca nas bases de dados apresentadas pelo proponente. ....	43
Quadro 3. Estratégia de busca nas bases de dados apresentadas pelo parecerista. ....	43
Quadro 4. Lista dos estudos excluídos das novas estratégias de busca propostas. ....	47

## **LISTA DE ANEXOS**

ANEXO 1 – Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO 2 – Resumo das características dos estudos incluídos

ANEXO 3 – Avaliação da qualidade metodológica ROB 2.0

ANEXO 4 – Avaliação da qualidade geral da evidência

ANEXO 5- Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO 6 – Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO 7 – Declaração de potenciais conflitos de interesses

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

## 1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do alectinibe para câncer de pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático, ALK-positivo, visando avaliar sua incorporação no Rol. A identificação da proposta apresentada encontra-se na **Figura 1**.

**Figura 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.**

<b>Nº de Protocolo</b>	<b>Nº da Unidade</b>	<b>Proponente</b>
43637.17XHdkdn*otk	9564893	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica- SBOC

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Alectinibe (Alecensa®).

**Indicação:** Pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático, ALK-positivo.

**Introdução:** O câncer de pulmão é a causa mais comum de morte por câncer em todo o mundo e possui uma razão mortalidade/incidência de aproximadamente 90%. Em 2012, a incidência mundial foi de 1,8 milhão de novos casos de câncer de pulmão, correspondendo a 12,9% de todos os novos casos de câncer, e 1,6 milhão de óbitos (19,4%). No Brasil, são esperados 17.760 novos casos da doença em homens e 12.440 em mulheres. O câncer de pulmão é classificado em dois subtipos distintos: câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) e câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), sendo o segundo, mais prevalente. Em casos mais avançados de CPNPC, a taxa de sobrevida e prognóstico em cinco anos é extremamente baixa, sendo de 36% (estágio IIIA), 26% (estágio IIIB) e 13% (estágio IIIC). O tratamento pode envolver diferentes modalidades, como cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou terapia direcionada. A escolha do tratamento considera, principalmente, o marcador oncogênico do CPNPC. A quinase do linfoma anaplásico (ALK) é um importante marcador oncogênico que está associado com a ausência de tabagismo: mais de 90% nunca fumou ou são tabagistas leves ( $\leq 10$  maços-ano), baixa idade ao diagnóstico, histologia de adenocarcinoma e ausência de outros marcadores oncogênicos. Para o tratamento do CPNPC ALK positivo, a terapia direcionada com inibidores de ALK (crizotinibe e alectinibe) mostraram aumentar sobrevida global e sobrevida livre de progressão em comparação à quimioterapia. Até o presente momento, o crizotinibe é o único inibidor de ALK disponível no Rol da ANS para indicação de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático, ALK-positivo.

**Pergunta:** Qual é a eficácia, segurança e custo efetividade do alectinibe (alecensa®) comparado com crizotinibe no tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático, ALK-positivo?

**Evidências científicas:** O proponente apresentou uma revisão sistemática com o objetivo de identificar estudos que tenham comparado o alectinibe com crizotinibe. Na revisão apresentada pelo proponente foram inclusas duas referências de um estudo (ALEX), sendo ensaios clínicos randomizados (ECR) para avaliar eficácia e segurança e duas referências para avaliar custo efetividade. Em geral, a revisão apresentada pelo demandante foi bem conduzida, consideramos a seleção do demandante adequada,

apesar de terem sido incluídas mais três referências (que correspondem a dois estudos - ALEX / ALESIA) para avaliar eficácia e segurança, após serem refeitas as buscas; estes estudos foram publicados após o período considerado na busca do proponente, portanto, não é uma limitação. O proponente não graduou a qualidade metodológica dos estudos e considerou que a qualidade da evidência advinda deste estudo (ALEX) foi moderada para todos os desfechos avaliados, com nível de evidência 2B/B. O parecerista classificou os estudos com baixo risco de viés e a qualidade de evidência variou de moderada a alta, dependendo do desfecho. Os resultados de eficácia foram superiores para o alectinibe comparado com crizotinibe nos desfechos sobrevida global. A sobrevida livre de progressão foi prolongada em quase dois anos com alectinibe, tempo de progressão ao Sistema Nervoso Central (SNC) também foi prolongado e qualidade de vida. Não houve diferença entre os grupos para o desfecho taxa de resposta objetiva. Os resultados de segurança mostram que os medicamentos são similares nos EAs, sendo os mais comuns, anemia, mialgia, bilirrubina sérica aumentada, aumento de peso, dor musculoesquelética e reação de fotossensibilidade. Além disso, crizotinibe mostrou maior descontinuidade ao tratamento por EAs.

**Avaliação econômica:** Foi apresentado um modelo de custo-efetividade sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar, considerando um horizonte temporal de 20 anos, correspondente ao tempo de vida (*lifetime*), comparando o alectinibe ao crizotinibe, o único medicamento já disponível no rol de procedimentos da saúde suplementar como primeira linha de tratamento dessa população. O alectinibe foi dominante quando comparado ao crizotinibe, ou seja, apresentou maior efetividade e menor custo. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ -24.260,92 / por anos de vida ganho; de R\$ -14.657,64 / por anos de vida livres de progressão ganhos; e R\$ -24.260,92 / por anos de vida ajustados por qualidade. O modelo incorpora algumas incertezas referentes ao modo de obtenção dos parâmetros de custos. Ademais, não há uma descrição clara do modelo utilizado e das análises de sensibilidade realizadas para avaliar sua robustez. As estimativas de custos e razões de custo efetividade incrementais não foram apresentadas pelo proponente (foram calculadas pelo parecerista). O modelo utiliza pressupostos que adicionam incertezas no modelo, no entanto a probabilidade das curvas invertermem é baixa.

**Avaliação de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante mostrou que, em cinco anos da introdução do alectinibe, os custos totais incluindo todos os tratamentos disponíveis para a população foi de aproximadamente 327 milhões de reais. Entretanto, esta análise foi feita considerando um cálculo de população elegível inadequado e a estimativa dos custos totais do tratamento estava repleto de incertezas. Sobre o resultado final, o

proponente não considerou o custo após a descontinuação do tratamento, devido a progressão da doença. Isto, pode resultar em um impacto orçamentário em 5 anos inferior ao valor apresentado. Por fim, há baixa confiança nos resultados do impacto orçamentário apresentado.

**Experiência internacional:** De maneira geral, as agências que recomendaram alectinibe para primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático, ALK-positivo são: NICE, CADTH e SMC. No entanto, a recomendação é feita em um contexto de uso restrito, monitorado e atrelado à prática de preço adequado pelos fabricantes. Foi solicitado que a custo-efetividade de Alecensa® (alectinibe) fosse melhorada até o limiar aceito pela agência CADTH. Até agosto de 2020 a PBAC decidiu não recomendar o medicamento, relatando que os dados de utilização de longo prazo seriam necessários antes de alterar a lista atual, para garantir que o uso permaneça econômico na população atual de pacientes.

### 3. CONDIÇÃO CLÍNICA

O proponente apresentou a caracterização da condição clínica adequadamente, incluindo referências atuais e relevantes ao cenário. Também forneceu um panorama geral sobre o impacto do câncer de pulmão para os pacientes, em termos de qualidade de vida, bem como seus impactos econômicos. As seções a seguir foram compostas por trechos apresentados pelo proponente, reproduzidas parcial ou integralmente. Dados epidemiológicos importantes, como por exemplo as estimativas do Instituto Nacional do Câncer, estimativas da *American Cancer Society* e do *Global Cancer Observatory*, foram atualizados para dados de 2020.

#### 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

##### 3.1.1. Epidemiologia

O câncer de pulmão é a causa mais comum de morte por câncer no mundo e possui uma razão mortalidade/incidência de aproximadamente 90% (INCA, 2019; STEWART BW; WILD CP, 2014). Uma estimativa mundial mostrou, para o ano de 2018, uma incidência de 2.093.876 milhões de novos casos de câncer de pulmão, correspondendo a 11,6% de todos os novos casos de câncer, e 1.761.007 milhão de óbitos (18,4%) (GLOBAL CANCER OBSERVATORY, 2018). De acordo com a *American Cancer Society*, estima-se, para o ano de 2020, 228.820 novos casos de câncer de pulmão nos Estados Unidos, correspondendo a 116.300 novos casos da patologia em homens e 112.520 novos casos em mulheres, além de 135.720 mil mortes estimadas em 2020 (AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS), 2020). No Brasil, são esperados 17.760 novos casos da doença em homens e 12.440 em mulheres para o ano de 2020, segundo a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) (**Figura 2**) (INCA, 2019). Estes valores conferem a doença a posição de terceiro tumor mais incidente dentre os homens e quarto tumor mais incidente entre as mulheres (ARAUJO; BALDOTTO; CASTRO; KATZ *et al.*, 2018; INCA, 2019).

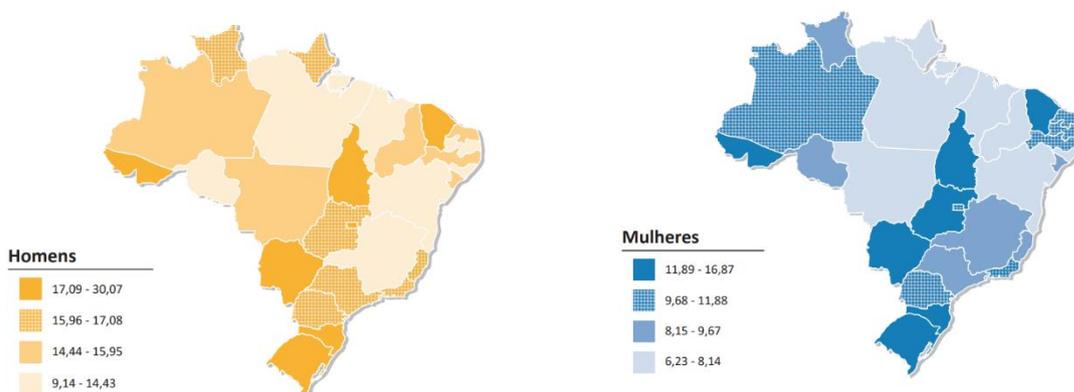
**Figura 2.** Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma\* (INCA, 2019)

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	Homens	Mulheres	Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

\*Números arredondados para múltiplos de 10.

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de pulmão é mais frequente em homens nos estados de Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Mato Grosso do Sul, Tocantins, Ceará e Acre, com percentuais que variam de 17,9% a 30,7% de incidência ajustada por 100 mil habitantes. Para as mulheres, o câncer de pulmão é mais frequente nos estados de Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Mato Grosso do Sul, Goiás, Tocantins, Ceará e Acre, com percentuais que variam de 11,89% a 16,87% (Figura 3) (INCA, 2019).

**Figura 3.** Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil habitantes (homens e mulheres), estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da traqueia, dos brônquios e dos pulmões) (INCA, 2019)



Com relação à mortalidade, no cenário brasileiro, segundo o atlas de mortalidade do INCA, foram registrados 16.371 óbitos em homens por câncer de traqueia, brônquios e pulmões no país, com uma taxa de mortalidade de 13,9, por 100.000 homens, levando em consideração a população de 2018. Já na população feminina, foram registrados 12.346 óbitos por câncer de traqueia, brônquios e pulmões no país, com uma taxa de mortalidade de 11,5, por 100.000 mulheres, levando em consideração a população de 2018 (INCA, 2019).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que o câncer de pulmão seja a causa de 1,59 milhão de mortes por ano no mundo, sendo 71% delas causadas pelo tabagismo (INCA, 2019). O tabagismo continua a ser o principal fator de risco para o câncer de pulmão. Fumantes têm o risco decuplicado de desenvolver a doença, em relação aos não fumantes, risco este, que está relacionado à quantidade de cigarros consumida, duração do hábito e idade em que iniciou o tabagismo. A cessação do tabagismo, a qualquer momento, resulta na diminuição do risco de desenvolver câncer de pulmão (ORDONEZ-MENA; SCHOTTKER; MONS; JENAB *et al.*, 2016). O tabagismo passivo, exposição ambiental ao gás radônio e exposição ocupacional prévia à mineração de amianto constituem fatores de risco adicionais para a doença (NOVAES; CATANEO; RUIZ JUNIOR; DEFAVERI *et al.*, 2008).

### 3.1.2. Classificação da doença e dados epidemiológicos

O câncer de pulmão é classificado em dois subtipos distintos: câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) e câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) (INCA, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2014a). O primeiro corresponde aos casos de carcinoma de células pequenas, com evolução clínica mais agressiva. O segundo agrega os demais tipos histológicos principais e distintos: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células, carcinoma adenoescamoso e carcinoma indiferenciado (LARSSON; LJUNG; JOHANSSON, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2014a). Cerca de 80% dos pacientes com câncer de pulmão no mundo são diagnosticados como CPNPC (ZAROGOULIDIS; ZAROGOULIDIS; DARWICHE; BOUTSIKOU *et al.*, 2013). Adicionalmente, estudos da última década demonstram maior prevalência do subtipo CPNPC no Brasil (ISMAEL; CORADAZZI; CANTARELLI; ABDALLA *et al.*, 2011; TRUFELLI; MORAES; LIMA; GIGLIO, 2016).

A doença é geralmente detectada em estágios avançados, uma vez que, não são observados sintomas nos estágios iniciais, e, de modo geral, apresenta uma evolução agressiva (INCA, 2019). Em casos mais avançados de CPNPC, a taxa de sobrevida e prognóstico em cinco anos é extremamente baixa, sendo

de 36% (estágio IIIA), 26% (estágio IIIB) e 13% (estágio IIIC) (AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS), 2020; WANG; WANG; LIU; ZHAO *et al.*, 2015). Para doença metastática, esse parâmetro varia entre 10% a 1% (AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS), 2020). No Brasil, em um estudo retrospectivo, observou-se que 85% dos pacientes apresentavam doença avançada, sendo 46% com doença em estágio IIIB e 39% em estágio IV (BARROS; VALLADARES; FARIA; FUGITA *et al.*, 2006).

Outro estudo realizado no Brasil em 2014 (ARAUJO; BALDOTTO; ZUKIN; VIEIRA *et al.*, 2014), apontou sobrevida mediana de 19 meses para pacientes com CPNPC, sendo de 99,7 meses para pacientes em estágio I, 32,5 meses para aqueles em estágio II, 20,2 meses para aqueles em estágio III e apenas 13,3 meses para os pacientes em estágio IV.

Alguns potenciais marcadores oncogênicos foram identificados no CPNPC, incluindo o fator de crescimento epitelial (EGFR), homólogo B1 do oncogene V-RAF do sarcoma murino viral (BRAF), homólogo do oncogene viral do sarcoma de Kirsten murino (KRAS), proto-oncogene codificador do fator de crescimento de hepatócitos (MET), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e quinase do linfoma anaplásico (ALK) (SCAGLIOTTI; STAHEL; ROSELL; THATCHER *et al.*, 2012).

O ALK, um receptor de tirosina quinase, é um membro da superfamília do receptor de insulina, que participa do desenvolvimento do sistema nervoso. Sua ação ocorre devido à ligação com diversos fatores neuronais responsáveis pelo efeito na maturação neuronal, crescimento de neurites e regulação da plasticidade sináptica (BILSLAND; WHEELDON; MEAD; ZNAMENSKIY *et al.*, 2008).

A fusão de ALK está associada com várias características clínico patológicas específicas, sendo a mais importante, a ausência de tabagismo: entre os pacientes com câncer de pulmão ALK positivo, mais de 90% nunca fumou ou são tabagistas leves ( $\leq 10$  maços-ano). Outras características associadas aos carcinomas pulmonares ALK positivos são: baixa idade ao diagnóstico, sexo feminino, histologia de adenocarcinoma e ausência de outros marcadores oncogênicos (SCAGLIOTTI; STAHEL; ROSELL; THATCHER *et al.*, 2012; SHAW; ENGELMAN, 2013).

Em relação ao prognóstico, comparado com pacientes com CPNPC diagnosticados com outras mutações pró-oncogênicas, como EGFR positivo, os pacientes com CPNPC ALK positivo apresentam um pior prognóstico, com maior risco de desenvolvimento de metástases secundárias (28,3% versus 10,0%), especialmente em relação a metástase cerebral (34% versus 8%) (DOEBELE; LU; SUMEY; MAXSON *et al.*, 2012; YANG; KULIG; BOLAND; ERICKSON-JOHNSON *et al.*, 2012).

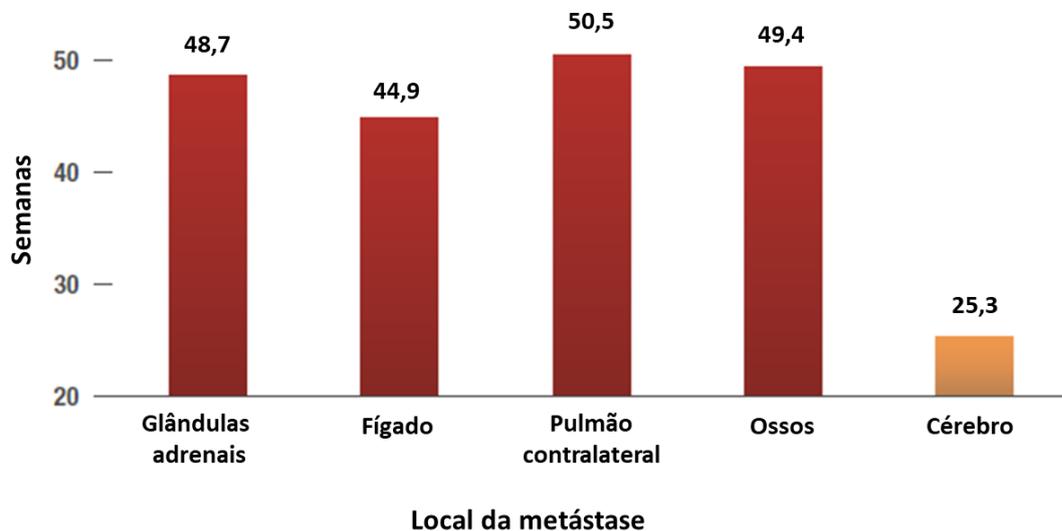
Adicionalmente, dados globais indicam que a frequência de CPNPC ALK positivo varia entre 1,6 e 11,6% (CASALUCE; SGAMBATO; MAIONE; ROSSI *et al.*, 2013). No Brasil, segundo Lopez et al., 2012 (LOPES; BACCHI, 2012), a prevalência de CPNPC ALK positivo é de 3,2%, sendo que apenas 16% dos pacientes são testados (LEE; TSAO; KAMBARTEL; ISOBE *et al.*, 2018). No Sistema de Saúde Suplementar, um estudo retrospectivo demonstrou que, entre 2011 e 2014, 25% dos pacientes com CPNPC avançado foram testados para o status de ALK e, destes, 15,8% apresentaram resultados positivos. Totalizando, então, 3,95% do número de pacientes incluídos no estudo (BALDOTTO; JULIAN; MASCARENHAS; LALONI *et al.*, 2018).

### 3.1.3. Manifestações clínicas

O carcinoma pulmonar é, na maior parte das vezes, detectado em estágios avançados, dado que não é comum a apresentação de sinais da doença nos estágios iniciais (LARSSON; LJUNG; JOHANSSON, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2018). Os sintomas mais frequentes do câncer de pulmão são a tosse e o sangramento pelas vias respiratórias. Em indivíduos fumantes, ocorrem alterações no ritmo habitual da tosse e as crises respiratórias incidem em horários incomuns para o paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2018). Outros sintomas podem ocorrer devido aos danos neurais, como paralisia unilateral do diafragma, síndrome de Pancoast, ou metástases que normalmente ocorrem no fígado, osso, cérebro e glândulas adrenais (Figura 2) (ALI; GOFFIN; ARNOLD; ELLIS, 2013; LUDWIG BOLTZMANN INSTITUT, 2013).

Dispneia, fadiga, tosse, dor e deterioração da capacidade funcional e da qualidade de vida (QV) global estão entre os sintomas mais comuns do CPNPC (LARSSON; LJUNG; JOHANSSON, 2012)(5). Adicionalmente, vale ressaltar que aproximadamente 10% dos pacientes com CPNPC apresentam metástases cerebrais, e até 40% dos pacientes desenvolve este tipo de metástase durante o curso da doença. O prognóstico destes pacientes é associado a uma baixa expectativa de vida (25,3 semanas) (Figura 4) (ALI; GOFFIN; ARNOLD; ELLIS, 2013; ROUGHLEY; DAMONTE; TAYLOR-STOKES; RIDER *et al.*, 2014).

**Figura 4.** Expectativa de vida dos pacientes com CPNPC por locais de metástase (ROUGHLEY; DAMONTE; TAYLOR-STOKES; RIDER *et al.*, 2014).



Legenda: (CPNPC) câncer de pulmão de não pequenas células.

Destaca-se que o prognóstico em pacientes com CPNPC com metástase no sistema nervoso central (SNC) é particularmente desfavorável, com morbidade grave e redução da QV. A sobrevida de pacientes após o diagnóstico de metástase no SNC, normalmente não ultrapassa seis meses, principalmente devido à falta de terapias efetivas (KRAWCZYK; DUCHNOWSKA; NICOS; KOWALSKI *et al.*, 2018).

#### 3.1.4. Diagnóstico

Segundo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia, o diagnóstico presuntivo de câncer de pulmão é feito na investigação de sintomas respiratórios, como dispneia, tosse, dor torácica e hemoptise, e sintomas constitucionais, como fadiga e emagrecimento. Além disso, o diagnóstico presuntivo pode ocorrer por meio de achados radiológicos atípicos em exames realizados com outros propósitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2014b). Dados mostram que centros de alto volume e equipes multidisciplinares são mais eficientes no manejo de pacientes com câncer de pulmão do que centros de baixo volume ou não multidisciplinares, proporcionando estadiamento mais completo, melhor adesão às diretrizes e maior sobrevida (FORREST; MCMILLAN; MCARDLE; DUNLOP, 2005; FREEMAN; VAN WOERKOM; VYVERBERG; ASCIOTI, 2010).

O diagnóstico definitivo é firmado pelo exame histopatológico ou citológico de espécime tumoral obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural ou biópsia pleuropulmonar a céu aberto ou vídeo-assistida. Eventualmente, o diagnóstico será feito após estudo anatomopatológico de peça cirúrgica - segmento, lobo pulmonar ou pulmão. A citologia de escarro não é recomendada rotineiramente, porém pode ser útil no diagnóstico de tumores de localização central (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2014b).

No caso do CPNPC, é importante diferenciar minimamente os subtipos escamoso e não escamoso, bem como identificar a presença de mutações específicas como mutações no gene do receptor do EGFR ou rearranjo genômico do gene ALK. Adicionalmente, deve-se avaliar o nível de expressão do ligante da proteína de morte programada-1 (PD-L1). A identificação destes fatores possui importante valor terapêutico, sendo preditivos para a resposta a terapias específicas (RAMOS-ESQUIVEL; HERNANDEZ-STELLER; SAVARD; LANDAVERDE, 2018).

Alguns estudos mostraram que as amostras citológicas obtidas por EBUSTBNA são adequadas para testes moleculares para o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten (KRAS) e status da quinase do linfoma anaplásico (ALK) (NAKAJIMA; KIMURA; TAKEUCHI; SODA *et al.*, 2010; NAKAJIMA; YASUFUKU; NAKAGAWARA; KIMURA *et al.*, 2011; REKHTMAN; BRANDT; SIGEL; FRIEDLANDER *et al.*, 2011; SAKAIRI; NAKAJIMA; YASUFUKU; IKEBE *et al.*, 2010); entretanto, a coleta de amostras adequadas para testes diagnósticos moleculares mais amplos deve ser incentivada. Para detectar os rearranjos do gene ALK, podem ser utilizados os testes baseados em imuno-histoquímica (IHC), FISH e reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (LOPES; BACCHI, 2012; LUDWIG BOLTZMANN INSTITUT, 2013).

Os primeiros ensaios clínicos publicados validaram a hibridização fluorescente *in situ* (FISH) como o teste para identificar o rearranjo do gene ALK. No entanto, existe uma associação entre um teste FISH positivo e a proteína ALK modestamente elevada em células tumorais. Isso permite que ALK IHC seja usado, seja para selecionar casos para teste FISH confirmatório ou como teste de determinação da terapia primária (KERR; LOPEZ-RIOS, 2016; TSAO M; HIRSCH F; I, 2016). Dados recentes demonstram que o IHC foi aceito como uma alternativa equivalente ao FISH para o teste de ALK (LINDEMAN; CAGLE; AISNER; ARCILA *et al.*, 2018). ALK IHC detecta, de forma confiável, os níveis baixos de proteína ALK e é validado contra testes alternativos para detectar genes de fusão de ALK. Adicionalmente, o teste de rearranjo de ALK deve ser realizado sistematicamente em CPNPC não escamoso avançado [I, A] (GAINOR; DARDAEI; YODA; FRIBOULET *et al.*, 2016).

### 3.1.5. Estadiamento

Após a confirmação da malignidade e do tipo histopatológico tumoral, é realizado o estadiamento clínico através da TC de tórax e abdome superior, com contraste. A cintilografia óssea com Tecnécio-99m é indicada para doentes com CPNPC e, nos demais casos, quando há queixa de dor óssea. A investigação por TC ou ressonância magnética (RM) do cérebro não é indicada rotineiramente como parte do estadiamento clínico do CPNPC, devendo ser empregado para doentes com CPCP e nos demais casos, quando houver suspeita clínica de metástase no SNC (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2014a).

Para a descrição da classificação TNM, forma padrão de estadiamento da doença, utilizou-se a publicação do Manual de Oncologia Clínica (MOC) (30), publicado em 2018 (Tabela 1 e Tabela ) e baseado no Estadiamento de câncer de pulmão da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), 8ª edição (MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL (MOC), 2018). O estadiamento do tumor no câncer de pulmão é essencial para delimitar a melhor abordagem terapêutica a ser empregada no tratamento.

**Tabela 1. Estadiamento segundo o sistema TNM (MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL (MOC), 2018)**

Código	Descrição
<b>TUMOR</b>	
<b>Tx</b>	Tumor primário não avaliável.
<b>T0</b>	Sem evidências de tumor primário.
<b>Tis</b>	Tumor <i>in situ</i>
<b>T</b>	Tumor ≤ 3 cm circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar. <b>T1mi</b> : adenocarcinoma minimamente invasivo; <b>T1a</b> : tumor ≤ 2 cm. <b>T1b</b> : tumor > 2 e ≤ 3 cm.
<b>T2</b>	Tumor > 3 e ≤ 5 cm e/ou envolvimento do brônquio principal independente da distância da carina e sem invasão desta e/ou invasão da pleura visceral e/ou associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, que envolve ou não todo o pulmão. <b>T2a</b> : tumor > 3 e ≤ 4 cm.

	<b>T2b:</b> tumor > 4 e ≤ 5 cm.
<b>T3</b>	Tumor > 5 e ≤ 7 cm ou de qualquer tamanho que diretamente invade a parede torácica (incluindo tumor de sulco superior), nervo frênico, pericárdio parietal ou nódulos tumorais separados no mesmo lobo.
<b>T4</b>	Tumor > 7 cm e/ou que invade diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, carina, corpo vertebral ou nódulos tumorais separados em lobo ipsilateral e diferente do tumor primário.
<b>LINFONODO</b>	
<b>Nx</b>	Linfonodos não podem ser avaliados.
<b>N0</b>	Sem metástase em linfonodos regionais.
<b>N1</b>	Metástases em linfonodos peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares.
<b>N2</b>	Metástases em mediastino ipsilateral e/ou linfonodos subcarinais.
<b>N3</b>	Metástases em mediastino contralateral, hilo contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral ou linfonodos supraclaviculares.
<b>METÁSTASE</b>	
<b>M0</b>	Ausência de metástases à distância.
<b>M1</b>	Metástase à distância. <b>M1a:</b> Nódulos tumorais separados em lobos contralaterais, nódulos pleurais, ou derrame pleural ou pericárdico maligno. <b>M1b:</b> Metástase extratorácica única em um único órgão. <b>M1c:</b> Múltiplas metástases extratorácicas em um ou mais órgãos.

**Tabela 2. Agrupamento TNM simplificado. Adaptado de MOC (MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL (MOC), 2018)**

Estágio	Características TNM
<b>Carcinoma oculto</b>	TONOMO
<b>0</b>	TisNOMO
<b>IA1</b>	T1mi-T1aNOMO

IA2	T1bN0M0
IA3	T1cN0M0
IB	T2aN0M0
IIA	T2bN0M0
IIB	T2bN1M0 ou T3N0M0
IIIA	T2bN2M0, T3N1M0, T4N0-1M0
IIIB	T1a-T2bN3M0, T3-T4N2M0
IIIC	T3-T4N3M0
IVA	qqTqqNM1a-M1b
IVB	qqTqqNM1c

### 3.1.6. Impacto do câncer de pulmão

#### 3.1.6.1. Qualidade de vida

Pacientes com câncer de pulmão geralmente vivenciam uma depreciação da qualidade de vida (QV), evoluindo a óbito devido à doença (GRALLA, 2004). Apesar disso, os eventos associados à doença também podem ter profundos impactos negativos na QV do paciente, como por exemplo a dispneia, que induz um alto nível de ansiedade, gerando impacto no bem-estar físico, social e psicológico do paciente (GRALLA, 2004).

Adicionalmente, em pacientes com metástases cerebrais, o estudo de Taylor-stokes et al., 2017 (TAYLOR-STOKES; WOOD; LEES; CHIRITA, 2017) observou que a presença de tumor cerebral secundário ao CPNPC avançado levou a piora significativa do status de saúde ( $p=0,0273$ ), QV ( $p=0,0130$ ) e a produtividade dos pacientes ( $p=0,0008$ ), na comparação com pacientes sem metástase cerebral.

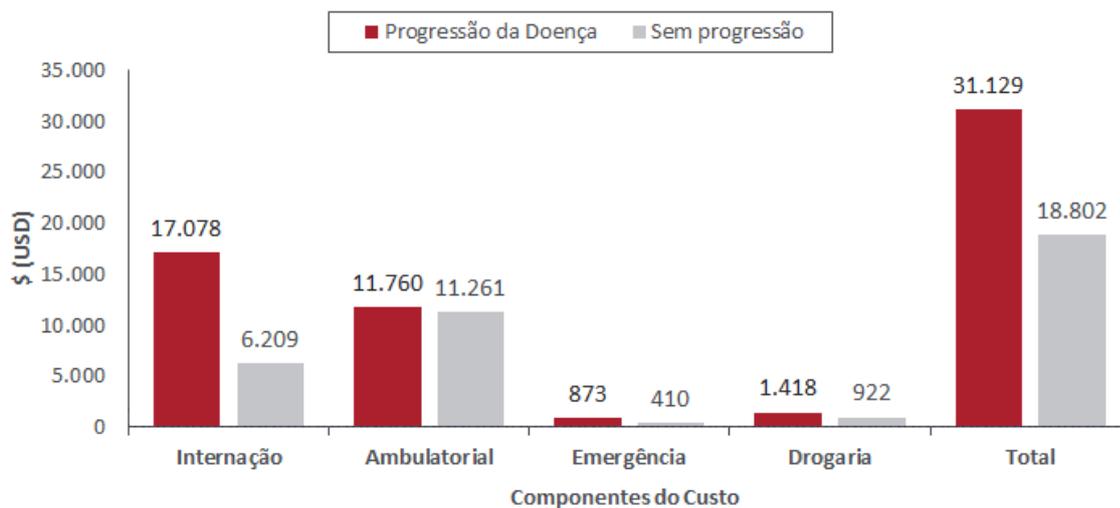
#### 3.1.6.2. Impacto econômico

O câncer de pulmão também gera impacto econômico significativo para os sistemas de saúde e para a sociedade. Nos Estados Unidos, entre 1998 e 2000, um estudo retrospectivo estimou que os pacientes acometidos pela doença apresentaram grande utilização dos serviços de saúde, além de apresentar impacto econômico considerável relacionado à falha do tratamento inicial. O custo total foi estimado

em US\$ 45.953 para os indivíduos que receberam apenas tratamento inicial, enquanto o custo total foi de US\$ 120.650 para pacientes que precisaram ser novamente tratados (KUTIKOVA; BOWMAN; CHANG; LONG *et al.*, 2005).

Adicionalmente, os pacientes diagnosticados com CPNPC localmente avançado que apresentaram progressão da doença possuem um custo significativamente maior quando comparado com aqueles que apresentam doença estável. De acordo com o estudo de Fox e colaboradores (FOX; BROOKS; KIM, 2008), o custo médio total da primeira progressão da doença até o óbito ou final do estudo foi de US\$ 42.066, sendo os custos de hospitalização e ambulatorial os principais componentes do custo total (**Figura 5**) (FOX; BROOKS; KIM, 2008).

**Figura 5.** Custos diretos para os três meses após a primeira progressão entre os pacientes com CPNPC avançado que tiveram progressão da doença e custos alinhados temporalmente para os pacientes que não relataram progressão da doença (FOX; BROOKS; KIM, 2008).



No cenário nacional, um estudo econômico retrospectivo avaliou os custos médicos diretos associados à assistência de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático (IIIB ou IV), registrados no INCA. A coorte de 227 pacientes representou um custo de R\$ 2.473.559,91 em 18 meses de observação. Cerca de 71,5% deste valor foi relacionado à atenção ambulatorial, enquanto 28,5% foi associado às internações. O custo individual para cada paciente foi, em média, de R\$ 8.929,82 (KNUST; PORTELA; PEREIRA; FORTES, 2017).

No Sistema de Saúde Suplementar, a partir de uma análise realizada com 155 pacientes, o custo total mensal de tratamento do CPNPC avançado foi de mais de R\$ 13 milhões. Os custos relacionados à

aquisição de medicamentos para tratamentos de indução e manutenção corresponderam a 86% do total, seguidos de radioterapia (7%), exames (5%) e hospitalização (2%). Por paciente, o custo mediano de tratamento foi de aproximadamente R\$ 78 mil, sendo o custo com a primeira linha de tratamento o mais elevado (BALDOTTO; JULIAN; MASCARENHAS; LALONI *et al.*, 2018).

Com relação aos pacientes com CPNPC ALK positivo que evoluem com metástases no SNC, Burudpakdee e colaboradores (BURUDPAKDEE; WONG; SEETASITH; CORVINO *et al.*, 2018), realizaram uma análise retrospectiva com o objetivo de estimar o impacto econômico destas metástases a partir do diagnóstico inicial até o período de acompanhamento de 24 meses. A análise demonstrou que o número médio de internações foi de 0,30 em pacientes com metástase no SNC comparado a 0,19 em pacientes sem esta progressão ( $p=0,001$ ). Durante o período de acompanhamento, 77,5% dos pacientes tiveram pelo menos um dia de internação, sendo este número maior nos pacientes com metástase (83,8% versus 71,5%;  $p=0,003$ ). Adicionalmente, pacientes com metástase cerebral reportaram maior número de visitas à emergência (0,68 versus 0,40;  $p=0,011$ ), procedimentos de imagem radiológica (4,02 versus 3,11;  $p=0,001$ ), e sessões de terapia com radiação (0,64 versus 0,33;  $p<0,001$ ). A utilização de tratamento medicamentoso não direcionado para câncer de pulmão também foi maior nos pacientes com metástase no SNC (4,34 versus 3,40 prescrições por paciente por mês;  $p=0,001$ ) (BURUDPAKDEE; WONG; SEETASITH; CORVINO *et al.*, 2018).

O custo médio total não-ajustado por paciente (por mês) para aqueles com metástase no SNC foi de US\$ 29.497 (desvio padrão [DP]:  $\pm$  US\$ 22.646), enquanto o de pacientes sem metástase foi de US\$ 22.791 (DP:  $\pm$  US\$ 20.116). O custo médio não-ajustado foi 1,3 vezes maior em pacientes com metástase cerebral, representando uma diferença de US\$ 6.707 (IC 95%: US\$ 2.527 a US\$ 10.887;  $p=0,002$ ) ou aumento de 29,4% em relação aos pacientes sem metástase. Aproximadamente dois terços desta diferença foi referente aos custos de internação (US\$ 4.226 maior em pacientes com metástase cerebral; IC 95%: US\$ 567 a US\$ 7.885;  $p=0,024$ ), embora os custos relativos a pacientes não internados também tenham sido maiores no grupo com metástase (diferença de US\$ 2.772; IC 95%: US\$ 1.378 a US\$ 4.165;  $p<0,001$ ) (BURUDPAKDEE; WONG; SEETASITH; CORVINO *et al.*, 2018).

Quando ajustadas as diferenças nas características dos pacientes, a diferença de custo entre pacientes com e sem metástase no SNC se mantiveram similares às estimadas na análise não-ajustada. O custo por paciente por ano ajustado de pacientes com metástase no SNC foi de US\$ 24.707 (IC 95%: US\$ 23.682 a US\$ 25.866) versus US\$ 18.678 (IC 95%: US\$ 17.187 a US\$ 19.569) de pacientes sem metástase, uma diferença de US\$ 6.029 (32,3% maior) (BURUDPAKDEE; WONG; SEETASITH; CORVINO *et al.*, 2018).

### 3.2. Tratamento recomendado

O proponente apresenta o tratamento preconizado por importantes instituições internacionais na área de oncologia, como a ESMO (PLANCHARD D; POPAT S; KERR K; NOVELLO S *et al.*, 2018) e NCCN (NCCN, 2017), bem como apresenta o tratamento recomendado pelas recomendações da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC, 2017) e pelo Manual de Oncologia Clínica (MOC, 2018).

Para compor esta seção, foram utilizados os dados fornecidos pelo proponente, além disso, as recomendações da ESMO foram atualizadas para a versão mais recente de 2019 e as recomendações da NCCN e da SBOC foram atualizadas para as versões mais recentes, publicadas em 2020. Adicionalmente, foram acrescentadas informações importantes da *Spanish Society of Medical Oncology Clinical Guideline (SEOM)*, informações da *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* e das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) de câncer de pulmão do Ministério da Saúde (MS). Nesta última não há recomendação específica para pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células, positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK) localmente avançado ou metastático.

#### 3.2.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais

##### **Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC):**

Para pacientes com CPNPC positivo para a mutação ALK, a Diretriz de tratamentos oncológicos da SBOC específico para câncer de pulmão não-pequenas células: doença avançada recomenda, em sua publicação de 2020, o uso em primeira linha, preferencialmente, do inibidor de ALK alectinibe 600 mg VO 12/12h continuamente, no entanto, ressalta que apenas se este medicamento estiver disponível, uma vez que, estava fora do rol da ANS, no momento do desenvolvimento da recomendação. Outra opção para o tratamento de primeira linha é o inibidor de ALK crizotinibe 250 mg via oral (FERREIRA; MASCARENHAS; MATHIAS; TAKAHASHI *et al.*).

No cenário de segunda linha pós alectinibe, a SBOC recomenda, se possível, que o paciente entre em estudo clínico. Porém, se o paciente utilizou crizotinibe como primeira linha, a SBOC recomenda utilizar alectinibe em segunda linha (FERREIRA; MASCARENHAS; MATHIAS; TAKAHASHI *et al.*). Se há uma resistência ao alectinibe, no Brasil não há disponível outro inibidor de ALK, como por exemplo o lorlatinibe, até o presente momento. Pacientes mutados com combinação de imunoterapia com quimioterapia do IMpower150 trouxe a possibilidade da utilização da combinação nessa população,

porém esses dados são limitados, em função disso a quimioterapia (doublet de platina, pemetrexede e platina, como opção favorável pela histologia) permanece como opção favorável (FERREIRA; MASCARENHAS; MATHIAS; TAKAHASHI *et al.*).

#### **Manual de Oncologia Clínica (MOC):**

Entre as opções terapêuticas aprovadas para uso no Brasil, o MOC recomenda, para o tratamento de pacientes com CPNPC ALK-positivos, em primeira linha de tratamento, o uso de alectinibe e crizotinibe (MOC, 2018).

#### **Ministério da Saúde (Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de pulmão):**

De acordo com última Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do carcinoma de pulmão, publicada em 2014 pelo Ministério da saúde, o tratamento de pacientes com carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) pode variar entre cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A diretriz recomenda que a seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, tipo histológico, perfil de toxicidade clínica, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2014b).

Na presença da mutação do gene que codifica o receptor para o fator de crescimento epitelial (EGFR) responde positivamente aos inibidores do sítio da tirosina-quinase associada ao EGFR, tais como o erlotinibe e o gefitinibe. Nesta condição, a diretriz do Ministério da Saúde recomenda monoterapia com um destes medicamentos como opção terapêutica aceitável para quimioterapia paliativa inicial ou após falha a outro esquema terapêutico. A diretriz do Ministério da Saúde não inclui recomendação de tratamento específica para pacientes com CPCNP positivo para ALK, talvez pelo motivo de que não havia inibidores de ALK disponíveis no Brasil há seis anos atrás, quando a diretriz foi desenvolvida (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2014b).

#### *3.2.2 Tratamento recomendado por diretrizes internacionais*

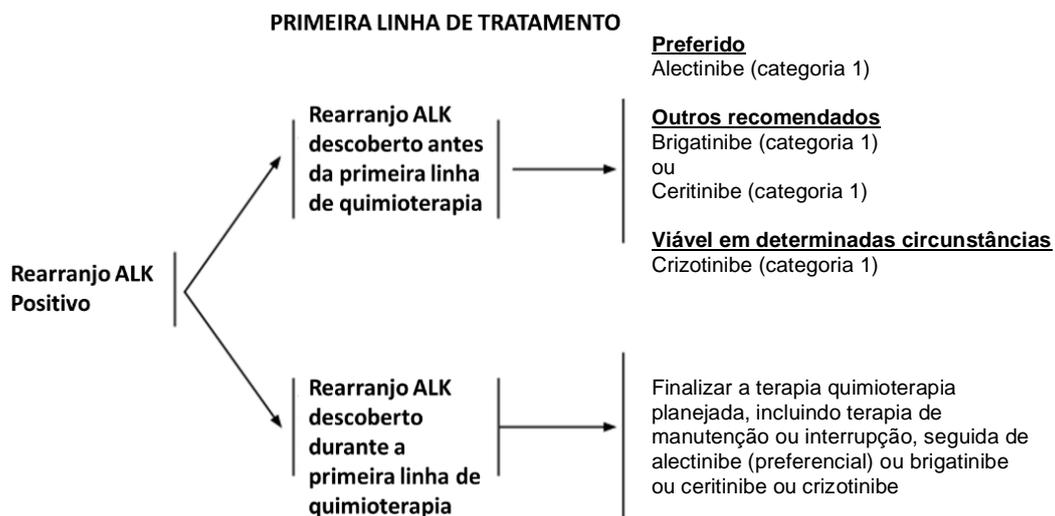
#### **National Comprehensive Cancer Network (NCCN):**

A diretriz clínica da NCCN, publicada em junho de 2020, versão 6 para carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) recomenda, preferivelmente, alectinibe para pacientes CPCNP com rearranjo ALK positivo descoberto antes de iniciar o tratamento sistêmico. Outros medicamentos recomendados

pela NCCN, como primeira linha do tratamento são o brigatinibe ou o ceritinibe. A NCCN aponta que o crizotinibe também pode ser útil em determinadas circunstâncias (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

Em pacientes que o rearranjo ALK positivo foi descoberto durante a primeira a terapia sistêmica de primeira linha, a NCCN recomenda que a terapia sistêmica planejada seja finalizada, incluindo terapia de manutenção ou interrupção, seguida de alectinibe (preferencial) ou brigatinibe ou ceritinibe ou crizotinibe (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020). O padrão atual para o tratamento de CPNPC ALK positivo em primeira linha está representado na **Figura 6**.

**Figura 6.** Primeira linha de tratamento de pacientes com CPNPC ALK positivo (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).



CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; ALK: quinase do linfoma anaplásico.

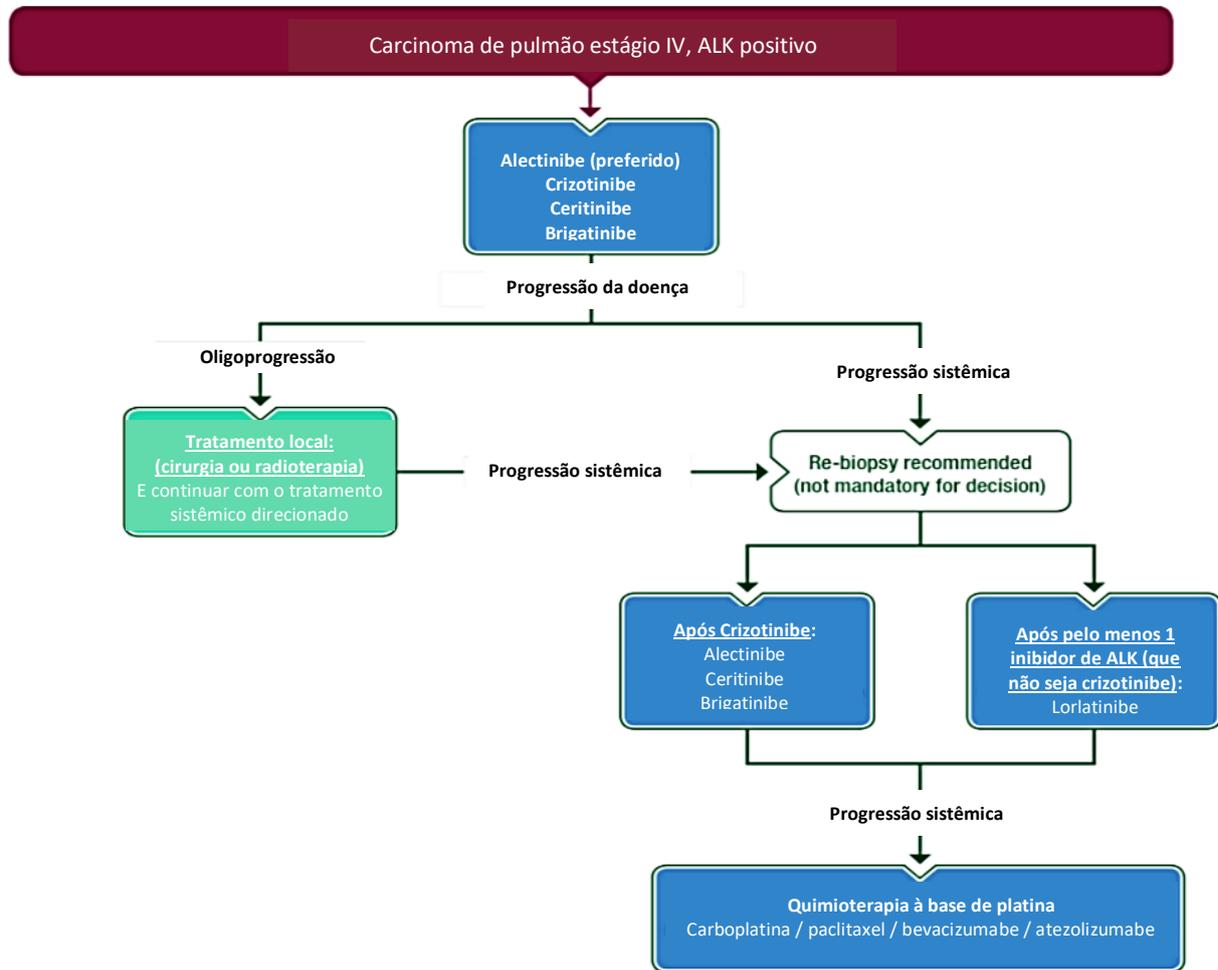
Os dados na configuração de segunda linha sugerem que a monoterapia com inibidor de PD-1 / PD-L1 é menos eficaz, independentemente da expressão de PD-L1, em EGFR + / ALK + CPNPC. Ceritinibe, alectinibe ou brigatinibe são opções de tratamento de segunda linha para pacientes com CPNPC metastático ALKpositivo que progrediu com crizotinibe. Lorlatinibe é uma opção de tratamento após a progressão com crizotinibe e alectinibe, brigatinibe ou ceritinibe (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

**European Society of Medical Oncology (ESMO):**

De acordo com a diretriz *European Society of Medical Oncology* (ESMO) 2018, atualizada em setembro de 2019 (PLANCHARD; POPAT; KERR; NOVELLO *et al.*, 2019), é recomendado o uso de inibidores de ALK como primeira linha de tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, ALK positivo. Os inibidores de ALK recomendados são: alectinibe (opção preferida), crizotinibe, ceritinibe ou brigatinibe. Em pacientes com envolvimento do SNC, o uso de inibidores de ALK na linha de frente é eficaz, e alectinibe ou ceritinibe também são recomendados (PLANCHARD; POPAT; KERR; NOVELLO *et al.*, 2019).

A ESMO também recomenda que qualquer paciente com CPNPC ALK positivo, deve receber crizotinibe como terapia de próxima linha, se não tiver recebido anteriormente. Em pacientes reorganizados com ALK que progridem com crizotinibe, o tratamento com inibidores de ALK de próxima geração, como alectinibe, ceritinibe, brigatinibe ou lorlatinibe, é recomendado. Em pacientes que progridem após um ALK de segunda geração, o inibidor de ALK de próxima geração lorlatinibe é recomendado (PLANCHARD; POPAT; KERR; NOVELLO *et al.*, 2019). Adicionalmente, em pacientes com CPNPC rearranjado por ALK com progressão localizada à distância e controle sistêmico contínuo, a continuação do tratamento com inibidores de ALK em combinação com o tratamento local de locais metastáticos em progressão pode ser considerada (PLANCHARD; POPAT; KERR; NOVELLO *et al.*, 2019).

**Figura 7.** Algoritmo de tratamento para carcinoma pulmonar em estágio IV com translocação de ALK (PLANCHARD; POPAT; KERR; NOVELLO *et al.*, 2019).



**American Society of Clinical Oncology (ASCO):**

Até o presente momento, não há recomendações da ASCO para pacientes com CPNPC estágio IV com alterações de alvos moleculares (por exemplo, pacientes com *EGFR*, *ALK*, *ROS1*). Na última versão publicada em janeiro de 2020, a qual abordava terapias para câncer de pulmão de não pequenas células em estágio IV sem alterações de driver, os autores relataram que a diretriz para CPNPC ALK positivo está em desenvolvimento (HANNA; SCHNEIDER; TEMIN; BAKER *et al.*, 2020).

**Spanish Society of Medical Oncology Clinical Guideline (SEOM):**

A SEOM recomenda o uso de inibidores de ALK para primeira linha de tratamento em pacientes CPNPC localmente avançado ou metastático, ALK positivo. As recomendações são: alectinibe e brigatinibe (preferidos), e também o crizotinibe ou ceritinibe (MAJEM; JUAN; INSA; REGUART *et al.*, 2019).

SEOM recomenda quimioterapia em pacientes cujos resultados de ALK não estão disponíveis e é necessário tratamento sistêmico urgente. Para pacientes que receberam quimioterapia em primeira linha, o crizotinibe deve ser recomendado como tratamento de segunda linha. Alectinibe e ceritinibe também devem ser considerados. Para pacientes com metástase cerebral a SEOM recomenda alectinibe, brigatinibe ou lorlatinibe (MAJEM; JUAN; INSA; REGUART *et al.*, 2019).

### **3.3. Limitações com o tratamento atual CPNPC localmente avançado ou metastático, ALK positivo no Brasil**

Atualmente, o crizotinibe é o padrão de tratamento em primeira linha para pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, ALK positivo no sistema de saúde suplementar brasileiro, sendo a única terapia direcionada para ALK inclusa no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde (ANS, 2018). O crizotinibe é um inibidor oral seletivo da ALK e de c-MET, de primeira geração (LUDWIG BOLTZMANN INSTITUT, 2013; O'BRYANT; WENGER; KIM; THOMPSON, 2013; SCAGLIOTTI; STAHEL; ROSELL; THATCHER *et al.*, 2012). A sua ação resulta na inibição da proliferação celular e indução de apoptose (O'BRYANT; WENGER; KIM; THOMPSON, 2013). Entretanto, seu uso vem sendo associado a eventos adversos (EAs) sérios (EASs), especialmente no aumento de enzimas hepáticas e toxicidade gastrointestinal, levando a frequentes reduções de dose e interrupções do tratamento. Adicionalmente, observa-se que os pacientes progridem no primeiro ano de tratamento ou desenvolvem intolerância ao tratamento com crizotinibe, sendo o SNC o sítio de metástase mais comum (CARLSON; CANESTARO; RAVELO; WONG, 2017; SHAW; GANDHI; GADGEEL; RIELY *et al.*, 2016). A propensão de recidiva da doença no SNC reflete, provavelmente, a fraca penetração de crizotinibe através da barreira hematoencefálica e a incapacidade de atingir soluções com concentrações terapêuticas no SNC do paciente (SHAW; GANDHI; GADGEEL; RIELY *et al.*, 2016). Crizotinibe atravessa, de maneira passiva, a barreira hematoencefálica e é ativamente transportado de volta como um substrato de glicoproteína P (COSTA; KOBAYASHI; PANDYA; YEO *et al.*, 2011; OU; GADGEEL; CHIAPPORI; RIELY *et al.*, 2013), uma bomba de fluxo que confere multirresistência as células neoplásicas por meio do bombeamento do medicamento para fora dessas células, limitando a capacidade de vários agentes antineoplásicos em permanecer no SNC (AGARWAL; HARTZ; ELMQUIST; BAUER, 2011). Essa exposição inadequada ao fármaco pode estar relacionada com a alta taxa de metástases no SNC, sendo de até 60% após o tratamento com crizotinibe (COSTA; SHAW; OU; SOLOMON *et al.*, 2015; SHAW; KIM; NAKAGAWA; SETO *et al.*, 2013). Como destacado anteriormente, o impacto econômico do CPNPC no sistema de saúde é significativo. O estabelecimento de novas

estratégias terapêuticas que reduzam as hospitalizações e/ou previnam ou atrasem a falha do tratamento poderiam atenuar o impacto econômico associado a essa doença (KUTIKOVA; BOWMAN; CHANG; LONG *et al.*, 2005).

Nesse cenário, destaca-se o desenvolvimento inibidores de ALK de segunda geração, como o alectinibe. Em geral, esses inibidores são mais potentes, ultrapassando a barreira hematoencefálica, e podem superar as mutações em ALK que conferem resistência (PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS, 2017; SHAW; GANDHI; GADGEEL; RIELY *et al.*, 2016).

## 4. A TECNOLOGIA

Para fins de descrição das tecnologias sob avaliação, as informações abaixo descritas foram retiradas da bula do medicamento referência (Alecensa® - alectinibe), registrada na Agência Nacional de vigilância Sanitária – ANVISA (ANVISA, 2020; PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS, 2017).

O texto informado pelo proponente continha apenas a descrição da tecnologia, seu mecanismo de ação e informações de registro no Brasil e em outros países (*Food and Drug Administration* – EUA e *European Medicines Agency* – Europa). As demais informações de contraindicações e eventos adversos não foram descritas.

### 4.1. Descrição

Alecensa® (cloridrato de alectinibe) é um inibidor de segunda geração, altamente seletivo e potente dos receptores tirosina quinase ALK e RET, sendo responsável pela indução de apoptose e morte tumoral (23,46).

### 4.2. Ficha técnica

**Tipo:** MEDICAMENTO

**Princípio ativo:** Cloridrato de alectinibe.

**Nome comercial:** Alecensa®.

**Apresentação:** Cápsulas duras de 150 mg em embalagens de 4 cartuchos que contém 56 cápsulas duras cada um, totalizando 224 cápsulas duras (ANVISA, 2020; PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS, 2017).

**Composição:** Cada cápsula dura contém 150 mg de alectinibe (equivalente a 161,3 mg de cloridrato de alectinibe).

**Detentor do registro:** PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

**Fabricante:** Excella GmbH & Co. KG, Feucht, Alemanha.

Embalado por Delpharm Milano S.R.L, Itália.

Importado por: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

**Indicação aprovada na Anvisa:** Alecensa® está indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK) localmente avançado ou metastático.

Alecensa® também está indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão do tipo de “não pequenas células”, que esteja localmente avançado ou metastático e que seja ALK positivo e que tenham progredido durante o uso de outro medicamento chamado crizotinibe, ou que sejam intolerantes a ele (ANVISA, 2020; PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS, 2017).

**Indicação proposta pelo proponente:** Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK) localmente avançado ou metastático. *A indicação do proponente está de acordo com a indicação contida em bula (ANVISA).*

**Posologia e forma de administração:** A dose recomendada de Alecensa® é de 600 mg (quatro cápsulas de 150 mg) administradas por via oral, com alimento, duas vezes ao dia (dose diária total de 1200 mg). Pacientes com insuficiência oculta grave do fígado devem receber a dose de 450 mg, administrada pela boca, duas vezes ao dia (dose diária total de 900 mg). Este medicamento não deve ser partido, aberto, dissolvido ou mastigado. Recomenda-se que os pacientes sejam tratados com Alecensa® até a progressão da doença ou o aparecimento de toxicidade não manejável. O tratamento dos eventos adversos pode exigir interrupção temporária, redução da dose ou descontinuação do tratamento com Alecensa®. A dose de Alecensa® deve ser reduzida em passos de 150 mg duas vezes ao dia, com base na tolerabilidade. O tratamento com Alecensa® deve ser definitivamente descontinuado se os pacientes não conseguirem tolerar a dose de 300 mg duas vezes ao dia (ANVISA, 2020; PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS, 2017).

**Contraindicações:** Alecensa® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao alectinibe ou a qualquer outro componente da fórmula (ANVISA, 2020; PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS, 2017).

**Precauções:** O uso de Alecensa® pode ocasionar:

- Doença pulmonar intersticial (DPI) / pneumonite: os pacientes devem ser monitorados em relação a sintomas pulmonares indicativos de pneumonite. Alecensa® deve ser imediatamente interrompido em pacientes diagnosticados com DPI/pneumonite e deve ser

definitivamente descontinuado se não for identificada nenhuma outra potencial causa de DPI/pneumonite.

- Hepatotoxicidade: elevações na alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) acima de cinco vezes o limite superior do normal (LSN), bem como elevações de bilirrubina maiores do que três vezes o LSN. Com base na severidade da reação adversa à droga, suspenda Alecensa® e reinicie com uma dose reduzida ou descontinue definitivamente Alecensa®.
- Mialgia grave e elevação de creatina fosfoquinase (CPK): Oriente os pacientes a reportar qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. Avalie os níveis de CPK a cada duas semanas no primeiro mês de tratamento e de acordo com a indicação clínica em pacientes reportando sintomas. Com base na severidade da elevação de CPK, suspenda Alecensa® e depois reinicie ou reduza a dose.
- Bradicardia: a frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitoradas conforme indicação clínica. A modificação da dose não é necessária em caso de bradicardia assintomática. Se os pacientes apresentarem bradicardia sintomática ou eventos potencialmente fatais, as medicações concomitantes que reconhecidamente provocam bradicardia, bem como as medicações anti-hipertensivas devem ser avaliadas e o tratamento com Alecensa® deve ser ajustado.
- Fotossensibilidade: pacientes devem ser orientados a evitar exposição prolongada ao sol enquanto estiverem tomando Alecensa® e durante pelo menos 7 dias depois da descontinuação do tratamento. Os pacientes também devem ser orientados a usar filtro solar de amplo espectro para ultravioleta A (UVA) / ultravioleta B (UVB) e protetor labial (FPS ≤ 50) para ajudar na proteção contra potencial queimadura solar.
- Toxicidade embriofetal: alecensa® pode provocar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Pacientes do sexo feminino férteis ou mulheres férteis que sejam parceiras de pacientes do sexo masculino que recebem Alecensa® precisam utilizar métodos contraceptivos altamente efetivos durante o tratamento e durante pelo menos três meses depois da última dose de Alecensa (ANVISA, 2020; PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS, 2017).

**Eventos adversos:** As reações adversas à droga mais comuns ( $\leq 20\%$ ) foram obstipação (36%), edema (34%, que inclui edema periférico generalizado, de pálpebras e periorbitário), mialgia (31%, que inclui mialgia e dor musculoesquelética), náuseas (22%), bilirrubina aumentada (21%, que inclui bilirrubina sérica aumentada, hiperbilirrubinemia e bilirrubina conjugada aumentada), anemia (20%, que inclui

anemia e hemoglobina diminuída) e erupção (20%, que inclui erupção, erupção maculopapular, dermatite acneiforme, eritema, erupção generalizada, erupção papular, erupção pruriginosa e erupção macular) (ANVISA, 2020; PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS, 2017).

## 5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do alectinibe no tratamento de CPNPC localmente avançado ou metastático, ALK positivo em primeira linha de tratamento, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

### 5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 1**.

**Quadro 1** – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) apresentada pelo proponente.

<b>População</b>	Pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, ALK positivo em primeira linha de tratamento.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Cloridrato de alectinibe (Alecensa®).
<b>Comparação</b>	Crizotinibe ou outro comparador.
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
<b>Tipo de estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas.

**Pergunta:** O uso de Alecensa® (cloridrato de alectinibe) no tratamento em primeira linha de CPNPC localmente avançado ou metastático, ALK positivo é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o proponente construiu as estratégias de buscas eletrônicas realizadas até novembro de 2018, nas seguintes bases de dados: Medline (via Pubmed), *The Cochrane library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Buscas complementares o proponente relata que foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas das publicações selecionadas. O proponente selecionou quatro referências, sendo duas para avaliação

clínica e duas para a avaliação econômica. A seleção foi realizada a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

**Critérios de inclusão dos artigos:**

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, ALK positivo, que utilizassem cloridrato de alectinibe em primeira linha de tratamento;
- Sem restrição de comparadores ou desfechos, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

**Critério de exclusão de artigos:**

- Registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos;
- Estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

5.1.1 Critérios de qualidade

O proponente relata que dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.1.2 Avaliação crítica

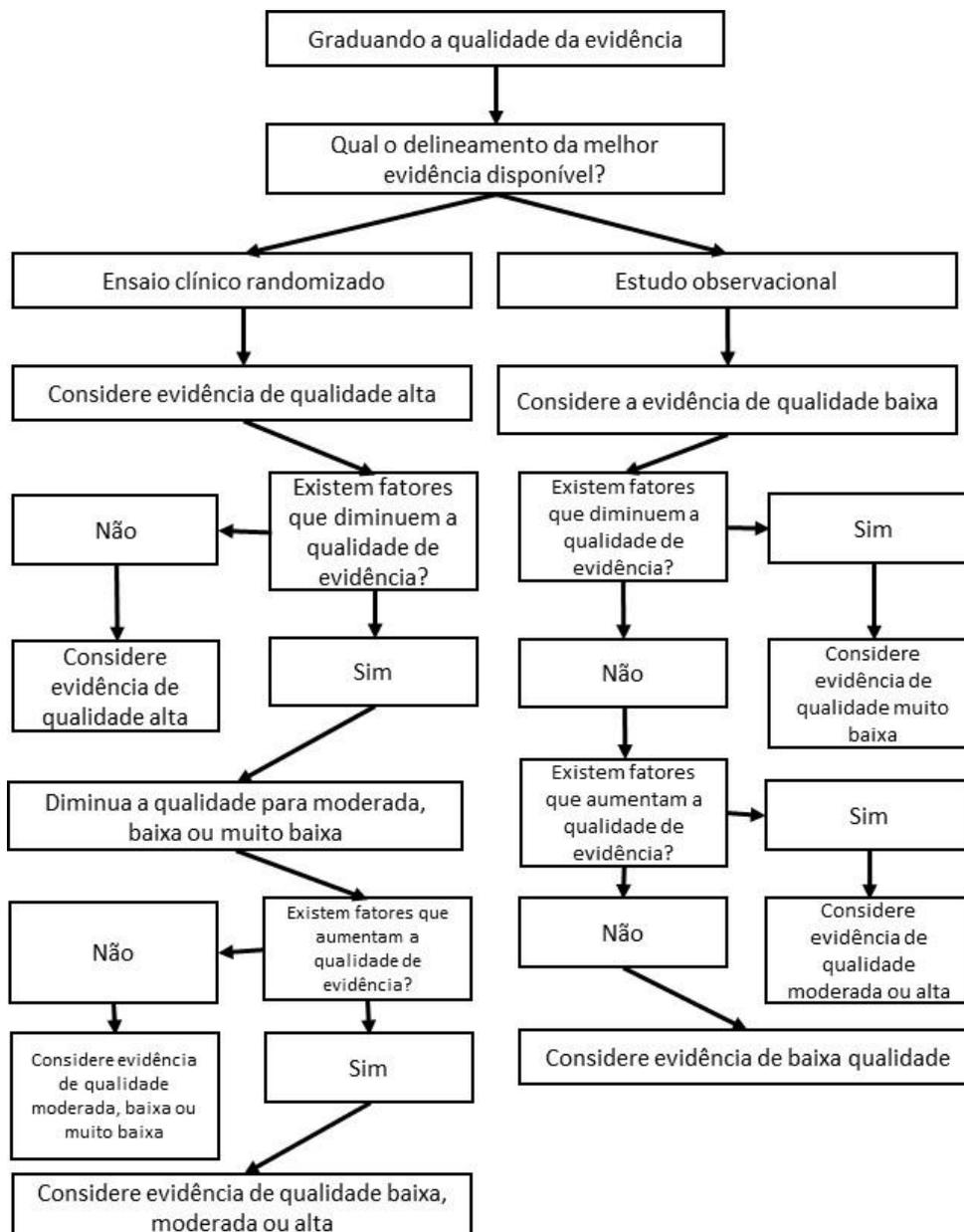
De acordo com o proponente, os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo.

5.1.3 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência utilizada pelo proponente seguiu o fluxograma descrito abaixo:

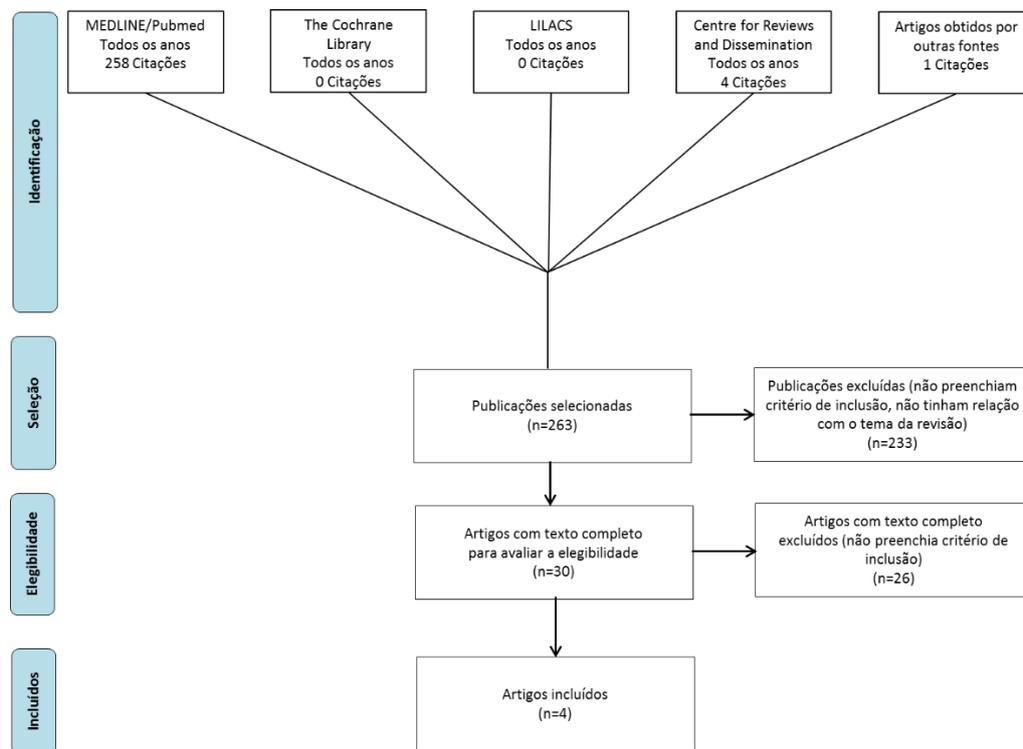
**Figura 8** - Fluxograma de avaliação da qualidade da evidência (BRASIL, 2014).



### 5.1.4 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 263 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados pelo proponente. Aplicados os critérios de elegibilidade, o proponente relata que dois revisores selecionaram 30 estudos para leitura na íntegra. Desses, 4 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (**Figura 9; Tabela 3**).

**Figura 9.** Fluxograma de seleção de estudos pelo proponente.



**Tabela 3.** Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
<b>ESTUDOS CLÍNICOS</b>			
<b>Peters et al.</b>	The New England Journal of Medicine	2017	(PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL <i>et al.</i> , 2017)
<b>Gadgeel et al.</b>	Annals of Oncology	2018	(GADGEEL; PETERS; MOK; SHAW <i>et al.</i> , 2018)
<b>ESTUDOS ECONÔMICOS</b>			
<b>Carlson et al.</b>	PharmacoEconomics	2018	(CARLSON; SUH; ORFANOS; WONG, 2018)

---

<b>Burudpakdee et al.</b>	Lung Cancer	2018	(BURUDPAKDEE; WONG; SEETASITH; CORVINO <i>et al.</i> , 2018)
---------------------------	-------------	------	--

---

## 5.2. Avaliação crítica da demanda

Os proponentes apresentam uma contextualização do problema adequada, descreveram os tratamentos recomendados nas diretrizes da SBOC (SBOC, 2017) e nas recomendações do manual de Oncologia Clínica (MOC)(MOC, 2018); assim como as diretrizes internacionais da ESMO (PLANCHARD D; POPAT S; KERR K; NOVELLO S *et al.*, 2018) e NCCN (NCCN, 2017). O parecerista atualizou todas as recomendações para as versões mais atuais.

Para a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, o parecerista utilizou como base o roteiro disponível no **ANEXO 1**, e considerou os seguintes tópicos como inadequados ou parcialmente adequados: Pergunta Pico; Estratégia de Busca; Estudo incluído; e Avaliação do risco de viés. A seguir será discutida a análise crítica para cada item metodológico.

### **Pergunta PICO proposta:**

A estratégia PICO apresentada pelo proponente no **Quadro 1** está parcialmente adequada. Os itens que poderiam ser melhor reportados são:

- 1) **Desfecho:** O proponente poderia ter substituído o termo “eficácia” por todos os desfechos que são clinicamente relevantes em oncologia, como por exemplo: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxas de resposta, etc.
- 2) **Comparador:** O proponente não definiu um comparador fixo, o que de certa forma aumenta a sensibilidade da estratégia de busca. Isso deixa margem para comparação com quimioterapia, por exemplo, comparação que não foi incluída no documento avaliado. Assim, dada a disponibilidade, seria interessante citar como comparador apenas o crizotinibe, uma vez que, até então, ele o único inibidor de ALK disponível no Rol da ANS no Brasil e a primeira alternativa de tratamento para esse tipo de carcinoma.
- 3) **Tipo de estudo:** O proponente alocou “meta-análise” como um desenho de estudo, porém este é um método estatístico capaz de agrupar dados em estudos em revisões sistemáticas e não deve ser considerada como desenho de estudo (BAKER; WHITE; CAPPELLERI; KLUGER *et al.*, 2009). Adicionalmente, consideramos que, partindo do pressuposto de que há a

necessidade de uma análise econômica que respalde a ampliação ao rol da ANS, não seria necessária a realização de uma revisão sobre análises econômicas previamente publicadas. Isso se justifica, pois os estudos econômicos têm baixa validade externa, ou seja, são planejados para serem executados em cenários específicos e que não é adequado extrapolar dados de análises econômicas realizadas em contextos diferentes.

Deste modo, refizemos a pergunta incluindo os desfechos de interesse:

*O uso de Alecensa® (cloridrato de alectinibe) no tratamento em primeira linha de CPNPC localmente avançado ou metastático, ALK positivo é eficaz (sobrevida global, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida) e seguro (eventos adversos), quando comparado com crizotinibe?*

**P:** pacientes com câncer de pulmão não pequenas células localmente avançado ou metastático, ALK positivo em primeira linha de tratamento.

**I:** Alectinibe (600 mg).

**C:** Crizotinibe.

**O:** eficácia (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, tempo até a progressão das metástases no SNC e qualidade de vida), segurança (eventos adversos, taxa de descontinuação do tratamento) e custo-efetividade.

#### **Estratégia de busca:**

O proponente realizou a busca em quatro bases de dados, estando de acordo com o recomendado pelo AMSTAR-2. No PubMed, foram utilizados os termos MeSH correspondentes a cada elemento PICO considerado. Nas outras bases de dados, Cochrane, CRD e LILACS foi utilizado apenas o vocabulário livre. Deste modo, foi realizada nova busca com inclusão dos descritores das bases (MeSH ou DeCS).

Segundo o proponente, buscas foram realizadas no Google® e em outras fontes. Entretanto, não foram fornecidas as palavras-chave utilizadas na busca do Google® e nem informações adicionais sobre as outras fontes. Independentemente disso, a busca no Google não seria reproduzível, por questões de algoritmo, mas seria bom entender como foi feita a busca. Deste modo, foram analisadas apenas as buscas nas bases de dados anteriormente citadas.

Em cada uma das bases foram realizadas duas buscas, uma busca “simples”, para avaliação de eficácia e segurança do abemaciclib e uma denominada “filtro econômico”, para inclusão dos estudos de custo-efetividade. Na busca simples, a estratégia contemplou apenas os elementos P (população) e I (intervenção), de modo que a inclusão dos comparadores e dos desfechos não influenciaria nos resultados localizados. Na busca “filtro econômico”, a estratégia incluiu os elementos P (população), I (intervenção) e O (outcome – desfecho). Entretanto, considerando o modo como a primeira busca foi realizada, a inclusão da custo-efetividade foi desnecessária, pois a estratégia inicial teria retornado este tipo de estudo.

Outro fato a se levar em consideração é que o proponente não justificou o porquê de ter realizado uma busca específica para avaliações econômicas e, ao final, agrupou os resultados das duas buscas, sem explicitar na metodologia. Para fins de clareza, já que as buscas foram separadas, deveria ter sido apresentado um fluxograma para a estratégia de busca “simples” e “econômica” explicitando todo o processo de seleção da evidência, o que gerou confusões quanto ao processo de seleção dos estudos.

O proponente não forneceu a data exata em que as buscas nas bases de dados foram realizadas, informando apenas o mês e o ano. Deste modo, considerou-se que a busca foi realizada no dia 30 de novembro de 2018 para a reprodução das buscas.

Para não haver confusão durante a leitura, o parecerista reproduziu a busca já adaptando os termos, por exemplo, incluindo os termos MeSH ou DeCs que o proponente não incluiu. A busca foi reproduzida com filtro para 30 de novembro de 2018 e atualizada com filtro de 04 de maio de 2019, considerando a data limite de publicação proposta pela ANS. A comparação entre os resultados fornecidos e localizados pelos proponentes pode ser vista no **Quadro 1** a seguir:

**Quadro 1.** Resultados das bases de dados.

Base de dados	Resultados localizados		
	Proponente (Busca realizada em novembro de 2018)	Parecerista (Busca adaptada, realizada com filtro para novembro de 2018)	Parecerista (Busca adaptada, realizada com filtro para 04 de maio de 2019)
PubMed	258	1.526	1.672
LILACS	0	0	0
Cochrane	0	47 (trials)	69 (trials)
CRD	04	04	04

<b>TOTAL</b>	<b>262</b>	<b>1.577</b>	<b>1.745</b>
--------------	------------	--------------	--------------

Como se pode observar, houve grande diferença entre os resultados localizados nas bases de dados de acordo com o proponente e o parecerista. Isso já era esperado, visto que os termos das buscas do parecerista foram adaptados incluindo termos MeSH no PubMed, Cochrane e CRD, que o proponente não havia incluído, além da inclusão de termos DeCs na base de dados LILACS. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no novo PICO. Entretanto, assim como nas realizadas pelo proponente, as estratégias de busca contemplaram apenas os elementos P e I da pergunta PICO. Embora seja mais abrangente, esta abordagem reduz as chances de perda de estudos relevantes. Nos **Quadros 2 e 3** abaixo, encontram-se as estratégias de busca propostas pelo proponente e pelo parecerista, respectivamente.

**Quadro 2.** Estratégia de busca nas bases de dados apresentadas pelo proponente.

Base de dados	Estratégia de busca e data	Resultados
PubMed	((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer") AND ("CH5424802" [Supplementary Concept] OR "alectinib" OR "RO5424802")  Data da busca: 30/11/2019	258
Cochrane Library	(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung) AND (CH5424802 OR alectinib OR RO5424802)  Data da busca: 30/11/2019	RS: 0 Trials: 0
LILACS	("Lung Neoplasms" OR "Neoplasias Pulmonares" OR "Neoplasias Pulmonares") AND ("CH5424802" OR "alectinib" OR "RO5424802")  Data da busca: 30/11/2019	0
CRD	(alectinib OR alecensa)  Data da busca: 30/11/2019	04
Total		262

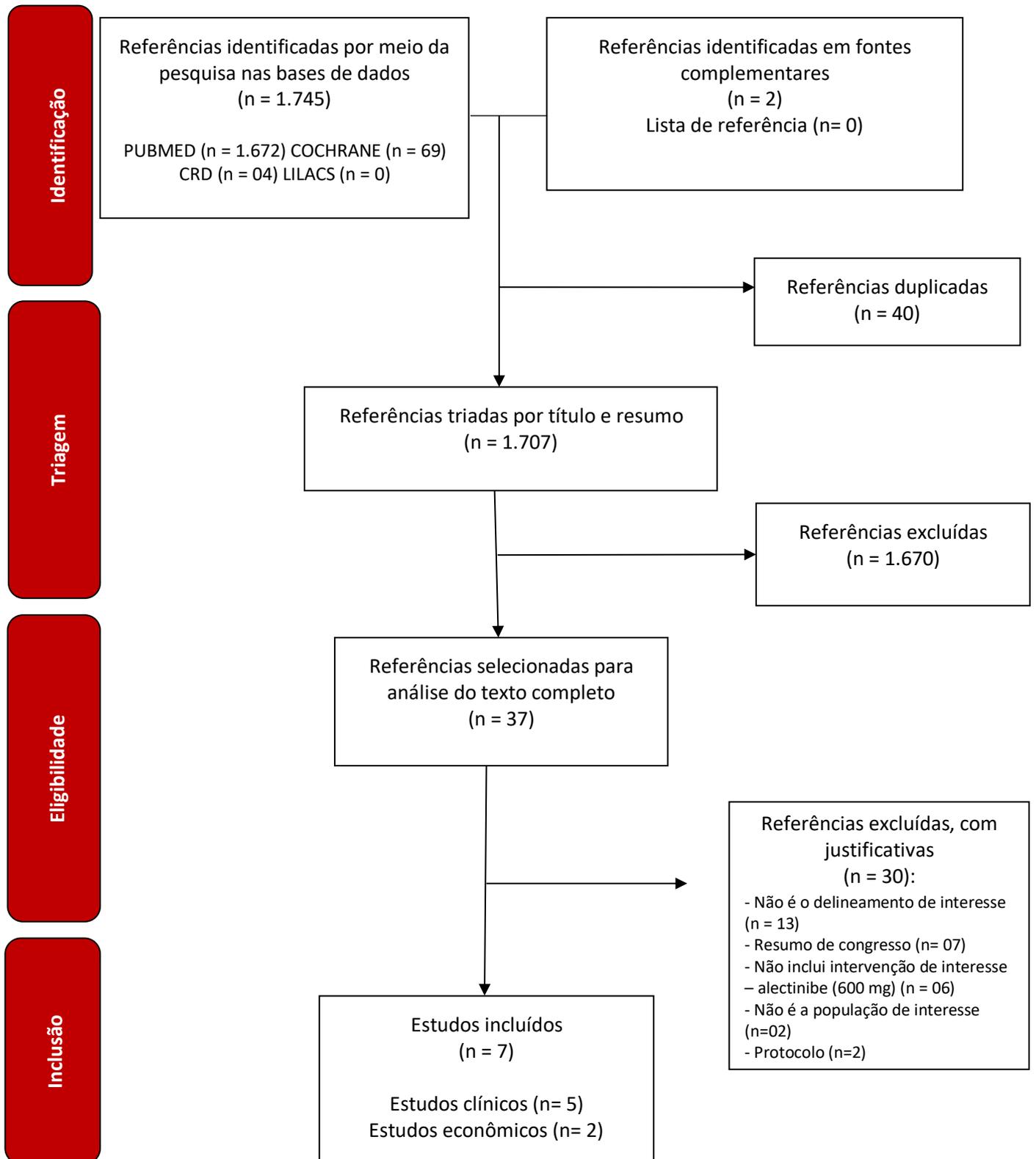
**Quadro 3.** Estratégia de busca nas bases de dados apresentadas pelo parecerista.

Base de dados	Estratégia de busca e data	Resultados
PubMed	("2019/05/04"[Date - Publication]) AND (("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer") AND ("alectinib" [Supplementary Concept] OR "CH5424802" OR "RO5424802" OR "Alecensa" OR ALK inhibitor))  Filtro da data da busca: 04/05/2019	1.672
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees 4241 #2 "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" 12734 #3 MeSH descriptor: [Anaplastic Lymphoma Kinase] explode all trees 41 #4 #1 OR #2 OR #3 12740 #5 CH5424802 OR alectinib OR RO5424802 OR Alecensa 113 #6 #4 AND #5 with Cochrane Library publication date to May 2019 69  Filtro da data da busca: 04/05/2019	RS: 0 Trials: 69
LILACS	(("Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas" [Descritor de Assunto] OR "Carcinoma Pulmonar de não Pequenas Células" OR "Carcinoma de Pulmão de Células não Pequenas" OR "Carcinoma de Pulmão de não Pequenas Células" OR "Câncer Pulmonar de Células não Pequenas") [Palavras] AND ("alectinibe" OR "alecensa" OR "CH5424802" OR "RO5424802") [Palavras]))  Filtro da data da busca: 04/05/2019	0
CRD	(MeSH DESCRIPTOR Carcinoma, Non-Small-Cell Lung EXPLODE ALL TREES) AND (alectinib)  Filtro da data da busca: 04/05/2019	04
Total		1.745

**Estudo incluído pelo proponente:**

Apesar da diferença apresentada entre as estratégias de busca do proponente e do parecerista, esta diferença não teve grande impacto sobre os resultados localizados e selecionados. Após a triagem de títulos e resumos, o proponente selecionou 30 estudos para leitura do texto completo, restando apenas quatro estudos para inclusão. Essas quatro referências incluídas pelo proponente são referentes a três estudos, sendo um ECR de fase III (duas referências), que avaliou o alectinibe comparado a crizotinibe como primeira linha de tratamento em CNPC (GADGEEL; PETERS; MOK; SHAW et al., 2018; PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL et al., 2017) e dois estudos de avaliação econômica (BURUDPAKDEE; WONG; SEETASITH; CORVINO et al., 2018; CARLSON; SUH; ORFANOS; WONG, 2018). O parecerista concorda com essas inclusões. Considerando a data limite de publicação proposta pela ANS (04/05/2019), a busca do parecerista recuperou um total de 1.745 referências, das quais 40 eram duplicatas. Ao todo, 1.707 referências foram triadas por meio da leitura do título e do resumo e 37 pelo texto completo. Duas referências foram adicionadas manualmente, apesar de terem sido publicadas posterior a data proposta pela ANS, são referências do estudo ALEX já incluídos, porém com resultados atualizados (MOK; CAMIDGE; GADGEEL; ROSELL *et al.*, 2020; PEROL; PAVLAKIS; LEVCHENKO; PLATANIA *et al.*, 2019). Assim, com base nos mesmos critérios de inclusão adotados pelo proponente, três referências adicionais foram incluídas neste relatório para avaliar eficácia e segurança do alectinibe comparado a crizotinibe (MOK; CAMIDGE; GADGEEL; ROSELL *et al.*, 2020; PEROL; PAVLAKIS; LEVCHENKO; PLATANIA *et al.*, 2019; ZHOU C; LU Y; KIM S-W; REUNGWETWATTANA T *et al.*, 2018). Nenhuma referência adicional foi incluída para avaliação econômica. O novo fluxograma de seleção dos estudos pode ser visto na **Figura 10** e a lista de estudos excluídos, com a justificativa pode ser vista em seguinte no **Quadro 5**.

**FIGURA 10.** Fluxograma da seleção das evidências.



**Quadro 4.** Lista dos estudos excluídos das novas estratégias de busca propostas.

<b>Autor/ Ano</b>	<b>Estudo</b>	<b>Justificativa</b>
(AVRILLON; PEROL, 2017)	Alectinib for treatment of ALK-positive non-small-cell lung cancer	Revisão não sistemática de literatura
(CAMIDGE; PETERS; MOK; SHIRISH, 2018)	Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC	Resumo de congresso, com resultados já publicados em artigo científico
(R. DZIADZIUSZKO; T.S. MOK; D..R. CAMIDGE; A.T. SHAW <i>et al.</i> , 2018)	Impact of the EML4-ALK variant on the efficacy of alectinib (ALC) in untreated ALK1 advanced NSCLC (aNSCLC) in the global phase III ALEX study	A população não está de acordo com a PICO, inclui um subgrupo de pacientes do estudo ALEX com variante EML4-ALK
clinical trials register (2013) -004133-33	Alectinib versus crizotinib in previously untreated patients with ALK-positive non-small cell lung cancer	Protocolo sem resultados
(FAN; XIA; ZHANG; CHEN <i>et al.</i> , 2018)	The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis	Intervenção não está de acordo com a PICO, inclui outros agentes além de alectinibe
(GADGEEL, 2018)	The use of alectinib in the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer	Revisão não sistemática de literatura
(GADGEEL; SHAW; GOVINDAN; GANDHI <i>et al.</i> , 2016)	Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer	População do estudo está fora da pergunta PICO – Pacientes em 2ª linha de tratamento
(GAINOR; SHAW, 2017)	J-ALEX: alectinib versus crizotinib in ALK-positive lung cancer	Desenho do estudo está fora da pergunta PICO – Editorial

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
(GILBERT, 2017)	Alectinib surpasses crizotinib for untreated ALK-positive NSCLC	Desenho do estudo está fora da pergunta PICO – Editorial
(HIDA; NOKIHARA; KONDO; KIM <i>et al.</i> , 2017)	Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial	Intervenção do estudo está fora da pergunta PICO – Dose off label (300 mg).
(KIM Y; HIDA T; NOKIHARA H; KONDO M <i>et al.</i> , 2017)	Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): primary results from phase III study (J-ALEX)	Intervenção do estudo está fora da pergunta PICO – Dose off label (300 mg).
(STERNE JAC; SAVOVIĆ J; PAGE MJ; ELBERS RG <i>et al.</i> , 2019)	Efficacy of Alectinib in Patients with ALK-Positive NSCLC and Symptomatic or Large CNS Metastases	Desenho do estudo está fora da pergunta PICO – Não tem grupo comparador
(LY; OLIN; SMITH, 2018)	Alectinib for advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer	Revisão não sistemática de literatura
(MASUDA; OHE; GEMMA; KUSUMOTO <i>et al.</i> , 2019)	Safety and effectiveness of alectinib in a real-world surveillance study in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer in Japan	Intervenção do estudo está fora da pergunta PICO – Dose off label (300 mg).
(MOK; SHAW; CAMIDGE; GADGEEL <i>et al.</i> , 2019)	Final PFS, updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK1 NSCLC	Resumo de congresso, com resultados já publicados em artigo científico
(NISHIO; NAKAGAWA; MITSUDOMI; YAMAMOTO <i>et al.</i> , 2018)	Analysis of central nervous system efficacy in the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer	Intervenção do estudo está fora da pergunta PICO – Dose off label (300 mg).
(NOKIHARA; HIDA; KONDO, 2016)	Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): primary results from the J-ALEX study	Intervenção do estudo está fora da pergunta PICO – Dose off label (300 mg).
NCT Number: NCT02838420	RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT-NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER	Protocolo sem resultados

<b>Autor/ Ano</b>	<b>Estudo</b>	<b>Justificativa</b>
(PEROL M; PETERS S; PAVLAKIS N; LEVCHENKO E <i>et al.</i> , 2018)	Patient-reported outcomes (PROs) in ALEX: a phase III study of alectinib (ALEC) vs crizotinib (CRIZ) in non-small-cell lung cancer (NSCLC)	Resumo de congresso, com resultados já publicados em artigo científico
(SETO; KIURA; NISHIO; NAKAGAWA <i>et al.</i> , 2013)	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	Desenho do estudo está fora da pergunta PICO – Não tem grupo comparador
(SHAW; PETERS; MOK; GADGEEL <i>et al.</i> , 2017)	Alectinib Versus Crizotinib in Treatment-Naive Advanced ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): primary Results of the Global Phase III ALEX Study	Resumo de congresso, com resultados já publicados em artigo científico
(TAKIGUCHI; HIDA; NOKIHARA; KONDO <i>et al.</i> , 2017)	Updated efficacy and safety of the j-alex study comparing alectinib (ALC) with crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK fusion positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC)	Resumo de congresso, com resultados já publicados em artigo científico
(TAMURA; KIURA; SETO; NAKAGAWA <i>et al.</i> , 2017)	Three-Year Follow-Up of an Alectinib Phase I/II Study in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: AF-001JP	Desenho do estudo e desfecho do estudo está fora da pergunta PICO – Estudo de fase I e II, entretanto os resultados de fase II não são separados por dose de medicamento.
(THOMAS; CAMIDGE; PETERS; MOK <i>et al.</i> , 2019)	ENCORE: updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs. crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC	Resumo de congresso, com resultados já publicados em artigo científico
(TOMASINI; EGEEA; SOUQUET-BRESSAND; GREILLIER <i>et al.</i> , 2019)	Alectinib in the treatment of ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience with a focus on brain metastases	Revisão não sistemática de literatura; estudos descritos individualmente
(TOYOKAWA; SETO; TAKENOYAMA; ICHINOSE, 2015)	Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary?	Revisão não sistemática de literatura; estudos descritos individualmente
(YANG; OU; DE PETRIS; GADGEEL <i>et al.</i> , 2017)	Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer	Desenho do estudo está fora da pergunta PICO – Não tem grupo comparador
(ZHOU C; LU Y; KIM S-W; REUNGWETWATTANA T <i>et al.</i> , 2018)	Primary results of ALESIA: phase III, randomised openlabel study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CRZ) in Asian patients (pts) with treatment-naïve ALK+ advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)	Resumo de congresso, com resultados já publicados em artigo científico

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
(VIOLA ZHU; S H OU, 2017)	Safety of alectinib for the treatment of metastatic ALK-rearranged non-small cell lung cancer	Revisão não sistemática de literatura; estudos descritos individualmente
(Alectinib Superior to Crizotinib for ALK+ NSCLC, 2017)	Alectinib Superior to Crizotinib for ALK+ NSCLC	Desenho do estudo está fora da pergunta PICO – Editorial

### 5.3. Resultados dos estudos incluídos

#### 5.3.1 Eficácia e segurança

O **Anexo 2** descreve as principais características dos estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados; (4) resultados da intervenção vs. comparador para cada desfecho avaliado (sobrevida global, sobrevivida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, tempo para progressão no SNC e segurança); e (5) qualidade metodológica (ROB).

Para responder à pergunta sobre eficácia e efetividade do alectinibe, o parecerista incluiu dois estudos. O primeiro é o estudo ALEX, que envolve quatro referências (GADGEEL; PETERS; MOK; SHAW *et al.*, 2018; MOK; CAMIDGE; GADGEEL; ROSELL *et al.*, 2020; PEROL; PAVLAKIS; LEVCHENKO; PLATANIA *et al.*, 2019; PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL *et al.*, 2017) e o segundo é o estudo ALESIA (ZHOU C; LU Y; KIM S-W; REUNGWETWATTANA T *et al.*, 2018).

#### Descrição dos estudos

##### ALEX

O estudo ALEX (GADGEEL; PETERS; MOK; SHAW *et al.*, 2018; MOK; CAMIDGE; GADGEEL; ROSELL *et al.*, 2020; PEROL; PAVLAKIS; LEVCHENKO; PLATANIA *et al.*, 2019; PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL *et al.*, 2017) trata-se de um estudo clínico randomizado aberto, de fase III com objetivo de comparar a eficácia e a segurança de alectinibe versus crizotinibe em pacientes com CPNPC avançado ALK positivo, não tratados previamente. Os critérios de elegibilidade consideraram pacientes com  $\geq 18$  anos, com CPNPC avançado confirmado histologicamente ou citologicamente, ALK positivo, com ECOG performance status (PS) entre 0 e 2, naive (sem tratamento sistêmico prévio) e com função hepática, renal e da medula óssea adequada. Pacientes com metástases cerebrais ou leptomeníngeas assintomáticas foram considerados elegíveis.

Os pacientes foram randomizados, em proporção 1:1, para os grupos de tratamento com alectinibe oral (600 mg duas vezes ao dia) ou crizotinibe oral (250 mg duas vezes ao dia). A randomização foi estratificada de acordo com o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) (0 ou 1 versus 2), raça (asiático versus não asiático) e presença ou ausência de metástase no SNC no baseline. De acordo com o protocolo, não foi permitido o crossover entre os grupos. Os

desfechos de eficácia foram avaliados na população por intenção de tratar (ITT) e os desfechos de segurança incluíram todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

Entre agosto de 2014 e janeiro de 2016, 303 pacientes foram randomicamente alocados para o tratamento com alectinibe (n=152) ou crizotinibe (n=151). As características dos pacientes no baseline foram bem balanceadas entre os dois grupos de tratamento, inclusive a presença de metástase (42% no grupo alectinibe e 38% no grupo crizotinibe).

### ALESIA

O estudo ALESIA (ZHOU C; LU Y; KIM S-W; REUNGWETWATTANA T *et al.*, 2018) trata-se de um estudo clínico randomizado aberto, de fase III com objetivo de comparar a eficácia e a segurança de alectinibe versus crizotinibe em pacientes asiáticos com CPNPC avançado ALK positivo, não tratados previamente. Esse estudo foi conduzido em 21 centros de investigação na China, Coria do Sul e Tailândia. Os critérios de elegibilidade consideraram pacientes com  $\geq 18$  anos, com CPNPC avançado confirmado histologicamente ou citologicamente, estágio 3b ou 4 ALK positivo, com ECOG performance status (PS) entre 0 e 2, naive (sem tratamento sistêmico prévio) e com uma expectativa de vida de pelo menos 12 semanas. Pacientes com metástases cerebrais ou leptomeníngeas assintomáticas foram considerados elegíveis.

Os pacientes foram randomizados em bloco, em proporção 2:1, para os grupos de tratamento com alectinibe oral (600 mg duas vezes ao dia, com comida) ou crizotinibe oral (250 mg duas vezes ao dia, com ou sem comida). A randomização foi estratificada de acordo com o ECOG PS (0 ou 1 versus 2) e presença ou ausência de metástase no SNC no baseline. De acordo com o protocolo, não foi permitido o crossover entre os grupos. Os desfechos de eficácia foram avaliados na população por intenção de tratar (ITT) e os desfechos de segurança incluíram todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

Entre agosto de 2016 e maio de 2017, 187 pacientes foram randomicamente alocados para o tratamento com alectinibe (n=125) ou crizotinibe (n=62). As características dos pacientes no baseline foram bem balanceadas entre os dois grupos de tratamento, inclusive a presença de metástase (35% no grupo alectinibe e 37% no grupo crizotinibe).

### **Resultados de eficácia e segurança**

Os resultados dos estudos incluídos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, tempo até a progressão das metástases no SNC, qualidade de vida e segurança:

**Sobrevida global:** definido como o tempo entre a randomização e a morte por qualquer causa. Foi avaliada por três referências (dois estudos).

Peters 2017 (ALEX) – A mediana de sobrevida global não foi estimável (NE) em nenhum dos grupos porque os dados estavam imaturos. Em 12 meses a taxa de sobrevida global era de 84,3% (IC 95%: 78,4 a 90,2) no grupo alectinibe e de 82,5% (IC 95%: 76,1 a 88,9) no grupo crizotinibe. O HR para morte foi de 0,76 (IC 95%: 0,48 a 1,20) (PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL et al., 2017).

Mok 2020 (ALEX) – A duração média do acompanhamento de SG foi: 48,2 meses de alectinibe e 23,3 meses de crizotinibe. Os dados de SG permanecem imaturos (37% dos eventos e espera-se 50%). A SG mediana não foi atingida com alectinibe versus 57,4 meses com crizotinibe (HR: 0,67; IC 95%: 0,46 a 0,98). A taxa de SG em 5 anos foi de 62,5% (IC 95% 54,3 a 70,8) com alectinibe e 45,5% (IC 95% 33,6 a 57,4) com crizotinibe, com 34,9% e 8,6% dos pacientes ainda em tratamento do estudo, respectivamente. O benefício de SG de alectinibe foi observado em pacientes com metástases no sistema nervoso central no início do estudo [HR 0,58 (IC 95% 0,34 a 1,00), 50% de eventos] e aqueles sem [HR 0,76 (IC 95% 0,45 a 1,26) 35,5% de eventos] (MOK; CAMIDGE; GADGEEL; ROSELL et al., 2020).

A taxa de sobrevida global ao longo dos cinco anos do estudo ALEX está apresentada na **tabela 4**, abaixo.

**Tabela 4.** Taxa de sobrevida global ao longo de cinco anos.

Taxa de SG,% (IC 95%)	Alectinibe (N = 152)	Crizotinibe (N = 151)	Diferença,% (IC 95%)
Ano 1	84,3 (78,4 a 90,2)	82,5 (76,2 a 88,9)	-1,8 (-10,4 a 6,9)
Ano 2	72,5 (65,1 a 79,9)	65,3 (57,0 a 73,6)	-7,2 (-18,3 a 3,9)
Ano 3	67,0 (59,1 a 74,8)	57,0 (42,1 a 65,9)	-9,9 (-21,8 a 1,9)
Ano 4	65,3 (55,3 a 73,3)	51,2 (42,1 a 60,3)	<b>-14,1 (-26,2 a -2,0)</b>
Ano 5	62,5 (54,3 a 70,8)	45,5 (33,6 a 57,4)	<b>-17,0 (-33,5 a -2,5)</b>

SG, Sobrevida Global; IC, intervalo de confiança.

Zhou 2019 (ALESIA) – Os dados de sobrevida geral são atualmente imaturos, com poucas mortes registradas (alectinibe oito [6%], crizotinibe 13 [21%]; HR 0,28, (IC 95% 0,12 a 0,68) (ZHOU C; LU Y; KIM S-W; REUNGWETWATTANA T *et al.*, 2018)

**Sobrevida livre de progressão:** A sobrevida livre de progressão foi avaliada a partir da data de administração da primeira dose do alectinibe ou crizotinibe até a data em que foi detectada progressão da doença ou óbito. Foi avaliada por quatro referências (dois estudos).

Peters 2017 (ALEX) – A taxa de SLP avaliada pelo avaliador foi significativamente maior no grupo alectinibe versus crizotinibe [taxa de sobrevida livre de evento em 12 meses: 68,4%; intervalo de confiança (IC 95%: 61,0 a 75,9) com alectinibe versus 48,7% (IC 95%: 40,4 a 56,9) com crizotinibe; hazard ratio (HR) para progressão da doença ou morte: 0,47 (IC 95%: 0,34 a 0,65);  $p < 0,001$ ]. A mediana da SLP com alectinibe não foi alcançada (IC 95%: 17,7 meses até não estimável) versus 11,1 meses (IC 95%: 9,1 a 13,1) com crizotinibe (PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL *et al.*, 2017).

Gadgeel 2018 (ALEX) – A SLP avaliada pelo investigador foi significativamente prolongada com o tratamento com alectinibe versus crizotinibe, em pacientes com metástase (68,4%; intervalo de confiança (IC 95%: 61,0 a 75,9) com alectinibe versus 48,7% (IC 95%: 40,4 a 56,9) com crizotinibe (HR: 0,40; IC 95%: 0,25 a 0,64); e em pacientes sem metástase no SNC no baseline (HR: 0,51; IC 95%: 0,33 a 0,80). Não foram observadas diferenças no efeito de alectinibe em pacientes com ou sem metástase no SNC no baseline ( $p=0,36$ ). A SLP também foi significativamente maior com alectinibe versus crizotinibe em pacientes com (HR: 0,34; IC 95%: 0,15 a 0,78) ou sem radioterapia prévia (HR: 0,44; IC 95%: 0,25 a 0,78) (GADGEEL; PETERS; MOK; SHAW *et al.*, 2018).

Mok 2020 (ALEX) – Os dados de SLP maduros finais mostraram SLP prolongado com alectinibe de 34,8 meses versus 10,9 meses de crizotinibe; HR para progressão da doença ou morte: 0,43; IC 95% 0,32 a 0,58. O benefício SLP de alectinib foi mantido independentemente da ausência ou presença de metástases do SNC no início do estudo. Em pacientes com metástases do SNC basal, a mediana de SLP foi de 25,4 meses (IC 95% 9,2 – NE) com alectinibe (n = 64) e 7,4 meses (IC 95% 6,6 a 9,6) com crizotinibe (n = 58) (HR: 0,37, IC 95% 0,23 a 0,58). Em pacientes sem metástases do SNC basal, a mediana de SLP foi de 38,6 meses (IC 95% 22,4 – NE) com alectinibe

(n = 88) e 14,8 meses (IC 95% 10,8 a 20,3) com crizotinibe (n = 93) (HR 0,46, IC 95% 0,31 a 0,68) (MOK; CAMIDGE; GADGEEL; ROSELL *et al.*, 2020)

Zhou 2019 (ALESIA) – A sobrevida livre de progressão avaliada foi significativamente prolongada com alectinibe em comparação com crizotinibe (HR 0,22, IC de 95% 0,13 a 0,38; p <0,0001); A sobrevida livre de progressão mediana com alectinibe não foi estimável (NE) (IC 95% 20,3 a NE) versus 11,1 meses (IC 95% 9,1 a 13,0) com crizotinibe. Uma proporção maior de pacientes no grupo de crizotinibe teve progressão da doença ou morreu (37 [60%] de 62) do que no grupo de alectinibe (26 [21%] de 125). A sobrevida livre de progressão pela avaliação do comitê de revisão independente também foi significativamente maior com alectinibe em comparação com crizotinibe (HR 0,37, IC 95% 0,22–0,61; p <0,0001); A sobrevida livre de progressão mediana com alectinibe foi NE (IC 95% 16,7 a NE) versus 10,7 meses (IC 95% 7,4 – NE) com crizotinibe. O número de pacientes que morreram ou cuja doença progrediu, de acordo com o comitê de revisão independente, foi maior com crizotinibe (31 [50%] de 62) do que com alectinibe (16 [29%] de 125) (ZHOU C; LU Y; KIM S-W; REUNGWETWATTANA T *et al.*, 2018)

**Taxa de resposta objetiva:** Este indicador de eficácia foi composto pela soma da taxa de resposta completa + taxa de resposta parcial. Taxa de resposta completa: Desaparecimento de todas as lesões alvo não nodais, além disso, qualquer linfonodo patológico designado como lesão alvo deve ter uma redução no eixo curto para <10 mm. Taxa de resposta parcial: Pelo menos uma redução de 30% na soma do diâmetro de todas as lesões alvo, tomando como referência a soma basal dos diâmetros. Foi avaliada por três referências (dois estudos).

Peters 2017 (ALEX) – Não houve diferença estatística na taxa de resposta entre o grupo alectinibe, 82,9% (IC 95% 76,0 a 88,5) comparado com o crizotinibe 75,5% (IC 95% 67,8 a 82,1); p=0,09. (PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL *et al.*, 2017).

Gadgeel 2018 (ALEX) – A taxa de resposta objetiva no SNC, nesse estudo mensurada em pacientes com metástase no SNC mensurável no baseline, foi de 85,7% (n=6/7) no grupo alectinibe versus 71,4% (n=5/7) no grupo crizotinibe, em pacientes com radioterapia prévia, e 78,6% (n=11/14) versus 40,0% (n=6/15), respectivamente, em pacientes sem metástase no SNC mensurável no baseline. No total de pacientes com metástase no SNC no baseline (mensurável ou não), a taxa de resposta objetiva no SNC foi de 36,0% (n=9/25) no grupo alectinibe versus 28,6% (n=6/21) no grupo crizotinibe em pacientes com radioterapia prévia, e 74,4% (n=29/39)

versus 24,3% (n=9/37), respectivamente, em pacientes sem radioterapia prévia (GADGEEL; PETERS; MOK; SHAW et al., 2018).

Zhou 2019 (ALESIA) – A proporção avaliada pelo investigador de pacientes que alcançaram uma resposta objetiva foi 114 [91%] de 125 pacientes tratados com alectinibe e 48 [77%] de 62 pacientes tratados com crizotinibe;  $p = 0,095$ . A maioria dos pacientes obteve uma resposta parcial: 109 (87%) de 125 pacientes tratados com alectinibe e 45 (73%) de 62 pacientes tratados com crizotinibe. Em pacientes que responderam, a duração mediana da resposta avaliada pelo investigador foi maior com alectinibe do que com crizotinibe (HR 0,22, IC 95% 0,12 a 0,40;  $p < 0,0001$ ) (ZHOU C; LU Y; KIM S-W; REUNGWETWATTANA T et al., 2018).

**Tempo até a progressão das metástases no SNC:** definido como a duração do tempo desde a randomização até a primeira documentação radiográfica da progressão do SNC. Foi avaliado por três referências (dois estudos).

Peters 2017 (ALEX) – O tempo até progressão das metástases do SNC foi significativamente maior com o alectinibe versus crizotinibe na população ITT (HR causa-específico: 0,16; IC 95%: 0,10 a 0,28;  $p < 0,001$ ). Adicionalmente, 18 pacientes (12%) no grupo alectinibe tiveram um evento de progressão das metástases do SNC, em comparação com 68 pacientes (45%) no grupo crizotinibe. A taxa de incidência cumulativa da progressão das metástases do SNC, com ajuste para os riscos de progressão de metástases fora do SNC e morte, foi consistentemente menor ao longo do tempo com alectinibe na comparação versus crizotinibe. A taxa de incidência cumulativa em 12 meses da progressão de metástases do SNC foi de 9,4% (IC 95%: 5,4 a 14,7) versus 41,4% (IC 95%: 33,2 a 49,4) (PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL et al., 2017).

Gadqeel 2018 (ALEX) – O tempo para progressão no SNC, sem progressão prévia para qualquer outro sítio, foi significativamente maior com alectinibe versus crizotinibe, e comparável entre pacientes com (HR de causa específica: 0,18; IC 95%: 0,09 a 0,36) ou sem metástase no SNC no baseline (HR de causa específica: 0,14; IC 95%: 0,06 a 0,33), ou com ou sem radioterapia prévia (HR de causa específica: 0,11; IC 95%: 0,03 a 0,42 versus HR de causa específica: 0,22; IC 95%: 0,10 a 0,50) (GADGEEL; PETERS; MOK; SHAW et al., 2018).

Zhou 2019 (ALESIA) – Um menor número de pacientes tratados com alectinibe tiveram progressão da doença no SNC, sem progressão da doença sistêmica prévia ou morte (12 [10%]

de 125), em comparação com crizotinibe (22 [36%] de 62). O alectinibe diminuiu significativamente o risco de progressão do SNC em comparação com o crizotinibe (HR causa específica 0,14; IC de 95% 0,06 a 0,30). A incidência cumulativa de progressão do SNC pelo comitê de revisão independente em 6, 12 e 18 meses também foi menor com alectinibe do que com crizotinibe (6 meses: crizotinibe 16,6 [IC 95% 8,5 a 27,2], alectinibe 4,0 [1,5 a 8,6]; 12 meses: crizotinibe 35,5 [23,5 a 47,8], alectinibe 7,3 [3,6 a 12,8]; 18 meses: crizotinibe 37,5 [25,1 a 49,8], alectinibe 13,7 [5,8 a 24,9]). Todos os desfechos do CNS foram avaliados pelo comitê de revisão independente (ZHOU C; LU Y; KIM S-W; REUNGWETWATTANA T *et al.*, 2018).

**Qualidade de vida:** Qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) e funcionalidade foram avaliadas utilizando resultados relatados pelo paciente (PROs) de ALEX para avaliar a carga da doença, tolerabilidade dos sintomas relacionados ao tratamento e qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) com alectinibe versus crizotinibe. Os dados PROs foram coletados usando os questionários EORTC QLQ-C30 e LC13. QVRS foi avaliada por um estudo.

Perol 2019 (ALEX) – Dentro da população avaliável por PRO do estudo ALEX, que representa 66% do grupo alectinibe e 64% do grupo crizotinibe, os dados de qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) estão levemente desbalanceados com escore de 60,1 (DP 21,7) no grupo alectinibe vs. 62,1 (DP 24,1) no grupo crizotinibe. A escala varia de 0 a 100, quanto mais alta a pontuação maior é o nível de funcionalidade / QV.

Os pacientes em ambos os grupos de tratamento relataram uma melhora da QVRS, clinicamente significativa (aumento  $\geq 10$  pontos) entre a linha de base e a semana 8. No entanto, a duração da melhora clinicamente significativa foi mais prolongada no grupo alectinibe comparado com crizotinibe (semana 88 vs. semana 68, respectivamente). Da mesma forma, uma proporção maior ( $\geq 10\%$  de diferença) de pacientes no braço do crizotinibe relatou piora clinicamente significativa na QVRS desde o início em comparação com o alectinibe em muitos pontos de tempo até a semana 56. Uma proporção semelhante de pacientes em ambos os grupos relatou piora clinicamente significativa na função cognitiva até a semana 56.

Os pacientes no grupo alectinibe prolongaram a melhora na dor no peito (QLQLC13), fadiga (QLQ-C30) e dor em outras partes (QLQ-LC13) em relação ao crizotinibe, começando na semana 60 e persistindo até a semana 84 (Fig. 2A-C). Os pacientes em ambos os grupos demonstraram uma melhora clinicamente significativa e profunda (alteração  $\geq 10$  pontos) na tosse (QLQLC13)

já na semana 4, que foi mantida em todas as avaliações PRO até a semana 84 no grupo crizotinibe e até 96 semanas no grupo alectinibe (PEROL; PAVLAKIS; LEVCHEKOV; PLATANIA *et al.*, 2019).

**Segurança:** Eventos adversos (EA) avaliados em termos de tipo, frequência e gravidade. Os EAs foram avaliados de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do *National Cancer Institute*, versão 4.0, e classificados de acordo com o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias. Foi avaliada por três referências (dois estudos).

Peters 2017 (ALEX) – Os EAs que ocorreram em altas incidências com alectinibe versus crizotinibe foram anemia (20% versus 5%), mialgia (16% versus 2%), bilirrubina sérica aumentada (15% versus 1%), aumento de peso (10% versus 0%), dor musculoesquelética (7% versus 2%) e reação de fotossensibilidade (5% versus 0%). Os EAs que foram mais comuns com crizotinibe incluíram náusea (48% versus 14% com alectinibe), diarreia (45% versus 12%) e vômitos (38% versus 7%). Adicionalmente, EAs de grau 3 a 5 ocorreram em 41% dos pacientes tratados com alectinibe e 50% dos pacientes tratados com crizotinibe (PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL *et al.*, 2017).

Os EAs foram reportados em 28% dos pacientes tratados com alectinibe e em 29% dos pacientes tratados com crizotinibe. EAs fatais ocorreram em 3% e 5% dos pacientes, respectivamente. Duas mortes com crizotinibe e nenhuma com alectinibe foram reportadas e relacionadas ao tratamento.

Adicionalmente, os EAs que levaram à redução de dose, interrupção ou descontinuação foram reportados em 16%, 19% e 11%, respectivamente, dos pacientes tratados com alectinibe e em 21%, 25% e 13%, respectivamente, dos pacientes tratados com crizotinibe.

O estudo concluiu que, comparado com crizotinibe, alectinibe apresentou menor toxicidade no tratamento em primeira linha de pacientes com CPNPC ALK positivo.

Mok 2020 (ALEX) – Em cinco anos, proporções semelhantes de pacientes em cada grupo de tratamento experimentaram EAs de grau 3-5 (52,0% alectinibe, 56,3% crizotinibe), EAs que levam à redução da dose (20,4% alectinibe, 19,9% crizotinibe), interrupção da dose (26,3% alectinibe, 26,5% crizotinibe) ou descontinuação do tratamento (14,5% alectinibe, 14,6% crizotinibe). Os EAs de grau  $\geq 3$  mais comum com alectinibe foram anemia (5,9%), aumento da

aspartato transaminase (5,3%), aumento da alanina aminotransferase (4,6%) e pneumonia (4,6%); e com crizotinibe foram aumentados da alanina aminotransferase (15,9%), aumento da aspartato aminotransferase (10,6%), neutropenia (5,3%) e aumento da creatina fosfoquinase (4,0%) (MOK; CAMIDGE; GADGEEL; ROSELL *et al.*, 2020).

Zhou 2019 (ALESIA) – A duração mediana do tratamento foi maior com alectinibe (14,7 meses) do que com crizotinibe (12,6 meses). Apesar disso, menos pacientes tiveram eventos adversos de grau 3–5 com alectinibe do que com crizotinibe e menos tiveram eventos adversos graves. Seis (10%) pacientes tratados com crizotinibe e nove (7%) pacientes tratados com alectinibe descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. Entre os eventos adversos com pelo menos 10% de diferença na frequência entre os grupos de tratamento, os EAs mais comuns (eventos adversos de qualquer grau ocorrendo em  $\geq 40\%$  dos pacientes em qualquer grupo de tratamento) incluiu aumento da alanina aminotransferase (alectinibe: 42%; crizotinibe: 57%), constipação (alectinibe: 36%; crizotinibe: 50%), aumento da creatina fosfoquinase no sangue (alectinibe 44%; crizotinibe: 29%), aumento da bilirrubina no sangue (alectinibe: 49%; crizotinibe: 3%) e diarreia (alectinibe: 13%; crizotinibe: 50%) (ZHOU C; LU Y; KIM S-W; REUNGWETWATTANA T *et al.*, 2018).

#### Avaliação crítica dos estudos clínicos incluídos

O proponente havia incluído apenas duas referências na revisão, provenientes do estudo ALEX (GADGEEL; PETERS; MOK; SHAW *et al.*, 2018; PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL *et al.*, 2017). A avaliação crítica desse estudo foi feita pelo proponente por meio do instrumento desenvolvido pelo SIGN para avaliação de ensaios clínicos, cujo uso foi recomendado nas Diretrizes Metodológicas de PTC do Ministério da Saúde. Em anexo foi fornecido o *checklist* preenchido com o julgamento final do proponente. Entretanto, não foi realizada nenhuma discussão a respeito do racional para cada item, o que descaracteriza o propósito da avaliação crítica.

Foi apresentada uma avaliação da qualidade da evidência de acordo com o proposto pelas Diretrizes Metodológicas de PTC (BRASIL, 2014), correspondentes à metodologia GRADE. Para cada desfecho, o proponente apresentou a qualidade global da evidência. Entretanto, mais uma vez, não foram apresentadas as razões que levaram ao resultado obtido. Deste modo, não se sabe em quais aspectos a avaliação foi penalizada e se isso ocorreu adequadamente.

Por fim, o proponente apresentou uma sumarização do estudo, apresentando análise sobre suas limitações e graduação do grau de recomendação segundo a classificação proposta pelo *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (PHILLIPS; BALL; SACKETT; BADENOCH *et al.*, 2009), que considera apenas o desenho de estudo utilizado como um todo, desconsiderando aspectos que podem influenciar na qualidade e na certeza da evidência e, conseqüentemente, no grau de recomendação.

O parecerista avaliou a qualidade metodológica dos estudos incluídos utilizando a ferramenta da cochrane *risk of bias* (ROB 2.0) (STERNE JAC; SAVOVIĆ J; PAGE MJ; ELBERS RG *et al.*, 2019). A qualidade metodológica foi avaliada como baixo risco de viés em ambos os estudos. A qualidade metodológica foi avaliada por estudo (ALEX e ALESIA) e não por referência, uma vez que, os quatro estudos ALEX pertencem a mesma coleta de dados e mesma metodologia.

- Estudo ALEX (GADGEEL; PETERS; MOK; SHAW *et al.*, 2018; PEROL; PAVLAKIS; LEVCHENKO; PLATANIA *et al.*, 2019; PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL *et al.*, 2017)

O estudo ALEX é robusto, envolveu uma coleta multicêntrica com dados de 303 pacientes de 31 países. Apesar de ser um estudo aberto (sem cegamento de participantes, clínicos e avaliadores), os resultados dos desfechos avaliados pelo avaliador foram similares aos desfechos avaliados pelo comitê de revisão independente (cegos). Isso indica que o viés nas avaliações abertas conduzidas pelo avaliador não comprometeu os resultados do estudo (**ANEXO 3**).

- Estudo ALESIA (ZHOU C; LU Y; KIM S-W; REUNGWETWATTANA T *et al.*, 2018)

AESIA, apesar de também ser um estudo aberto (sem cegamento de participantes, clínicos e avaliadores), os resultados dos desfechos avaliados pelo avaliador foram apoiados pela avaliação do comitê de revisão independente (cegos). Isso mostra a robustez dos resultados de sobrevida livre de progressão avaliados pelo avaliador, indicando que o viés nas avaliações abertas conduzidas pelo avaliador não comprometeu os resultados do estudo. Houve diferença na dosagem das intervenções (quatro cápsulas para alectinibe versus uma para crizotinibe), esse um dos motivos da necessidade de conduzir um estudo aberto. No entanto, os fármacos foram administrados nas doses aprovadas pela ANVISA e FDA, e portanto, o estudo também foi classificado como baixo risco de viés (**ANEXO 3**).

### **Qualidade da evidência**

Em relação à avaliação global da evidência por desfecho segundo a metodologia GRADE, a qualidade da evidência variou de moderada para os desfechos sobrevida global, taxa de resposta objetiva e qualidade de vida; a alta para os desfechos sobrevida livre de progressão, tempo de progressão para SNC e Eventos adversos. No **ANEXO 4** está disposta a graduação da qualidade da evidência, de acordo com os Critérios GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) (GUYATT; OXMAN; VIST; KUNZ *et al.*, 2008), para essa comparação.

### 5.3.2 Estudos econômicos

O proponente selecionou dois estudos para descrever e analisar aspectos econômicos do alectinibe comparado a crizotinibe. Na nova busca realizada pelo parecerista nenhum estudo adicional foi incluído. Além disso, ressaltamos que a análise econômica de custo efetividade ou custo utilidade é muito específica do contexto de saúde em que ela foi realizada, o que diminui a validade externa desses resultados. Os resultados a seguir foram compostos por trechos apresentados pelo proponente, reproduzidas parcial ou integralmente para descrever dois estudos (BURUDPAKDEE; WONG; SEETASITH; CORVINO *et al.*, 2018; CARLSON; SUH; ORFANOS; WONG, 2018).

#### **Burudpakdee 2018 (BURUDPAKDEE; WONG; SEETASITH; CORVINO *et al.*, 2018)**

Burudpakdee *et al.*, 2018 (38), realizaram um estudo com o objetivo de estimar o impacto econômico de metástases no SNC a partir do diagnóstico inicial até o período de acompanhamento de pacientes com CPNPC ALK positivo, assim como o impacto econômico desta complicação considerando o menor risco de progressão para o SNC em pacientes com CPNPC ALK positivo tratados com alectinibe (estudo ALEX (PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL *et al.*, 2017), na perspectiva dos pagadores dos Estados Unidos.

Para estimar o impacto econômico da prevenção de metástases no SNC em pacientes tratados com alectinibe e crizotinibe, o custo de metástase no SNC por paciente por mês foi aplicado à incidência cumulativa desta progressão em pacientes iniciando tratamento com um dos dois agentes conforme o estudo ALEX (PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL *et al.*, 2017), previamente descrito nos estudos clínicos incluídos nesse relatório.

Nesta fase, o desfecho avaliado foi o tempo até desenvolvimento de metástase no SNC, definido como o tempo desde a randomização até a primeira evidência radiográfica de progressão para o SNC em análise independente.

De acordo com os resultados baseados no estudo ALEX (PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL et al., 2017), 181 dos 303 pacientes participantes não apresentavam metástase no SNC no baseline. Esta população compreende 88 pacientes tratados com alectinibe e 93 pacientes tratados com crizotinibe. Em 24 meses, a incidência cumulativa de metástase no SNC como primeiro sítio de progressão foi de 7,2% no grupo tratado com alectinibe e 45,3% no grupo tratado com crizotinibe.

Com base nos custos associados à metástase cerebral observados na primeira fase deste estudo (US\$ 6.029) e na incidência cumulativa de metástase cerebral nos dois braços do estudo ALEX (60), o custo médio total associado à metástase no SNC por paciente foi estimado em US\$ 8.391 em pacientes tratados com alectinibe e US\$ 49.824 em pacientes tratados com crizotinibe durante o período do estudo. Os custos evitados prevenindo ou atrasando a ocorrência de metástase no SNC com alectinibe resultou em uma economia de US\$ 41.434 (**Tabela 5**).

Em análise de sensibilidade, utilizando o custo da metástase cerebral estimado entre pacientes que desenvolveram esta progressão em até 30 dias após o index (US\$ 5.130), o custo médio total por paciente foi estimado em US\$ 7.139 para pacientes tratados com alectinibe e US\$ 42.393 para pacientes tratados com crizotinibe, resultando na economia de US\$ 35.254 associada à prevenção ou atraso do desenvolvimento metástases no SNC com alectinibe.

**Tabela 5** Custo médio total de metástase no SNC por paciente tratado com alectinibe e crizotinibe (BURUDPAKDEE; WONG; SEETASITH; CORVINO *et al.*, 2018)

	<b>Custo médio por paciente por mês</b>	<b>Custo médio total por paciente durante 24 meses do período de acompanhamento</b>
<b>Grupo alectinibe (N=88)</b>	US\$ 435,32	US\$ 8.390,73
<b>Grupo crizotinibe (N=93)</b>	US\$ 2.733,69	US\$ 49.824,50
<b>Diferença de custo</b>	- US\$ 2.298,37	- US\$ 41.433,77

O estudo concluiu que, ao combinar dados de custo de mundo real com os resultados referentes à incidência deste tipo de metástase no estudo clínico ALEX (PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL et al., 2017), foi estimado que o tratamento com alectinibe pode ajudar a reduzir os custos relativos à progressão para metástase cerebral mediante a prevenção ou atraso do desenvolvimento destas, quando comparado ao crizotinibe.

#### **Carlson 2018 (CARLSON; SUH; ORFANOS; WONG, 2018)**

Carlson et al., 2018, realizaram um estudo econômico com o objetivo de avaliar a custo-efetividade de alectinibe versus crizotinibe no tratamento em primeira linha de pacientes com CPNPC ALK positivo, pela perspectiva do pagador (Estados Unidos) (CARLSON; SUH; ORFANOS; WONG, 2018).

Para isso, foi desenvolvido um modelo econômico de Markov com três estados de saúde, sendo eles estado livre de progressão, pós-progressão e morte. Os custos incluíram a terapia medicamentosa e os cuidados de suporte, estratificado pela presença ou ausência de progressão para o SNC. Foi aplicado uma taxa de desconto de 3%, foram utilizados ciclos semanais e um horizonte de tempo lifetime. Os custos de anos anteriores foram ajustados usando o índice de preços ao consumidor de cuidados médicos e reportados em dólares americanos (2017). A custo-efetividade foi reportada em termos de custo por anos de vida ganhos e custo por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ganhos.

Os dados de SLP, SG e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) utilizados na análise foram derivados do estudo Peters et al., 2017 (Estudo ALEX) (PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL et al., 2017). Para avaliar a robustez dos resultados foram conduzidas análises de sensibilidade probabilísticas e univariadas.

No caso base, a mediana projetada de SLP para o tratamento com alectinibe foi de 23,08 meses, em comparação com 11,77 meses com crizotinibe. O tempo mediano projetado até progressão para o SNC também foi maior com alectinibe comparado ao crizotinibe (16,79 meses versus 7,13 meses, respectivamente), assim como a média de tempo livre de progressão para o SNC (41,39 meses versus 9,17 meses respectivamente). A média do tempo livre de progressão com alectinibe em primeira linha foi de 2,71 anos, e o tempo médio de SG foi estimado em 5,21 anos, representando um aumento incremental nos tempos de SLP e SG em relação ao crizotinibe de 1,33 e 0,91 anos, respectivamente. Adicionalmente, o tratamento com alectinibe em primeira

linha resultou em 2,64 QALYs, o que representa um aumento de 0,87 QALYs em relação ao crizotinibe.

O maior tempo de SLP observado no tratamento com alectinibe resultou em maiores custos medicamentosos no estado livre de progressão comparado ao crizotinibe (US\$ 440.631 versus US\$ 258.263), enquanto os custos na progressão foram similares entre os medicamentos (US\$ 100.249 versus US\$ 104.953). Com relação aos custos não-medicamentosos, pacientes tratados com alectinibe foram associados ao custo de US\$ 381.873 versus US\$ 613.707 com crizotinibe, resultando em um aumento médio de US\$ 231.834 durante a vida do paciente. Essa diferença foi resultante das diferentes taxas de progressão para o SNC. No total, o tratamento com alectinibe resultou em um aumento de US\$ 34.151, que se traduz em um custo incremental por ano de vida ganho de US\$ 37.611 e um custo incremental por QALY ganho de US\$ 39.312 (Tabela 6).

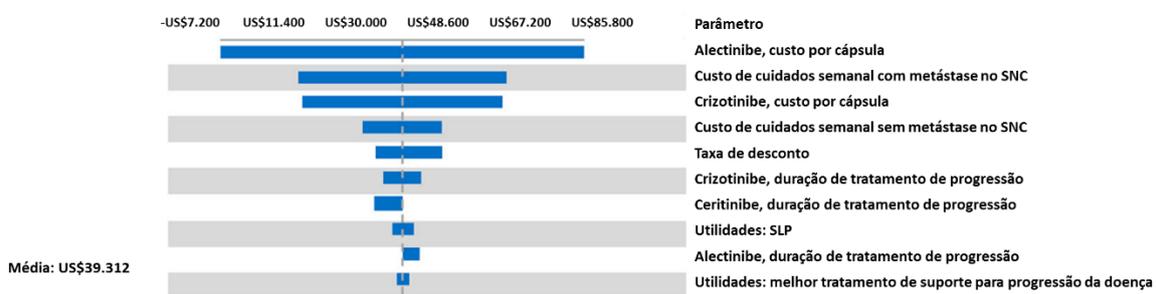
**Tabela 6.** Resultados da análise de custo-efetividade (CARLSON; SUH; ORFANOS; WONG, 2018).

	Custo medicamentoso (SLP)	Custo medicamentoso (progressão)	Custo não medicamentoso		Custo total	Anos de vida ganhos	QALYs ganhos
			Progressão para SNC	Sem progressão para SNC			
<b>Alectinibe</b>	US\$ 440.631	US\$ 100.249	US\$ 381.873	US\$ 119.367	US\$ 1.042.119	5,21	3,51
<b>Crizotinibe</b>	US\$ 258.263	US\$ 104.953	US\$ 613.707	US\$ 31.045	US\$ 1.007.968	4,30	2,64
<b>Diferença</b>	US\$ 182.367	- US\$ 4704	- US\$ 231.834	US\$ 88.321	US\$ 34.151	0,91	0,87
<b>RCEI</b>	-	-	-	-	-	US\$ 37.611 <sup>a</sup>	US\$ 39.312 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: Resultado de cálculo utilizando os valores da tabela após aproximação; SLP: sobrevida livre de progressão; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; SNC: sistema nervoso central; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade.

Segundo a análise de sensibilidade univariada, os principais drivers do modelo foram as estimativas de custos medicamentos e custos com cuidados ao paciente (**Figura**). Mesmo no extremo superior do custo com medicamentos, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) se manteve abaixo do limiar de US\$ 100.000/QALY, indicando a robustez dos resultados. Em análise de sensibilidade probabilística, foi demonstrado que alectinibe tem 76% de probabilidade de ser custo-efetivo em um limiar de disposição a pagar de US\$ 150.000/QALY.

**FIGURA 11.** Diagrama de tornado da análise de sensibilidade univariada para alectinibe *versus* crizotinibe (CARLSON; SUH; ORFANOS; WONG, 2018).



SNC: sistema nervoso central; SLP: sobrevida livre de progressão.

Na análise de cenários, considerando-se apenas dados de utilidade do tratamento com alectinibe na pós-progressão, foram ganhos 0,78 QALYs incrementais, acarretando uma RCEI de US\$ 44.002/QALY. Utilizando-se uma função Weibull para ajustar a curva de SLP de alectinibe, a RCEI resultante foi de US\$ 144.986.

O estudo concluiu que o alectinibe pode ser considerado um tratamento custo-efetivo em comparação com crizotinibe de acordo com os limiares de disposição a pagar comumente utilizados nos Estados Unidos.

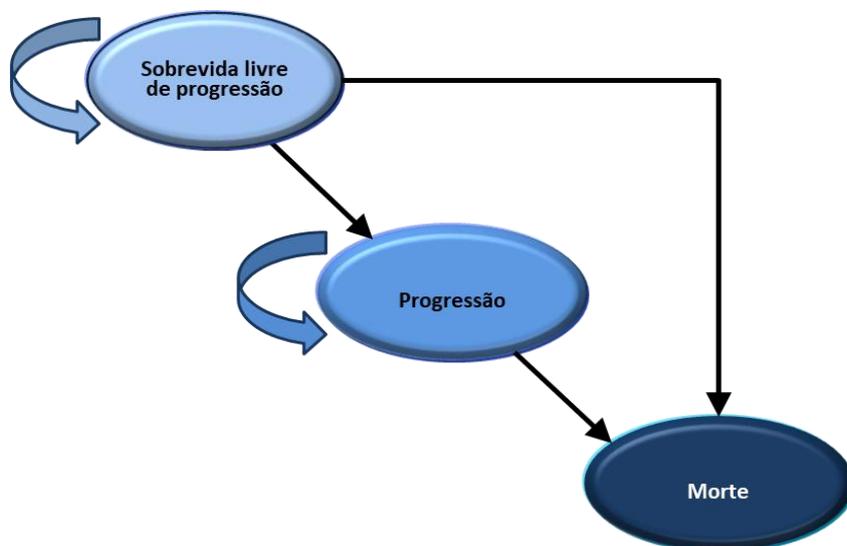
#### 5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

Após a sumarização dos dados de custo efetividade na perspectiva de pagadores nos Estados Unidos, apresentados na sessão acima; o proponente apresentou uma análise de custo-efetividade na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS), como fonte pagadora de serviços de saúde no Brasil. Esse modelo foi avaliado a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe

técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo 5** do presente documento.

A análise de custo-efetividade realizada pelo proponente baseou-se em um modelo de sobrevida particionada, considerando um horizonte temporal de 20 anos, na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS). Esse modelo foi construído para avaliar a relação de custo e efetividade do cloridrato de alectinibe quando comparado ao crizotinibe, considerando três estados de saúde: sobrevida livre de progressão (SLP), progressão de doença (PD) e morte (por todas as causas) (**Figura 12**). Para devidos fins de explicação e interpretação, o proponente aborda que os pacientes iniciam o modelo em SLP e, a cada ciclo semanal, pode permanecer neste estado ou transitar para os estados de progressão ou morte. Pacientes que progredem podem permanecer neste estado ou transitar para a morte. Uma vez que os pacientes que transitam para a morte permanecem neste estado de saúde até o final da simulação.

**Figura 12.** Representação esquemática do modelo econômico.



**Fonte:** dossiê SBOC.

A população base do modelo foram pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, ALK positivo, sem tratamento sistêmico prévio. A idade média inicial dos pacientes foi de 55 anos, de acordo com as características dos pacientes incluídos no estudo ALEX (PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL *et al.*, 2017). A escolha de um único comparador (alectinibe versus crizotinibe) foi

justificada por tratar-se do único medicamento oncológico de administração oral, para a mesma indicação pretendida para o cloridrato de alectinibe, que atualmente está incorporado ao rol de medicamentos oncológicos orais de reembolso obrigatório da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Como medida de benefício clínico, os desfechos considerados foram: a) anos de vida ganho (AVG); b) anos de vida livres de progressão de ganho (AVLPG); e c) anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ). Já os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, considerando os custos com recursos médicos utilizados diretamente no tratamento do paciente, incluindo custos com medicamentos, monitoramento e manejo de EAs.

Uma vez que não há *utilities* estimadas para a perspectiva brasileira, foram consideradas as *utilities* do estudo ALEX (PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL *et al.*, 2017). Os dados de qualidade de vida foram coletados por meio do instrumento EQ-5D-3L entre as semanas 0 e 124, em intervalos de 4 semanas. Portanto, os dados de qualidade de vida, para a estimativa de *utilities*, foram disponíveis, tanto para o estado de SLP, quanto pós progressão. Nesta análise foram considerados apenas os custos diretos. O cálculo do custo com medicamentos considerou o Preço de Fábrica com 18% de ICMS (PF18%). Os preços foram retirados da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com atualização de dezembro de 2018. Custos relacionados a administração do medicamento (materiais, procedimentos, profissionais envolvidos), foram obtidos da revista SIMPRO HOSPITALAR, custos relacionados aos cuidados de acompanhamento e eventos adversos foram definidos por *microcosting* e obtidos da CBHPM 2016; o proponente apresenta que também utilizou alguns estudos na literatura como fonte dos custos de eventos adversos, porém não há referência; por fim, os custos de hospitalização foram obtidos em quatro diferentes fontes: CEMED, PF18% 05/2018; CBHPM 2016; PROAHSA 41; SIMPRO.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente classificou a razão de custo efetividade incremental (RCEI) como dominante para alectinibe comparado a crizotinibe. Isso porque, alectinibe gerou uma redução de custos totais (R\$ -21.107,00) e proporcionou uma melhora da sobrevida global (AVG= 0,87), sobrevida livre de progressão (AVLPG= 1,44) e qualidade de vida (AVAQ= 0,87) (**Tabela 7**).

**Tabela 7.** Resultados de custo-efetividade.

	Alectinibe	Crizotinibe	Incremental
--	------------	-------------	-------------

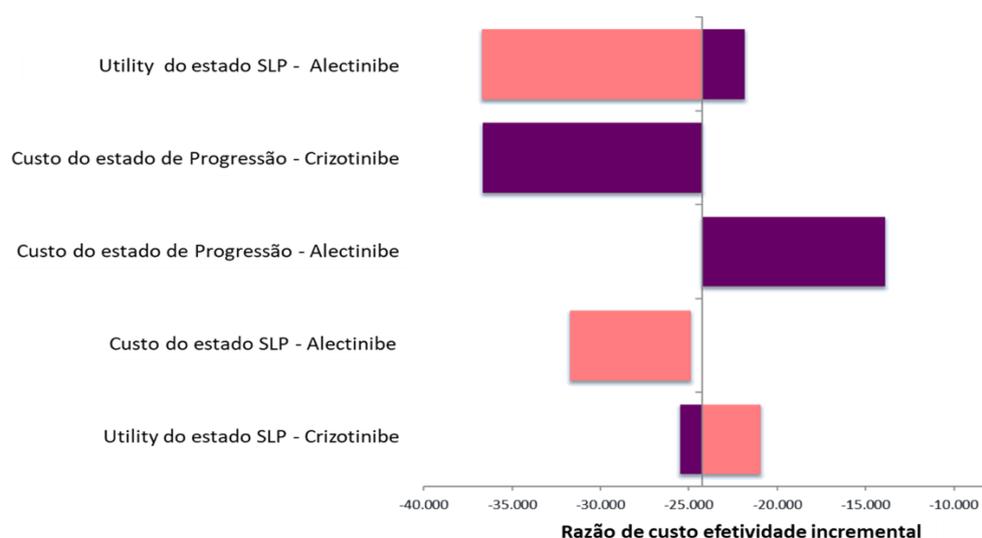
<b>Custo total</b>	R\$ 1.609.909	R\$ 1.631.015	R\$ -21.107
<b>Custo em SLP</b>	R\$ 820.695	R\$ 507.978	R\$ 312.717
<b>Custo em progressão</b>	R\$ 89.782	R\$ 108.010	R\$ -18.228
<b>Custo da metástase no SNC</b>	R\$ 669.432	R\$ 1.015.027	R\$ -315.595
<b>AVG</b>	5,40	4,52	0,87
<b>AVLPG</b>	2,63	1,20	1,44
<b>AVAQ</b>	3,37	2,50	0,87
<b>RCEI (R\$ / AVG)</b>			Dominante
<b>RCEI (R\$ / AVLPG)</b>			Dominante
<b>RCEI (R\$ / AVAQ)</b>			Dominante

Fonte: dossiê SBOC.

AVG: anos de vida ganhos; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Dentre os estados de saúde considerados no modelo, o cloridrato alectinibe foi mais oneroso, somente em relação ao custo em SLP R\$ 312.717,00, embora tenha apresentado a maior efetividade. No entanto, o custo relacionado a metástase no SNC, o alectinibe foi R\$ -315.595,00 menos custoso. As análises de sensibilidade apresentadas pelo proponente confirmam esse resultado observado, sendo que, o parâmetro de maior influência nos resultados da análise foi o *utility* em SLP para pacientes tratados com alectinibe, porém, a variação do parâmetro não foi capaz de alterar de maneira significativa o resultado final da análise (**Figura 13**).

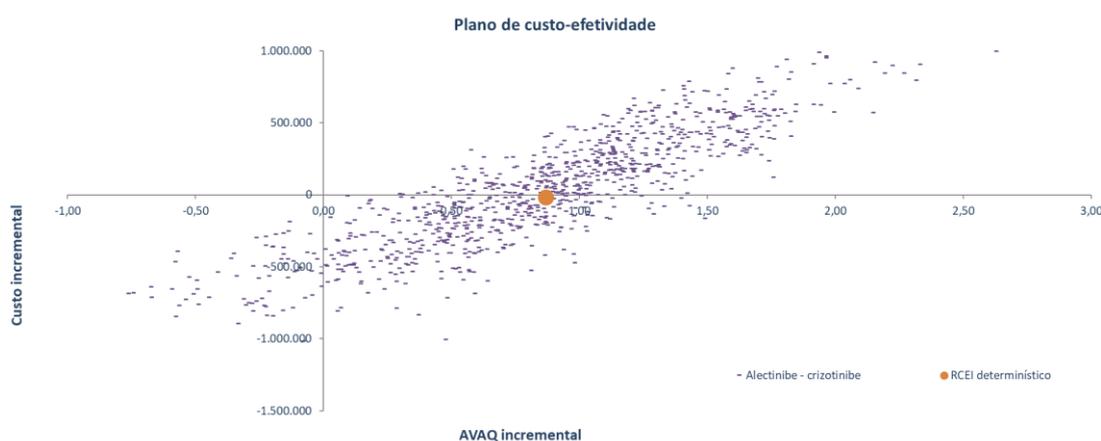
**Figura 13.** Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: AVAQ.



Fonte: dossiê SBOC.

A análise de sensibilidade probabilística, calculada com 1.000 simulações, incluiu parâmetros clínicos, de custo e de utility. Os resultados em razões incrementais das simulações ocupam três quadrantes, estando a maior parte das simulações no quadrante de maior efetividade e maior custo (54%), seguido pelo quadrante de maior efetividade e menor custo (39%), apenas 7% das simulações resultaram no quadrante menos custoso e menos efetivo, conforme apresentado na **figura 14**.

**Figura 14.** Resultado da análise de sensibilidade univariada – Desfecho: AVAQ.



**Fonte:** dossiê SBOC.

### **Análise crítica do modelo de custo-efetividade**

A metodologia empregada para a realização da análise econômica é abordada superficialmente e não há clareza sobre diversos aspectos inerentes ao modelo. O proponente não explora delineamento do modelo empregado (modelo de sobrevida particionado, do inglês *Partitioned Survival Analysis - PartSA*) e não justifica sua escolha.

O parecerista ressalta que o modelo de análise empregado, a custo-efetividade por análise particionada é o mais utilizado para submissões de ATS em oncologia no Reino Unido (NICE, 2017). Apesar disso, esse modelo apresenta algumas particularidades, como por exemplo, ao invés de ter uma estimativa ajustada por fatores prognósticos ou outras variáveis clínicas, os valores de sobrevida (SLP ou SG) são estimados com base na variação da resposta do próprio índice ao longo do tempo. E portanto, não é possível revisar transições individuais, isso pode dificultar a avaliação da plausibilidade das extrapolações (NICE, 2017).

Adicionalmente, como reportado pelo proponente, este modelo considera que depois de entrar no estado PD, o paciente só poderia permanecer neste estado ou passar para o estado de morte. A sobrevida pós-progressão (SPP) é calculada como a diferença entre as curvas SG e SLP. Sendo assim, a natureza das curvas extrapoladas de SLP e SG para cada tratamento estabelece a diferença entre os tratamentos em SPP. Por fim, embora esta seja uma abordagem cada vez mais utilizada no contexto de doença oncológica avançada, ainda pouco conhecida e deveria ter sido mais bem explorada pelo proponente (NICE, 2020).

A análise foi feita sob a perspectiva da ANS em um horizonte temporal de 20 anos, divididos em ciclos semanais, devidamente justificados. As características dos indivíduos incluídos no modelo, assim como os *inputs* do modelo, valores de *utility*, duração e intensidade do tratamento, e as probabilidades de eventos adversos foram baseados nos dados do estudo pivotal do alectinibe – ALEX (PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL *et al.*, 2017).

Para a parametrização das curvas de SLP e SG, diversas funções paramétricas de sobrevivência foram testadas e a escolha para parametrização de cada uma das curvas foi definida pela combinação de critérios estatísticos e clínicos. As curvas de melhor ajuste, de acordo com o *Akaike Information Criteria* (AIC), foram submetidas ao crivo de especialistas para a definição daquela que melhor representaria a história natural da doença.

Os parâmetros de custos de aquisição de medicamentos foram estimados com base em dados de fontes secundárias de forma adequada, embora não tenha sido informado qual o mês considerado para obtenção dos custos para conferência. Quanto aos outros custos considerados, o proponente informou as fontes e métodos de obtenção de quase todos eles, houve poucos casos em que o proponente só relatou que a fonte foi proveniente de dados prévios da literatura, sem apresentar a referência.

Quanto aos resultados do modelo, utilizando-se os valores fornecidos pelo próprio proponente, observou-se inconsistência entre os resultados dos cálculos obtidos e os fornecidos, por este motivo a tabela foi reproduzida abaixo (**Tabela 8**). Adicionalmente, apesar do proponente classificar o RCEI como quadrante dominante para os três desfechos avaliados, ele não apresenta o valor de RCEI para cada desfecho. Isso seria interessante, facilitando a interpretação dos resultados, apesar de ser facilmente calculado. Além de que, no Brasil não há um limiar de custo efetividade, e portanto, o proponente deveria ter apresentado quais estratégias que foram adotadas para classificar a RCEI como aceitável.

**Tabela 8.** Resultados de custo-efetividade reproduzidos pelo parecerista.

	<b>Alectinibe</b>	<b>Crizotinibe</b>	<b>Incremental</b>
<b>Custo total</b>	R\$ 1.609.909,00	R\$ 1.631.015,00	R\$ -21.107,00
<b>Custo em SLP</b>	R\$ 820.695,00	R\$ 507.978,00	R\$ 312.717,00
<b>Custo em progressão</b>	R\$ 89.782,00	R\$ 108.010,00	R\$ -18.228,00
<b>Custo da metástase no SNC</b>	R\$ 669.432,00	R\$ 1.015.027,00	R\$ -345.595,00
<b>AVG</b>	5,40	4,52	0,87
<b>AVLPG</b>	2,63	1,20	1,44
<b>AVAQ</b>	3,37	2,50	0,87
<b>RCEI (<math>\Delta R\\$ \text{ total} / \Delta \text{AVG}</math>)</b>			R\$ -24.260,92 (Dominante)
<b>RCEI (<math>\Delta R\\$ \text{ total} / \Delta \text{AVLPG}</math>)</b>			R\$ -14.657,64 (Dominante)
<b>RCEI (<math>\Delta R\\$ \text{ total} / \Delta \text{AVAQ}</math>)</b>			R\$ -24.260,92 (Dominante)

**Fonte:** dossiê SBOC.

AVG: anos de vida ganhos; AVLPG: anos de vida livres de progressão de ganhos; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Por fim, na análise de sensibilidade probabilística, não foram fornecidas informações sobre o método de análise, quais parâmetros e intervalos foram considerados e as razões pelas quais apenas “custos e resultados” do alectinibe foram considerados.

### 5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo 7** do presente documento.

O proponente apresentou análise de impacto orçamentário com horizonte temporal de cinco anos, considerando a introdução do alectinibe para o mesmo mercado que o crizotinibe e quimioterapia, para primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células, ALK positivo.

O cálculo da população elegível (**Tabela 9**) se deu a partir da estimativa de incidência de câncer de pulmão na população brasileira para 2018-2019 (INCA, 2019) e das incidências reportadas em literatura: incidência de câncer de pulmão não pequenas células (ZAROGOULIDIS; ZAROGOULIDIS;

DARWICHE; BOUTSIKOU et al., 2013); incidência de casos graves de câncer de pulmão (BARROS; VALLADARES; FARIA; FUGITA et al., 2006), e também a incidência de mutações ALK positivo (BALDOTTO; JULIAN; MASCARENHAS; LALONI et al., 2018).

**Tabela 9.** Definição da população elegível

	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Número total de beneficiários - homens</b>	22.886.709	23.167.028	23.450.780	23.738.008	24.028.754
<b>Número total de beneficiários - mulheres</b>	26.171.312	26.491.861	26.816.337	27.144.786	27.477.259
<b>Novos pacientes com câncer de pulmão</b>	7250	7338	7428	7519	7611
<b>Novos pacientes com CPNPC estádios III/IV</b>	4930	4990	5051	5113	5176
<b>Novos pacientes ALK-positivos</b>	779	789	799	808	818

Fonte: dossiê SBOC.

Foram considerados dois cenários, o cenário referência, no qual o alectinibe não é uma opção terapêutica e o cenário projetado, que considera a incorporação do alectinibe na condição especificada. No cenário projetado, o alectinibe é utilizado como tratamento de primeira linha e as opções de tratamento consideradas foram os crizotinibe e quimioterapia. O proponente adotou para cada estrato da análise uma proposta de participação de mercado para os medicamentos avaliados, porém o proponente não informa a fonte dessas quotas de mercado.

**Tabela 10.** Cenário de adoção progressiva do medicamento.

<b>Market-share referência</b>	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Alectinibe</b>	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Crizotinibe</b>	70%	70%	70%	70%	70%
<b>Quimioterapia</b>	30%	30%	30%	30%	30%
<b>Market-share pós incorporação</b>	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Alectinibe</b>	51%	66%	67%	67%	67%
<b>Crizotinibe</b>	32%	31%	30%	30%	30%
<b>Quimioterapia</b>	17%	4%	3%	3%	3%

**Fonte:** dossiê SBOC.

Para os custos dos tratamentos de alectinibe e crizotinibe, o proponente considerou a Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED, PF 18% de ICMS); custos de procedimentos associados ao alectinibe e crizotinibe a fonte utilizada pelo proponente foi CBHPM e revista SIMPRO hospitalar. Para os custos provenientes de eventos adversos e metástase no SNC (também associados ao alectinibe e crizotinibe), o proponente utilizou dados do ensaio clínico ALEX e calculou por micro custeio (PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL et al., 2017).

Em contrapartida, para o regime quimioterápico, foi adotado o pemetrexede (500 mg/m<sup>2</sup>) associado à carboplatina (AUC 5-6) ou cisplatina (75 mg/m<sup>2</sup>) administrados por via intravenosa no dia 1 de um ciclo de 21 dias. Porém, o proponente não relata a fonte dos dados de custo nessa população. Os custos anuais dos tratamentos elegidos, estão apresentados na **Tabela 11**, abaixo.

**Tabela 11.** Custo anual de tratamento

Comparador	Alectinibe	Crizotinibe	Quimioterapia
<b>Medicamentos</b>	R\$ 320.642,99	R\$ 352.208,49	R\$ 336.140,27
<b>Administração</b>	-	-	R\$ 6.565,82
<b>Eventos Adversos</b>	R\$ 533,29	R\$ 3.281,74	R\$ 5.408,47
<b>Total</b>	R\$ 321.176,28	R\$ 355.490,24	R\$ 348.114,56

**Fonte:** dossiê SBOC.

Para definição do tempo até a descontinuação do tratamento dos pacientes com alectinibe e crizotinibe foram utilizados os dados reportados no ensaio clínico ALEX (PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL et al., 2017), já para os pacientes tratados com quimioterapia, consideraram-se os dados dos pacientes incluídos nos estudos ASCEND-4 e PROFILE 1014 (que não foram referenciados no documento do proponente). Dados sobre o percentual de pacientes em tratamento, estratificados por tempo e tipo de tratamento estão apresentados na **Tabela 12**.

**Tabela 12.** Pacientes em tratamento, por tempo e por tipo de tratamento

Tempo de tratamento	Alectinibe	Crizotinibe	Quimioterapia
Após 1 ano	66%	45%	23%
Após 2 anos	47%	25%	5%
Após 3 anos	33%	12%	1%
Após 4 anos	3%	0%	0%

Fonte: dossiê SBOC.

No primeiro ano da introdução, o impacto orçamentário comparado ao cenário de referência (atual) foi de uma economia de recursos de R\$ 15.970.722,95 e o impacto total em cinco anos foi um acréscimo de R\$ 327.009.677,71 (Tabela 13). O proponente apresentou análises de um cenário alternativo utilizando o mesmo cenário de referência incluindo as quotas de mercado de crizotinibe e quimioterapia, porém, no cenário alternativo considerou-se a conversão total dos pacientes para o tratamento com cloridrato de alectinibe, tornando-se, assim, a única opção terapêutica no mercado (Tabela 14).

**Tabela 13.** Pacientes em tratamento, por tempo e por tipo de tratamento

Impacto Orçamentário	2021	2022	2023	2024	2025	Total
Referência	R\$ 293.626.653,13	R\$ 398.556.321,96	R\$ 460.077.799,12	R\$ 492.233.510,80	R\$ 477.787.541,71	R\$ 2.122.281.826,72
Projetado	R\$ 277.655.930,17	R\$ 416.705.069,40	R\$ 524.460.419,47	R\$ 603.478.845,48	R\$ 626.991.239,90	R\$ 2.449.291.504,43
Incremental	R\$ - 15.970.722,95	R\$ 18.148.747,45	R\$ 64.382.620,36	R\$ 111.245.334,68	R\$ 149.203.698,18	R\$ 327.009.677,71

Fonte: dossiê SBOC.

**Tabela 14.** Pacientes em tratamento, por tempo e por tipo de tratamento

Impacto Orçamentário	2021	2022	2023	2024	2025	Total
Referência	R\$ 293.626.653,13	R\$ 398.556.321,96	R\$ 460.077.799,12	R\$ 492.233.510,80	R\$ 477.787.541,71	R\$ 2.122.281.826,72
Projetado	R\$ 260.790.880,87	R\$ 435.711.593,70	R\$ 566.682.743,44	R\$ 661.325.182,66	R\$ 676.587.995,68	R\$ 2.601.098.396,35

Incremental	- R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	32.835.772,25	37.155.271,74	106.604.944,32	169.091.671,86	198.800.453,97	478.816.569,63

**Fonte:** dossiê SBOC.

Os resultados da análise de impacto orçamentário, no cenário base, indicam uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 16 milhões no primeiro ano após a incorporação. Uma vez que os pacientes tratados com alectinibe permanecem mais tempo em tratamento devido à maior duração do benefício clínico, a sua incorporação acarretaria um impacto orçamentário de R\$ 327 milhões em cinco anos.

### **Análise crítica do impacto orçamentário**

O proponente afirma que utilizou incidências para o cálculo a estimativa de pacientes elegíveis para que os custos não fossem subestimados. Entretanto, ao considerar apenas os casos novos, ele deixa de considerar os pacientes que receberam esta classificação previamente e que seriam também elegíveis ao tratamento. Adicionalmente, o proponente apresentou o cálculo da população elegível sem considerar os óbitos, o que seria esperado quando se utiliza as estimativas de incidência. Deste modo, a população elegível considerada pelo proponente não está totalmente adequada para esta proposta.

Todos os tratamentos utilizados para compor o cenário atual estão no rol da ANS. Entretanto, não fica claro como as quotas de mercado foram obtidas, já que o proponente não fornece a fonte destes dados. Em relação à frequência de eventos adversos utilizada na análise, não fica claro como o proponente obteve os valores apresentados, visto que eles destoam significativamente dos valores encontrados no estudo ALEX (PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL *et al.*, 2017), que ele refere ter utilizado como fonte. Por exemplo, o aumento da bilirrubina sanguínea foi um evento adverso comum tendo ocorrido no grupo alectinibe em 14% dos pacientes (em qualquer grau severidade) e em 5% dos pacientes com graus mais severos (Grau 3-5). No anexo apresentado pelo proponente, consta que aumento da bilirrubina sanguínea ocorreu em 2% dos pacientes. Adicionalmente, faltam informações sobre dados de eventos adversos do tratamento por quimioterapia, visto que o proponente não apresenta esses dados no texto, nem em anexo.

Os custos dos medicamentos foram obtidos da tabela CMED, considerando-se o Preço de Fábrica 18%, conforme recomendado. Porém, o proponente não relata a posologia utilizada para alectinibe e

crizotinibe para compor os custos do tratamento, não mostrando clareza para confiança dos resultados obtidos.

O proponente assumiu um valor fixo de custo acompanhamento/monitoramento do paciente para alectinibe e crizotinibe, cuja somatória dos tempos de tratamento não preenchem o horizonte temporal de 5 anos, no valor de R\$ 321.176,28 por mês. Para o tratamento de quimioterapia o proponente não relata se assume um valor fixo também, ou qual a fonte utilizada para consultar os valores dos recursos.

Quanto aos resultados do impacto orçamentário em 5 anos, foi observado que o tempo de tratamento com crizotinibe é menor, uma vez que, ele progride mais rápido. O valor da progressão utilizado pelo proponente foi de aproximadamente, R\$ 5.151,59 mensal. Porém, o proponente não considerou o custo após a descontinuação do tratamento, devido a progressão.

Por fim, a falta de clareza em relação aos métodos de obtenção das estimativas de quota de mercado, da frequência de eventos adversos e dos custos relativos a cada tratamento, somada à inadequação do cálculo da população elegível resulta em incertezas e baixa confiança em relação aos dados apresentados, limitando seu uso para tomada de decisão.

## **5.6. Avaliação por outras agências de ATS**

### **NICE: National Institute for Health and Care Excellence**

Em agosto de 2018, o NICE publicou a recomendação de incorporação de Alecensa® (alectinibe) para o tratamento de pacientes com CPNPC ALK positivo em primeira linha de tratamento, no sistema de saúde do Reino Unido (NICE, 2018).

A agência embasou sua decisão nos dados reportados pelo estudo ALEX, os quais demonstraram superioridade de eficácia de Alecensa® (alectinibe), comparado ao crizotinibe, no aumento da sobrevida livre de progressão, inclusive no SNC (NICE, 2018).

Além disso, comparado ao crizotinibe, o Alecensa® (alectinibe) foi considerado custo-efetivo, com uma razão de custo-efetividade incremental estimada entre £20 e 30 mil por QALY ganho (NICE, 2018).

### **CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**

Em julho de 2018, a agência também recomendou a incorporação de Alecensa® (alectinibe) para o tratamento de CPNPC ALK positivo em primeira linha. A recomendação foi baseada na melhora da

sobrevida livre de progressão, perfil de segurança manejável, sem detrimento de qualidade de vida, comparado ao crizotinibe. Foi solicitado que a custo-efetividade de Alecensa® (alectinibe) fosse melhorada até o limiar aceito pela agência (CADTH, 2018).

#### **PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee**

Até agosto de 2020 o PBAC não havia recomendado o uso de Alecensa® (alectinibe) no tratamento de CPNPC ALK positivo em primeira linha. Até o presente momento, o PBAC observou que o alectinibe foi listado no PBS (em 1 de janeiro de 2018), porém relatam que os dados de utilização de longo prazo seriam necessários antes de alterar a lista atual, para garantir que o uso permaneça econômico na população atual de pacientes. Portanto, a decisão do PBAC é de não recomendar a listagem ou não recomendar a alteração de uma listagem; eles declaram que isso não representa uma visão final do PBAC sobre os méritos do medicamento (PBAC, 2020).

#### **SMC: Scottish Medicines Consortium**

Em agosto de 2018, a SMC recomendou o alectinibe para uso em NHS Scotland. Alectinibe foi recomendado como monoterapia para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas avançado (CPNPC) positivo para linfoma anaplásico quinase (ALK).

A dose e especificações foram: alectinibe 600 mg por via oral duas vezes ao dia, engolido inteiro com comida. O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O status do CPNPC ALK-positivo deve ser estabelecido antes do início da terapia com alectinibe. O tratamento com alectinib deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos (SMC, 2018).

### **5.7. Implementação**

A inclusão do Alecensa® (alectinibe) no rol da ANS não requer alteração de infraestrutura ou readequação dos serviços de saúde para a sua correta utilização, trata-se de um medicamento oral. Alecensa® (alectinibe) pode ser administrado pelo próprio paciente, após devida orientação de como o medicamento deve ser utilizado. No entanto, caso ocorra algum evento adverso grave, poderão ser

necessária diárias hospitalares, com administração de medicamentos para controle de sintomas, variando de medicamentos por via oral a transfusões sanguíneas.

Se alectinibe for aprovado e inserido no rol da ANS, fica restrita a responsabilidade de instituições privadas em disponibilizar alectinibe, conforme indicação e linha de cuidado da doença apresentadas neste documento.

## **5.8. Considerações finais**

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do alectinibe para tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células localmente avançado ou metastático, com ALK positivo é baseada em dois ensaios clínicos randomizados, fase III abertos (ALEX / ALESIA). Apesar de ser apenas dois estudos (cinco referências), eles são muito similares quanto ao protocolo utilizado, assim como a população estudada, grupo comparador, dose dos medicamentos e linhas de tratamento. A principal diferença entre os estudos, talvez seja a questão cultural da população, devido o estudo ALEX ser multicêntrico, envolvendo 31 países e o estudo ALESIA, também multicêntrico, porém envolvendo somente pacientes asiáticos. Além disso, ambos os estudos foram classificados como baixo risco de viés utilizando a ferramenta da Cochrane ROB 2.0 e a qualidade da certeza variou de moderada (para os desfechos sobrevida livre de progressão, tempo de progressão para o SNC e eventos adversos) à alta (para os desfechos sobrevida global, taxa de resposta objetiva e qualidade de vida), avaliados pelo GRADE.

Destaca-se no estudo ALEX que pacientes tratados com alectinibe apresentaram em torno de 24 meses a mais de sobrevida livre de progressão comparado com crizotinibe. Dados sobre a sobrevida global mediana, desfecho clinicamente relevante, ainda permanecerem imaturos no grupo alectinibe, sendo que a sobrevida global 57,4 meses com crizotinibe (HR: 0,67; IC 95%: 0,46 a 0,98). Adicionalmente, a taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 62,5% com alectinibe comparado a 45,5% com crizotinibe. Dados de qualidade de vida e tempo para progressão ao SNC também favoreceram o grupo que recebeu alectinibe, sendo a progressão um resultado importante clinicamente, visto que o alectinibe diminuiu expressivamente o risco de progressão do SNC em comparação com o crizotinibe (HR causa específica 0,14; IC de 95% 0,06 a 0,30). A taxa de resposta objetiva não foi diferente entre os pacientes que receberam alectinibe ou crizotinibe.

Da mesma forma como apresentado no estudo ALEX, os resultados positivos de alectinibe também foram possíveis de ser observados no estudo de ALESIA. Os dados de ALESIA são mais recentes e por este motivo a mediana de sobrevida global e sobrevida livre de progressão ainda estão imaturas. O

resultado obtido sobre sobrevida global é a proporção de morte em cada grupo, totalizando 6% para pacientes tratados com alectinibe versus 21% dos pacientes tratados com crizotinibe. A sobrevida livre de progressão até o momento, foi prolongada com alectinibe (HR 0,22, IC de 95% 0,13 a 0,38;  $p < 0,0001$ ), a mediana de SLP ainda não foi possível estimar para alectinibe, devido a baixa quantidade de eventos, sendo o limite superior calculado em 20,3 meses; já a mediana de SLP para crizotinibe foi 11,1 meses (IC 95% 9,1 a 13,0), com limite superior de 13 meses. A taxa de resposta objetiva foi alta em ambos os grupos, com 91% de pacientes tratados com alectinibe e 77% de pacientes tratados com crizotinibe, porém não foi diferente entre grupos ( $p = 0,095$ ). Por fim, o alectinibe diminuiu significativamente o risco de progressão do SNC em comparação com o crizotinibe (HR causa específica 0,14; IC de 95% 0,06 a 0,30), com uma incidência cumulativa de progressão do SNC em 18 meses também menor com alectinibe (13,7%) do que com crizotinibe (37,5%).

Com relação ao perfil de segurança da tecnologia, proporções semelhantes de pacientes em cada grupo de tratamento experimentaram EAs de grau 3-5 em ambos os estudos (ALEX / ALESIA). EAs que levam à redução da dose (20,4% alectinibe, 19,9% crizotinibe), interrupção da dose (26,3% alectinibe, 26,5% crizotinibe) ou descontinuação do tratamento (14,5% alectinibe, 14,6% crizotinibe) também foram similares entre os grupos. No estudo ALESIA, chamaram atenção para o grupo alectinibe os seguintes EAs: aumento da creatina fosfoquinase no sangue (alectinibe 44%; crizotinibe: 29%) e aumento da bilirrubina no sangue (alectinibe: 49%; crizotinibe: 3%). Esses EAs, provavelmente são ocasionados devido a alta dose de alectinibe (600 mg ao dia), comparado com 250 mg ao dia de crizotinibe.

A análise de custo-efetividade foi considerada adequada, com exceção a algumas premissas sem embasamento ou modo de obtenção dos dados que não foram completamente esclarecidos na proposta, resultando em pequenas incertezas sobre o modelo. O cálculo das razões de custo-efetividade apresentados não foi apresentado pelo proponente, mas foi classificado como menos custoso e mais efetivo para os três desfechos avaliados. O parecerista apresentou o ICER para cada desfecho: anos de vida ganhos (RCEI R\$ -24.260,92), anos de vida livres de progressão de ganhos (R\$ -14.657,64) e anos de vida ajustados por qualidade (R\$ -24.260,92), confirmando o resultado. Na análise de sensibilidade, não foi detalhado como foi feita a variação dos parâmetros na análise probabilística. Deste modo, incertezas existem, porém é improvável que as curvas se invertam.

A análise de impacto orçamentário não apresenta um cálculo adequado da população elegível ao tratamento, na medida em que considera apenas os novos casos de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células localmente avançado ou metastático, com ALK positivo e não há

exclusão de casos decorrentes de óbito. Para se obter o número de pacientes elegíveis, foram utilizadas diversas premissas o que gera incertezas às análises. Em relação aos custos, não há clareza de como foram definidos os tipos de materiais e a estimativa dos custos associados à administração dos medicamentos para quimioterapia. A frequência de eventos adversos, utilizada para estimar seus custos diverge da apresentada no estudo ALEX, tido como referência pelo proponente, e não houve explicação para essa divergência. Existem outras fontes de incerteza na análise apresentada, que poderiam comprometer os resultados. Sobre o resultado final, o proponente não considerou o custo após a descontinuação do tratamento, devido a progressão da doença. Isto, pode resultar em um impacto orçamentário, em 5 anos, de R\$ 327 milhões estimados. Por fim, há baixa confiança nos resultados do impacto orçamentário apresentado.

Em sumarização, o crizotinibe é, atualmente, o único inibidor de ALK disponível no rol da ANS e o padrão de tratamento em primeira linha para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) avançado de linfoma cinase anaplásico (ALK). Alectinibe é um inibidor altamente seletivo e potente dos receptores tirosina quinase ALK e RET, responsável pela indução de apoptose e morte tumoral. Ao comparar crizotinibe com alectinibe, o último prolongou em quase dois anos a sobrevida livre de progressão em adultos com CPNPC positivo para ALK avançado ou recorrente, sem tratamento sistêmico prévio, além de apresentar resultados superiores em quase todos os desfechos mensurados. Um ponto a destacar é que os pacientes CPNPC ALK positivo progridem, no primeiro ano de tratamento ou desenvolvem intolerância ao tratamento com crizotinibe, sendo o sistema nervoso central (SNC) o sítio de metástase mais comum. Nesse cenário, o alectinibe, foi capaz reduzir expressivamente o risco de progressão no SNC, isso porque o alectinibe permanece ativo no SNC após a penetração da barreira hematoencefálica. O perfil de eventos adversos, embora manejável, foi similar ao crizotinibe. Taxas de eventos adversos > grau 3 também foram similares entre os grupos. O alectinibe aparenta ser um medicamento menos custoso que crizotinibe na perspectiva de saúde suplementar no Brasil, o que resulta em razão de custo-efetividade incremental de quase R\$ -24.260,92/ AVAQ ganho em relação ao crizotinibe. O impacto orçamentário é de R\$ 327 milhões de reais em 5 anos, considerando as opções terapêuticas já disponíveis e a introdução do alectinibe. Deste modo, cloridrato de alectinibe se mostrou aceitável e o custo se mostra coerente com o potencial benefício da tecnologia.

## 6. REFERÊNCIAS

AGARWAL, S.; HARTZ, A. M.; ELMQUIST, W. F.; BAUER, B. Breast cancer resistance protein and P-glycoprotein in brain cancer: two gatekeepers team up. **Curr Pharm Des**, 17, n. 26, p. 2793-2802, 2011.

Alectinib Superior to Crizotinib for ALK+ NSCLC. **Cancer Discov**, 7, n. 8, p. OF5, Aug 2017.

ALI, A.; GOFFIN, J. R.; ARNOLD, A.; ELLIS, P. M. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. **Curr Oncol**, 20, n. 4, p. e300-306, Aug 2013.

AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS). **Key Statistics for Lung Cancer.**, 2020. Disponível em: [https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?\\_ga=2.128594764.1131226129.1597774163-1585526433.1597774163#!/](https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=2.128594764.1131226129.1597774163-1585526433.1597774163#!/). Acesso em: 2020.

ANS. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de procedimentos e eventos em saúde 2018: Anexo II Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar. Brasília: ANS p. 151, 2018.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária- <http://portal.anvisa.gov.br/cmed>. 2020.

ARAUJO, L. H.; BALDOTTO, C.; CASTRO, G., Jr.; KATZ, A. *et al.* Lung cancer in Brazil. **J Bras Pneumol**, 44, n. 1, p. 55-64, Jan-Feb 2018.

ARAUJO, L. H.; BALDOTTO, C. S.; ZUKIN, M.; VIEIRA, F. M. *et al.* Survival and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer treated in private health care. **Rev Bras Epidemiol**, 17, n. 4, p. 1001-1014, Dec 2014.

AVRILLON, V.; PEROL, M. Alectinib for treatment of ALK-positive non-small-cell lung cancer. **Future Oncol**, 13, n. 4, p. 321-335, Feb 2017.

BAKER, W. L.; WHITE, C. M.; CAPPELLERI, J. C.; KLUGER, J. *et al.* Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. **Int J Clin Pract**, 63, n. 10, p. 1426-1434, Oct 2009.

BALDOTTO, C. S.; JULIAN, G. S.; MASCARENHAS, E.; LALONI, M. T. *et al.* Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas. **J Bras Econ Saúde**, 10, n. 2, p. 86-106, 2018.

BARROS, J. A.; VALLADARES, G.; FARIA, A. R.; FUGITA, E. M. *et al.* Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 32, p. 221-227, 2006.

BILSLAND, J. G.; WHEELDON, A.; MEAD, A.; ZNAMENSKIY, P. *et al.* Behavioral and neurochemical alterations in mice deficient in anaplastic lymphoma kinase suggest therapeutic potential for psychiatric indications. **Neuropsychopharmacology**, 33, n. 3, p. 685-700, Feb 2008.

BRASIL. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. SAÚDE, M. d. Brasília: Editora MS: 80 p. 2014.

BURUDPAKDEE, C.; WONG, W.; SEETASITH, A.; CORVINO, F. A. *et al.* Economic impact of preventing brain metastases with alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. **Lung Cancer**, 119, p. 103-111, May 2018.

CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. pERC final recommendation. . 2018.

CAMIDGE, D. R.; PETERS, S.; MOK, T.; SHIRISH, M. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (AL) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. **J Clin Oncol**, 36, n. 15 Suppl, p. 9043, 2018.

CARLSON, J. J.; CANESTARO, W.; RAVELO, A.; WONG, W. The cost-effectiveness of alectinib in anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) advanced NSCLC previously treated with crizotinib. **J Med Econ**, 20, n. 7, p. 671-677, Jul 2017.

CARLSON, J. J.; 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**, 36, n. 4, p. 495-504, Apr 2018.

CASALUCE, F.; SGAMBATO, A.; MAIONE, P.; ROSSI, A. *et al.* ALK inhibitors: a new targeted therapy in the treatment of advanced NSCLC. **Target Oncol**, 8, n. 1, p. 55-67, Mar 2013.

COSTA, D. B.; KOBAYASHI, S.; PANDYA, S. S.; YEO, W. L. *et al.* CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. **J Clin Oncol**, 29, n. 15, p. e443-445, May 20 2011.

COSTA, D. B.; SHAW, A. T.; OU, S. H.; SOLOMON, B. J. *et al.* Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. **J Clin Oncol**, 33, n. 17, p. 1881-1888, Jun 10 2015.

DOEBELE, R. C.; LU, X.; SUMEY, C.; MAXSON, D. A. *et al.* Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive nonsmall cell lung cancer. **Cancer**, 118, n. 18, p. 4502-4511, Sep 15 2012.

DRUNGBANK. Alberta University. <https://www.drugbank.ca/>. 2020.

ESPACENET. <https://worldwide.espacenet.com/>. acessado em 2020.

FAN, J.; XIA, Z.; ZHANG, X.; CHEN, Y. *et al.* The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis. **Onco Targets Ther**, 11, p. 1105-1115, 2018.

FERREIRA, C. G. M.; MASCARENHAS, S.; MATHIAS, C.; TAKAHASHI, T. K. *et al.* PULMÃO NÃO-PEQUENAS CÉLULAS: DOENÇA AVANÇADA.

FORREST, L. M.; MCMILLAN, D. C.; MCARDLE, C. S.; DUNLOP, D. J. An evaluation of the impact of a multidisciplinary team, in a single centre, on treatment and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. **Br J Cancer**, 93, n. 9, p. 977-978, Oct 31 2005.

FOX, K. M.; BROOKS, J. M.; KIM, J. Metastatic non-small cell lung cancer: costs associated with disease progression. **Am J Manag Care**, 14, n. 9, p. 565-571, Sep 2008.

FREEMAN, R. K.; VAN WOERKOM, J. M.; VYVERBERG, A.; ASCIOTI, A. J. The effect of a multidisciplinary thoracic malignancy conference on the treatment of patients with lung cancer. **Eur J Cardiothorac Surg**, 38, n. 1, p. 1-5, Jul 2010.

GADGEEL, S.; PETERS, S.; MOK, T.; SHAW, A. T. *et al.* Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. **Ann Oncol**, 29, n. 11, p. 2214-2222, Nov 1 2018.

GADGEEL, S. M. The use of alectinib in the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. **Future Oncol**, 14, n. 18, p. 1875-1882, Aug 2018.

GADGEEL, S. M.; SHAW, A. T.; GOVINDAN, R.; GANDHI, L. *et al.* Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. **J Clin Oncol**, 34, n. 34, p. 4079-4085, Dec 2016.

GAINOR, J. F.; DARDAEI, L.; YODA, S.; FRIBOULET, L. *et al.* Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. **Cancer Discov**, 6, n. 10, p. 1118-1133, Oct 2016.

GAINOR, J. F.; SHAW, A. T. J-ALEX: alectinib versus crizotinib in ALK-positive lung cancer. **Lancet**, 390, n. 10089, p. 3-4, Jul 1 2017.

GILBERT, J. A. Alectinib surpasses crizotinib for untreated ALK-positive NSCLC. **Lancet Oncol**, 18, n. 7, p. e377, Jul 2017.

GLOBAL CANCER OBSERVATORY. **Cancer Today. International Agency for Research on Cancer.** . 2018. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>. Acesso em: 2020.

GRALLA, R. J. Quality-of-life considerations in patients with advanced lung cancer: effect of topotecan on symptom palliation and quality of life. **Oncologist**, 9 Suppl 6, p. 14-24, 2004.

GUYATT, G. H.; OXMAN, A. D.; VIST, G. E.; KUNZ, R. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, 336, n. 7650, p. 924-926, Apr 26 2008.

HANNA, N. H.; SCHNEIDER, B. J.; TEMIN, S.; BAKER, S., Jr. *et al.* Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. **J Clin Oncol**, 38, n. 14, p. 1608-1632, May 10 2020.

HIDA, T.; NOKIHARA, H.; KONDO, M.; KIM, Y. H. *et al.* Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. **Lancet**, 390, n. 10089, p. 29-39, Jul 1 2017.

INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)**, p. 120, 2019.

ISMAEL, G.; CORADAZZI, A. L.; CANTARELLI, A. V.; ABDALLA, K. C. *et al.* Lung cancer histology in a Brazil: A retrospective study of 1,887 patients. **Journal of Clinical Oncology**, 29, n. 15\_suppl, p. e18039-e18039, 2011.

KERR, K. M.; LOPEZ-RIOS, F. Precision medicine in NSCLC and pathology: how does ALK fit in the pathway? **Ann Oncol**, 27 Suppl 3, p. iii16-iii24, Sep 2016.

KIM Y; HIDA T; NOKIHARA H; KONDO M *et al.* Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): primary results from phase III study (J-ALEX). **Journal of thoracic oncology - Conference Abstract**, 12, n. 1, p. S378-S379 2017.

KNUST, R. E.; PORTELA, M. C.; PEREIRA, C. C. d. A.; FORTES, G. B. Estimativa dos custos da assistência do câncer de pulmão avançado em hospital público de referência. **Revista de Saúde Pública**, 51, p. 53, 2017.

KRAWCZYK, P.; DUCHNOWSKA, R.; NICOS, M.; KOWALSKI, D. *et al.* Preventing central nervous system metastases in non-small cell lung cancer. **Expert Rev Anticancer Ther**, 18, n. 11, p. 1077-1083, Nov 2018.

KUTIKOVA, L.; BOWMAN, L.; CHANG, S.; LONG, S. R. *et al.* The economic burden of lung cancer and the associated costs of treatment failure in the United States. **Lung Cancer**, 50, n. 2, p. 143-154, Nov 2005.

LARSSON, M.; LJUNG, L.; JOHANSSON, B. B. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. **Eur J Cancer Care (Engl)**, 21, n. 5, p. 642-649, Sep 2012.

LEE, D. H.; TSAO, M. S.; KAMBARTEL, K. O.; ISOBE, H. *et al.* Molecular testing and treatment patterns for patients with advanced non-small cell lung cancer: PivOTAL observational study. **PLoS One**, 13, n. 8, p. e0202865, 2018.

LINDEMAN, N. I.; CAGLE, P. T.; AISNER, D. L.; ARCILA, M. E. *et al.* Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. **J Thorac Oncol**, 13, n. 3, p. 323-358, Mar 2018.

LOPES, L. F.; BACCHI, C. E. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement in non-small-cell lung cancer in a Brazilian population. **Clinics (Sao Paulo)**, 67, n. 7, p. 845-847, Jul 2012.

LUDWIG BOLTZMANN INSTITUT. Crizotinib (Xalkori®) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Horizon Scanning in Oncology. . 2013.

LY, A. C.; OLIN, J. L.; SMITH, M. B. Alectinib for advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. **Am J Health Syst Pharm**, 75, n. 8, p. 515-522, Apr 15 2018.

MAJEM, M.; JUAN, O.; INSA, A.; REGUART, N. *et al.* SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). **Clin Transl Oncol**, 21, n. 1, p. 3-17, Jan 2019.

MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL (MOC). **Pulmão. Células Não Pequenas**. 2018.

MASUDA, N.; OHE, Y.; GEMMA, A.; KUSUMOTO, M. *et al.* Safety and effectiveness of alectinib in a real-world surveillance study in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer in Japan. **Cancer Sci**, 110, n. 4, p. 1401-1407, Apr 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 957, de 26 de setembro de 2014 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. 2014a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). **Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Carcinome de Pulmão. Brasília: Ministério da Saúde. 2014b. 365 p.**

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Câncer de Pulmão: Sintomas. 2018.

MOK, T.; CAMIDGE, D. R.; GADGEEL, S. M.; ROSELL, R. *et al.* Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. **Ann Oncol**, 31, n. 8, p. 1056-1064, Aug 2020.

MOK, T.; SHAW, A.; CAMIDGE, R.; GADGEEL, S. *et al.* Final PFS, updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. **Annals of Oncology**, 30, p. v607, 2019.

NAKAJIMA, T.; KIMURA, H.; TAKEUCHI, K.; SODA, M. *et al.* Treatment of lung cancer with an ALK inhibitor after EML4-ALK fusion gene detection using endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. **J Thorac Oncol**, 5, n. 12, p. 2041-2043, Dec 2010.

NAKAJIMA, T.; YASUFUKU, K.; NAKAGAWARA, A.; KIMURA, H. *et al.* Multigene mutation analysis of metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer diagnosed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. **Chest**, 140, n. 5, p. 1319-1324, Nov 2011.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Non–Small Cell Lung Cancer, Version 6.2020. 2020.

NCCN. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Non-Small Cell Lung Cancer. v2.2018. NCCN. p. 211, 2017.

NICE. **National Institute For Health and Care Excellence. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 19: PARTITIONED SURVIVAL ANALYSIS FOR DECISION MODELLING IN HEALTH CARE: A CRITICAL REVIEW.** . 2017. Disponível em: <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/partitioned-survival-analysis-tsd/>. Acesso em: agosto/2020.

NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance. 2018.

NICE. The National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10264>. 2020.

NISHIO, M.; NAKAGAWA, K.; MITSUDOMI, T.; YAMAMOTO, N. *et al.* Analysis of central nervous system efficacy in the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. **Lung Cancer**, 121, p. 37-40, Jul 2018.

NOKIHARA, H.; HIDA, T.; KONDO, M. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): primary results from the J-ALEX study. **J Clin Oncol**, 34, 01/01 2016.

NOVAES, F. T.; CATANEO, D. C.; RUIZ JUNIOR, R. L.; DEFAVERI, J. *et al.* Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. **J Bras Pneumol**, 34, n. 8, p. 595-600, Aug 2008.

O'BRYANT, C. L.; WENGER, S. D.; KIM, M.; THOMPSON, L. A. Crizotinib: a new treatment option for ALK-positive non-small cell lung cancer. **Ann Pharmacother**, 47, n. 2, p. 189-197, Feb 2013.

ORDONEZ-MENA, J. M.; SCHOTTKER, B.; MONS, U.; JENAB, M. *et al.* Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. **BMC Med**, 14, p. 62, Apr 5 2016.

OU, S.; GADGEEL, S.; CHIAPPORI, A.; RIELY, G. *et al.*, 2013, **Safety and efficacy analysis of RO5424802/CH5424802 in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who have failed crizotinib in a dose-finding phase I study (AF-002JG, NCT01588028)**. ELSEVIER SCI LTD THE BOULEVARD, LANGFORD LANE, KIDLINGTON, OXFORD OX5 1GB .... S19-S19.

PBAC. **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document PBAC Meeting ALECTINIB.**, 2020. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/alectinib-psd-march-2019.pdf>.

PEROL M; PETERS S; PAVLAKIS N; LEVCHENKO E *et al.* Patient-reported outcomes (PROs) in ALEX: a phase III study of alectinib (ALEC) vs crizotinib (CRIZ) in non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Journal of thoracic oncology - Conference Abstract**, 13, n. 4, p. s80-s81, 2018.

PEROL, M.; PAVLAKIS, N.; LEVCHENKO, E.; PLATANIA, M. *et al.* Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. **Lung Cancer**, 138, p. 79-87, Dec 2019.

PETERS, S.; CAMIDGE, D. R.; SHAW, A. T.; GADGEEL, S. *et al.* Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. **N Engl J Med**, 377, n. 9, p. 829-838, Aug 31 2017.

PHILLIPS, B.; BALL, C.; SACKETT, D.; BADENOCH, D. *et al.* **Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)**. 2009. Disponível em: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. Acesso em: 11 Fev.

PLANCHARD D; POPAT S; KERR K; NOVELLO S *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. **Annals of Oncology**, p. 29(Supplement\_24):iv192-iv237., 2018.

PLANCHARD, D.; POPAT, S.; KERR, K.; NOVELLO, S. *et al.* Correction to: "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". **Ann Oncol**, 30, n. 5, p. 863-870, May 2019.

PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS. S.A. Alecensa (cloridrato de alectinibe) [Bula]. Rio de Janeiro. p. 1-15, 2017.

R. DZIADZIUSZKO; T.S. MOK; D..R. CAMIDGE; A.T. SHAW *et al.* Impact of the EML4-ALK variant on the efficacy of alectinib (ALC) in untreated ALK1 advanced NSCLC (aNSCLC) in the global phase III ALEX study. **Annals of Oncology - Poster Discussion session**, 29 (suppl\_8), 2018.

RAMOS-ESQUIVEL, A.; HERNANDEZ-STELLER, H.; SAVARD, M. F.; LANDAVERDE, D. U. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. **Breast Cancer**, 25, n. 4, p. 479-488, Jul 2018.

REKHTMAN, N.; BRANDT, S. M.; SIGEL, C. S.; FRIEDLANDER, M. A. *et al.* Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma: high accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing. **J Thorac Oncol**, 6, n. 3, p. 451-458, Mar 2011.

ROUGHLEY, A.; DAMONTE, E.; TAYLOR-STOKES, G.; RIDER, A. *et al.* Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. **Value Health**, 17, n. 7, p. A650, Nov 2014.

SAKAIRI, Y.; NAKAJIMA, T.; YASUFUKU, K.; IKEBE, D. *et al.* EML4-ALK fusion gene assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. **Clin Cancer Res**, 16, n. 20, p. 4938-4945, Oct 15 2010.

SCAGLIOTTI, G.; STAHEL, R. A.; ROSELL, R.; THATCHER, N. *et al.* ALK translocation and crizotinib in non-small cell lung cancer: an evolving paradigm in oncology drug development. **Eur J Cancer**, 48, n. 7, p. 961-973, May 2012.

SETO, T.; KIURA, K.; NISHIO, M.; NAKAGAWA, K. *et al.* 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**, 14, n. 7, p. 590-598, Jun 2013.

SHAW, A. T.; ENGELMAN, J. A. ALK in lung cancer: past, present, and future. **J Clin Oncol**, 31, n. 8, p. 1105-1111, Mar 10 2013.

SHAW, A. T.; GANDHI, L.; GADGEEL, S.; RIELY, G. J. *et al.* Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. **Lancet Oncol**, 17, n. 2, p. 234-242, Feb 2016.

SHAW, A. T.; KIM, D. W.; NAKAGAWA, K.; SETO, T. *et al.* Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. **N Engl J Med**, 368, n. 25, p. 2385-2394, Jun 20 2013.

SHAW, A. T.; PETERS, S.; MOK, T.; GADGEEL, S. M. *et al.* Alectinib Versus Crizotinib in Treatment-Naive Advanced ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): primary Results of the Global Phase III ALEX Study. **Journal of clinical oncology - conference abstract**, 35, n. 11, 2017.

SMC. **Scottish Medicines Consortium. Alectinibe to NSCLC ALK-positivo.** 2018. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3645/alectinib-hydrochloride-alecensa-final-july-2018-for-website.pdf>.

STERNE JAC; SAVOVIĆ J; PAGE MJ; ELBERS RG *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, 366, p. l4898, 2019.

STEWART BW; WILD CP. IARC World Cancer Report 2014. **WHO Press**, 2014.

TAKIGUCHI, Y.; HIDA, T.; NOKIHARA, H.; KONDO, M. *et al.* Updated efficacy and safety of the j-alex study comparing alectinib (ALC) with crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK fusion positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC). **Journal of Clinical Oncology**, 35, p. 9064-9064, 05/20 2017.

TAMURA, T.; KIURA, K.; SETO, T.; NAKAGAWA, K. *et al.* Three-Year Follow-Up of an Alectinib Phase I/II Study in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: AF-001JP. **J Clin Oncol**, 35, n. 14, p. 1515-1521, May 10 2017.

TAYLOR-STOKES, G.; WOOD, R.; LEES, M.; CHIRITA, O. P2. 01-012 Impact of Brain Metastases on the Humanistic Burden Incurred by Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (A-nscl). **Journal of Thoracic Oncology**, 12, n. 11, p. S2073, 2017.

THOMAS, M.; CAMIDGE, D.; PETERS, S.; MOK, T. *et al.* ENCORE: Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs. crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. **Pneumologie**, 73, n. S 01, p. P514, 2019.

TOMASINI, P.; EGEE, J.; SOUQUET-BRESSAND, M.; GREILLIER, L. *et al.* Alectinib in the treatment of ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience with a focus on brain metastases. **Ther Adv Respir Dis**, 13, p. 1753466619831906, Jan-Dec 2019.

TOYOKAWA, G.; SETO, T.; TAKENOYAMA, M.; ICHINOSE, Y. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? **Cancer Metastasis Rev**, 34, n. 4, p. 797-805, Dec 2015.

TRUFELLI, D. C.; MORAES, T. V.; LIMA, A. A.; GIGLIO, A. D. Epidemiological profile and prognostic factors in patients with lung cancer. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, 62, n. 5, p. 428-433, Sep-Oct 2016.

TSAO M; HIRSCH F; I, Y. Y. ASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer, Second Edition. Aurora, CO: International Association for the Study of Lung Cancer. 2016.

VIOLA ZHU; S H OU. Safety of alectinib for the treatment of metastatic ALK-rearranged non-small cell lung cancer. **Expert Opin Drug Saf**, 16, n. 4, p. 509-514, 2017.

WANG, A.; WANG, H. Y.; LIU, Y.; ZHAO, M. C. *et al.* The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. **Eur J Surg Oncol**, 41, n. 4, p. 450-456, Apr 2015.

YANG, J. C.; OU, S. I.; DE PETRIS, L.; GADGEEL, S. *et al.* Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. **J Thorac Oncol**, 12, n. 10, p. 1552-1560, Oct 2017.

YANG, P.; KULIG, K.; BOLAND, J. M.; ERICKSON-JOHNSON, M. R. *et al.* Worse disease-free survival in never-smokers with ALK+ lung adenocarcinoma. **J Thorac Oncol**, 7, n. 1, p. 90-97, Jan 2012.

ZAROGOULIDIS, K.; ZAROGOULIDIS, P.; DARWICHE, K.; BOUTSIKOU, E. *et al.* Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). **J Thorac Dis**, 5 Suppl 4, p. S389-396, Sep 2013.

ZHOU C; LU Y; KIM S-W; REUNGWETWATTANA T *et al.* Primary results of ALESIA: phase III, randomised openlabel study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CRZ) in Asian patients (pts) with treatment-naïve ALK+ advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) **Annals of oncology - Conference Abstract**, 2018.

**ANEXO 1.** Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

*Estudo em análise: ALECENSA® (alectinibe) para o tratamento em primeira linha do câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, ALK positivo.*

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Informações preliminares</b>							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.	x				Disponível no FormSUS
Autores	2	Identifica os autores.	x				1
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.	x				10-12
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	x				
<b>Contextualização</b>							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				25

Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				31
<b>Métodos</b>							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.			x		32
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			x		Anexo 2
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.			x		32
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				32
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x				32
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				33
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				33
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				33
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	x				33
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				35
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				Anexo 5
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	x				35

	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.			x		Anexo 4
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				34-51
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	x				53-55
<b>Discussão</b>							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.			x		57
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	x				57
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	x				49
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		x			-
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		x			-
<b>Outros</b>							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				61-66

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"**

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
3	Não	O proponente não apresenta declaração de conflitos de interesse nesta seção do texto. Como anexo, foi fornecida uma declaração referente à política de transparência da SBOC, mas não há qualquer alusão aos conflitos de interesses dos elaboradores da análise.
7.1	Parcial	Nem todas as fontes de informações foram discriminadas. A busca foi realizada em mais de duas bases de dados, como recomendado pela ferramenta AMSTAR-2 para avaliação de qualidade metodológica de revisões sistemáticas. Entretanto, o proponente refere ter realizado busca em "outras ferramentas online", embora não tenha definido quais são.
7.2	Parcial	O proponente apresentou a lista do vocabulário (livre e controlado) utilizado nas buscas nas bases de dados, bem como a estratégia. Entretanto, apenas no PubMed foi apresentada uma busca apropriada, utilizando MeSH terms. Para as bases Cochrane, CDR e LILACS, realizou as buscas utilizando apenas as palavras chave. As estratégias utilizadas no Google e nas outras fontes mencionadas não foram fornecidas.
7.3	Parcial	O proponente refere ter realizado as buscas no mês de novembro de 2018, mas não fornece o dia exato para que a busca pudesse ser reproduzida o mais fidedignamente possível.
9.2	Parcial	O proponente apresenta um formulário de avaliação crítica do estudo preenchido, mas não faz nenhum tipo de discussão acerca do racional para chegar a determinado julgamento e nem conclui qual o risco de viés e qualidade metodológica do estudo.
10	Parcial	Não há uma sessão específica para discussão dos achados dos estudos. Nas considerações finais, o proponente apresenta apenas uma sumarização do estudo incluído na revisão sistemática, sem discutir o significado clínico dos achados e seu impacto frente ao cenário atual.
13	Não	O proponente não apresenta nenhuma discussão acerca de recomendações futuras. Apenas apresenta o resultado da revisão sistemática sem discutir sobre limitações, lacunas e possibilidades de recomendações e ações futuras.
14	Não	O proponente não apresenta discussão dos resultados no contexto da Saúde Suplementar.

**ANEXO 2.** Quadro-resumo das características dos estudos incluídos.

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População	Intervenção e comparador	Resultados dos desfechos					
			Sobrevida Global (SG)	Sobrevida Livre de Progressão (SLP)	Taxa de Resposta Objetiva (TRG)	Tempo até progressão para o SNC	Qualidade de vida	Segurança
<p><b>Estudo ALEX Peters 2017</b></p> <p>(PETERS; CAMIDGE; SHAW; GADGEEL <i>et al.</i>, 2017)</p> <p>ECR fase III - aberto</p> <p>Estados Unidos, Austrália, Bósnia e Herzegovina, Brasil, Canada, Chile, China, Costa Rica, Egito, Alemanha, Grécia, Guatemala, Hong Kong, Israel, Itália, República da Coreia, México, Nova Zelândia, Polônia, Portugal, Rússia, Sérvia, Singapura, Espanha, Suíça, Taiwan, Tailândia, Turquia, Ucrânia e Reino Unido.</p>	<p>Pacientes naive (≥18 anos), com câncer de pulmão de não pequenas células avançado, ALK positivo. (n=303)</p>	<p>Alectinibe oral (n=152) 600 mg / duas vezes ao dia (com alimentos)  vs.  Crizotinibe oral (n=151) 250 mg / duas vezes ao dia (com ou sem alimentos)</p>	<p>- Em 12 meses [% (IC 95%); Hazard Ratio (IC 95%)]</p> <p>Alectinibe: 84,3% (IC 95%: 78,4 a 90,2) Crizotinibe: 82,5% (IC 95%: 76,1 a 88,9); HR para morte: 0,76 (IC 95%: 0,48 a 1,20).</p> <p>A sobrevida global mediana não foi estimável em nenhum dos grupos (dados imaturos)</p>	<p>- Em 12 meses [% (IC 95%); Hazard Ratio (IC 95%)]</p> <p>Alectinibe: 68,4% (IC 95% 61,0 a 75,9); Crizotinibe: 48,7% (IC 95% 40,4 a 56,9); HR: 0,47 (IC 95% 0,34 a 0,65); p &lt;0,001.</p>	<p>- Em 12 meses [% (IC 95%); Hazard Ratio (IC 95%)]</p> <p>Alectinibe: 82,9% (IC 95% 76,0 a 88,5); Crizotinibe: 75,5% (IC 95% 67,8 a 82,1); p=0,09.</p>	<p>- Em 12 meses [n (%); Hazard Ratio (IC 95%)]</p> <p>Alectinibe: 18 (12%); Crizotinibe: 68 (45%); HR: 0,16 (IC 95%: 0,10 a 0,28); p&lt;0,001.</p>	<p>N/A</p>	<p>- Em 12 meses [n (%)]</p> <p>EAs que ocorreram em altas incidências com alectinibe versus crizotinibe foram anemia (20% versus 5%), mialgia (16% versus 2%), bilirrubina sérica aumentada (15% versus 1%), aumento de peso (10% versus 0%), dor musculoesquelética (7% versus 2%) e reação de fotossensibilidade (5% versus 0%).</p>

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População	Intervenção e comparador	Resultados dos desfechos					
			Sobrevida Global (SG)	Sobrevida Livre de Progressão (SLP)	Taxa de Resposta Objetiva (TRG)	Tempo até progressão para o SNC	Qualidade de vida	Segurança
<p><b>Estudo ALEX Gadgeel 2018</b></p> <p>(GADGEEL; PETERS; MOK; SHAW <i>et al.</i>, 2018)</p> <p>ECR fase III - aberto</p> <p>Multicêntrico envolvendo 31 países (idem ao Peters 2017)</p>	<p>idem ao Peters 2017, porém nesse estudo os resultados foram estratificados por subgrupos:</p> <p>- <u>Pacientes com ou sem metástase no SNC no baseline.</u></p> <p>- <u>Pacientes com ou sem radioterapia prévia no baseline.</u></p>	<p>idem ao Peters 2017</p>	<p>N/A</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Significativamente prolongada com alectinibe versus crizotinibe</li> <li>- <u>Pacientes com metástase no SNC no baseline:</u> HR 0,40 (IC 95%: 0,25 a 0,64).</li> <li>- <u>Pacientes sem metástase no SNC no baseline:</u> HR 0,51 (IC 95%: 0,33 a 0,80).</li> <li>- <u>Pacientes com radioterapia prévia no baseline:</u> HR 0,34 (IC 95%: 0,15 a 0,78)</li> <li>- <u>Pacientes sem radioterapia prévia no baseline:</u> HR 0,44 (IC 95%: 0,25 a 0,78).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Significativamente prolongada com alectinibe versus crizotinibe.</li> <li>- <u>Pacientes com metástase no SNC no baseline e radioterapia prévia:</u> 36,0% (n=9/25) com alectinibe versus 28,6% (n=6/21) com crizotinibe.</li> <li>- <u>Pacientes com metástase no SNC no baseline e sem radioterapia prévia:</u> 74,4% (n=29/39) com alectinibe versus 24,3% (n=9/37) com crizotinibe;</li> <li>- <u>Taxas de resposta completa foram maiores com alectinibe versus crizotinibe:</u> 61,5% versus 10,8% em pacientes com radioterapia prévia e 20,0% versus 4,8% em pacientes sem radioterapia prévia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Significativamente prolongada com alectinibe versus crizotinibe.</li> <li>- <u>Pacientes com metástase no SNC no baseline:</u> HR de causa específica: 0,18 (IC 95%: 0,09 a 0,36).</li> <li>- <u>Pacientes sem metástase no SNC no baseline:</u> HR de causa específica: 0,14 (IC 95%: 0,06 a 0,33).</li> <li>- <u>Pacientes com radioterapia prévia no baseline:</u> HR de causa específica: 0,11 (IC 95%: 0,03 a 0,42)</li> <li>- <u>Pacientes sem radioterapia prévia no baseline:</u> HR de causa específica: 0,22 (IC 95%: 0,10 a 0,50).</li> </ul>	<p>N/A</p>	<p>N/A</p>
<p><b>Estudo ALEX Pérol 2019</b></p>	<p>idem ao Peters 2017,</p>	<p>idem ao Peters 2017,</p>	<p>N/A</p>	<p>N/A</p>	<p>N/A</p>	<p>N/A</p>	<p>Proporção de melhora clínica na</p>	<p>N/A</p>

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População	Intervenção e comparador	Resultados dos desfechos					
			Sobrevida Global (SG)	Sobrevida Livre de Progressão (SLP)	Taxa de Resposta Objetiva (TRG)	Tempo até progressão para o SNC	Qualidade de vida	Segurança
<p>(PEROL; PAVLAKIS; LEVCHENKO; PLATANIA <i>et al.</i>, 2019)</p> <p>ECR fase III - aberto</p> <p>Multicêntrico envolvendo 31 países (idem ao Peters 2017)</p>	<p>porém nesse estudo foram incluídos apenas 197 pacientes, ou seja, todos que tinham os dados avaliados pelos pacientes (PRO)</p>	<p>porém com n diferente.</p> <p>Alectinibe n= 100, 66% vs. Crizotinibe n = 97, 64%.</p> <p>As características demográficas e clínicas basais foram geralmente equilibradas entre os braços de tratamento na população de PROevaluable e semelhantes à população ITT de ALEX.</p>					<p><b>QVRS:</b> Pacientes de ambos os grupos melhoraram mais de 10 pontos (variando de 0 a 100) até a semana 8, não houve diferença entre os grupos.</p> <p><b>Duração da melhora clínica na QVRS:</b> mais longa com alectinibe (Semana 88) versus crizotinibe (Semana 68).</p> <p><b>EORTC QLQ-C30:</b> Melhora clínica (≥10 pontos de mudança) já na semana 4, que foi mantida até a semana 84 no crizotinibe e até a semana 96 no alectinibe.</p>	
<p><b>Estudo ALEX Mok 2019</b></p> <p>(MOK; CAMIDGE; GADGEEL; ROSELL <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>idem ao Peters 2017</p>	<p>idem ao Peters 2017</p>	<p>- Em 5 anos [mediana (IC 95%); Hazard Ratio (IC 95%)]</p>	<p>- Em 5 anos [mediana (IC 95%); Hazard Ratio (IC 95%)]</p> <p>SLP estão maduros, dados finais.</p>	<p>N/A</p>	<p>N/A</p>	<p>N/A</p>	<p>- Em 5 anos [n (%)]</p> <p>EAs de grau 3-5 (52,0% alectinibe, 56,3% crizotinibe)</p>

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População	Intervenção e comparador	Resultados dos desfechos					Segurança
			Sobrevida Global (SG)	Sobrevida Livre de Progressão (SLP)	Taxa de Resposta Objetiva (TRG)	Tempo até progressão para o SNC	Qualidade de vida	
ECR fase III - aberto  Multicêntrico envolvendo 31 países (idem ao Peters 2017)			SG permanece imaturo (37% dos eventos)  A SG mediana não foi atingida com alectinibe versus 57,4 meses com crizotinibe (HR para morte 0,67; IC 95%: 0,46 a 0,98).  A taxa de SG com Alectinibe: 62,5% (IC 95%: 54,3 a 70,8) Crizotinibe: 45,5% (IC 95%: 33,6 a 57,4)	A SLP mediana prolongada com alectinibe 34,8 meses versus 10,9 meses com crizotinibe (HR para progressão da doença ou morte: 0,43; IC 95% 0,32 a 0,58).				Redução da dose (20,4% alectinibe, 19,9% crizotinibe)  Interrupção da dose (26,3% alectinibe, 26,5% crizotinibe)  Descontinuação do tratamento (14,5% alectinibe, 14,6% crizotinibe).
<b>Estudo ALESIA Zhou 2019</b>  (ZHOU C; LU Y; KIM S-W; REUNGWETWATT ANA T <i>et al.</i> , 2018)  ECR fase III - aberto	Pacientes asiáticos naive (≥18 anos), com câncer de pulmão de não pequenas células avançado, ALK positivo. (n=187)	Alectinibe oral (600 mg duas vezes ao dia, com comida) (n = 125)  vs.  Crizotinibe oral (250 mg duas vezes ao dia, com ou sem comida) (n=62).	- Em 12 meses [n% (IC 95%); Hazard Ratio (IC 95%)]  SG imaturo (16,8% dos eventos)  SG mediana não foi atingida em nenhum dos grupos	- Em 12 meses [mediana (IC 95%); Hazard Ratio (IC 95%)]  SLP mediana não foi estimável (NE) com alectinibe (IC 95% 20,3 a NE) versus 11,1 meses (IC 95% 9,1 a 13,0) com crizotinibe; HR para progressão da doença ou morte:	- Em 12 meses [n%; Hazard Ratio (IC 95%)]  Alectinibe: 114 (91%); Crizotinibe: 48 (77%); p=0,09.	- Em 12 meses [% (IC 95%); Hazard Ratio (IC 95%)]  Alectinibe: 7,3% (IC 95% 3,6 a 12,8); Crizotinibe: 35,5% (IC 95% 23,5 a 47,8); HR causa específica 0,14; IC de 95% 0,06 a 0,30.	N/A	- Em 12 meses [n (%)]  EAs de grau 3-5 (29,0% alectinibe, 48,0% crizotinibe)  Redução da dose (24% alectinibe, 23% crizotinibe) Descontinuação do tratamento (7%)

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População	Intervenção e comparador	Resultados dos desfechos					Segurança
			Sobrevida Global (SG)	Sobrevida Livre de Progressão (SLP)	Taxa de Resposta Objetiva (TRG)	Tempo até progressão para o SNC	Qualidade de vida	
Asiáticos 21 centros de investigação na China, Coreia do Sul e Tailândia			Mortes registradas (alectinibe oito [6%], crizotinibe 13 [21%]; HR 0,28, IC 95% 0,12 a 0,68).	HR 0,22; IC de 95% 0,13 a 0,38; p <0,0001.				alectinibe, 10% crizotinibe).  EAs mais comuns: aumento da alanina aminotransferase (alectinibe: 42%; crizotinibe: 57%), constipação (alectinibe: 36%; crizotinibe: 50%), aumento da creatina fosfoquinase no sangue (alectinibe 44%; crizotinibe: 29%), aumento da bilirrubina no sangue (alectinibe: 49%; crizotinibe: 3%) e diarreia (alectinibe: 13%; crizotinibe: 50%)

**Legenda:** EA, eventos adversos; ECR, ensaio clínico randomizado; HR, hazard ratio; IC 95%, intervalo de confiança 95%; NA, não avaliado; SCN, Sistema Nervoso Central.

**ANEXO 3.** Análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos (ROB 2.0).

Study ID	Experimental	Comparator	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
ALEX (Peters 2017; Gadgeel 2018; Pérol 2019; Mok 2020)	Alectinibe	Crizotinibe						
ALESIA (Zhou 2019)	Alectinibe	Crizotinibe						

Low risk  
 Some concerns  
 High risk

**ANEXO 4. Avaliação da qualidade geral da evidência, pela metodologia GRADE**

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

**Sobrevida Global (SG)**

2 estudos (3 referências)	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	<p><b>Estudo ALEX</b></p> <p>Peters 2017 - HR: 0,76 (IC 95% 0,48 a 1,20), a favor do alectinibe, porém a mediana de sobrevida global não foi estimável em nenhum dos grupos. Taxa de SG em 12 meses = 84,3% (IC 95% 78,4 a 90,2) alectinibe vs. 82,5% (IC 95% 76,2 a 88,9) crizotinibe.</p> <p>Mok 2020 - HR: 0,67 (IC 95% 0,46 a 0,98), a favor do alectinibe, porém a mediana de sobrevida global não foi estimável com alectinibe versus 57,4 meses com crizotinibe. Taxa de SG em cinco anos = 62,5% (IC 95% 54,3 a 70,8) alectinibe vs. 45,5% (IC 95% 33,6 a 57,4) crizotinibe.</p> <p><b>Estudo ALESIA</b></p> <p>Zhou 2019 - HR 0,28 (IC 95% 0,12 a 0,68), a favor do alectinibe, porém a mediana de sobrevida global não foi estimável.</p>	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
------------------------------	----------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	---	------------------	---------

**Sobrevida Livre de Progressão (SLP)**

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
2 estudos (3 referências)	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p><b>Estudo ALEX</b></p> <p>Peters 2017 – HR: 0,47 (IC 95%: 0,34 a 0,65), favorece alectinibe. A mediana da SLP com alectinibe não foi alcançada (IC 95%: 17,7 meses até não estimável) versus 11,1 meses (IC 95%: 9,1 a 13,1) com crizotinibe.</p> <p>Gadgeel 2018 – HR de pacientes com metástase no SNC no baseline: (HR: 0,40; IC 95%: 0,25 a 0,64); HR de pacientes sem metástase no SNC no baseline: (HR: 0,51; IC 95%: 0,33 a 0,80), a SLP foi prolongada com alectinibe em ambos subgrupos.</p> <p>Mok 2020 – HR: 0,43; IC 95% 0,32 a 0,58. A mediana de SLP foi superior com alectinibe de 34,8 meses versus 10,9 meses de crizotinibe.</p> <p><b>Estudo ALESIA</b></p> <p>Zhou 2019 - HR 0,22, IC de 95% 0,13 a 0,38, favorece alectinibe. A mediana de SLP com alectinibe não foi estimável (NE) (IC 95% 20,3 a NE) versus 11,1 meses (IC 95% 9,1 a 13,0) com crizotinibe.</p>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Taxa de Resposta Objetiva

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
2 estudos (3 referências)	ensaio clínico randomizado	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	nenhum	<p><b>Estudo ALEX</b></p> <p>Peters 2017 - Não houve diferença entre grupos alectinibe, 82,9% (IC 95% 76,0 a 88,5); crizotinibe 75,5% (IC 95% 67,8 a 82,1); p=0,09.</p> <p>Gadgeel 2018 – Subgrupo de pacientes com metástase no SNC, favorece alectinibe. A taxa de resposta objetiva foi de 36,0% (n=9/25) no grupo alectinibe versus 28,6% (n=6/21) no grupo crizotinibe em pacientes com radioterapia prévia, e 74,4% (n=29/39) versus 24,3% (n=9/37), em pacientes sem radioterapia prévia.</p> <p><b>Estudo ALESIA</b></p> <p>Zhou 2019 - Não houve diferença entre grupos alectinibe, 114 (91%); crizotinibe 48 (77%); p=0,095.</p>	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

**Tempo até progressão para o SNC**

2 estudos (3 referências)	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p><b>Estudo ALEX</b></p> <p>Peters 2017 - HR causa-específico: 0,16; IC 95%: 0,10 a 0,28, favorece alectinibe.</p> <p>Gadgeel 2018 – subgrupo de pacientes com metástase (HR de causa específica: 0,18; IC 95%: 0,09 a 0,36) ou sem metástase no SNC no baseline (HR de causa específica: 0,14; IC 95%: 0,06 a 0,33), ambos favorecem alectinibe.</p> <p><b>Estudo ALESIA</b></p> <p>Zhou 2019 (ALESIA) - HR causa específica 0,14; IC de 95% 0,06 a 0,30; favorece alectinibe</p>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
------------------------------	----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---	--------------	---------

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

**Qualidade de vida**

2 estudos (3 referências)	ensaio clínico randomizado	grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	<b>Estudo ALEX</b> Perol 2017 - Pacientes de ambos os grupos melhoraram mais de 10 pontos de QVRS (variando de 0 a 100) até a semana 8, não houve diferença entre os grupos.  <b>Estudo ALESIA</b> Melhora na QVRS foi mais longa com alectinibe (mediana de 88 semanas) versus crizotinibe (mediana de 68 semanas).	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
------------------------------	----------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	------------------	------------

**Segurança**

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
2 estudos (3 referências)	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p><b>Estudo ALEX</b></p> <p>Peters 2017 - EAs que ocorreram em altas incidências com alectinibe versus crizotinibe foram anemia (20% versus 5%), mialgia (16% versus 2%), bilirrubina sérica aumentada (15% versus 1%), aumento de peso (10% versus 0%), dor musculoesquelética (7% versus 2%) e reação de fotossensibilidade (5% versus 0%).</p> <p>Mok 2020 (ALEX) EAs de grau 3-5 mais comuns com alectinibe foram anemia (5,9% versus 0,7%), aumento da aspartato transaminase (5,3% versus 10,6%), aumento da alanina aminotransferase (4,6% versus 15,9) e pneumonia (4,6% versus 2,0%). EAs de grau 3-5 (52,0% alectinibe, 56,3% crizotinibe). Descontinuação do tratamento (14,5% alectinibe, 14,6% crizotinibe).</p> <p><b>Estudo ALESIA</b></p> <p>Zhou 2019 (ALESIA) EAs mais comuns em comparação de alectinibe com crizotinibe foram: aumento da alanina aminotransferase (42% versus 57%), constipação (36% versus 50%), aumento da creatina fosfoquinase no sangue (44% versus 29%), aumento da bilirrubina no sangue (49% versus 3%) e diarreia (13% versus 50%). EAs de grau 3-5 (29,0% alectinibe, 48,0% crizotinibe). Descontinuação do tratamento (7% alectinibe, 10% crizotinibe).</p>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; QVRS, Qualidade de Vida Relacionada a Saúde

## Explicações

- Os dados de Sobrevida Global ainda estão imaturos nas referências avaliadas, mesmo na referência de Mok et al, 2020 com acompanhamento de cinco anos. Há necessidade de aguardar a maturação dos resultados de Sobrevida Global.
- Houve inconsistência nos resultados a respeito da amostra completa e do subgrupo de pacientes com metástase em SNC na referência de Gadgeel et al.
- Os autores utilizaram duas escalas para avaliar qualidade de vida. Os escores finais dessas duas ferramentas não foram mostrados. O autor construiu índices compostos que foram, em sua maioria, favoráveis à intervenção. No entanto, o próprio autor cita que os valores das escalas de qualidade de vida não foram diferentes entre grupos.

**ANEXO 5.** Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

*Estudo em análise: ALECENSA® (alectinibe) para o tratamento em primeira linha do câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, ALK positivo.*

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Elementos de identificação</b>							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	x				2
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.	x				2
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.			x		9 a 11
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.			x		9
<b>Métodos analíticos</b>							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				12 e 15
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x			-

Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.			x		12
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				12 e 13
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				12
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				13
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.			x		13
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	x				15 a 19
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.	x				21 a 23
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	x				15 a 20
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				x	-

Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	x				15 a 20
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.			x		6
<b>Resultados</b>							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	x				22 a 28 e anexo 2
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.			x		26
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				28
<b>Discussão</b>							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.			x		-
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.			x		-

Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x					31 a 32
-------------	----	--	---	--	--	--	--	------------

**Fontes:**

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid. e Serv. de Saúde. 2017 out-dez; 6(4): 895-898.

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"**

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
3	Parcial	O proponente não apresenta informações sobre os objetivos do estudo em questão. O resumo apresenta resultados sobre eficácia e segurança, provenientes da revisão sistemática e somente conclui os achados da análise econômica realizada.
4	Parcial	A pergunta está bem definida, mas falta clareza quanto o contexto e a relevância para a tomada de decisão clínica no texto, contendo uma justificativa apenas no resumo.
5	Parcial	Descreve as características da população no cenário base. A análise de sensibilidade foi feita, no entanto, não oferece valores de subgrupos ou variáveis clínicas testadas.
6	Não	Não informa as particularidades do sistema de saúde suplementar do país.
7	Parcial	Apenas cita que a perspectiva é aquela da saúde suplementar, porém não há uma definição de quais aspectos são relevantes nesta perspectiva. Dados de custos também estão incompletos no texto. Portanto, as informações existentes não permitem uma análise clara da proposta.
11	Parcial	O proponente cita os desfechos de saúde considerados por meio de siglas e seu significado. No entanto, não apresenta discussão sobre a relevância destes desfechos para a tomada de decisão (apesar de ser os desfechos mais importantes em oncologia).
15	NA	Para este modelo, as fontes de custo foram as tabelas de valores nacionais. Não foram feitas comparações com outros estudos internacionais que necessitassem a conversão dos resultados para moeda nacional ou estrangeira.

17	Parcial	Apenas não avalia heterogeneidade.
19	Parcial	Não apresenta os valores de RCEI finais, nem mesmo discute sobre o limiar de disposição a pagar, uma vez que não há um consenso no Brasil.
21	Não	O proponente não apresenta uma discussão sobre os principais achados da análise econômica e a literatura. Não apresenta as limitações do modelo e transferibilidade dos achados.
22	Não	O proponente não apresenta declaração de conflitos de interesse nesta seção do texto. Não há qualquer alusão aos conflitos de interesses dos elaboradores da análise.

**ANEXO 6.** Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

*Estudo em análise: ALECENSA® (alectinibe) para o tratamento em primeira linha do câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, ALK positivo.*

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições fundamentais da análise</b>							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				11
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.			x		8
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				12
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				11
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				14
<b>Cenários a serem avaliados</b>							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.			x		12e 13

Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x					15
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x					15
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	x					16
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).					x	-
<b>População-alvo</b>								
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.				x		11 e 12
<b>Definição de subgrupos</b>								
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.					x	-
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.					x	-
<b>Custos</b>								
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.				x		14 e 15; 21 a 29
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.				x		14 e 15; 21 a 29

Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).				x	-
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	-
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).	x				13 e 14
<b>Impacto orçamentário estimado e discussão</b>							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.		x			-
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				15 e 16
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				15 e 16
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		17 e 18
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				19

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"**

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
2	Parcial	O proponente expõe a tecnologia, mas não descreve a posologia e aspectos específicos da intervenção. O alectinibe deve ser usado na posologia de 600 mg duas vezes ao dia.
6	Parcial	O autor apresenta as quotas de mercado, mas não informou a fonte em que estes dados foram obtidos.
11	Parcial	Além das referências descritas no texto, só foi apresentada uma tabela com os resultados finais da população elegível. Em algumas etapas falta clareza do que foi feito para chegar no valor correspondente. Seria interessante incluir um fluxograma com as etapas e as fontes utilizadas.
14 e 15	Parcial	Embora tenha definido os componentes e fontes de custo, o proponente não informou a data em que os custos dos medicamentos foram obtidos, o que seria importante, já que a tabela CMED sofre atualizações periódicas. O proponente relatou a posologia do alectinibe e crizotinibe que foram utilizadas para calcular os custos. Para o cálculo dos custos de eventos adversos, não fica claro como o proponente obteve a frequência a partir dos resultados do estudo apresentado.
19	Não	O proponente não apresenta definição do tipo de modelo de análise de impacto orçamentário empregado e nem apresenta uma justificativa para seu uso. A partir da análise apresentada, depreende-se que foi utilizado um modelo estático.
22	Parcial	O proponente sumariza os achados e apresenta uma discussão bastante breve das consequências da implementação do abemaciclibe. Não apresenta discussão sobre as limitações das análises apresentadas.
23	Não	O proponente não fornece, no documento da AIO, nenhuma declaração de conflito de interesse. Como anexo, foi fornecida uma declaração referente à política de transparência da SBOC, mas não há qualquer alusão aos conflitos de interesses dos elaboradores da análise.

