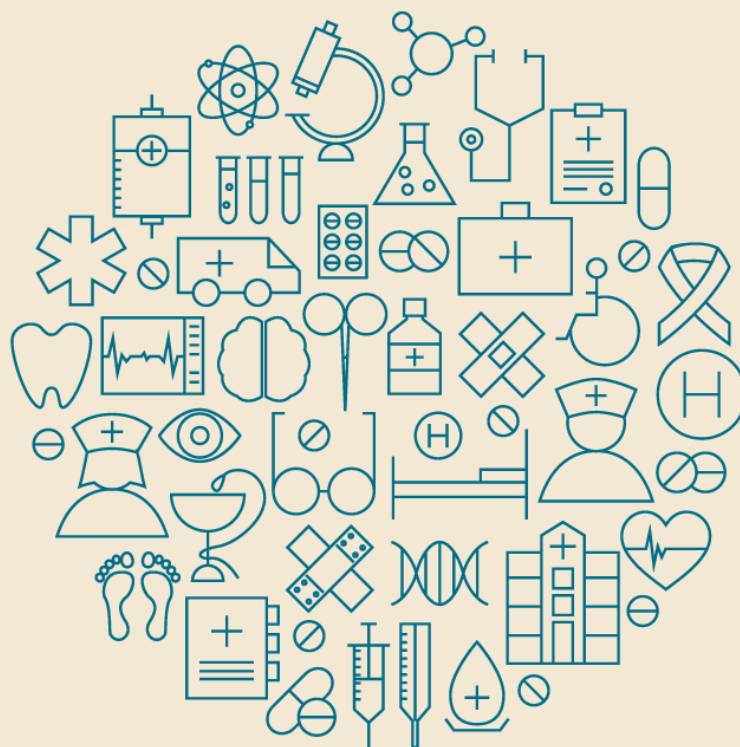


# Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

## Xalkori® (crizotinibe) para o tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células avançado e positivo para 1 c-ros oncogene (ros1)



## Ciclo de Atualização do Rol 2019-2020

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

**Xalkori® (crizotinibe) para o tratamento do câncer de  
pulmão de não pequenas células avançado e positivo para 1  
c-ros oncogene (ROS1)**

**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.....	6
LISTA DE ANEXOS.....	7
1. Apresentação.....	8
2. Resumo Executivo.....	9
3. Condição clínica .....	12
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	12
3.1.1. Epidemiologia.....	12
3.1.2. Classificação da doença e dados epidemiológicos .....	14
3.1.3. Manifestações clínicas .....	16
3.1.4. Diagnóstico .....	17
3.1.5. Estadiamento.....	19
3.1.6. Impacto do câncer de pulmão .....	21
3.2. Tratamento recomendado .....	23
4. A Tecnologia .....	26
4.1. Descrição .....	26
4.2. Ficha técnica .....	26
5. Análise da evidência.....	30
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	30

5.2. Avaliação crítica da demanda .....	32
5.3. Resultados dos estudos incluídos .....	41
5.3.1 Descrição dos estudos.....	41
5.3.2 Resultados de eficácia e segurança .....	43
5.3.3 Avaliação crítica dos estudos clínicos incluídos .....	48
5.3.4 Qualidade da evidência .....	49
5.3.5 Evidências complementares.....	50
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES) .....	58
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO) .....	63
5.6. Avaliação por outras agências de ATS .....	67
5.7. Implementação .....	68
5.8. Considerações finais.....	68
6. Referências .....	71

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estadiamento segundo o sistema TNM (MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL (MOC), 2018) .....	19
Tabela 2. Agrupamento TNM simplificado. Adaptado de MOC (MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL (MOC), 2018).....	20
Tabela 3. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.....	32
Tabela 4. Principais características dos estudos selecionados na metanálise desenvolvida por Qian e colaboradores, 2014 (QIAN; GAO; WANG; MA, 2014).....	54
Tabela 5. Preço dos medicamentos de acordo com os dados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), abril de 2019 (MINISTÉRIO DA SAÚDE; BRASIL, Novembro, 2018).....	60
Tabela 6. Resultados de custo-efetividade. ....	61
Tabela 7. Estimativa de mercado considerada para o cálculo do impacto orçamentário nos cenários base e com a adoção de crizotinibe.....	64
Tabela 8. Impacto orçamentário da inclusão de crizotinibe para o tratamento de pacientes com CPNPC avançado e metastático ROS1 positivo.....	65
Tabela 9. Custo de tratamento do CPNPC ROS1 positivo, considerando o tempo de SLP mediana de cada esquema terapêutico.....	66

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento. ..	8
Figura 2. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma* (INCA, 2019).....	13

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) .....	13
Figura 4. Expectativa de vida dos pacientes com CPNPC por locais de metástase (ROUGHLEY; DAMONTE; TAYLOR-STOKES; RIDER <i>et al.</i> , 2014). .....	16
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). .....	22
Figura 6. Primeira linha de tratamento de pacientes com CPNPC ROS1 positivo (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020). .....	24
Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos pelo proponente.....	32
Figura 8. Fluxograma da seleção das evidências.....	39
Figura 9. <i>Forest plot</i> para os dados agrupados da proporção de pacientes que necessitaram de redução da dose ou interromperam o tratamento devido à toxicidade de crizotinibe. (QIAN; GAO; WANG; MA, 2014) .....	55
Figura 10. Sobrevida livre de progressão (SLP) de pacientes com CPNPC ROS1 positivo, tratados com crizotinibe ou quimioterapia baseada em pemetrexede. Adaptado de Zhang et al., 2016 (ZHANG; JIANG; ZHAO; LI; LI; ZHAO; ET AL, 2016). .....	57
Figura 11. Representação dos estados de saúde considerados no modelo de Markov, considerando pacientes em primeira linha de tratamento.....	59
Figura 12. Representação dos estados de saúde considerados no modelo de Markov, considerando pacientes em segunda linha de tratamento.....	60

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) apresentada pelo proponente. ....	30
--	----

Quadro 2. Resultados das bases de dados. ....	35
Quadro 3. Estratégia de busca nas bases de dados apresentadas pelo proponente. ....	35
Quadro 4. Estratégia de busca nas bases de dados apresentadas pelo parecerista. ....	36
Quadro 5. Lista dos estudos excluídos das novas estratégias de busca propostas. ....	40

## 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 – Características e detalhes metodológicos do estudo clínico em andamento

ANEXO 3 – Resumo das características dos estudos incluídos

ANEXO 4 – Avaliação da qualidade metodológica ROBINS-I

ANEXO 5 – Avaliação da qualidade geral da evidência

ANEXO 6- Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO 7 – Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO 8 – 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 crizotinibe para câncer de pulmão de não-pequenas células avançado com a mutação ROS1, em primeira e segunda linhas, 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.

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.94zuAFzHbQLIM	9565077	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica- SBOC

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Xalkori® (crizotinibe)

**Indicação:** Pacientes com carcinoma de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado e com a mutação ROS1, em primeira e segunda linhas.

**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 sobrevivência 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. Um dos maiores avanços no tratamento do CPNPC foi a possibilidade de detecção de mutações em genes específicos seguida da utilização de terapias direcionadas (terapias-alvo). Recentemente, a mutação 1 c-ros oncogene (ROS1) foi descoberta e parece apresentar semelhanças ao gene ALK. ROS1 acomete aproximadamente 2% dos pacientes CPNPC, e está associado a jovens, sem o hábito de fumar. Até o presente momento não há, no Brasil, uma recomendação de tratamento direcionado, especificamente, para a população de pacientes com rearranjo ROS1. O crizotinibe é o único medicamento aprovado no Brasil que é um inibidor de ALK, HGFR e ROS1 com potencial benefícios para pacientes com rearranjo neste gene. No atual Rol de Procedimentos em Saúde da ANS, o XALKORI® (crizotinibe) está inserido para tratamento do CPNPC ALK positivo. Esta documentação tem o objetivo de solicitar a ampliação do seu uso, também, para tratamento do CPNPC ROS1 positivo.

**Pergunta:** O tratamento em primeira e segunda linhas de crizotinibe (xalkori®) para pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células avançado e com a mutação ROS1 é eficaz, seguro e custo efetivo?

**Evidências científicas:** O proponente apresentou uma revisão sistemática com o objetivo de identificar estudos que tenham comparado o crizotinibe com quimioterapia. Na revisão apresentada pelo proponente foram incluídos dois estudos clínicos de braço único, sendo um de fase I e o outro de fase

II. Em geral, a revisão apresentada pelo demandante foi bem conduzida, consideramos a seleção do demandante adequada. No entanto, foram incluídos mais dois estudos 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 nem a qualidade da evidência. O parecerista classificou os estudos com risco de viés severo ou crítico (ROBINS-I) e a qualidade de evidência foi muito baixa para todos os desfechos avaliados. Os resultados de eficácia foram promissores para crizotinibe nos desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta global e qualidade de vida, mas os estudos não apresentam grupo comparador. Os resultados de segurança também foram favoráveis e não foram relatados altos percentuais de toxicidade ou eventos adversos graves. Os eventos adversos mais comuns foram distúrbios visuais, náuseas, aumento dos níveis das transaminases, diarreia e vômitos

**Avaliação econômica:** Foi apresentado um modelo de custo-efetividade sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar. Foi considerado um horizonte temporal de 2 anos, correspondente ao tempo de segmento do estudo analisado. O modelo comparou crizotinibe ao pemetrexede + platina em primeira linha de tratamento e duas comparações em segunda linha de tratamento: crizotinibe versus pemetrexede; e crizotinibe versus docetaxel. Crizotinibe mostrou maior eficácia em todas as linhas de tratamento analisadas (medida por meio da mediana de SLP) em pacientes com CPNPC ROS1 positivo, gerando diminuição de custos relacionados à progressão da doença. O resultado dessa análise foi uma RCEI que variou entre R\$35.955,83 e R\$40.222,84 (primeira e segunda linhas, respectivamente). O modelo incorpora algumas incertezas referentes ao modo de obtenção dos parâmetros de efetividade e custos. Ademais, não foi realizada uma descrição clara do modelo utilizado. Não foram realizadas análises de sensibilidade realizadas para avaliar sua robustez. Por fim, o modelo utiliza diversos pressupostos que adicionam incertezas aos resultados.

**Avaliação de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante mostrou que, em cinco anos da introdução do crizotinibe, os custos totais incluindo todos os tratamentos disponíveis para a população seria de aproximadamente 152 milhões de reais. Este valor em um cenário em que toda a população ROS1 positivo seria tratada com Crizotinibe. Entretanto, considerando as limitações, não se pode afirmar que o cálculo do impacto orçamentário apresentado pelo demandante seja uma representação fidedigna das consequências financeiras da incorporação desta tecnologia no arsenal terapêutico da ANS.

**Experiência internacional:** De maneira geral, as agências têm algumas ressalvas para a recomendação de crizotinibe para primeira linha ou segunda linha de tratamento de pacientes com CPNPC avançado, ROS1-positivo. Até o momento, o NICE não recomenda e relata que aguarda o resultado de novos estudos. Já o Cancer Drugs Fund da Inglaterra faz a recomendação em um contexto de uso restrito, monitorado e atrelado à prática de preço adequado pelos fabricantes. O CADTH recomenda o reembolso do crizotinibe nesses pacientes, com algumas ressalvas. Por fim, o PBAC desde 2018 recomenda o crizotinibe para translocação ROS1.

### **3. CONDIÇÃO CLÍNICA**

O proponente não apresentou a caracterização da condição clínica adequadamente. Foi apresentado uma sucinta introdução fornecendo um panorama geral sobre câncer de pulmão, apenas no resumo executivo. Dados epidemiológicos importantes, assim como informações sobre critério diagnóstico, estadiamento, tratamento recomendado e o impacto do câncer de pulmão em termos de qualidade de vida, bem como seus impactos econômicos não foram apresentados. Dessa forma, o parecerista sumarizou alguns dados cruciais para apresentar nas próximas sessões deste relatório.

#### **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 para 2020 (AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS), 2020). No Brasil, são esperados, para o ano de 2020, 17.760 novos casos da doença em homens e 12.440 em mulheres, segundo a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) (**Figura 2**) (INCA, 2019). Estes valores conferem à 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).

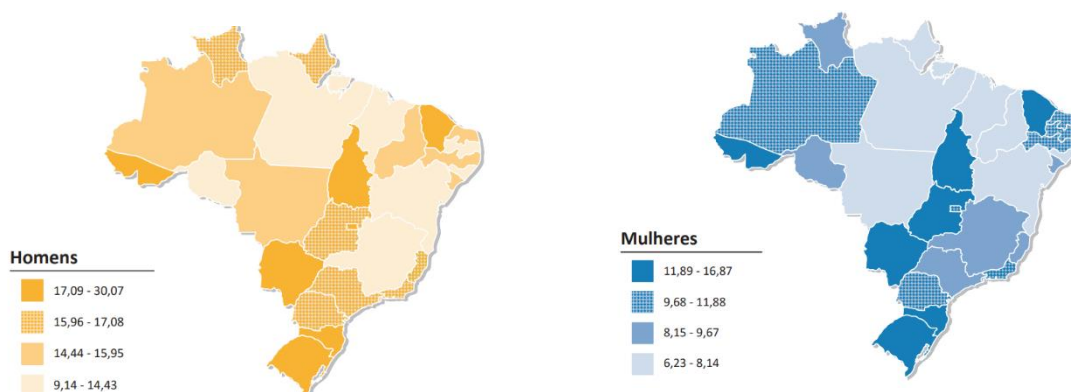
Figura 2. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma\* (INCA, 2019)

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 (ZAROGULIDIS; ZAROGULIDIS; 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, o prognóstico em cinco anos e a taxa de sobrevida são baixos, de 36% para o

estágio IIIA, 26% para o estágio IIIB e 13% para o 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 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 não escamoso, incluindo mutações ativadoras no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), quinase do linfoma anaplásico (ALK), fator de crescimento de hepatócitos, receptor do fator de transição mesenquimal-epitelial (MET), sarcoma Kirsten (KRAS), o gene do fator de crescimento epidérmico humano receptor 2 (HER-2), rearranjado durante a transfecção (RET), homólogo B1 do oncogene V-RAF do sarcoma viral (BRAF) e proto-oncogene ROS 1 (ROS1), muitos dos quais são alvos para abordagens terapêuticas (BUBENDORF; BÜTTNER; AL-DAYEL; DIETEL *et al.*, 2016; SCAGLIOTTI; STAHEL; ROSELL; THATCHER *et al.*, 2012).

O gene ROS1, localizado no braço longo do cromossomo 6 (6q22.1), codifica um receptor de tirosina quinase (RTK) contendo um grande domínio extracelular N terminal, uma região transmembrana hidrofóbica de passagem única e um domínio C-terminal intracelular de tirosina quinase (LIN; SHAW, 2017). O câncer de pulmão ROS1 positivo é um subgrupo raro de CPNPC, biologicamente distinto e oncogênico. Os rearranjos ROS1 foram relatados em entre 0,9% a 2% dos casos de CPNPC e estão associados a indivíduos com idade mais jovem e não tabagista ou tabagista leve (BERGETHON; SHAW; OU; KATAYAMA *et al.*, 2012; TSAO; HIRSCH; YATABE, 2016).

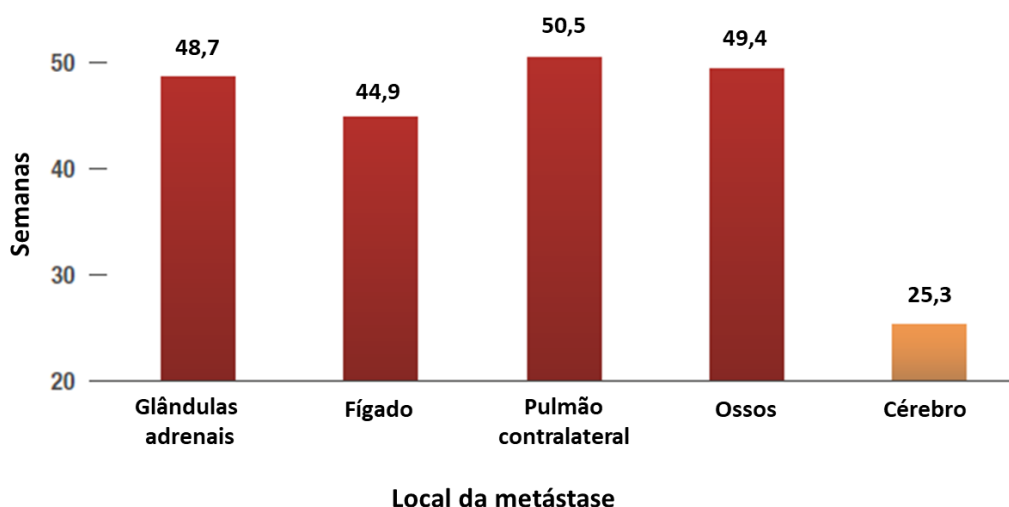
Embora o mecanismo exato de envolvimento da ROS1 em tal neoplasia ainda não tenha sido esclarecido, camundongos transgênicos que expressam ROS1 no epitélio alveolar desenvolveram múltiplos nódulos de adenocarcinoma em uma idade precoce. ROS1 é estruturalmente relacionado ao ALK e a receptores de tirosina quinase. Consequentemente, alguns inibidores da tirosina quinase ALK (TKIs) mostram atividade contra as quinases ALK e ROS1 (LIN; SHAW, 2017).

### 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). Adicionalmente, vale ressaltar que aproximadamente 10% dos pacientes com CPNPC apresentam metástases cerebrais e até 40% dos pacientes desenvolvem 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 as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão, 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 por exemplo mutações no gene do receptor do EGFR, rearranjo genômico do gene ALK ou rearranjo ROS1. 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).

Para o diagnóstico de CPNPC ROS1, pode ser feito em uma variedade de amostras, contanto que contenha um número adequado de células tumorais para ser utilizada no teste de ROS1. Blocos de

células ou outras preparações citológicas podem ser usados (LINDEMAN; CAGLE; AISNER; ARCILA *et al.*, 2018). Por causa do custo das técnicas moleculares e da raridade dos rearranjos ROS1, a imunohistoquímica (IHQ) foi sugerida como um teste de triagem para identificar tumores com níveis elevados de ROS1, nos quais o teste FISH<sup>1</sup> é mais provável de identificar um rearranjo gênico. Estudos na literatura apontam que o diagnóstico por IHQ é um método eficaz para triagem para CPNPC ROS1 positivo devido a uma sensibilidade relatada de 100% na maioria dos estudos e especificidade variando de 92-100% (BOYLE; MASAGO; ELLISON; YATABE *et al.*, 2015; MESCAM-MANCINI; LANTUÉJOUL; MORO-SIBILOT; ROUQUETTE *et al.*, 2014; SHOLL; SUN; BUTANEY; ZHANG *et al.*, 2013). No entanto, o FISH continua sendo o padrão-ouro para confirmação de rearranjos de ROS1, sugerindo que o teste deveria ser realizado idealmente em todos os casos para confirmação positiva (YOSHIDA; TSUTA; WAKAI; ARAI *et al.*, 2014). Um recente *guideline* recomenda a hibridização fluorescente in situ (FISH) ou métodos moleculares [RT-PCR ou sequenciamento de última geração (NGS)] para confirmar um rearranjo ROS1 em adenocarcinomas pulmonares positivos para ROS1 IHQ (LINDEMAN; CAGLE; AISNER; ARCILA *et al.*, 2018).

Por fim, diretrizes para testes de biomarcadores incluindo ROS1 foram desenvolvidas pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (ZAROGULIDIS; ZAROGULIDIS; DARWICHE; BOUTSIKOU *et al.*, 2013), pela *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (PLANCHARD D; POPAT S; KERR K; NOVELLO S *et al.*, 2018), pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), pelo *College of American Pathologists* (CAP), pela Associação Internacional para o Estudo do Câncer de Pulmão (IASLC) e pela Associação para Patologia Molecular (AMP) (LINDEMAN; CAGLE; AISNER; ARCILA *et al.*, 2018). Todas as diretrizes recomendam o teste ROS1 para todos os pacientes com NSCLC não escamoso avançado, independentemente das características clínicas. As diretrizes também concordam que a triagem inicial deve ser realizada usando IHQ com confirmação usando FISH ou métodos citogenéticos. As diretrizes também recomendam que o teste ROS1 deve ser conduzido antecipadamente junto com o teste EGFR e ALK.

---

1 O teste FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*) utiliza recursos moleculares para analisar os cromossomos. Nada mais é que o mapeamento de um gene por hibridização molecular de uma sequência de DNA a fim de identificar translocações gênicas.

### 3.1.5. Estadiamento

Após a confirmação da malignidade e do tipo histopatológico tumoral, é realizado o estadiamento clínico através da tomografia computadorizada (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 2**). Este foi 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>	<p>Tumor <math>\leq 3</math> cm circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar.</p> <p><b>T1mi</b>: adenocarcinoma minimamente invasivo;</p> <p><b>T1a</b>: tumor <math>\leq 2</math> cm.</p> <p><b>T1b</b>: tumor <math>&gt; 2</math> e <math>\leq 3</math> cm.</p>
<b>T2</b>	<p>Tumor <math>&gt; 3</math> e <math>\leq 5</math> 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.</p> <p><b>T2a</b>: tumor <math>&gt; 3</math> e <math>\leq 4</math> cm.</p>

<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>	TONOM0
<b>0</b>	TisNOM0
<b>IA1</b>	T1mi-T1aNOM0

<b>IA2</b>	T1bN0M0
<b>IA3</b>	T1cN0M0
<b>IB</b>	T2aN0M0
<b>IIA</b>	T2bN0M0
<b>IIB</b>	T2bN1M0 ou T3N0M0
<b>IIIA</b>	T2bN2M0, T3N1M0, T4N0-1M0
<b>IIIB</b>	T1a-T2bN3M0, T3-T4N2M0
<b>IIIC</b>	T3-T4N3M0
<b>IVA</b>	qqTqqNM1a-M1b
<b>IVB</b>	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, por exemplo a dispneia, que induz um alto grau 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 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 produtividade ( $p=0,0008$ ), na comparação com pacientes sem metástase cerebral (TAYLOR-STOKES; WOOD; LEES; CHIRITA, 2017).

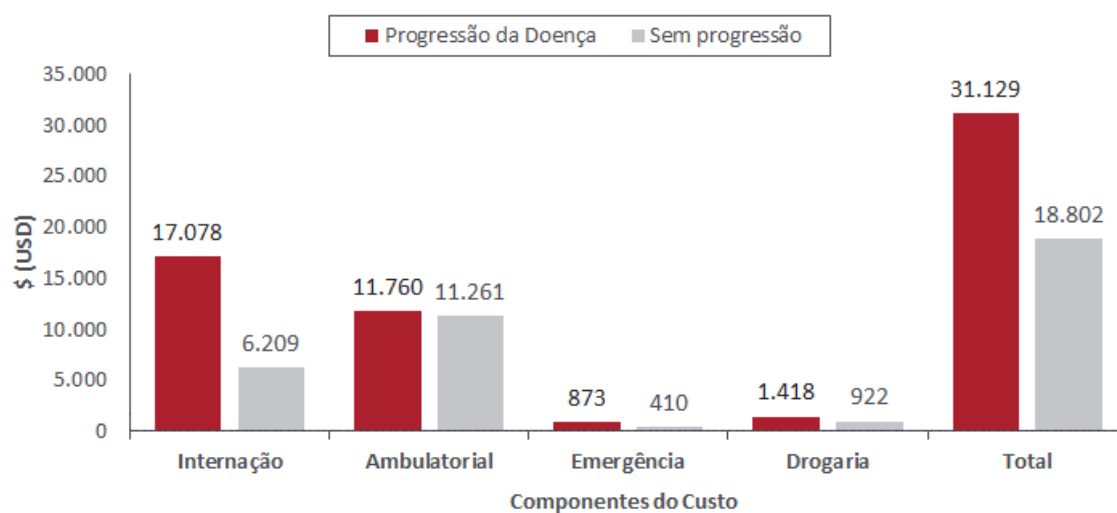
#### 3.1.6.2. Impacto econômico

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 hospitalares e ambulatoriais 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 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, a mediana do

custo 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).

### 3.2. Tratamento recomendado

Dentre as primeiras opções de tratamento em pacientes com CPNPC avançado, metastático ou recorrente, as quimioterapias com base em platina têm sido o tratamento padrão de primeira linha. A evolução na compreensão molecular do câncer de pulmão levou a terapias novas e direcionadas, com resultados significativa em subgrupos definidos de pacientes com câncer de pulmão (NIHR HSRIC, 2016).

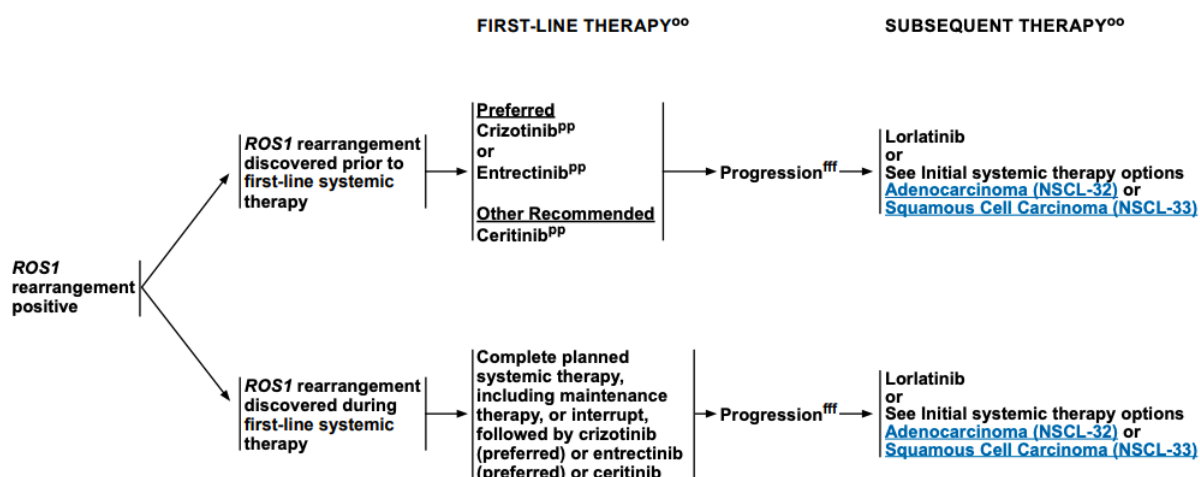
As terapias direcionadas são restritas àqueles com mutações específicas, de modo que para cada oncogene identificado, o tratamento é baseado na administração do respectivo inibidor (MOYA-HORNO ET AL., 2018; WANG ET AL., 2017). Caso o paciente apresente progressão após primeira linha à base de platina e bom *status performance*, considera-se o tratamento ativo de segunda linha. Neste caso, as opções dependem do que foi utilizado em linha anterior (GONZÁLEZ L, PICHON-RIVIERE A, AUGUSTOVSKI F, GARCÍA MARTÍ S, ALCARAZ A, BARDACH A, 2017).

Em pacientes com CPNPC não escamoso avançado, com translocação ROS1 é recomendado o tratamento com um TKI oral direcionado à ROS1. Crizotinibe foi o primeiro TKI a demonstrar atividade em pacientes com CPNPC com rearranjos na ROS1 e, recentemente, tornou-se reembolsável para essa indicação pelo *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) (AUSTRALIAN GOVERNMENT DEPARTMENT OF HEALTH, 2019). O crizotinibe demonstrou eficácia notável em CPNPC avançado com ROS1 translocado e, consequentemente, recebeu a aprovação do FDA dos EUA e da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), em 2016. Esta aprovação foi baseada nos dados de eficácia e segurança da coorte de expansão de um estudo de fase I (PROFILE 1001), que demonstrou uma taxa de resposta objetiva de 72% e uma sobrevida livre de progressão mediana de 19,2 meses em pacientes com CPNPC avançado ROS1 positivo (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE *et al.*, 2014). Outros agentes têm mostrado atividade promissora desde então, incluindo ceritinibe e, mais recentemente, entrectinibe, lorlatinibe e repotrectinibe.

Entre as diretrizes internacionais, o crizotinibe é recomendado para uso dentro do *Cancer Drugs Fund* (NICE) como uma opção para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas avançado ROS1 positivo em adultos, somente se as condições no acordo de acesso gerenciado forem seguidas

(NICE, 2018). Também há recomendação da NCCN, versão 6 de 2020 para o tratamento em primeira linha com crizotinibe, como apresentado na **figura 6**, abaixo (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

**Figura 6.** Primeira linha de tratamento de pacientes com CPNPC ROS1 positivo (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).



Até o presente momento, no Brasil, o tratamento utilizado em pacientes CPNPC com rearranjo ROS1 é a quimioterapia à base de platina. Não há uma recomendação de terapia direcionada, específica, para esta população. A SBOC mostra que as opções de tratamento em primeira linha para outros países são: Ceritinibe, Crizotinibe e Entrectinibe. Destes, o crizotinibe é o único medicamento aprovado no Brasil (ANVISA). Ele é um inibidor de ALK, HGFR – receptor de fator de crescimento de hepatócito e ROS1, com potencial benefício para pacientes com rearranjo neste gene. As indicações atuais do crizotinibe contidas em bula são (ANVISA, 2019):

- “Xalkori® (crizotinibe) é indicado para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK).
- Xalkori® (crizotinibe) é indicado para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para ROS1.”

No atual Rol de Procedimentos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS, 2018b), o Crizotinibe está inserido para tratamento do CPNPC ALK positivo. A solicitação em questão trata-se da

solicitação para ampliação do uso de crizotinibe, também, para tratamento do CPNPC ROS1 positivo.

Por esse motivo, essa será a tecnologia alvo de avaliação deste parecer.

## 4. A TECNOLOGIA

Para fins de descrição das tecnologias sob avaliação, as informações abaixo descritas foram retiradas da bula do medicamento referência (Xalkori® - crizotinibe), registrada na Agência Nacional de vigilância Sanitária – ANVISA (ANVISA, 2019).

O texto informado pelo proponente não continha nenhuma descrição da tecnologia investigada. O parecerista incluiu neste documento uma descrição detalhada da tecnologia, seu mecanismo de ação, contraindicações, eventos adversos e informações de registro no Brasil e em outros países (*Food and Drug Administration* – EUA e *European Medicines Agency* – Europa).

### 4.1. Descrição

Xalkori® (crizotinibe) é um inibidor de primeira geração, seletivo e potente dos receptores tirosina quinase ALK, RET e ROS1, sendo responsável pela indução de apoptose e morte tumoral (ANVISA, 2019).

### 4.2. Ficha técnica

**Tipo:** MEDICAMENTO

**Princípio ativo:** Crizotinibe

**Nome comercial:** Xalkori®

**Apresentação:** Capsulas duras de 200 mg ou 250 mg em embalagens contendo 60 cápsulas

**Composição:** Cada cápsula de 200 mg ou 250 mg contém, o equivalente a 200 mg ou 250 mg de crizotinibe, respectivamente

**Detentor do registro:** Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

**Fabricante:** Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH– Betriebsstätte Freiburg / Freiburg - Alemanha  
Importado por: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda

**Indicação aprovada na Anvisa:** tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado, positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK).

Também está indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão do tipo de não pequenas células avançado que seja positivo para ROS1 (ANVISA, 2019).

**Indicação proposta pelo proponente:** Tratamento de primeira ou segunda linhas de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para ROS1. *A indicação do proponente está de acordo com a indicação contida em bula (ANVISA).*

**Posologia e forma de administração:** A detecção tanto de CPNPC positivo para ALK ou positivo para ROS1 é necessária para seleção de pacientes para tratamento com Crizotinibe porque estes são os únicos pacientes para os quais os benefícios foram comprovados. A detecção das mutações ALK e ROS1 deve ser realizada por laboratórios com proficiência diagnóstica para tal finalidade. Execução inadequada do ensaio, falhas técnicas ou erros do operador durante a execução do teste podem levar a resultados inválidos.

A posologia recomendada é de 250 mg por via oral duas vezes ao dia. O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou até que ocorra toxicidade inaceitável.

É um medicamento que pode ser tomado com ou sem alimento. As cápsulas devem ser engolidas inteiras. Se uma dose for esquecida, ela deve ser tomada tão logo o paciente se lembre, a não ser que falte menos de 6 horas até a próxima dose, sendo que neste caso o paciente não deve tomar a dose esquecida. O paciente não deve tomar 2 doses (cápsulas) ao mesmo tempo para compensar uma dose esquecida.

Interrupção e/ou redução da dose pode ser necessária com base na segurança e tolerabilidade individual. Caso a redução seja necessária para pacientes tratados com dose padrão de crizotinibe, então esta deve ser reduzida conforme abaixo:

- Primeira redução de dose: 200mg por via oral duas vezes ao dia.
- Segunda redução de dose: 250 mg por via oral uma vez ao dia.
- Descontinuação permanente se não for possível tolerar a dose anterior.

**Contraindicações:** É contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao crizotinibe ou a qualquer outro componente da fórmula. Também é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave.

**Precauções:** O uso do medicamento pode ocasionar:

- **Hepatotoxicidade:** elevações na alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) acima de três vezes o limite superior normal (LSN), bem como elevações de bilirrubina maiores que duas vezes o LSN. Elevações de transaminase geralmente ocorreram dentro dos primeiros 2 meses de tratamento. As transaminases hepáticas ALT, AST e a bilirrubina total devem ser monitoradas a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses de tratamento e, a partir de então, uma vez por mês. Para elevações de Graus 2, 3 ou 4, os testes de repetição devem ser mais frequentes, conforme clinicamente indicado. Com base na gravidade da reação adversa, o medicamento deve ser suspenso e reiniciado com uma dose reduzida ou descontinuado definitivamente.
- **Doença Pulmonar Intersticial - DIP(Pneumonite):** esses casos geralmente ocorreram dentro de 3 meses após o início do tratamento. Os pacientes devem ser monitorados para sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite. O crizotinibe deve ser permanentemente descontinuado em pacientes diagnosticados com DPI/pneumonite relacionada ao tratamento.
- **Prolongamento de QT:** o crizotinibe deve ser administrado com precaução em pacientes que tenham histórico ou pré-disposição para prolongamento QT ou em pacientes que estejam tomando medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo. Ao usar o crizotinibe nestes pacientes, deve ser considerado o monitoramento periódico com eletrocardiograma e eletrólitos. Com base na gravidade da reação adversa, o medicamento deve ser suspenso e reiniciado com uma dose reduzida ou descontinuado definitivamente.
- **Bradicardia:** a frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitoradas mensalmente 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, fármacos concomitantes que reconhecidamente provocam bradicardia, bem como anti-hipertensivos, devem ser avaliados e o tratamento com crizotinibe deve ser ajustado.
- **Insuficiência renal:** o aumento da creatinina no sangue e a diminuição da sua depuração foram observados em pacientes durante a condução de estudos clínicos com crizotinibe. Recomenda-se o monitoramento da função renal na avaliação inicial dos pacientes e durante a terapia com fármaco, mantendo especial atenção àqueles que apresentam fatores de risco ou histórico prévio de insuficiência renal.

- Efeitos Visuais: distúrbio visual ocorreu em pacientes em estudos clínicos com crizotinibe. Avaliação oftalmológica (por exemplo, exames de acuidade visual, fundo de olho e lâmpada de fenda) deve ser considerada se o distúrbio visual persistir ou piorar.
- Neutropenia e Leucopenia: hemograma completo incluindo contagem diferencial de glóbulos brancos devem ser monitorados como clinicamente indicado, com repetição do teste mais frequentemente se anormalidades de Grau 3 ou 4 forem observadas, ou se ocorrer febre ou infecção.
- Perfuração Gastrointestinal: crizotinibe deve ser usado com cautela em pacientes com risco de perfuração gastrointestinal (por exemplo, histórico de diverticulite, metástases para o trato gastrointestinal). O crizotinibe deve ser descontinuado em pacientes que desenvolvam perfuração gastrointestinal. Os pacientes devem ser informados sobre os primeiros sinais de perfurações gastrointestinais e ser aconselhados a consultar um médico rapidamente em caso de ocorrência.
- Insuficiência Cardíaca: pacientes com ou sem distúrbios cardíacos preexistentes recebendo crizotinibe devem ser monitorados para os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (dispneia, edema, ganho rápido de peso decorrente de retenção de líquidos). Interrupção da dose, redução da dose ou descontinuação devem ser consideradas quando apropriadas se tais sintomas forem observados.
- Fertilidade: com base em descobertas de segurança não-clínicas, a fertilidade masculina e feminina pode ser comprometida pelo tratamento com crizotinibe.

**Eventos adversos:** As reações adversas mais graves foram hepatotoxicidade, DPI/pneumonite e prolongamento de intervalo QT. As reações adversas mais comuns ( $\geq 25\%$ ) foram: distúrbio visual, náusea, diarreia, vômito, edema, constipação, transaminases elevadas, fadiga, diminuição do apetite, tontura e neuropatia.

## 5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do crizotinibe no tratamento de CPNPC avançado, ROS1 positivo, 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 adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado e positivo para oncogene 1 c-ros (ROS1).
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Xalkori® (crizotinibe)
<b>Comparação</b>	Quimioterapia citotóxica.
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Sobrevida livre de progressão - SLP, sobrevida global – SG e qualidade de vida relacionada à saúde e segurança
<b>Tipo de estudo</b>	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados.

**Pergunta:** O uso de Crizotinibe é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado e positivo para oncogene 1 c-ros (ROS1)?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o proponente construiu as estratégias de buscas eletrônicas realizadas até março de 2019, nas seguintes bases de dados: Medline (via Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). O proponente relata que foram conduzidas buscas complementares em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas. 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 dois estudos clínicos, sendo o primeiro ECR fase 1 e o segundo ECR fase 2. A seleção foi realizada a partir da adoção de critérios de elegibilidade descritos a seguir:

#### **Critérios de inclusão dos artigos:**

- Meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos.

- Estudos envolvendo pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado e positivo para oncogene 1 c-ros (ROS1).

**Critério de exclusão de artigos:**

- Revisões narrativas, estudos de fase I, estudos de mundo real, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e relatos ou séries de casos;

**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.

**5.1.2 Avaliação crítica**

O proponente não realizou a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

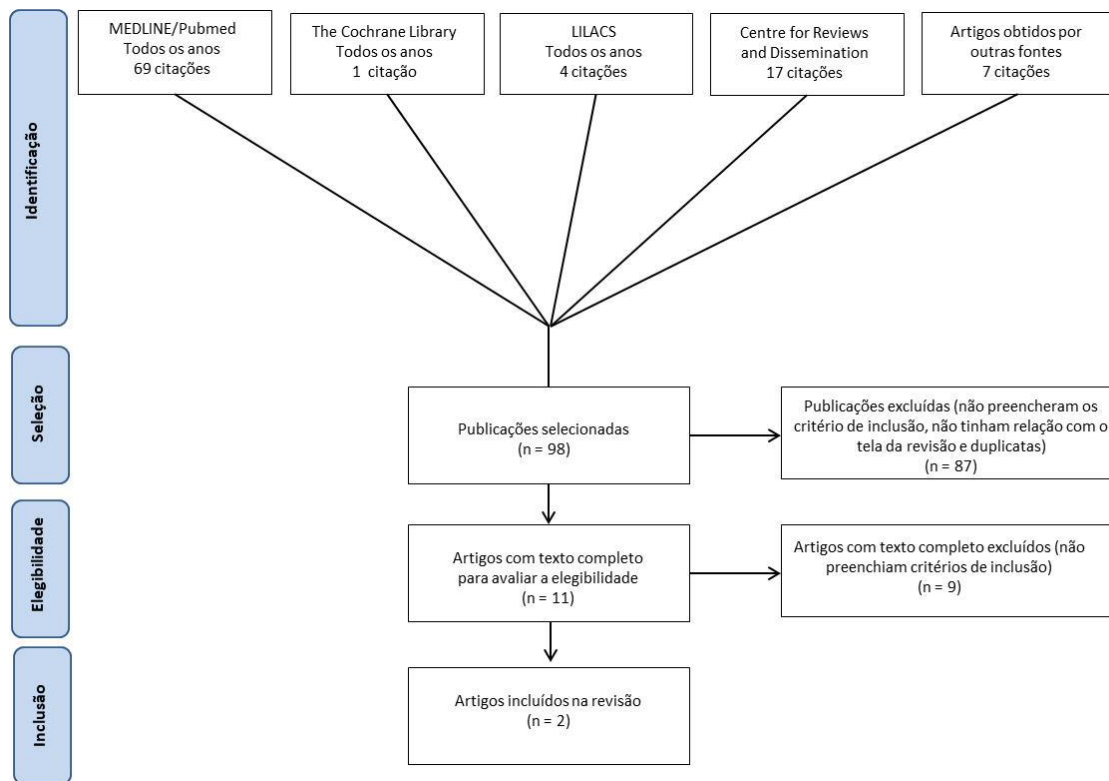
**5.1.3 Qualidade da evidência**

O proponente não realizou a avaliação da qualidade da evidência sobre o efeito da intervenção para cada desfecho.

**5.1.4 Seleção dos artigos**

Após a realização da busca nas bases de dados, 98 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados pelo proponente. Aplicados os critérios de elegibilidade, o proponente relata que dois revisores selecionaram 11 estudos para leitura na íntegra. Desses, dois estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (**Figura 7; Tabela 3**).

Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos pelo proponente.



Fonte: dossiê do proponente

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

Autores	Publicação	Ano	Referência
<b>Shaw, et al.</b>	The New England Journal of Medicine	2014	(SHAW; OU; BANG; CAMIDGE <i>et al.</i> , 2014)
<b>Wu, et al.</b>	Journal of Clinical Oncology	2018	(WU; YANG; KIM; LU <i>et al.</i> , 2018)

## 5.2. Avaliação crítica da demanda

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: Contexto, Pergunta Pico; Critérios de seleção dos estudos; Estratégia de Busca; Estudo incluído; e Avaliação do risco de viés. A seguir será discutida a análise crítica para cada item metodológico.

### **Contexto**

O proponente não apresentou uma contextualização do problema, somente apresentou um contexto sucinto no resumo executivo, porém que não tem referências e não trouxe o embasamento adequado para justificar a avaliação da tecnologia. O proponente iniciou o dossiê já descrevendo seu objetivo sobre avaliar as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do Crizotinibe no tratamento do CPNPC avançado, positivo para oncogene 1 c-ros (ROS1).

### **Pergunta PICO proposta:**

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

- 1) População: O proponente não definiu a linha de tratamento que quer investigar. Mesmo que for primeira e segunda linha no tratamento de ROS1 positivo, isto deveria estar especificado.
- 2) 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.
- 3) Comparador: O proponente definiu um comparador fixo (quimioterapia citotóxica) que não estava na pergunta formulada. Isso é interessante, uma vez que, até então, ele o único tratamento de ROS1 disponível no Rol da ANS no Brasil; porém, a pergunta de pesquisa e a PICO formulada devem equiparar-se.
- 4) 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).

Deste modo, refizemos a pergunta incluindo os *outcomes* de interesse:

*O uso de Xalkori® (crizotinibe) no tratamento em primeira linha e segunda linha de CPNPC avançado, ROS1 positivo é eficaz (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e qualidade de vida) e seguro (eventos adversos), quando comparado com quimioterapia citotóxica?*

**P:** pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado, ROS1 positivo em primeira e segunda linha de tratamento.

**I:** Crizotinibe (250 mg).

**C:** Quimioterapia citotóxica.

**O:** eficácia (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e qualidade de vida), segurança (eventos adversos, taxa de descontinuação do tratamento).

#### **Critérios de elegibilidade:**

Os critérios de inclusão e exclusão apresentados pelo proponente são superficiais, faltam informações e em alguns casos, não condiz com os estudos incluídos. Como por exemplo o proponente declara como critério de exclusão ensaios fase I e um dos estudos incluídos foi de fase I (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE *et al.*, 2014).

#### **Estratégia de busca:**

O proponente relata que realizou a busca em três bases de dados (PubMed, LILACS e CRD), estando de acordo com o recomendado pelo AMSTAR-2. No entanto, há resultado também da base de dados da Cochrane, mostrando que há disparidade entre os métodos e resultados. Adicionalmente, 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 foi fornecida a estratégia de busca do Google® e nem informações adicionais sobre as outras fontes. Deste modo, foram analisadas apenas as buscas nas bases de dados anteriormente citadas.

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 março 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 e atualizada com filtro de 04 de maio de 2019, considerando a data limite de publicação

proposta pela ANS. Também foi incluído na busca o *Clinical Trials*, com o intuito de avaliar estudos em andamento sobre a temática. A comparação entre os resultados fornecidos pelo proponente e localizados pelo parecerista pode ser vista no **Quadro 2**, a seguir:

**Quadro 2.** Resultados das bases de dados.

Base de dados	Resultados localizados	
	Proponente (Busca realizada em novembro de 2018)	Parecerista (Busca adaptada, realizada com filtro para 04 de maio de 2019)
PubMed	69	101
LILACS	04	04
Cochrane	01	02
CRD	17	17
Clinical Trials	N/A	13
<b>TOTAL</b>	<b>98</b>	<b>137</b>

N/A: não avaliou.

Como se pode observar, não houve grande diferença entre os resultados localizados nas bases de dados pelo proponente e pelo parecerista. A pequena diferença encontrada, já era esperada, visto que os termos das buscas do parecerista foram adaptados incluindo termos MeSH no PubMed e Cochrane (que o proponente não havia incluído), além da inclusão de termos DeCs na base de dados LILACS e da inclusão do *Clinical Trials*. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na nova PICO. Entretanto, as estratégias de busca contemplaram apenas os elementos P e I da pergunta PICO, assim como nas realizadas pelo proponente. Embora seja mais abrangente, esta abordagem reduz as chances de perda de estudos relevantes. Nos **Quadros 3 e 4** abaixo, encontram-se as estratégias de busca apresentadas pelo proponente e pelo parecerista, respectivamente.

**Quadro 3.** 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-	69

	Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Non-small 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 ("ROS1 protein, human" [Supplementary Concept])) AND ("Crizotinib"[Mesh] OR "PF-02341066" OR "PF-2341066" OR "PF 2341066" OR "PF2341066" OR "PF 02341066" OR "PF02341066" OR "Xalkori"))	
	Data da busca: 30/03/2019	
Cochrane Library	("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung") AND ("Crizotinib" OR "Xalkori")	1
	Data da busca: 30/03/2019	
LILACS	(tw:("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Carcinoma de Pulmón de Células no Pequenas" OR "Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas")) AND (tw:("ROS1")) AND (tw:("crizotinib" OR "xalkori"))	4
	Data da busca: 30/03/2019	
CRD	("crizotinib" OR "xalkori")	17
	Data da busca: 30/03/2019	
Total		98

**Quadro 4.** Estratégia de busca nas bases de dados apresentadas pelo parecerista.

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 "Non-small 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 (((((ROS1 protein, human [Supplementary Concept]) OR (ROS1)) OR (ROS1-positive)) OR (proto-oncogene-1)) OR (c-ROS oncogene))) AND (((("Crizotinib"[Mesh] OR "PF-02341066" OR "PF-2341066" OR "PF 2341066" OR "PF2341066" OR "PF 02341066" OR "PF02341066" OR "Xalkori"))))) AND (("2000/05/04"[Date - Publication] : "2019/05/04"[Date - Publication]))	101
	Filtro da data da busca: 04/05/2019	
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees 4264 #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 "Non-small Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR	2

	"Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" 12790 #3 #1 OR #2 12790 #4 "ROS1 protein, human" OR "ROS1" OR "ROS1-positive" OR "proto-oncogene-1" OR "c-ROS oncogene" 104 #5 MeSH descriptor: [Crizotinib] explode all trees 69 #6 "PF-02341066" OR "PF-2341066" OR "PF 2341066" OR "PF2341066" OR "PF 02341066" OR "PF02341066" OR "Xalkori" (Word variations have been searched) 25 #7 #5 OR #6 (Word variations have been searched) 82 #8 #3 AND #4 AND #7 (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date Between Jan 1960 and May 2019 (Word variations have been searched)  Filtro da data da busca: 04/05/2019	
LILACS	(tw:((tw:(Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas)) OR (tw:(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung )) OR (tw:(Carcinoma de Pulmón de Células no Pequenas)) OR (tw:(Carcinoma Pulmonar de não Pequenas Células)) OR (tw:(Carcinoma de Pulmão de Células não Pequenas)) OR (tw:(Carcinoma de Pulmão de não Pequenas Células)) OR (tw:(Câncer Pulmonar de Células não Pequenas)))) AND (tw:((tw:(ROS1)))) AND (tw:((tw:(crizotinib)) OR (tw:(crizotinibe)) OR (tw:(xalkori)) OR (tw:(PF-02341066))))  Filtro da data da busca: 04/05/2019	4
CRD	("crizotinib" OR "xalkori")  Filtro da data da busca: 04/05/2019	17
Clinical Trials	ROS1 Gene Mutation	13
Total		137

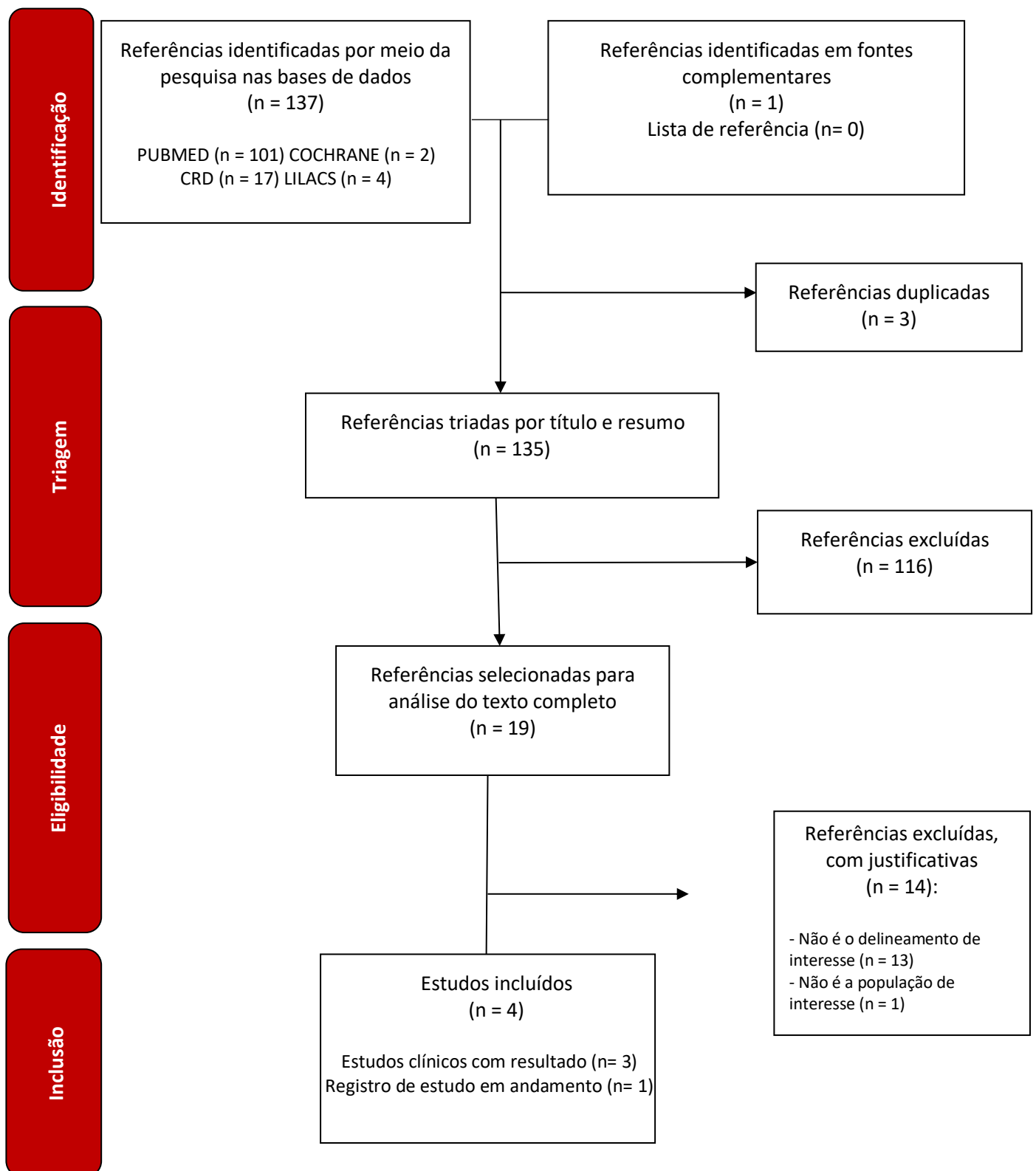
### Estudo incluído pelo proponente:

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 11 estudos para leitura do texto completo, restando apenas dois estudos para inclusão. Esses estudos são clínicos, sem grupo comparador, sendo um fase I e o segundo de fase II (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE *et al.*, 2014; WU; YANG; KIM; LU *et al.*, 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 137 referências, das quais 3 eram duplicatas. Ao todo, 135 referências foram

triadas por meio da leitura do título e do resumo e 19 pelo texto completo. Uma referência foi adicionada manualmente, apesar de ter sido publicada posterior a data proposta pela ANS, é um *update* do estudo PROFILE 1001, já incluído nesta revisão. Portanto, achamos necessária a sua inclusão (SHAW; RIELY; BANG; KIM *et al.*, 2019). Assim, com base nos mesmos critérios de inclusão adotados pelo proponente, duas referências adicionais foram incluídas neste relatório (MICHELS; MASSUTÍ; SCHILDHAUS; FRANKLIN *et al.*, 2019; SHAW; RIELY; BANG; KIM *et al.*, 2019). Também foi incluído um registro de um estudo clínico sem grupo comparador que irá avaliar crizotinibe em pacientes adultos com câncer de pulmão não escamoso de células não pequenas em estágio IV ou incurável com um rearranjo ROS1 documentado. Este estudo tem previsão de término em junho de 2025 (**Anexo 2**). O novo fluxograma de seleção dos estudos incluídos pode ser visto na **Figura 8** e a lista de estudos excluídos, com a justificativa pode ser vista em seguinte no **Quadro 5**.

**Figura 8.** Fluxograma da seleção das evidências.



**Quadro 5.** Lista dos estudos excluídos das novas estratégias de busca propostas.

<b>Autor/ Ano</b>	<b>Estudo</b>	<b>Justificativa</b>
(LIU; YU; CHANG; CHEN <i>et al.</i> , 2019)	Crizotinib in Chinese Patients with ROS1-Rearranged Advanced NonSmall-Cell Lung Cancer in Routine Clinical Practice	O delineamento não está de acordo com a PICO. Um estudo de coorte retrospectivo.
(NIHR HSRIC, 2016)	Crizotinib (Xalkori) for advanced ROS1 positive non-small cell lung cancer – first line	O delineamento não está de acordo com a PICO. Mapeamento do horizonte temporal
(BERGETHON; SHAW; OU; KATAYAMA <i>et al.</i> , 2012)	ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers	O delineamento não está de acordo com a PICO. Estudo de coorte com resultados clínicos <i>e in vitro</i> .
(KAZANDJIAN; BLUMENTHAL; LUO; HE <i>et al.</i> , 2016)	Benefit-Risk Summary of Crizotinib for the Treatment of Patients With ROS1 Alteration-Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	O delineamento não está de acordo com a PICO. Editorial do estudo Profile 1001
(JUAN; POPAT, 2017)	Crizotinib for ROS1 patients: One small step in biomarker testing, one giant leap for advanced NSCLC patients	O delineamento não está de acordo com a PICO – Editorial.
(OU; BARTLETT; MINO-KENUDSON; CUI <i>et al.</i> , 2012)	Crizotinib for the treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a success story to usher in the second decade of molecular targeted therapy in oncology	O delineamento não está de acordo com a PICO – Revisão de literatura
(ZHONG; HUANG, 2016)	Crizotinib in ROS1 rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC), from response to resistance	O delineamento não está de acordo com a PICO – Relato de caso
(LOONG; MOK; LEUNG; MOK, 2015)	Crizotinib in the management of advanced-stage non-small-cell lung cancer	O delineamento não está de acordo com a PICO – Revisão de literatura
(ZHANG; JIANG; ZHAO; LI; LI; ZHAO; LIU <i>et al.</i> , 2016)	Efficacy of crizotinib and pemetrexed-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients with ROS1 rearrangement	O delineamento não está de acordo com a PICO – Coorte retrospectivo
(LI; SHEN; DING; HUANG <i>et al.</i> , 2018)	Efficacy of Crizotinib among Different Types of ROS1 Fusion Partners in Patients with ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer	O delineamento não está de acordo com a PICO – Coorte retrospectivo
(NORONHA, V.; CHANDRAKANTH, M. V.; JOSHI, A. P.; PATIL, V. <i>et al.</i> , 2017)	ROS1 rearranged nonsmall cell lung cancer and crizotinib: An Indian experience	O delineamento não está de acordo com a PICO – Coorte retrospectivo
(KATSURADA; TACHIHARA; JIMBO; KOYAMA <i>et al.</i> , 2019)	Successful Treatment of ROS1-rearranged Lung Cancer Complicated by Hypertrophic Pulmonary Osteoarthropathy with Crizotinib Therapy	O delineamento não está de acordo com a PICO – Relato de caso

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
(SGAMBATO; CASALUCE; MAIONE; GRIDELLI, 2018)	Targeted therapies in non-small cell lung cancer: a focus on ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitors	O delineamento não está de acordo com a PICO – Revisão de literatura
(Abstracts From the 48(th) Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Dublin, Ireland October 19-22, 2016, 2016)	Abstracts From the 48(th) Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Dublin, Ireland October 19-22, 2016	A população não está de acordo com a PICO – estudo com crianças

### 5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Anexo 3** 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 utilizada; (4) Desfecho avaliado (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, tempo para progressão no SNC e segurança); (5) Resultados; e (6) qualidade metodológica (ROBINS-I).

Para responder a pergunta sobre eficácia e efetividade do crizotinibe, o parecerista incluiu três estudos (quatro referências). O primeiro é o PROFILE 1001, estudo clínico sem grupo comparador, fase I, que engloba duas referências (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE *et al.*, 2014; SHAW; RIELY; BANG; KIM *et al.*, 2019); o segundo também é um estudo clínico sem grupo comparador, porém de fase II (WU; YANG; KIM; LU *et al.*, 2018) e o terceiro é o EUCROSS, que corresponde a um ensaio clínico multicêntrico de fase II, com braço único (MICHELS; MASSUTÍ; SCHILDHAUS; FRANKLIN *et al.*, 2019).

#### 5.3.1 Descrição dos estudos

##### PROFILE 1001 (Shaw 2014; 2019)

Os estudos de Shaw e colaboradores são uma expansão de um ensaio clínico de fase I, realizado por Camidge (CAMIDGE; BANG; KWAK; IAFRATE *et al.*, 2012). O objetivo dos estudos em questão foi investigar o uso de crizotinibe como agente único no tratamento de CPNPC avançado, positivo para ROS1. Os pacientes elegíveis eram adultos que apresentavam CPNPC histologicamente confirmado, com rearranjo de ROS1. Aqueles selecionados para o estudo, receberam tratamento com crizotinibe via oral, na dose padrão de 250 mg duas vezes ao dia, com uso contínuo por 28 dias e avaliados quanto à segurança, farmacocinética e resposta à terapia. A taxa de resposta foi o desfecho primário

considerado no estudo (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE *et al.*, 2014; SHAW; RIELY; BANG; KIM *et al.*, 2019).

Entre outubro de 2010 a agosto de 2013, foram incluídos 50 pacientes com NSCLC avançado na coorte de expansão ROS1 do estudo de fase 1 do crizotinibe. A maioria dos pacientes incluídos na amostra nunca fumou e apresentava características histológicas de adenocarcinoma. Em relação a linha de tratamento, a maioria dos pacientes (86%) havia recebido pelo menos uma linha de tratamento sistêmico prévio para CPNPC avançado e 23% dos pacientes haviam recebido três ou mais tratamentos anteriores (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE *et al.*, 2014; SHAW; RIELY; BANG; KIM *et al.*, 2019).

#### Wu e colaboradores

O estudo conduzido por Wu e colaboradores consistiu em um ensaio clínico aberto, de braço único e de fase II, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança de crizotinibe em uma coorte de pacientes da Ásia Oriental, com CPNPC ROS1-positivo. Os principais critérios de elegibilidade incluíram idade  $\geq 18$  anos, CPNPC localmente avançado ou metastático, confirmado cito ou histologicamente, ALK-negativo e positivo para os rearranjos no gene ROS1. Além disso, o estudo considerou elegíveis pacientes que receberam até três linhas de tratamento prévio com terapia sistêmica para a doença em estágio avançado, uma ou mais lesões tumorais mensuráveis que não foram irradiadas e status performance 0 ou 1. Os pacientes selecionados para o estudo receberam crizotinibe 250mg, via oral, administrado duas vezes ao dia continuamente, por ciclo de 28 dias (WU; YANG; KIM; LU *et al.*, 2018).

O desfecho primário do estudo foi a taxa de resposta objetiva (TRO) e os desfechos secundários incluíram duração da resposta, tempo para a primeira resposta do tumor, taxa de controle da doença, SLP, SG e segurança. A qualidade de vida e os desfechos reportados pelos pacientes também foram avaliados por meio da aplicação dos questionários *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30) e o seu módulo correspondente para CP (QLQ-LC13). Para esse estudo, considerou-se que uma variação nos escores EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC13  $\geq 10$  pontos, em relação ao *baseline*, seria clinicamente significativa (WU; YANG; KIM; LU *et al.*, 2018).

Entre setembro de 2013 e janeiro de 2015, 127 pacientes com CPNPC ROS1 positivo foram incluídos no estudo. Todos os pacientes eram asiáticos e a maioria da China (58,3%) e Japão (20,5%). Um total de 57,5% era do sexo feminino e a maioria dos pacientes tinha idade inferior a 65 anos (83,5%) e não relataram histórico de tabagismo (71,7%). A classificação histológica predominante foi a de adenocarcinoma (97,6%) e a maioria dos pacientes apresentava doença metastática (95,3%) na avaliação inicial (WU; YANG; KIM; LU *et al.*, 2018).

### Michels e colaboradores

O estudo EUCROSS conduzido por Wu e colaboradores consistiu em um ensaio clínico multicêntrico de fase II, braço único e aberto, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança de crizotinibe em pacientes europeus CPNPC ROS1-positivos. Os principais critérios de elegibilidade foram pacientes adultos (>18 anos), com câncer de pulmão avançado/metastático e rearranjado com ROS1 confirmado centralmente (hibridização fluorescente in situ). Só foram incluídos pacientes que não haviam realizado nenhum tratamento prévio com inibidor de tirosina quinase ALK/ROS1 e com funções adequadas de órgãos hematológicos. Pacientes com metástases cerebrais no *baseline* foram excluídos, se doses sintomáticas e/ou crescentes de esteroides fossem aplicadas (MICHELS; MASSUTÍ; SCHILDHAUS; FRANKLIN *et al.*, 2019).

Os pacientes selecionados para o estudo receberam 250 mg de crizotinibe duas vezes ao dia, dentro de ciclos de 28 dias até a progressão da doença, morte, retirada do consentimento informado ou toxicidade inaceitável. O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva avaliada pelo investigador (TRO). Os desfechos clínicos secundários que foram avaliados incluíram: sobrevida livre de progressão, sobrevida global, qualidade de vida e segurança (MICHELS; MASSUTÍ; SCHILDHAUS; FRANKLIN *et al.*, 2019).

Entre junho de 2014 e dezembro de 2015, 35 pacientes com NSCLC com rearranjo ROS1 confirmado localmente foram selecionados para participação no estudo. Um percentual de 56% eram mulheres, nunca fumantes (68%) e 79% já haviam realizado um ou mais regimes antineoplásicos sistêmicos como tratamento (MICHELS; MASSUTÍ; SCHILDHAUS; FRANKLIN *et al.*, 2019).

#### *5.3.2 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, qualidade de vida e segurança:

**Sobrevida global:** definido como o tempo entre a administração da primeira dose de crizotinibe e a morte por qualquer causa. Foi avaliada por três estudos (quatro referências).

### PROFILE 1001

- Shaw e colaboradores, 2014 – A SG mediana não foi estimável neste estudo, devido os dados estarem imaturos. Porém, o acompanhamento mediano de SG foi de 16,4 meses (IC 95%: 13,8 a 19,8). Em 12 meses, a taxa de sobrevida global era de 85% (IC 95%: 72% a 93%), sendo que nove

dos 50 pacientes (18%) morreram durante o acompanhamento do estudo (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE *et al.*, 2014).

- Shaw e colaboradores, 2019 – A SG mediana foi de 51,4 meses (IC de 95%, 29,3 a não alcançado) e as probabilidades de sobrevivência em 6, 12, 24, 36 e 48 meses foram 91%, 79%, 67%, 53% e 51%, respectivamente. Ocorreram 26 (49%) óbitos (período de acompanhamento médio de 62,6 meses); dos 27 (51%) pacientes restantes, 14 (26%) permaneceram em acompanhamento no corte de dados (SHAW; RIELY; BANG; KIM *et al.*, 2019).

Wu e colaboradores – A SG mediana foi de 32,5 meses (IC 95%, 32,5 meses para NE); no entanto, 59,8% dos pacientes ainda estavam em acompanhamento no corte de dados, então os dados de SG são considerados imaturos. As probabilidades de sobrevida foram de 92,0% (IC 95%, 85,7% a 95,6%) e 83,1% (IC 95%, 75,2% a 88,6%) em 6 e 12 meses, respectivamente (WU; YANG; KIM; LU *et al.*, 2018)

Michels e colaboradores – A SG mediana não foi estimável neste estudo (IC de 95%: 17,1 – NA), devido os dados estarem imaturos. As taxas de sobrevida em 12 e 24 meses foram de 83% (IC de 95%: 69% – 97%) e 63% (IC de 95%: 42 – 84), respectivamente (MICHELS; MASSUTÍ; SCHILDHAUS; FRANKLIN *et al.*, 2019).

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

#### PROFILE 1001

- Shaw e colaboradores, 2014 – A SLP mediana foi de 19,2 meses (IC 95%: 14,4 a não alcançado) (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE *et al.*, 2014).
- Shaw e colaboradores, 2019 – A SLP mediana foi de 19,3 meses (IC 95%: 15,2 a 39,1). No momento do corte de dados, 36 de 53 pacientes (68%) haviam experimentado progressão da doença ou morrido (SHAW; RIELY; BANG; KIM *et al.*, 2019).

Wu e colaboradores – A SLP mediana foi de 15,9 meses (IC 95%: 12,9 a 24,0). No momento do corte de dados, 36 de 53 pacientes (68%) haviam experimentado progressão da doença ou morrido. Um total de 45 (35,4%) de 127 pacientes ainda estavam em acompanhamento para SLP no corte de dados. Em pacientes com (n = 23) e sem (n = 104) metástases cerebrais basais, a mediana de SLP foi de 10,2 meses

(IC de 95%, 5,6 a 13,1 meses) e 18,8 meses (IC de 95%, 13,1 meses para NR), respectivamente. No entanto, esse achado deve ser interpretado com cautela devido ao pequeno tamanho da amostra de pacientes com metástases cerebrais basais. (WU; YANG; KIM; LU *et al.*, 2018)

Michels e colaboradores - A SLP mediana foi de 20,0 meses (IC 95%: 10,19 a NA). A taxa de progressão da doença ou morte em dois anos foi de 45,6% (IC 95%: 25,6% a 65,6%). A SLP mediana de pacientes sem metástases cerebrais foi de 9,4 meses (IC 95%: 1,7 – NA) versus com metástase cerebral 20,0 meses (IC 95%: 10,1 – NR) (RR: 1,53; IC de 95%, 0,488 a 4,77; p = 0,464) (MICHELS; MASSUTÍ; SCHILDHAUS; FRANKLIN *et al.*, 2019)

**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. Esse foi o desfecho primário avaliado por três estudos (quatro referências).

#### PROFILE 1001

- Shaw e colaboradores, 2014 – Dentre os 50 pacientes, 6% tiveram uma resposta completa, 66% resposta parcial e 18% apresentaram doença estável como sua melhor resposta. A taxa de resposta objetiva foi de 72% (IC 95%: 58% a 84%) e mediana do tempo para a primeira resposta foi de 7,9 semanas (variação de 4,3 a 32,0). (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE *et al.*, 2014)
- Shaw e colaboradores, 2019 – A taxa de resposta objetiva foi de 72% (95% CI, 58% a 83%), sendo que a resposta completa ocorreu em 11% dos pacientes e a resposta parcial em 60% dos pacientes. As respostas foram rápidas apresentando um tempo médio para a primeira resposta do tumor de 7,9 semanas. As respostas também foram duráveis com mediana de resposta objetiva de 24,7 meses; IC de 95%, 15,2 a 45,3 (SHAW; RIELY; BANG; KIM *et al.*, 2019).

Wu e colaboradores – A resposta objetiva foi de 71,7% (IC 95%: 63,0% a 79,3%), sendo que 13,4% dos pacientes alcançaram resposta completa e 58,3%, resposta parcial. As respostas objetivas tiveram início rápido, com uma mediana de 1,9 mês (IC 95%: 1,6 a 15,8 meses). A mediana da duração de resposta foi de 19,7 meses (IC 95%, 14,1 meses a não alcançado) (WU; YANG; KIM; LU *et al.*, 2018).

Michels e colaboradores - A resposta objetiva foi de 70% (IC 95%: 50,6% - 85,3%), sendo que nenhum paciente atingiu resposta completa. A taxa de controle da doença foi de 90% (IC de 95%: 74% -98%), de acordo com a avaliação local (MICHELS; MASSUTÍ; SCHILDHAUS; FRANKLIN *et al.*, 2019).

**Qualidade de vida:** Qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) e funcionalidade foram avaliadas utilizando resultados relatados pelo paciente (PROs). Os dados foram coletados usando os questionários EORTC QLQ-LC13 / QLQ-C30. QVRS foi avaliada por dois estudos.

Wu e colaboradores - Na população avaliável por PRO (n = 123), melhorias estatisticamente significativas na QVRS global foram observadas nos ciclos 3 a 5, 7 e 10. Dos ciclos 2 a 20, a maioria dos pacientes melhorou a QVRS global durante a terapia ( $\geq 10$  pontos de melhora da linha de base; variando entre 30,4% a 37,0%); ou permaneceram estáveis ( $<10$  pontos de mudança da linha de base; variando entre 38,4% a 46,8%). Uma melhora similar foi observada nos escores EORTC QLQ-LC13 para os sintomas de tosse e de dor no peito. Uma melhora estatisticamente significativa também foi observada para outros sintomas, como fadiga, dor e perda de apetite. Já para os sintomas de constipação e diarreia, foi observada, em alguns ciclos, uma deterioração estatística e clinicamente significativas em relação ao *baseline* (WU; YANG; KIM; LU *et al.*, 2018).

Michels e colaboradores - O estado de saúde global mostrou valores médios crescentes desde a linha de base ao longo do tratamento. Da mesma forma, os valores médios de todos os outros escores dos componentes do QLQ-C30, com exceção do funcionamento cognitivo, aumentaram continuamente ao longo do tempo. No entanto, em análises de imputação múltipla, as tendências de tempo não foram estatisticamente significativas. Em relação aos escores de sintomas do QLQ-LC13, apenas tosse, dispneia e dor torácica apresentaram tendência de redução dos escores médios ao longo do tempo. No entanto, apenas no caso de tosse essa tendência foi significativa na análise de imputação múltipla (  $p = 0,0027$  a  $0,042$  ) (MICHELS; MASSUTÍ; SCHILDHAUS; FRANKLIN *et al.*, 2019).

**Segurança:** Eventos adversos (EA) avaliados em termos de tipo, frequência e gravidade. Os EA 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 estudos (quatro referências).

## PROFILE 1001

- Shaw e colaboradores, 2014 – Em relação à segurança, os EA relacionados ao tratamento, conforme determinado pelos investigadores do estudo, foram observados em, pelo menos, 10% dos pacientes. Dos 388 EA relacionados ao tratamento, 365 (94%) foram de graus 1 e 2. De modo geral, os EA mais comuns foram distúrbios visuais (82%), náusea (40%), diarreia (44%), vômito (34%), constipação (34%), edema periférico (40%), aumento dos níveis de aspartato aminotransferase (AST) (22%), fadiga (20%), disgeusia (18%) e tontura (16%). Não houve EA graus 4 e 5 relacionados ao tratamento. Ocorreram cinco óbitos devido à progressão da doença e não foram relacionadas ao tratamento (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE *et al.*, 2014).
- Shaw e colaboradores, 2019 – No momento do corte de dados, 12 (23%) pacientes permaneciam em tratamento e 41 (77%) pacientes haviam descontinuado definitivamente. As razões para a descontinuação permanente do tratamento incluíram doença progressiva (45%), retirada do consentimento (11%), progressão clínica (15%) e morte (2%). Todos os 53 pacientes apresentaram pelo menos um EA relacionado ao tratamento (EART). A maioria dos EART foram de grau 1 ou 2 em gravidade, e os mais comuns ( $\geq 30\%$ ) foram distúrbios de visão (87%), náuseas (51%), edema (47%), diarreia (45%), vômitos (38%), transaminases elevadas (36%) e constipação (34%). Os EART de grau 3 mais comuns ( $\geq 3\%$ ) foram hipofosfatemia (15%), neutropenia (9%), transaminases elevadas (4%) e vômitos (4%). Não houve EART de grau 4 ou 5. Nenhum EART foi associado à descontinuação permanente do tratamento (SHAW; RIELY; BANG; KIM *et al.*, 2019).

Wu e colaboradores - A maioria dos EA relacionados ao tratamento foi de graus 1 ou 2 e ocorreram em 96,1% dos pacientes. Os EA (qualquer grau) relacionados ao tratamento, mais frequentemente reportados, foram aumento dos níveis das transaminases (55,1%), distúrbios visuais (48%), náuseas (40,9%), diarreia (38,6%) e vômitos (32,3%). No total, eventos de graus 3 ou 4 relacionados ao crizotinibe foram observados em 32 pacientes (25,2%), sendo os mais comuns: neutropenia (10,2%) e elevação das transaminases (5,5%). Um paciente (0,8%) descontinuou permanentemente o tratamento com crizotinibe devido a um EA de grau 1 relacionado ao tratamento (diarreia). Reduções de dose e interrupções associadas a EA relacionados ao tratamento foram reportados por 15,7% e 22,8% dos pacientes, respectivamente. Até o momento da data de corte, 39 pacientes (30,7%) foram a óbito e a causa mais comum foi progressão da doença (27,6%). Ao todo, 10 pacientes (7,9%) apresentaram EA de grau 5 (progressão da doença [n=6], insuficiência respiratória [n=2] e pneumonia [n=2]) e nenhum deles foi relacionado ao crizotinibe (WU; YANG; KIM; LU *et al.*, 2018).

Michels e colaboradores - EA foram registrados em todos, exceto um paciente (33 de 34 pacientes [97%]). Eventos de grau 3 foram registrados em oito (24%) pacientes. Um dos EA relacionados ao tratamento mais frequentes foi a bradicardia sinusal (47%; n = 16). A frequência cardíaca média registrada diminuiu em 19 batimentos/min (84,5 batimentos/min para 65,5 batimentos/min) durante o tratamento e se recuperou após o término do tratamento (82,8 batimentos/min). Outros EA comuns foram diarreia que ocorreu em 56%; edema em 50%; náusea (41%); e o aumento de ALT (35%) (MICHELS; MASSUTÍ; SCHILDHAUS; FRANKLIN *et al.*, 2019).

### 5.3.3 *Avaliação crítica dos estudos clínicos incluídos*

O proponente havia incluído apenas dois estudos na revisão (WU; YANG; KIM; LU *et al.*, 2018) (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE *et al.*, 2014). No entanto, a avaliação crítica não foi realizada para nenhum desses estudos. O proponente nem mencionou no documento os potenciais fatores de viés dos estudos. Assim como, não foi apresentada nenhuma avaliação da qualidade da evidência para graduação da certeza da evidência em cada desfecho.

O parecerista avaliou a qualidade metodológica dos estudos incluídos utilizando a ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) (STERNE JAC; SAVOVIĆ J; PAGE MJ; ELBERS RG *et al.*, 2016). A qualidade metodológica foi avaliada com risco de viés sério a crítico nos estudos incluídos. A qualidade metodológica foi avaliada por estudo e não por referência, uma vez que, os dois estudos PROFILE 1001 pertencem a mesma coleta de dados e mesma metodologia.

- Estudo PROFILE (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE *et al.*, 2014; SHAW; RIELY; BANG; KIM *et al.*, 2019).

Estudo de braço único, não controla nenhum dos potenciais fatores confundidores, como por exemplo, regressão pra média, o prognóstico, o efeito placebo, entre outros. Os pacientes são selecionados como uma extensão de um ensaio clínico fase I, portanto, o estudo em questão não foi delineado para responder perguntas clínicas, como desfecho primário. A amostra também pode ter confundidores devido as co-intervenções não terem sido controladas, além da maioria dos pacientes ter realizado pelo menos uma terapia sistêmica prévia. Se trata de um estudo aberto, portanto, não houve cegamento de participantes, clínicos ou avaliadores. O desfecho primário considerado foi a taxa de resposta objetiva, e este pode ser considerado um *surrogate outcome* para CPNPC; visto que os principais desfechos são SLP e SG e provavelmente, esse estudo não tem poder estatístico para responder esses desfechos, uma vez que, o cálculo amostral não foi realizado (ANEXO 4).

- Estudo Wu e colaboradores (WU; YANG; KIM; LU *et al.*, 2018)

Estudo de braço único, não controla nenhum dos potenciais fatores confundidores. É um ensaio clínico fase II e, portanto, mesmo apresentando uma amostra mais robusta ainda há incerteza sobre a precisão desses dados preliminares. Se trata de um estudo aberto, assim, não houve cegamento de participantes ou clínicos, porém é relatado que o avaliador do desfecho primário estava cego para avaliar progressão da doença. Os resultados podem estar superestimados, uma vez que há confundidores devido as co-intervenções não terem sido controladas, além da maioria dos pacientes ter realizado pelo menos uma terapia sistêmica prévia. Adicionalmente, o desfecho primário é taxa de resposta objetiva e este pode ser considerado um *surrogate outcome* para CPNPC, visto que os principais desfechos para estes pacientes são SLP e SG. Este estudo, provavelmente, não tem poder estatístico para responder esses desfechos uma vez que o cálculo amostral não foi realizado para eles (**ANEXO 4**).

- Estudo Michels e colaboradores (MICHELS; MASSUTÍ; SCHILDHAUS; FRANKLIN *et al.*, 2019).

Estudo de braço único e amostra pequena, não controla nenhum dos potenciais fatores confundidores porque não tem um grupo comparador e não tem poder estatístico para responder os principais desfechos em câncer (SG e SLP). Houve viés de seleção dos participantes, uma vez que 35 pacientes foram incluídos no estudo, mas 5 deles eram critérios de exclusão. Se trata de um estudo aberto, portanto, não houve cegamento de participantes, clínicos ou avaliadores. Houve perda de 14,4% dos dados de eficácia devido a seleção errônea dos pacientes para inclusão no estudo (**ANEXO 4**).

#### 5.3.4 Qualidade da evidência

Em relação à avaliação global da evidência por desfecho segundo o GRADE, a qualidade da evidência foi muito baixa para os desfechos avaliados - sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, qualidade de vida; eventos adversos. No **ANEXO 5**, 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 os estudos avaliados.

### 5.3.5 Evidências complementares

O proponente apresenta uma sessão incluindo evidências complementares, visto que há poucos estudos clínicos identificados na literatura que avalia eficácia e segurança do crizotinibe em pacientes CPNPC. Nesta seção, o proponente incluiu cinco estudos que não estavam de acordo com os critérios da pergunta PICO definida previamente. Esses estudos incluíram pacientes positivos para a mutação ALK. No entanto, o proponente justifica que os estudos foram considerados relevantes para corroborar os dados de segurança do crizotinibe. Além disso, foi adicionado um *abstract* que apresenta resultados atualizados de eficácia e segurança e mais dois estudos de mundo real, também com o objetivo de apresentar informações sobre a segurança do medicamento.

A crítica do parecerista sobre essas evidências complementares é que “evidências indiretas” não devem ser relevantes para a tomada de decisão de incorporação ou não da tecnologia no rol da ANS. No entanto, resolvemos reproduzir parcial ou integralmente a sumarização de dados indiretos realizado pelo proponente; isso porque, embora clinicamente os rearranjos de ALK e ROS1 definam diferentes subgrupos de CPNPC, existem várias semelhanças importantes entre os dois subtipos de doença. Pacientes com CPNPC rearranjado por ALK e aqueles com CPNPC rearranjado por ROS1 têm características clínico-patológicas semelhantes. Além disso, os subtipos de doença com rearranjo ALK e ROS1- rearranjado são responsivos ao crizotinibe, com tempos semelhantes para a primeira resposta (mediana, 7,9 semanas para ambos) e taxas de resposta semelhantes (61% e 72%, respectivamente) (CAMIDGE; BANG; KWAK; IAFRATE *et al.*, 2012). No entanto ressaltamos que estas estimativas são preliminares e há necessidade de cautela na interpretação dos resultados.

#### **Kim et al., 2012 – PROFILE 1005 (KIM; AHN; SHI; PAS et al., 2012)**

No ensaio clínico de fase II em andamento, multicêntrico, aberto, braço único (PROFILE 1005) (KIM; AHN; SHI; PAS et al., 2012) foi avaliada a eficácia e segurança do crizotinibe (250 mg duas vezes ao dia), em ciclos de 3 semanas, em pacientes com CPNPC ALK positivo que progrediram após  $\geq 1$  (um) quimioterapia para doença metastática/avançada/recorrente. Até junho de 2011, foram analisados 439 pacientes para segurança e 255 para resposta tumoral. Especificamente para este PTC, foram incluídos apenas os resultados de segurança do crizotinibe. A duração mediana do tratamento foi de 25 semanas (77% dos pacientes continuaram no tratamento).

Em relação à segurança, os EA mais frequentes relacionados ao tratamento foram distúrbios visuais (50%), náuseas (46%), vômitos (39%) e diarreia (35%), onde a maioria foi de grau 1 (um) ou 2 (dois).

EA graves relacionados ao tratamento foram relatados em 29 pacientes (6,6%), incluindo dispneia e pneumonite (4 pacientes cada; 0,9%), além de neutropenia febril e cisto renal (2 pacientes cada; 0,5%).

Os autores concluíram que crizotinibe apresenta um perfil de segurança tolerável.

**Shaw et al., 2013** – PROFILE 1007 (SHAW, A. T.; KIM, D.-W.; NAKAGAWA, K.; SETO, T. *et al.*, 2013)

Shaw e colaboradores, 2013, (SHAW, A. T.; KIM, D.-W.; NAKAGAWA, K.; SETO, T. *et al.*, 2013) publicaram o ensaio clínico randomizado, controlado, aberto, fase III (PROFILE 1007), comparando crizotinibe com quimioterapia em 347 pacientes com CPNPC ALK positivo, que tinham recebido um tratamento prévio à base de platina. Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber crizotinibe (250 mg duas vezes ao dia), em ciclos de 3 semanas, ou quimioterapia intravenosa com pemetrexede (500 mg por m<sup>2</sup> de superfície corporal) ou docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) a cada 3 semanas. Os pacientes na coorte de quimioterapia receberam docetaxel quando sua terapia prévia continha pemetrexede ou se a histologia do tumor fosse predominantemente de característica escamosa. Caso esses pacientes apresentassem progressão da doença (PD) poderiam migrar para o grupo de crizotinibe como parte de um estudo separado. O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão e os secundários foram SG, taxa de resposta (parcial – TRP ou completa – TRC), segurança e DRP. Especificamente para este documento, foram incluídos apenas os resultados de segurança.

Um total de 343 pacientes foi incluído na análise de segurança. No tratamento com crizotinibe, os eventos adversos mais comuns (ao menos 5% maior que o observado com quimioterapia), foram distúrbios visuais (mais frequentemente borramento visual, fotopsia ou visão turva), diarreia, náusea, vômitos, constipação, elevação de aminotransferase, edema, infecção do trato respiratório superior, disgeusia e tontura, sendo a maioria dos eventos adversos classificados como grau 1 ou 2, com exceção da elevação dos níveis de aminotransferase, classificado como grau 3 ou 4 em 27 pacientes (16%).

Os EA mais comuns na quimioterapia (ao menos 5% maior que o observado com crizotinibe) foram fadiga, alopecia, dispneia e *rash*. A incidência de EA relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 foi similar nos dois grupos (33% com crizotinibe e 32% com quimioterapia), assim como a incidência de EA graves foi inferior para o tratamento com o crizotinibe em comparação com quimioterapia (12% e 14% nos dois grupos, respectivamente).

Até a data de corte, 25 pacientes (15%) na coorte de crizotinibe e sete (4%) no grupo de quimioterapia foram a óbito por qualquer causa durante o curso do estudo. Ocorreram três óbitos relacionados ao tratamento no grupo de crizotinibe e um óbito no de quimioterapia. Além disso, no grupo de

crizotinibe, disfunção hepática que preencheu os critérios para a lei de Hy (nível sérico de bilirrubina  $\geq$  3 vezes o limite superior de normalidade na ausência de obstrução biliar ou síndrome de Gilbert), ocorreu em um paciente, que posteriormente evoluiu a óbito devido à falência hepática após a data de corte.

Os autores concluíram que crizotinibe apresenta um perfil de segurança manejável.

**Solomon et al., 2014 – PROFILE 1014 (SOLOMON, B. J.; MOK, T.; KIM, D.-W.; WU, Y.-L. *et al.*, 2014)**

Solomon e colaboradores publicaram, em 2014, (SOLOMON, B. J.; MOK, T.; KIM, D.-W.; WU, Y.-L. *et al.*, 2014) um ensaio clínico randomizado, aberto, fase III (PROFILE 1014), comparando crizotinibe com quimioterapia em 343 pacientes com CPNPC ALK positivo, que não tinham recebido tratamento prévio. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber crizotinibe (250 mg duas vezes ao dia), em ciclos de 3 semanas, ou quimioterapia intravenosa com pemetrexede (500 mg por m<sup>2</sup> de superfície corporal) associado com cisplatina (75 mg por m<sup>2</sup>) ou com carboplatina (área alvo sob a curva de 5 a 6 mg por mililitro por minuto) a cada 3 semanas em até seis ciclos.

Os pacientes na coorte em uso de quimioterapia, caso apresentassem progressão da doença, poderiam migrar para o grupo de crizotinibe como parte de um ensaio clínico separado. O desfecho primário avaliado foi SLP e os secundários foram SG, taxa de resposta, segurança e desfechos relatados pelo paciente (DRP). Especificamente para este documento, foram incluídos apenas os resultados de segurança.

Os EA mais comuns na quimioterapia (ao menos 5% maior que o observado com crizotinibe) foram fadiga, alopecia, anemia e neutropenia (Tabela 6). A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 foi inferior para os pacientes tratados com crizotinibe versus quimioterapia (11% e 15% respectivamente), assim como a incidência de EA graves relacionados ao tratamento (12% e 14% nos dois grupos, respectivamente).

Os autores concluíram que, nesta população de pacientes, crizotinibe apresenta um perfil de segurança consistente com o reportado previamente e distinto do observado com a quimioterapia.

**Qian et al., 2014 – Meta-análise (QIAN; GAO; WANG; MA, 2014)**

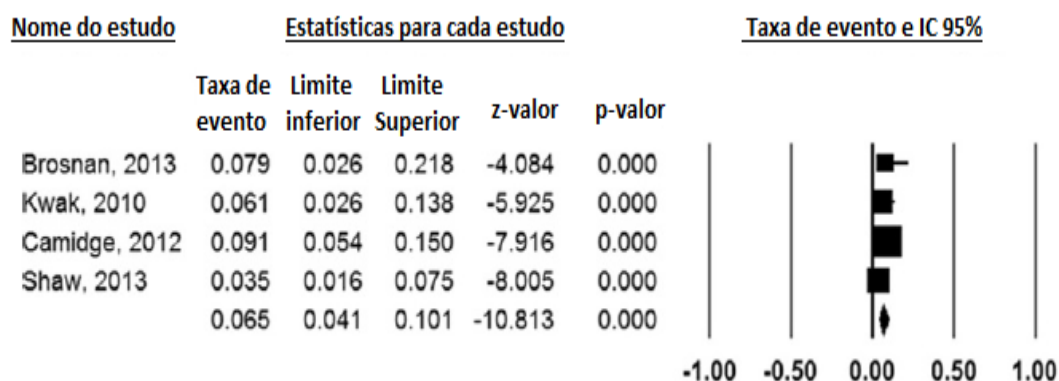
Qian e colaboradores, 2014, (QIAN; GAO; WANG; MA, 2014) avaliaram a eficácia e segurança do crizotinibe no tratamento do CPNPC ALK positivo por meio de uma meta-análise de ensaios clínicos publicados, utilizando um modelo de efeitos aleatórios. A eficácia e segurança foram avaliadas com

base na sobrevida global (SG) em 1 ano, SLP, taxa de resposta global, resposta parcial, resposta completa, doença estabilizada e redução da dose ou interrupção devido a toxicidade do crizotinibe **(Tabela 4)**.

**Tabela 4.** Principais características dos estudos selecionados na meta-análise desenvolvida por Qian e colaboradores, 2014 (QIAN; GAO; WANG; MA, 2014).

Estudo	Média de idade (Anos)	Número de pacientes	Duração do acompanhamento (mês)	Dose e frequência da administração do crizotinibe	Fase do estudo	Tipo histológico do tumor (adenocarcinoma, %)	Extensão da doença (metastático, %)
Shaw <i>et al.</i>	50	173	12,2	250 mg 2 vezes ao dia	Fase III	95	95
Brosnan <i>et al.</i>	54,7	38	16,3	250 mg 2 vezes ao dia	NA	NA	NA
Riely	53	261	12	250 mg 2 vezes ao dia	Fase II	92	NA
Camidge <i>et al.</i>	52	149	16,3	250 mg 2 vezes ao dia	Fase I	97	NA
Shaw <i>et al.</i>	51	56	18	250 mg 2 vezes ao dia	Fase I	96	89
Kwak <i>et al.</i>	51	82	6,4	250 mg 2 vezes ao dia	Fase I	96	NA

**Figura 9.** *Forest plot* para os dados agrupados da proporção de pacientes que necessitaram de redução da dose ou interromperam o tratamento devido à toxicidade de crizotinibe. (QIAN; GAO; WANG; MA, 2014)



#### Modelos de efeitos aleatórios

O estudo concluiu que o tratamento com crizotinibe para CPNPC ALK positivo apresenta uma toxicidade tolerável.

#### **Blackhall et al., 2017** – PROFILE 1005 (BLACKHALL; CAMIDGE; SHAW; SORIA et al., 2017)

Blackhall e colaboradores, 2017, (BLACKHALL; CAMIDGE; SHAW; SORIA *et al.*, 2017) reportaram os resultados finais do estudo PROFILE 1005, um ensaio clínico de fase II, aberto, braço único, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do crizotinibe em pacientes de 18 anos ou mais, com CPNPC avançado ou metastático, ALK positivo, que progrediram após um ou mais regimes de tratamento sistêmicos. Adicionalmente, foi permitida a inclusão de pacientes do braço de quimioterapia do estudo PROFILE 1007. (SHAW, A. T.; KIM, D.-W.; NAKAGAWA, K.; SETO, T. *et al.*, 2013) Especificamente para este documento, foram incluídos somente os resultados de segurança.

Aqueles que foram selecionados para o estudo receberam tratamento com crizotinibe 250 mg, duas vezes ao dia, em ciclos de 3 semanas. O desfecho primário de eficácia incluiu a taxa de resposta objetiva (TRO) e os desfechos secundários foram duração da resposta do tumor, tempo para a primeira resposta do tumor, SLP, SG e segurança. Além disso, a QVRS e os sintomas reportados pelos pacientes foram avaliados por meio do questionário de qualidade de vida da EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC13, aplicados no *baseline*, no primeiro dia de cada ciclo e no final do tratamento. Questionários EuroQol-5D (EQ-5D) também foram aplicados a fim de mensurar os desfechos reportados pelos pacientes.

Entre janeiro de 2010 e setembro de 2014, 1069 pacientes foram incluídos no estudo e 1066 receberam crizotinibe, sendo 908 ALK positivo, determinado pela análise central ( $\pm$  localmente) e 158

determinados exclusivamente por testes locais. A duração mediana do tratamento foi de 45,6 semanas (IC 95%: 42,1 a 50,1). Um total de 122 pacientes (11%) ainda estava recebendo tratamento com crizotinibe no momento da data de corte do estudo. Os principais motivos para a descontinuação foram progressão da doença (31%) e a deterioração do estado de saúde (27%).

Os EA mais frequentes (todos os graus) relacionados ao tratamento foram distúrbios visuais (58%), náuseas (51%), vômitos (47%) e diarreia (47%), sendo a maioria foi de grau 1 ou 2. Outros eventos comuns (ocorrendo em  $\geq 30\%$  dos pacientes) foram edema (38%), constipação (35%) e transaminases elevadas (30%). Os EA mais comuns de grau 3 ou 4 relacionados ao tratamento foram neutropenia (13%) e transaminases elevadas (8%). Um total de 119 pacientes (11%) apresentaram EA sérios relacionados ao tratamento.

O estudo concluiu que crizotinibe apresenta um perfil de segurança geralmente tolerável e manejável por meio de interrupção ou redução da dose.

#### Estudos de mundo real

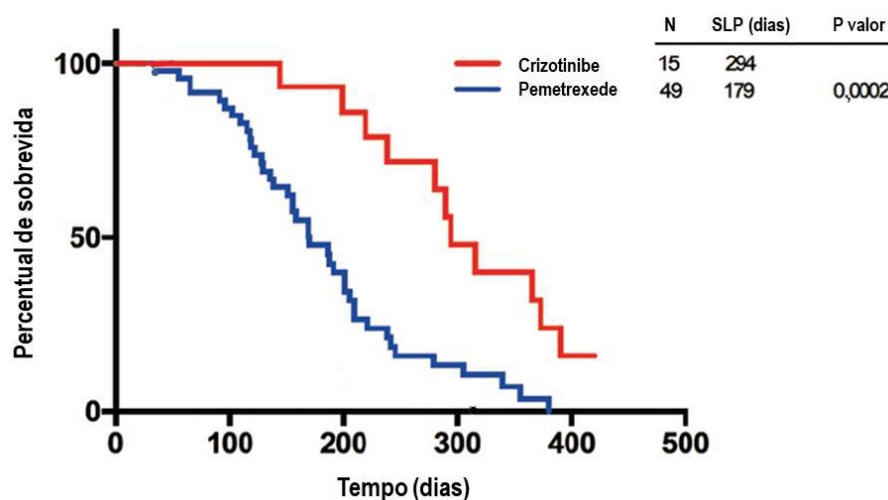
**Zhang et al., 2016** (ZHANG; JIANG; ZHAO; LI; LI; ZHAO; ET AL, 2016)

Zhang et al., 2016, (ZHANG; JIANG; ZHAO; LI; LI; ZHAO; ET AL, 2016) conduziram um estudo retrospectivo, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança de crizotinibe, comparado à terapia baseada em pemetrexede, em uma população de pacientes chineses com CPNPC ROS1 positivo. Os pacientes incluídos tiveram seus registros médicos revisados e avaliados quanto à patologia clínica e os regimes de tratamento. O desfecho de eficácia foi a SLP, mensurada a partir do primeiro dia de tratamento até a progressão do tumor ou óbito.

Ao todo, 2.309 pacientes com CPNPC receberam o teste de detecção de rearranjo ROS1 e foram incluídos no estudo. Cinquenta e um pacientes (2,2%) foram positivos para rearranjo ROS1 e, desses, 15 receberam tratamento com crizotinibe e 49 receberam quimioterapia baseada em pemetrexede. Além disso, 44 pacientes receberam quimioterapia não baseada em pemetrexede. Para o presente documento, especificamente, será considerada somente a população de pacientes com CPNPC ROS1 positivo, que receberam tratamento com crizotinibe ou quimioterapia baseada em pemetrexede.

A SLP observada para o grupo que recebeu tratamento com crizotinibe foi de 294 dias e, para o grupo de quimioterapia baseada em pemetrexede, foi de 179 dias ( $p=0,0002$ ), conforme apresentado na **Figura a seguir**.

**Figura 10.** Sobrevida livre de progressão (SLP) de pacientes com CPNPC ROS1 positivo, tratados com crizotinibe ou quimioterapia baseada em pemetrexede. Adaptado de Zhang et al., 2016 (ZHANG; JIANG; ZHAO; LI; LI; ZHAO; ET AL, 2016).



O estudo concluiu, portanto, que, em um ambiente de mundo real, crizotinibe é um tratamento altamente efetivo para pacientes chineses com CPNPC ROS1 positivos, em comparação ao pemetrexede, confirmando os dados encontrados nos ensaios clínicos.

**Noronha et al., 2017** - (NORONHA, V. ; CHANDRAKANTH, M.V.; JOSHI, A.P.; PATIL, V. *et al.*, 2017)

Noronha et al., 2017, (NORONHA, V. ; CHANDRAKANTH, M.V.; JOSHI, A.P.; PATIL, V. *et al.*, 2017) conduziram um estudo observacional, retrospectivo, na Índia, com o objetivo de reportar a efetividade e segurança do crizotinibe em pacientes com CPNPC avançado, positivos para rearranjos ROS1. Os desfechos incluíram, além de segurança, a SG e SLP. Ao todo, 11 pacientes foram incluídos e, desses, cinco (46%) foram expostos ao tratamento com crizotinibe, quatro receberam quimioterapia baseada em platina e dois receberam tratamento com inibidor de tirosina quinase (TKI).

Em relação à segurança, dentre os pacientes que receberam tratamento com crizotinibe, três apresentaram fadiga de grau 1/2 e vômito de grau 1/2. Transaminite de grau 1/2, sintomas visuais, diarreia de grau 1/2, neutropenia de grau 1/2 e bradicardia assintomática foram eventos observados em um paciente, cada.

Dos cinco pacientes que receberam crizotinibe, quatro apresentaram resposta parcial (80%). Com uma mediana de acompanhamento de nove meses, a SLP mediana foi de 5,4 meses e a SG mediana observada foi de 8,5 meses, comparado a SLP e SG mediana de 2,5 meses ( $p=0,04$ ) e 4,2 meses ( $p=0,08$ ), respectivamente. A taxa de SG em um ano foi de 80% para aqueles que receberam crizotinibe e de 18% para os que não receberam tratamento baseado em crizotinibe.

Concluiu-se que crizotinibe é efetivo, com um perfil de segurança aceitável, em uma população de pacientes com CPNPC avançado ROS1 positivo.

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

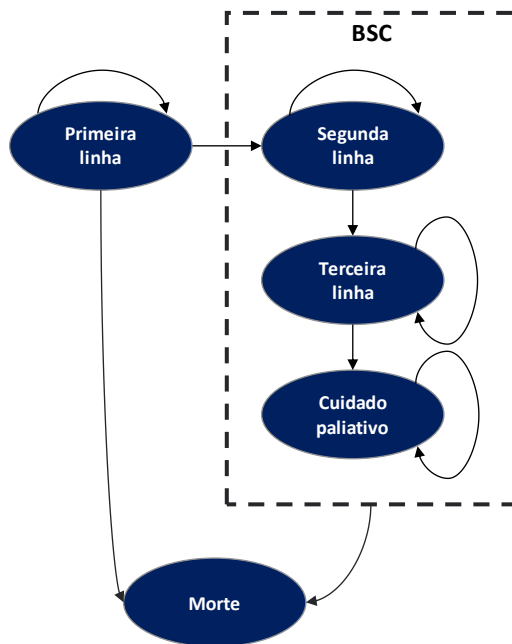
O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade com o objetivo de avaliar o uso do Crizotinibe no tratamento de pacientes com CPNPC avançado positivo para oncogene 1 c-ros (ROS1). Esse modelo foi avaliado a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **ANEXO 6** do presente documento.

A análise de custo-efetividade realizada pelo proponente baseou-se em um modelo de markov, considerando um horizonte temporal de 2 anos, na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar como fonte pagadora de serviços de saúde no Brasil. Esse modelo foi construído para avaliar a relação de custo e efetividade de crizotinibe em pacientes CPNPC avançado ROS1 +, sendo que os pacientes poderiam iniciar no modelo em primeira ou segunda linha. Os comparadores foram estabelecidos de acordo com as linhas de tratamentos avaliadas: (1) Primeira linha de tratamento: pemetrexede em combinação com platina (carboplatina ou cisplatina); (2) Segunda linha de tratamento: monoterapia com pemetrexede ou docetaxel.

Para melhor interpretação do modelo de markov, o proponente descreve que o paciente que inicia o tratamento em primeira linha com um dos tratamentos disponíveis permanecerá no estado de primeira linha até que ocorra a progressão. Após a primeira progressão, o paciente migra para o melhor cuidado de suporte e permanecerá neste tratamento durante a segunda e terceira linhas. Após

a progressão na terceira linha, o paciente passará para o Cuidado paliativo. Neste último estado, não é mais considerada a progressão da doença, sendo o paciente acompanhado até o final do horizonte de tempo ou eventual morte (**Figura 11**).

**Figura 11.** Representação dos estados de saúde considerados no modelo de Markov, considerando pacientes em primeira linha de tratamento.

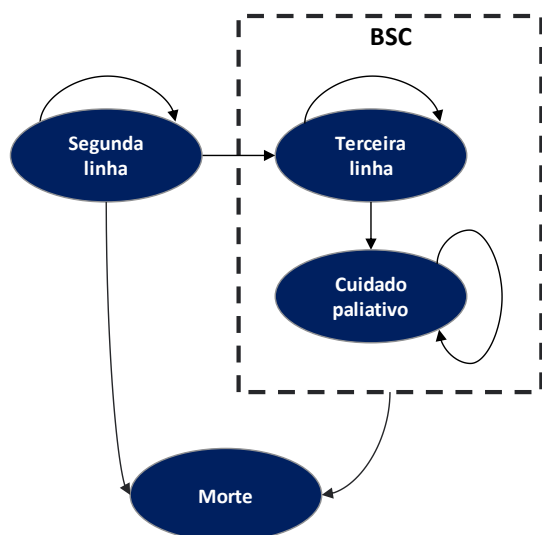


**Fonte:** dossiê SBOC.

BSC = melhor cuidado de suporte.

Semelhante aos pacientes em primeira linha de tratamento, aqueles que iniciam o modelo em segunda linha com uma das terapias comparadas, permanecem no estado segunda linha até que ocorra a progressão, passando para o melhor cuidado de suporte durante a terceira linha de tratamento e a progressão para o cuidado paliativo (**Figura 12**).

**Figura 12.** Representação dos estados de saúde considerados no modelo de Markov, considerando pacientes em segunda linha de tratamento.



**Fonte:** dossiê SBOC.

BSC = melhor cuidado de suporte.

Como medida de benefício clínico, os meses em sobrevida livre de progressão (mSLP) foi o desfecho considerado pelo proponente; esses parâmetros foram obtidos a partir dos dados de um estudo clínico, braço único (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE *et al.*, 2014). Já os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos relacionados aos tratamentos (custos com aquisição e administração dos medicamentos, custos do acompanhamento dos pacientes, custos com a progressão da doença e com o tratamento dos eventos adversos relacionados aos medicamentos utilizados). Foi considerada uma taxa anual de desconto de 5% para custos e desfechos com a correção de meio ciclo.

Os preços dos medicamentos foram obtidos da lista de preços publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em abril de 2019, considerando o preço fábrica com 18% de ICMS (PF 18%) do medicamento de referência para cada princípio ativo (**Tabela 5**).

**Tabela 5.** Preço dos medicamentos de acordo com os dados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), abril de 2019 (MINISTÉRIO DA SAÚDE; BRASIL, Novembro, 2018).

Princípio ativo	Apresentação	Preço unitário (PF 18%)
Crizotinibe	250 mg	R\$516,79
Pemetrexede	100 mg	R\$1.523,84

<b>Carboplatina</b>	50 mg	R\$104,09
<b>Cisplatina</b>	10 mg	R\$66,93
<b>Docetaxel</b>	20 mg	R\$1.225,48

O custo de tratamento para a primeira e segunda linhas foi definido de acordo com as posologias preconizadas pelas bulas dos medicamentos, bem como pelos custos de aquisição dos mesmos. O custo com a administração intravenosa foi determinado por meio de um microcusteio; o custo com medicamentos utilizados previamente à quimioterapia, chamados de pré-quimioterápicos (pré-QT), e os custos com exames necessários para monitorar a administração de cada medicamento foram determinados de acordo com os dados disponíveis nas bulas de cada medicamento. Os custos com eventos adversos foram mapeados na SIMPRO; CBHPM e CMED.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente estratificou os resultados em primeira e segunda linha de tratamento. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) para primeira linha foi de R\$35.955,83 do crizotinibe em relação ao Pemetrexede + Platina. Para segunda linha de tratamento, RCEI foi de R\$40.222,84 na comparação de crizotinibe em relação ao Pemetrexede; e RCEI de R\$36.741,03 na comparação de crizotinibe em relação ao Docetaxel (**Tabela 6**).

**Tabela 6.** Resultados de custo-efetividade.

Item	Efetividade*	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI
Primeira linha de tratamento					
Crizotinibe versus Pemetrexede + Platina					
Crizotinibe	15,98	11,68	R\$ 505.347,43	R\$419.992,90	R\$35.955,83
Pemetrexede + Platina	4,30		R\$ 85.354,53		
Segunda linha de tratamento					
Crizotinibe versus Pemetrexede					
Crizotinibe	15,98	10,99	R\$505.479,97	R\$441.863,55	R\$40.222,84
Pemetrexede	4,99		R\$63.616,43		
Crizotinibe versus Docetaxel					
Crizotinibe	15,98	11,90	R\$505.479,97	R\$437.387,00	R\$36.741,03
Docetaxel	4,07		R\$68.092,98		

**Fonte:** dossiê SBOC.

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

\*Desfecho de efetividade: Meses livre de progressão.

Interpretação dos resultados segundo o proponente: (1) O tratamento com crizotinibe apresentou um aumento de mais de 3 vezes na mediana de SLP e apenas 22% do valor gasto com progressão da doença, quando comparado ao tratamento com pemetrexede; (2) O tratamento com crizotinibe apresentou um aumento de mais de 3 vezes na mediana de SLP e uma redução de 60% no custo com a progressão da doença, quando comparado ao tratamento com pemetrexede; e (3) O tratamento com crizotinibe apresentou um aumento de mais de 3 vezes na mediana de SLP e uma redução de 67% no custo com a progressão da doença, quando comparado ao tratamento com docetaxel.

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

O método empregado para a realização da análise econômica é abordado superficialmente e não há clareza sobre diversos aspectos inerentes ao modelo. O proponente não explora delineamento do modelo empregado (Markov) e não justifica sua escolha. Além disso, não apresentou a representação gráfica do modelo, seja em esquema de árvore ou diagrama de Markov.

O desfecho meses livre de progressão foi definido pelo proponente, a explicação da escolha do desfecho foi que este apresentou diferença significativa nos estudos clínicos com crizotinibe (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE et al., 2014). Porém, o estudo referenciado é um estudo de braço único sem grupo comparador. Adicionalmente o proponente relata que os parâmetros de eficácia foram obtidos do estudo 1014 para primeira linha de tratamento e do estudo PROFILE 1007 para segunda linha (SHAW, A. T.; KIM, D. W.; NAKAGAWA, K.; SETO, T. *et al.*, 2013; SOLOMON, B. J.; MOK, T.; KIM, D. W.; WU, Y. L. *et al.*, 2014). No entanto, não existe nenhuma comparação direta entre pacientes ROS1 positivo em tratamento com crizotinibe versus quimioterapia, seja em primeira ou segunda linha.

O ponto crucial deste modelo de análise econômica é a falta de estudos comparativos na população estudada. Os dados de eficácia inseridos no modelo foram obtidos por estudos que avaliam inibidores de tirosina quinase para translocação ROS1. Porém, é uma doença rara e o número de pacientes incluídos é inferior às outras mutações. Até o presente momento, não existe estudo comparativo para a tecnologia e população que estão sendo avaliadas neste relatório, isto quase inviabiliza o modelo, diante de tantas incertezas encontradas.

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 resultados do modelo, o proponente apresentou razão de custo-efetividade incremental por comparação. A interpretação do proponente foi que houve maior eficácia em todas as linhas de tratamento analisadas (medida por meio da mediana de SLP) em pacientes com CPNPC ROS1 positivo, gerando diminuição de custos relacionados à progressão da doença. O resultado dessa análise foi uma RCEI que variou entre R\$35.955,83 e R\$ R\$40.222,84 (primeira e segunda linhas, respectivamente). Esta interpretação foi considerada adequada, já que não existem valores estabelecidos para o Sistema de Saúde Suplementar (ou até mesmo para o Brasil como um todo). No entanto, o proponente não explorou as incertezas do modelo em análises de sensibilidade e nem justificou a sua não realização. Não foi apresentado qualquer tipo de discussão sobre os resultados, limitações do modelo e implicações ao sistema de saúde.

Por fim, as incertezas que existem no modelo principalmente devido a falta de dados comparativos na literatura tornaram o modelo de utilidade limitada para tomada de decisão no âmbito do Sistema de Saúde Suplementar.

### **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.

No intuito de simular o impacto financeiro da inclusão de crizotinibe no rol de procedimentos da ANS, no tratamento de pacientes com CPNPC avançado ROS1 positivo, na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde, o demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário com o horizonte temporal de 5 anos.

Como comparadores foi considerada a quimioterapia citotóxica com: i) Bevacizumabe + Paclitaxel + Carboplatina; ii) Docetaxel + Cisplatina; iii) Erlotinibe; iv) Gencitabina + Cisplatina; v) Paclitaxel + Carboplatina; vi) Paclitaxel + Carboplatina; vii) Pemetrexede + Cisplatina.

A estimativa da população elegível levou em consideração dados de incidência de pacientes com câncer de pulmão, dados da literatura sobre CPNPC avançado ou metastático ROS1 positivo, as projeções de crescimento populacional do IBGE para os anos 2019 a 2023 e a população atendida pela saúde suplementar.

Para o cálculo dos custos dos tratamentos, foram consideradas as medianas de SLP resultantes dos estudos clínicos da intervenção e de cada um dos seus comparadores; sendo, portanto, variável para cada um deles.

Foi apresentado um cenário referência (sem a adoção do medicamento) e outro com a sua adoção. No primeiro, os pacientes seriam tratados com os diversos esquemas de quimioterapia disponíveis, independentemente de apresentar a mutação ROS1 ou não. Já no segundo, 100% dos pacientes com a mutação ROS1 positivo seriam tratados com a tecnologia e crizotinibe tiraria igualmente a participação de mercado de seus concorrentes. A **Tabela 7** contrasta as participações de mercado nos dois cenários.

**Tabela 7.** Estimativa de mercado considerada para o cálculo do impacto orçamentário nos cenários base e com a adoção de crizotinibe.

Comparador	Cenário referência	Cenário com CRIZOTINIBE
<b>XALKORI® (crizotinibe)</b>	0,0%	1,7%
<b>Bevacizumabe + paclitaxel + carboplatina</b>	20%	19,7%
<b>Docetaxel + cisplatina</b>	10%	9,8%
<b>Erlotinibe</b>	20%	19,7%
<b>Gemcitabina + cisplatina</b>	5%	4,9%
<b>Paclitaxel + carboplatina</b>	15%	14,7%
<b>Pemetrexede + carboplatina</b>	15%	14,7%
<b>Pemetrexede + cisplatina</b>	15%	14,7%

**Fonte:** dossiê SBOC.

O demandante apresenta que a inclusão de Crizotinibe no rol para o tratamento do CPNPC ROS1 positivo poderia resultar em um impacto incremental de cerca de R\$ 30 milhões no primeiro ano após a incorporação, e de aproximadamente R\$ 152 milhões no total acumulado em 5 anos, em um cenário em que toda a população ROS1 positivo seria tratada com Crizotinibe (**Tabela 8**).

**Tabela 8.** Impacto orçamentário da inclusão de crizotinibe para o tratamento de pacientes com CPNPC avançado e metastático ROS1 positivo.

Ano	Cenário referência	Cenário com XALKORI®	Incremental
<b>2019</b>	R\$466.501.851	R\$496.533.562	R\$30.031.710
<b>2020</b>	R\$469.394.245	R\$499.869.801	R\$30.475.556
<b>2021</b>	R\$472.493.239	R\$502.916.112	R\$30.422.873
<b>2022</b>	R\$475.592.233	R\$506.455.439	R\$30.863.206
<b>2023</b>	R\$478.587.927	R\$509.400.206	R\$30.812.279
<b>TOTAL</b>	<b>R\$2.362.569.496</b>	<b>R\$2.515.175.121</b>	<b>R\$152.605.625,02</b>

Fonte: dossiê SBOC.

#### Análise crítica do impacto orçamentário

Na estimativa da população elegível, não foram considerados dados de prevalência e mortalidade pela doença. O demandante frisou que a população alvo é um subgrupo da população com CPNPC metastático e que, portanto, apenas parcela dela seria elegível, porém não contabilizou o teste molecular de DNA - rearranjo do gene ROS1 nos seus cálculos. Cabe destacar que o respectivo teste foi avaliado em 2017, na Revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – 2018, e a decisão foi pela não cobertura, conforme Nota Técnica 196/2017 (ANS, 2018a).

Nos custos de tratamento, não há informação sobre custos com a administração de medicamentos, taxa de sala, honorários e eventos adversos. O demandante apenas informou o custo mensal e o do tratamento, mas não deixa claro se tais itens foram considerados. Da mesma forma, não explicita quais pressupostos foram utilizados para o custo de aquisição dos medicamentos elencados, se considerou o preço fábrica com 18% de ICMS da lista da CMED, por exemplo.

Como a quimioterapia citotóxica é aplicada, em média, por até 6 ciclos e as SLP são baixas, o tempo de tratamento é menor que o feito com crizotinibe (vide **Tabela 9**). Segundo o demandante, a SLP com a terapia alvo é de 15,90 meses. Como os comparadores seriam utilizados por menos tempo de tratamento deveria ter sido feita ponderação sobre isso, ou ainda contabilizados os custos de tais impactos sobre o sistema e a saúde dos pacientes.

**Tabela 9.** Custo de tratamento do CPNPC ROS1 positivo, considerando o tempo de SLP mediana de cada esquema terapêutico.

Comparador	SLP mediana**	Custo mensal	Tratamento
<b>Xalkori® (crizotinibe)</b>	15,90 meses	R\$ 31.007,30	R\$ 493.016,13
<b>Bevacizumabe + Paclitaxel + Carboplatina</b>	6,20 meses	R\$ 36.399,09	R\$ 225.674,36
<b>Docetaxel + Cisplatina*</b>	3,70 meses	R\$ 7.907,25	R\$ 29.256,83
<b>Erlotinibe*</b>	2,76 meses	R\$ 7.419,00	R\$ 20.476,44
<b>Gencitabina + Cisplatina</b>	5,10 meses	R\$ 4.586,02	R\$ 23.388,72
<b>Paclitaxel + Carboplatina</b>	4,50 meses	R\$ 10.830,15	R\$ 48.735,69
<b>Pemetrexede + Carboplatina</b>	7,00 meses	R\$ 20.835,33	R\$ 145.847,29
<b>Pemetrexede + Cisplatina</b>	7,00 meses	R\$ 19.797,20	R\$ 138.580,42

**Fonte:** dossiê SBOC.

Não foi apresentada a referência dos estudos clínicos que embasam o número de ciclos considerados para o tratamento com os comparadores.

Não foi considerada uma curva de adoção progressiva da tecnologia, mas sim que todos os pacientes elegíveis fariam uso dela. Foi adotado, portanto, um *market share* agressivo. Não foram considerados casos potencialmente elegíveis, mas que por quais outros motivos (como status performance) não se beneficiariam do tratamento em questão.

Não foi apresentado o embasamento teórico que fundamentou as escolhas das estimativas utilizadas na distribuição de mercado dos comparadores.

Não foi apresentada análise de sensibilidade com variação em parâmetros do modelo.

Considerando as limitações, não se pode afirmar que o cálculo do impacto orçamentário apresentado pelo demandante seja uma representação fidedigna das consequências financeiras da incorporação desta tecnologia no arsenal terapêutico da ANS.

## 5.6. Avaliação por outras agências de ATS

Até o momento, o NICE não fez recomendação formal se recomenda ou não para uso no NHS o Crizotinibe para tratamento de CPNPC avançado positivo para 1 c-ros oncogene (ros1). Eles mostram que a evidência atual é insuficiente, além da razão de custo efetividade ser incerta, acima do limiar para doença final (50 mil libras). Evidências sobre a temática estão sendo coletadas. Até 2023, o órgão deve se pronunciar. Até a decisão, o medicamento estará disponível através do Fundo de Medicamentos para o Câncer - Cancer Drugs Fund (NICE, 2018).

O crizotinibe é recomendado pelo Cancer Drugs Fund como uma opção para o tratamento de CPNPN positivo para ROS1 em adultos, desde que as condições no acordo de acesso gerenciado sejam seguidas (NICE, 2018).

No Canadá (CADTH, 2019), o Pan Canadian Oncology Drg Review - pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) recomenda o reembolso de crizotinibe (Xalkori) como agente único como tratamento de primeira linha para pacientes com CPNPC positivo para ROS1, desde que as seguintes condições sejam atendidas:

- relação custo-efetividade seja melhorada para um nível aceitável
- haja viabilidade de adoção (impacto no orçamento)

Os pacientes elegíveis incluem aqueles com bom status performance. O tratamento com crizotinibe deve seguir até toxicidade inaceitável ou progressão da doença.

O pERC fez a recomendação porque o Comitê considerou que há um benefício clínico líquido do crizotinibe com base na duração da resposta clinicamente significativa, SLP e SG. Também foi considerado que há uma necessidade não atendida significativa de pacientes com CPNPC ROS1-positivo, pois as opções de tratamento disponíveis são de eficácia limitada (CADTH, 2019).

O pERC concluiu que o crizotinibe se alinha com os seguintes valores do paciente: oferece potencial para controle da doença, retarda a progressão e prolonga a sobrevida com efeitos adversos manejáveis. O crizotinibe é uma opção de tratamento oral para postergar o tratamento com quimioterapia.

Em contrapartida, observou que o preço proposto em 2019 não foi custo-efetivo quando comparado com a quimioterapia e exigiria uma redução substancial para melhorá-la a um nível aceitável. Ademais, há um alto grau de incerteza nas estimativas de custo-efetividade devido à falta de dados de

comparação direta disponíveis que respaldem a avaliação econômica apresentada. O pERC também destacou que o potencial impacto no orçamento do crizotinibe para pacientes com NSCLC ROS1-positivo esteja subestimado e que provavelmente será substancial (CADTH, 2019).

Ao final, o medicamento foi recomendado por três províncias com ressalvas, são elas (CADTH, 2019):

- como monoterapia para o tratamento de primeira linha de pacientes com ROS1-positivo localmente avançado (não passível de terapia curativa) ou CPNPC metastático;
- bom *status performance* (0-2)
- Critérios de renovação: confirmação por escrito de que o paciente está respondendo ao tratamento. Nota: o tratamento deve ser interrompido após progressão da doença clinicamente significativa ou toxicidade inaceitável.
- Período de aprovação inicial: 1 ano
- Período de aprovação para renovação: 1 ano.

O PBAC desde 2018 recomendou o crizotinibe para o tratamento de pacientes com NSCLC metastático (Estágio IV) c-ROS proto-oncogene 1 (ROS1) positivo (PBAC, 2019).

## 5.7. Implementação

A ampliação do DUT no rol da ANS do Xalkori® (crizotinibe) de ALK para ROS1 não requer alteração de infraestrutura ou readequação dos serviços de saúde para a sua correta utilização, trata-se de um medicamento oral. Crizotinibe 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 crizotinibe for aprovado e ampliado sua indicação no rol da ANS, fica restrita a responsabilidade de instituições privadas em disponibilizar crizotinibe, conforme indicação apresentada neste documento.

## 5.8. Considerações finais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do crizotinibe para tratamento de pacientes adultos com CPNPCas avançado, com ROS1 positivo é baseada em três estudos clínicos

abertos, de único braço. Apesar de ser três estudos (quatro referências), eles são similares quanto ao protocolo utilizado, assim como a população estudada, e dose dos medicamentos, mas ressaltamos que são preliminares de fase I ou II. Adicionalmente, os estudos foram classificados como risco de viés severo ou crítico, utilizando a ferramenta da Cochrane ROBINS-I e a certeza no corpo das evidências avaliados pelo GRADE foi muito baixa para todos os desfechos avaliados: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, qualidade de vida e eventos adversos.

Este documento está avaliando a possibilidade de ampliação da DUT (além da indicação já aprovada de crizotinibe para CPNPC ALK positivo) no Rol da ANS para a aprovação de crizotinibe para pacientes CPNPC com translocação ROS1. Dentre a evidência levantada neste relatório, há indicativos de que o crizotinibe poderá trazer benefícios clínicos para pacientes ROS1 e não foi observado altos percentuais de eventos adversos graves. Porém, apesar de promissor, ainda são dados incipientes. Esses estudos não têm grupo comparador para controlar os possíveis confundidores do efeito da intervenção, não houve cegamento, não foram controladas as co-intervenções, ou intervenções sistêmicas prévias nas análises; além disso, os estudos apresentam baixo tamanho amostral e consequentemente baixo poder estatístico. Ainda há necessidade de estudos mais robustos e que diminuam as incertezas dos resultados encontrados sobre a eficácia e segurança de crizotinibe para CPNPC, ROS positivo.

Dados sobre sobrevida global ainda são imaturos, sendo o estudo Shaw 2019, o único com dados maduros. Neste, a mediana de sobrevida de pacientes CPNPC ROS positivo foi de 51,4 meses (IC de 95%, 29,3 a não alcançado), com o uso de crizotinibe. A sobrevida livre de progressão variou entre os estudos de 15,9 meses (IC 95%: 12,9 a 24,0), para Wu e colaboradores, até 20,0 meses (em mediana) sem progressão ou morte (IC 95%: 10,19 a NA), no estudo de Michels e colaboradores (MICHELS; MASSUTÍ; SCHILDHAUS; FRANKLIN *et al.*, 2019). A taxa de resposta objetiva foi similar entre os estudos, variando entre 70% (IC 95%: 50,6% - 85,3%), no estudo de Michels, a 72% (95% CI, 58% a 83%) no estudo de Shaw (MICHELS; MASSUTÍ; SCHILDHAUS; FRANKLIN *et al.*, 2019). Dados de qualidade de vida ainda são inconclusivos entre os estudos, mostrando estabilidade ou melhora na qualidade de vida ao longo dos ciclos de tratamento com crizotinibe.

Com relação ao perfil de segurança da tecnologia, reduções de dose e interrupções associadas a EA relacionados ao tratamento foram reportados por 15,7% e 22,8% dos pacientes, respectivamente no estudo de Wu. Dos 388 EA relacionados ao tratamento, 365 (94%) foram de graus 1 e 2. De modo geral, os EA mais comuns foram distúrbios visuais (82%), náusea (40%), diarreia (44%), vômito (34%), constipação (34%), edema periférico (40%), aumento dos níveis de aspartato aminotransferase (AST) (22%), fadiga (20%), disgeusia (18%) e tontura (16%) no estudo de Shaw. Não houve EA graus 4 e 5

relacionados ao tratamento. Ocorreram cinco óbitos devido à progressão da doença e não foram relacionadas ao tratamento (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE *et al.*, 2014). Wu e colaboradores relatam que 10 pacientes (7,9%) apresentaram EA de grau 5 (progressão da doença [n=6], insuficiência respiratória [n=2] e pneumonia [n=2]), porém nenhum deles foi relacionado ao crizotinibe (WU; YANG; KIM; LU *et al.*, 2018).

Por outro lado, outros medicamentos, como os inibidores ALK / ROS1 ceritinibe, lorlatinibe ou entrectinibe, também mostraram altas taxas de resposta objetiva em pacientes com CPNPC ROS1 positivo. No entanto, nenhum desses medicamentos estão aprovados no Brasil. Adicionalmente, em termos de tolerabilidade e eficácia, esses medicamentos não parecem ser superiores ao crizotinibe (DRILON; SIENA; OU; PATEL *et al.*, 2017; LIM; KIM; LEE; LEE *et al.*, 2017; SHAW; FELIP; BAUER; BESSE *et al.*, 2017). O perfil de eventos adversos, embora manejável, foi possível observar, por evidência indireta, menor toxicidade em comparação com quimioterapia.

Ressaltamos que se trata de uma doença rara. Os estudos avaliados são promissores para o tratamento de CPNPC com translocação ROS1 positivo, porém os resultados de custo-efetividade ainda estão incertos.

A análise de custo-efetividade foi considerada limitada, devido algumas premissas sem embasamento ou modo de obtenção dos dados que não foram completamente esclarecidos na proposta, e principalmente devido a falta de dados de eficácia na comparação em questão. Isso resultou em incertezas sobre o modelo.

Quanto à análise de impacto orçamentário, não foram considerados dados de prevalência e mortalidade pela doença na população. Nos custos de tratamento, não há informação sobre custos com a administração de medicamentos, taxa de sala, honorários e eventos adversos. Não foi considerada uma curva de adoção progressiva da tecnologia, mas sim que todos os pacientes elegíveis fariam uso dela. Considerando as limitações, não se pode afirmar que o cálculo do impacto orçamentário apresentado pelo demandante seja uma representação fidedigna das consequências financeiras da incorporação desta tecnologia no arsenal terapêutico da ANS.

## 6. REFERÊNCIAS

Abstracts From the 48(th) Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Dublin, Ireland October 19-22, 2016. **Pediatr Blood Cancer**, 63 Suppl 3, p. S5-S321, Nov 2016.

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. Nota Técnica nº 196/2017 Revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. 2018a.

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, 2018b.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária- Xalkori® (crizotinibe)**

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>. 2019.

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.

AUSTRALIAN GOVERNMENT DEPARTMENT OF HEALTH. **Pharmaceutical Benefits Scheme** 2019. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/browse/streamlined-authority>.

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.

BERGETHON, K.; SHAW, A. T.; OU, S. H.; KATAYAMA, R. *et al.* ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. **J Clin Oncol**, 30, n. 8, p. 863-870, Mar 10 2012.

BLACKHALL, F.; CAMIDGE, D. R.; SHAW, A. T.; SORIA, J.-C. *et al.* Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non small-cell lung cancer. **ESMO Open**, 2, p. e000219, 2017.

BOYLE, T. A.; MASAGO, K.; ELLISON, K. E.; YATABE, Y. *et al.* ROS1 immunohistochemistry among major genotypes of non-small-cell lung cancer. **Clinical lung cancer**, 16, n. 2, p. 106-111, 2015.

BUBENDORF, L.; BÜTTNER, R.; AL-DAYEL, F.; DIETEL, M. *et al.* Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations. **Virchows Archiv**, 469, n. 5, p. 489-503, 2016/11/01 2016.

CADTH. pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) - pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC)  
FINAL RECOMMENDATION. 2019.

CADTH. Crizotinib (Xalkori) for ROS1-positive advanced Non-Small Cell Lung Cancer (pCODR 10151) - pERC Recommendation: Recommends with conditions. . 2019

CAMIDGE, D. R.; BANG, Y.-J.; KWAK, E. L.; IAFRATE, A. J. *et al.* Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. **Lancet Oncol.** , 13, n. 10, p. 1011–1019. , 2012.

DRILON, A.; SIENA, S.; OU, S. I.; PATEL, M. *et al.* Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). **Cancer Discov**, 7, n. 4, p. 400-409, Apr 2017.

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.

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.

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.

JUAN, O.; POPAT, S. Crizotinib for ROS1 patients: One small step in biomarker testing, one giant leap for advanced NSCLC patients. **Lung Cancer**, 104, p. 131-133, Feb 2017.

KATSURADA, N.; TACHIHARA, M.; JIMBO, N.; KOYAMA, K. *et al.* Successful Treatment of ROS1-rearranged Lung Cancer Complicated by Hypertrophic Pulmonary Osteoarthropathy with Crizotinib Therapy. **Intern Med**, 58, n. 10, p. 1467-1471, May 15 2019.

KAZANDJIAN, D.; BLUMENTHAL, G. M.; LUO, L.; HE, K. *et al.* Benefit-Risk Summary of Crizotinib for the Treatment of Patients With ROS1 Alteration-Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. **Oncologist**, 21, n. 8, p. 974-980, Aug 2016.

KIM, D.-W.; AHN, M.-J.; SHI, Y.; PAS, T. M. *et al.* Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). **J Clin Oncol**, 30, n. 15 Suppl, p. 7533, 2012.

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.

LI, Z.; SHEN, L.; DING, D.; HUANG, J. *et al.* Efficacy of Crizotinib among Different Types of ROS1 Fusion Partners in Patients with ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. **J Thorac Oncol**, 13, n. 7, p. 987-995, Jul 2018.

LIM, S. M.; KIM, H. R.; LEE, J. S.; LEE, K. H. *et al.* Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. **J Clin Oncol**, 35, n. 23, p. 2613-2618, Aug 10 2017.

LIN, J. J.; SHAW, A. T. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. **J Thorac Oncol**, 12, n. 11, p. 1611-1625, Nov 2017.

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. **Journal of Thoracic Oncology**, 13, n. 3, p. 323-358, 2018.

LIU, C.; YU, H.; CHANG, J.; CHEN, H. *et al.* Crizotinib in Chinese Patients with ROS1-Rearranged Advanced NonSmall-Cell Lung Cancer in Routine Clinical Practice. **Target Oncol**, 14, n. 3, p. 315-323, Jun 2019.

LOONG, H. H.; MOK, K.; LEUNG, L. K.; MOK, T. S. Crizotinib in the management of advanced-stage non-small-cell lung cancer. **Future Oncol**, 11, n. 5, p. 735-745, 2015.

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.

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

MESCAM-MANCINI, L.; LANTUÉJOUL, S.; MORO-SIBILOT, D.; ROUQUETTE, I. *et al.* On the relevance of a testing algorithm for the detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. **Lung Cancer**, 83, n. 2, p. 168-173, 2014.

MICHELS, S.; MASSUTÍ, B.; SCHILDHAUS, H. U.; FRANKLIN, J. *et al.* Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. **J Thorac Oncol**, 14, n. 7, p. 1266-1276, Jul 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; BRASIL. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Novembro, 2018.

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. Carcinoma 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.

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

NICE. **National Institute For Health and Care Excellence. Crizotinib for treating ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer**

**Technology appraisal guidance [TA529]** 2018. Disponível em: <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/partitioned-survival-analysis-tsd/>. Acesso em: agosto/2020.

NIHR HSRIC. Crizotinib (Xalkori) for advanced ROS1 positive non-small cell lung cancer – first line. Birmingham:

NIHR Horizon Scanning Research&Intelligence Centre. Horizon Scanning Review. 2016.

NORONHA, V.; CHANDRAKANTH, M. V.; JOSHI, A. P.; PATIL, V. *et al.* ROS1 rearranged nonsmall cell lung cancer and crizotinib: An Indian experience. **Indian Journal of Cancer**, 54, n. 2, p. 436-438, 2017.

NORONHA, V.; CHANDRAKANTH, M. V.; JOSHI, A. P.; PATIL, V. *et al.* ROS1 rearranged nonsmall cell lung cancer and crizotinib: An Indian experience. **Indian J Cancer**, 54, n. 2, p. 436-438, Apr-Jun 2017.

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.

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. H.; BARTLETT, C. H.; MINO-KENUDSON, M.; CUI, J. *et al.* Crizotinib for the treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a success story to usher in the second decade of molecular targeted therapy in oncology. **Oncologist**, 17, n. 11, p. 1351-1375, 2012.

PBAC. **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. ALECTINIB AND CRIZOTINIB**

**Correspondence from Medical Oncology Group of Australia (MOGA)** 2019. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/alectinib-psd-march-2019.pdf>.

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.

QIAN, H.; GAO, F.; WANG, H.; MA, F. The efficacy and safety of crizotinib in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a meta-analysis of clinical trials. **BMC Cancer**, 14, p. 683, 2014.

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.

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.

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.

SGAMBATO, A.; CASALUCE, F.; MAIONE, P.; GRIDELLI, C. Targeted therapies in non-small cell lung cancer: a focus on ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitors. **Expert Rev Anticancer Ther**, 18, n. 1, p. 71-80, Jan 2018.

SHAW, A. T.; FELIP, E.; BAUER, T. M.; BESSE, B. *et al.* Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. **Lancet Oncol**, 18, n. 12, p. 1590-1599, Dec 2017.

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, 2013.

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.; OU, S.-H. I.; BANG, Y.-J.; CAMIDGE, D. R. *et al.* Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. **New England Journal of Medicine**, 371, n. 21, p. 1963-1971, 2014.

SHAW, A. T.; RIELY, G. J.; BANG, Y. J.; KIM, D. W. *et al.* Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. **Ann Oncol**, 30, n. 7, p. 1121-1126, Jul 1 2019.

SHOLL, L. M.; SUN, H.; BUTANEY, M.; ZHANG, C. *et al.* ROS1 immunohistochemistry for detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. **The American journal of surgical pathology**, 37, n. 9, 2013.

SOLOMON, B. J.; MOK, T.; KIM, D.-W.; WU, Y.-L. *et al.* First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. **N Engl J Med**, 371, p. 2167–2177, 2014.

SOLOMON, B. J.; MOK, T.; KIM, D. W.; WU, Y. L. *et al.* First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. **N Engl J Med**, 371, n. 23, p. 2167-2177, Dec 4 2014.

STERNE JAC; SAVOVIĆ J; PAGE MJ; ELBERS RG *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. **BMJ**, 355; i4919; doi: 10.1136/bmj.i4919., p. l4898, 2016.

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

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.

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. S.; HIRSCH, F. R.; YATABE, Y. **IASLC atlas of ALK and ROS1 testing in lung cancer**. International Association for the Study of Lung Cancer, 2016. 0983295859.

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.

WU, Y. L.; YANG, J. C.; KIM, D. W.; LU, S. *et al.* Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. **J Clin Oncol**, 36, n. 14, p. 1405-1411, May 10 2018.

YOSHIDA, A.; TSUTA, K.; WAKAI, S.; ARAI, Y. *et al.* Immunohistochemical detection of ROS1 is useful for identifying ROS1 rearrangements in lung cancers. **Modern Pathology**, 27, n. 5, p. 711-720, 2014.

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.

ZHANG, L.; JIANG, T.; ZHAO, C.; LI, W. *et al.* Efficacy of crizotinib and pemetrexed-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients with ROS1 rearrangement. **Oncotarget**, 7, n. 46, p. 75145-75154, 2016.

ZHANG, L.; JIANG, T.; ZHAO, C.; LI, W. *et al.* Efficacy of crizotinib and pemetrexed-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients with ROS1 rearrangement. **Oncotarget**, 7, n. 46, p. 75145-75154, Nov 15 2016.

ZHONG, E.; HUANG, H. Crizotinib in ROS1 rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC), from response to resistance. **BMJ Case Rep**, 2016, Oct 26 2016.

**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: XALKORI® (crizotinibe) para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células avançado e positivo para 1 c-ros oncogene (ros1).*

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				4 e 5
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	x				4 e 5
<b>Contextualização</b>							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.		x			-

Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.		x			9
<b>Métodos</b>							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.			x		10
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			x		35
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.			x		10
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.			x		35
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.			x		35
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				11
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				11
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				11
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	x				11
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				12
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				33
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	x				12

	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.		x			-
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				12 a 18
	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				12 a 18
<b>Discussão</b>							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.			x		31 e 32
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	x				32
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	x				32
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		x			32
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				37 e 38

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.
5	Não	O proponente não apresentou uma contextualização do problema, somente apresentou um contexto sucinto no resumo executivo, porém que não tem referências e não trouxe o embasamento adequado para justificar a avaliação da tecnologia
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 não refere que fez busca na Cochrane e depois apresenta resultado de um estudo incluído pela busca na base de dados Cochrane. Assim como, o proponente refere ter realizado busca em "outras ferramentas <i>online</i> ", 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 <i>MeSH terms</i> . 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 março de 2019, mas não fornece o dia exato para que a busca pudesse ser reproduzida o mais fidedignamente possível.
7.4	Parcial	O proponente não relata se fez restrição na busca por data.
7.5	Parcial	O proponente não relata se fez restrição na busca por idioma.
9.2	Não	O proponente não apresenta um formulário de avaliação crítica dos estudos incluídos.

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.

**ANEXO 2.** Características e detalhes metodológicos do estudo clínico em andamento.

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04084717	Ainda não está recrutando	I: 01/12/2019 F: 01/06/2025	Estudo Clínico não randomizado Fase II	Pacientes adultos com câncer de pulmão não escamoso de células não pequenas em estágio IV ou incurável com um rearranjo ROS1 documentado	Crizotinibe, por via oral (via oral), na dose de 250 mg, duas vezes ao dia, todos os dias de cada ciclo de 28 dias.	N/A	<p>Taxa de resposta [prazo: 5 anos]</p> <p>Sobrevivência livre de progressão [intervalo de tempo: 5 anos]</p> <p>Tempo médio para falha de tratamento [intervalo de tempo: 5 anos]</p> <p>Tempo desde a randomização até a descontinuação do tratamento por qualquer motivo</p> <p>Pontuação da Escala de Avaliação de Sintomas de Edmonton (ESAS) [período de tempo: 5 anos]</p> <p>Pontuação do questionário EQ5D-3L [intervalo de tempo: 5 anos]</p> <p>Sobrevivência geral [intervalo de tempo: 2 anos]</p> <p>Número de dias desde a data de randomização até a data de morte.</p>	University Health Network, Toronto

**ANEXO 3.** Quadro-resumo das características dos estudos incluídos.

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção	Desfechos	Resultados
Shaw et al., 2014  (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE et al., 2014)  PROFILE 1001 Estudo clínico fase I – braço único  Estados Unidos	Pacientes adultos (≥18 anos) com câncer de pulmão não pequenas células avançado, com rearranjo de ROS1. (n=50)  Ponto de corte: 16/05/2014	Crizotinibe via oral, 250 mg duas vezes ao dia, com uso contínuo por 28 dias.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida Global mediana</li> <li>• Taxa de Sobrevida Global</li> <li>• Sobrevida livre de progressão</li> <li>• Taxa de resposta objetiva               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Resposta completa</li> <li>- Resposta parcial</li> </ul> </li> <li>• Mediana de resposta objetiva               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Segurança</li> <li>- EAs relacionados ao tratamento:</li> <li>- EAs mais comuns:</li> </ul> </li> </ul>	Mediana (IC 95%): <i>Imatura</i>  em 12 meses % (IC 95%): 85% (72% – 93%)  Mediana (IC 95%): 19,2 meses (14,4 – NA)  % (IC 95%): 72% (58% – 84%) %: 6% %: 66%  Mediana (IC 95%): 7,9 semanas (13,8 – 19,8)  388 eventos observados, sendo 94% de graus 1 e 2, presente em 10% dos pacientes.  Distúrbios visuais (82%), náusea (40%), diarreia (44%), vômito (34%), constipação (34%), edema periférico (40%), aumento dos níveis de aspartato aminotransferase (AST) (22%), fadiga (20%), disgeusia (18%) e tontura (16%)
Shaw et al., 2019  (SHAW; OU; BANG; CAMIDGE et al., 2014; SHAW; RIELY;	Pacientes adultos (≥18 anos) com câncer de pulmão não pequenas células avançado, com rearranjo de ROS1. (n=53)	Crizotinibe via oral, 250 mg duas vezes ao dia, com uso contínuo por 28 dias.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida Global mediana</li> <li>• Sobrevida livre de progressão</li> <li>• Taxa de resposta objetiva               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Resposta completa</li> <li>- Resposta parcial</li> </ul> </li> </ul>	Mediana (IC 95%): 51,4 meses (IC de 95%, 29,3 - NA)  Mediana (IC 95%): 19,3 meses (15,2 - 39,1)  % (IC 95%): 72% (58% - 83%) %: 11% %: 60%

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção	Desfechos	Resultados
<p>BANG; KIM <i>et al.</i>, 2019)</p> <p>PROFILE 1001</p> <p>Estudo clínico fase I – braço único</p> <p>Estados Unidos</p>	<p>Ponto de corte: 30/06/2018</p> <p>Adicionou 46,2 meses de acompanhamento.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana de resposta objetiva</li> <li>• Segurança</li> <li>- Descontinuação do tratamento:</li> <li>- EAs mais comuns:</li> </ul>	<p>Mediana (IC 95%): 24,7 meses (15,2 – 45,3)</p> <p>41 (77%) pacientes haviam descontinuado definitivamente. As razões para a descontinuação permanente do tratamento incluíram doença progressiva (45%), retirada do consentimento (11%), progressão clínica (15%), mudança para crizotinibe disponível comercialmente (4%) e morte (2%).</p> <p>Distúrbios de visão (87%), náuseas (51%), edema (47%), diarreia (45%), vômitos (38 %), transaminases elevadas (36%) e constipação (34%). Os EARTs de grau 3 mais comuns (<math>\geq 3\%</math>) foram hipofosfatemia (15%), neutropenia (9%), transaminases elevadas (4%) e vômitos (4%).</p>
<p>Wu et al., 2018</p> <p>(WU; YANG; KIM; LU et al., 2018)</p> <p>Ensaio clínico aberto fase II, de braço único</p> <p>Ásia 37 locais na China, Japão, Coreia do Sul e Taiwan</p>	<p>Pacientes adultos idade <math>\geq 18</math> anos, CPNPC localmente avançado ou metastático, confirmado citologicamente ou histologicamente, ALK-negativo e positivo para os rearranjos no gene ROS1 (n=127)</p> <p>Ponto de corte: 30/07/2016</p>	<p>Crizotinibe via oral, 250 mg duas vezes ao dia, com uso contínuo por ciclo de 28 dias.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida Global mediana</li> <li>• Sobrevida livre de progressão</li> <li>• Taxa de resposta objetiva <ul style="list-style-type: none"> <li>- Resposta completa</li> <li>- Resposta parcial</li> </ul> </li> <li>• Mediana de resposta objetiva</li> <li>• Qualidade de vida</li> </ul>	<p>Mediana (IC 95%): 32,5 meses (32,5 – NE)</p> <p>Mediana (IC 95%): 15,9 meses (12,9 – 24,0)</p> <p>% (IC 95%): 71,7% (63% – 79,3%)</p> <p>%: 13,4%</p> <p>%: 58,3%</p> <p>Mediana (IC 95%): 19,7 meses (14,9 – NE)</p> <p>%: Melhora acima de 10 pontos de QV global: variou entre 30,4% a 37,0% entre os ciclos 2 a 20.</p> <p>%: Estabilidade (&lt;10 pontos de mudança da linha de base): variou entre 38,4% a 46,8% entre os ciclos 2 a 20.</p>

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção	Desfechos	Resultados
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segurança</li> </ul> - EAs relacionados ao tratamento:	A maioria dos EAs relacionados ao tratamento foi de graus 1 ou 2 e ocorreram em 96,1% dos pacientes.
			- EAs mais comuns:	Aumento dos níveis das transaminases (55,1%), distúrbios visuais (48%), náuseas (40,9%), diarreia (38,6%) e vômitos (32,3%). No total, eventos de graus 3 ou 4 relacionados ao crizotinibe foram observados em 32 pacientes (25,2%), sendo os mais comuns, neutropenia (10,2%) e elevação dos níveis das transaminases (5,5%)
Michels et al., 2019  (MICHELS; MASSUTÍ; SCHILDHAUS; FRANKLIN et al., 2019).  Ensaio clínico aberto fase II, de braço único  Europa - 20 locais na Alemanha, Espanha e Suíça	Pacientes adultos idade ≥18 anos, com câncer de pulmão avançado / metastático e câncer de pulmão rearranjado com ROS1 confirmado centralmente (hibridização fluorescente in situ)  (n=35)	250 mg de crizotinibe oral, duas vezes ao dia em ciclos de 28 dias até a progressão da doença, morte, retirada do consentimento informado ou toxicidade inaceitável.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida Global mediana</li> <li>• Sobrevida livre de progressão</li> <li>• Taxa de sobrevida em 24 meses</li> <li>• Taxa de resposta objetiva               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Resposta completa</li> <li>- Resposta parcial</li> </ul> </li> <li>• Mediana de resposta objetiva</li> <li>• Qualidade de vida</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Segurança</li> </ul> - EAs relacionados ao tratamento:	Mediana (IC 95%): Imatura  Mediana (IC 95%): 20 meses (10,1 – NA)  % (IC 95%): 45,6% (25,6% – 65,6%)  % (IC 95%): 70% (50,6% – 85,3%) %: 0 %: 70%  Mediana (IC 95%): 19,7 meses (14,9 – NE)  %: Melhora acima de 10 pontos de QV global: variou entre 30,4% a 37,0% entre os ciclos 2 a 20. %: Estabilidade (<10 pontos de mudança da linha de base): variou entre 38,4% a 46,8% entre os ciclos 2 a 20.  AEs foram registrados em todos, exceto um paciente (33 de 34 pacientes [97%]). Eventos de grau 3 foram registrados em oito (24%) pacientes.

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção	Desfechos	Resultados
			<ul style="list-style-type: none"> <li>EAs mais comuns:</li> </ul>	Diarreia (56%); edema (50%); bradicardia (47%); náusea (41%); e o aumento de ALT (26%).

**Legenda:** EA, eventos adversos; EC, ensaio clínico; RR, risk ratio; IC 95%, intervalo de confiança 95%; NA, não avaliado; SCN, Sistema Nervoso Central.

**ANEXO 4.** Risco de viés dos estudos incluídos (ferramenta ROBINS-I) (STERNE JAC; SAVOVIĆ J; PAGE MJ; ELBERS RG *et al.*, 2016)

Estudo	Viés devido a fatores de confusão	Viés devido a seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Risco de Viés	Comentários
PROFILE 1001  Shaw et al., 2014  Shaw et al., 2019	Crítico	Crítico	Baixo	Sério	Crítico	Crítico	Sério	Crítico	<p>Estudo de braço único, não controla nenhum dos potenciais fatores confundidores, como por exemplo, regressão pra média, o prognóstico, o efeito placebo, entre outros. Os pacientes são selecionados como uma extensão de um ensaio clínico fase I, portanto, o estudo em questão não foi delineado para responder perguntas clínicas, como desfecho primário. A amostra também pode ter confundidores devido as co-intervenções não terem sido controladas, além da maioria dos pacientes ter realizado pelo menos uma terapia sistêmica prévia. Se trata de um estudo aberto, portanto, não houve cegamento de participantes, clínicos ou avaliadores. O desfecho primário considerado foi a taxa de resposta objetiva, e este pode ser considerado um <i>surrogate outcome</i> para CPNPC; visto que os principais desfechos são SLP e SG e provavelmente, esse estudo não tem poder estatístico para responder esses desfechos, uma vez que, o cálculo amostral não foi realizado.</p>
Wu et al., 2018  (WU; YANG; KIM; LU et al., 2018)	Crítico	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Sério	Sério	Sério	<p>Estudo de braço único, não controla nenhum dos potenciais fatores confundidores. É um ensaio clínico fase II e portanto, mesmo apresentando uma amostra mais robusta ainda há incerteza sobre a precisão desses dados preliminares. Se trata de um estudo aberto, assim, não houve cegamento de participantes ou clínicos, porém é relatado que o avaliador do desfecho primário</p>

									estava cego para avaliar progressão da doença. Os resultados podem estar superestimados, uma vez que há confundidores devido as co-intervenções não terem sido controladas, além da maioria dos pacientes ter realizado pelo menos uma terapia sistêmica prévia. Adicionalmente, o desfecho primário é taxa de resposta objetiva, e este pode ser considerado um <i>surrogate outcome</i> para CPNPC, visto que os principais desfechos para estes pacientes são SLP e SG, porém esse estudo, provavelmente, não tem poder estatístico para responder esses desfechos uma vez que o cálculo amostral não foi realizado para eles.
Michels et al., 2019  (MICHELS; MASSUTÍ; SCHILDHAUS; FRANKLIN et al., 2019).	Crítico	Crítico	Sério	Baixo	Sério	Crítico	Sério	Crítico	Estudo de braço único e amostra pequena, não controla nenhum dos potenciais fatores confundidores porque não tem um grupo comparador e não tem poder estatístico para responder os principais desfechos em câncer (SG e SLP). Houve viés de seleção dos participantes, uma vez que de 35 pacientes foram incluídos no estudo, mas 5 deles, eram critérios de exclusão. Se trata de um estudo aberto, portanto, não houve cegamento de participantes, clínicos ou avaliadores. Houve perda de 14,4% dos dados de eficácia devido a seleção errônea dos pacientes para inclusão no estudo.

- *Baixo risco de viés: o estudo é comparável a um estudo randomizado bem conduzido com relação ao domínio avaliado.*
- *Risco moderado de viés: o estudo é bom para um estudo não randomizado, mas não pode ser considerado comparável a um estudo randomizado bem conduzido com relação ao domínio avaliado.*
- *Risco sério de viés: o estudo tem limitações importantes*
- *Risco de viés crítico: o estudo é muito problemático para fornecer qualquer evidência útil sobre os efeitos da intervenção.*
- *Sem informações: não há informações suficientes para permitir o julgamento.*

**ANEXO 5. 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)**

3 estudos (4 referências)	estudo clínico de braço único	grave <sup>a</sup>	não grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	<b>Estudo PROFILE 1001</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Shaw 2014 - a mediana de sobrevida global não foi estimável.</li> <li>- Shaw 2019 - mediana foi de 51,4 meses (IC de 95%, 29,3 a não estimável).</li> </ul> <b>Wu 2018</b> - mediana foi de 32,5 meses (IC 95%, 32,5 meses a não estimável). <b>Michels 2019</b> - mediana não foi estimável neste estudo (IC de 95%: 17,1 – NA)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
------------------------------	-------------------------------	--------------------	------------------------	-----------	--------------------	--------	---	---------------------	---------

**Sobrevida Livre de Progressão (SLP)**

3 estudos (4 referências)	estudo clínico de braço único	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	<b>Estudo PROFILE 1001</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Shaw 2014 - mediana de 19,2 meses (IC 95%: 14,4 a não estimável).</li> <li>- Shaw 2019 - mediana foi de 19,3 meses (IC 95%: 15,2 a 39,1).</li> </ul> <b>Wu 2018</b> - mediana foi de 15,9 meses (IC 95%: 12,9 a 24,0). <b>Michels 2019</b> - mediana foi de 20,0 meses (IC 95%: 10,19 a não estimável)	⊕○○○ MUITO BAIXA	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			
3 estudos (4 referências)	estudo clínico de braço único	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	<b>Estudo PROFILE 1001</b> - Shaw 2014 - A taxa de resposta objetiva foi de 72% (IC 95%: 58% a 84%) - Shaw 2019 - A taxa de resposta objetiva foi de 72% (IC 95%: 58% a 83%)  <b>Wu 2018</b> - A taxa de resposta objetiva foi de 71,7% (IC 95%: 63,0% a 79,3%)  <b>Michels 2019</b> - A resposta objetiva foi de 70% (IC 95%: 50,6% - 85,3%)	⊕○○○  MUITO BAIXA	IMPORTANTE

#### Qualidade de vida

2 estudos	estudo clínico de braço único	muito grave <sup>a,d</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	<b>Wu 2018</b> - Dos ciclos 2 a 20, a maioria dos pacientes melhorou a QV global durante a terapia ( $\geq 10$ pontos de melhora da linha de base; variando entre 30,4% a 37,0%); ou permaneceram estáveis ( $<10$ pontos de mudança da linha de base; variando entre 38,4% a 46,8%).  <b>Michels 2019</b> - saúde global mostrou valores médios crescentes desde a linha de base ao longo do tratamento. Da mesma forma, os valores médios de todos os outros escores dos componentes do QLQ-C30, com exceção do funcionamento cognitivo, aumentaram continuamente ao longo do tempo. No entanto, em análises de imputação múltipla, as tendências de tempo não foram estatisticamente significativas.	⊕○○○  MUITO BAIXA	IMPORTANTE
-----------	-------------------------------	----------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	-------------------------	------------

#### Segurança

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
3 estudos (4 referências)	estudo clínico de braço único	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	<b>Estudo PROFILE 1001</b> - Shaw 2014 - EA mais comuns foram distúrbios visuais (82%), náusea (40%), diarreia (44%), vômito (34%), constipação (34%), edema periférico (40%), aumento dos níveis de aspartato aminotransferase (AST) (22%), fadiga (20%), disgeusia (18%) e tontura (16%). Shaw 2019 - EAs mais comuns: distúrbios de visão (87%), náuseas (51%), edema (47%), diarreia (45%), vômitos (38%), transaminases elevadas (36%) e constipação (34%).  <b>Wu 2018</b> – EA mais comuns: aumento dos níveis das transaminases (55,1%), distúrbios visuais (48%), náuseas (40,9%), diarreia (38,6%) e vômitos (32,3%)  <b>Michels 2019</b> - EA comuns foram, diarreia que ocorreu em 56%; edema em 50%; bradicardia sinusal (47%); náusea (41%); e o aumento de ALT (35%).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

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

## Explicações

a Estudos de braço único, que não controla confundidores; estudos abertos, sem cegamento de terapeuta, paciente ou avaliador. Estudos preliminares.

b Apesar de poucos dados de SG, eles estão inconsistentes, variaram de SG de 51,4 meses para Shaw 2019 a mediana de 32,5 meses para Wu 2018.

c. Os dados de Sobrevida Global ainda estão imaturos nas referências avaliadas, mesmo na referência de Shaw 2019 com acompanhamento de três anos. Há necessidade de aguardar a maturação dos resultados de Sobrevida Global.

d. 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 6.** 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: XALKORI® (crizotinibe) para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células avançado e positivo para 1 c-ros oncogene (ros1).**

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				4
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			-
<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			-
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		7
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				7
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				7
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				7
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		8
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			8
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	-
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				11 a 13
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				8 e 9
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				10 a 13 / 16 a 25
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				14 e 15
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.		x			-
<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				26
-------------	----	--	---	--	--	--	----

**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
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 apenas a doença e linha de tratamento. Não há descrito nenhuma característica da população, nem foi realizada análise de sensibilidade.
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. No entanto, não apresenta discussão sobre a relevância destes desfechos para a tomada de decisão.
12	Parcial	Utilizou estudo único, não descreve suas características tampouco justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade
13	NA	Não utiliza medidas de utilidade

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 faz correção de meio ciclo.
20	Não	Não descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental.
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 transferência 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 7.** 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: XALKORI® (crizotinibe) para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células avançado e positivo para 1 c-ros oncogene (ros1).*

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				6
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.			x		Capa, contracapa, resumo
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				7,8
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				4,6
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				4,5,6,9
<b>Cenários a serem avaliados</b>							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.			x		9

Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				8,9
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				8,9
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				X	—
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				6 a 8
<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		8
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			x		8

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			
<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				9
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				9
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		10
<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				11

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
Identificação da tecnologia	Parcial	O proponente expõe a tecnologia, mas não descreve a posologia e aspectos específicos da intervenção.
Quotas de mercado	Parcial	O autor apresenta as quotas de mercado, mas não informou a fonte em que estes dados foram obtidos. Não foi apresentado o embasamento teórico que fundamentou as escolhas das estimativas utilizadas na distribuição de mercado dos comparadores.
Necessidade de restrição	Não	O autor não justifica a necessidade de restrição (ROS1 positivo), tampouco define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.
Caracterização das restrições	Não	
Componentes e fontes (intervenção e comparadores)	Parcial	O proponente não informou a data em que os custos dos medicamentos foram obtidos. Tampouco informa se foram obtidos da tabela CMED. O proponente relatou a posologia que foram utilizadas para calcular os custos. A proporção de <i>Market access</i> e de ciclos de tratamento também não foi referenciada.
Custos associados, Custos não incluídos e Ajustes	Não	Não há menção há custos associados, não incluídos e ajustes.
Método	Não	O proponente não apresenta definição do tipo de modelo de análise de impacto orçamentário empregado e nem apresenta uma justificativa para seu uso.

Discussão	Parcial	O proponente sumariza os achados e apresenta uma discussão bastante breve das consequências da implementação da tecnologia, mas não apresenta discussão sobre as limitações da análise apresentada.
Conflito de interesse	Não	O proponente não fornece, no documento da AIO, nenhuma declaração de conflito de interesse.

