

**NOTA TÉCNICA Nº 233**

Solicitante: Dr. Francisco Eduardo Fontenele
Batista; 9ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0110109-75.2019.8.06.0001

Data: 22/03/19

Medicamento	X
Material	
Procedimento	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2
3. Evidências científicas-----	3
4. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	5
5. Sobre o registro na ANVISA -----	5
6. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	5
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	5
8. Custo do exame -----	6
9. Esclarecimentos -----	7
10. Referências-----	9



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de pedido de avaliação a respeito da concessão do medicamento CRIZOTINIBE 250 mg (XALKORI® 250 mg) para paciente com neoplasia maligna de pulmão (adenocarcinoma de pulmão EC IV com metástases cerebrais e linfonodais – CID – C34).

2) Considerações teóricas

Em várias estatísticas, o câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer no mundo, tanto entre homens como entre mulheres. Altamente letal, a sobrevida média cumulativa total em cinco anos varia entre 13% e 21% em países desenvolvidos e entre 7% e 10% nos países em desenvolvimento. A Sociedade Americana de Câncer estima 226.160 novos diagnósticos e 160.340 mortes por câncer de pulmão, nos Estados Unidos, em 2012. Câncer de pulmão mata mais norte-americanos anualmente do que os cânceres colo-retal, de mama e de próstata combinados. No Brasil, entre 2005-2009, o câncer de pulmão foi o tipo que mais fez vítimas entre os homens e foi o segundo mais letal entre as mulheres. Segundo estimativas do Instituto do Câncer - INCA, ocorreram 28.220 casos novos de câncer de pulmão no Brasil, no ano de 2016, sendo 17.330 homens e 10.890 mulheres. Segundo dados do Sistema de Informação de Mortalidade - SIM, morreram 24.490 pessoas vítimas de câncer de pulmão no Brasil, em 2013, sendo 14.811 homens e 9.675 mulheres.

Vários fatores de risco já foram identificados como associados a uma maior incidência de câncer de pulmão, entre eles: tabagismo ativo e passivo, exposição a asbesto, gás radônio, metais (arsênico, cromo, níquel), carcinógenos industriais, predisposição familiar, fibrose pulmonar, DPOC, sarcoidose, entre outros.

Cinco categorias histológicas respondem por mais de 90% dos cânceres de pulmão: (a) carcinoma de células escamosas (20%); (b) adenocarcinoma (35-40%); (c) carcinoma de células bronquiloalveolar ou adenocarcinoma in situ (2%); (d) carcinoma de células grandes (3-5%); (e) carcinoma de células pequenas (10-15%). Para fins de estadiamento e tratamento, outra



classificação é adotada, com os casos de câncer de pulmão sendo reagrupados de forma prática em dois grupos: (a) câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) (15%) e (b) câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC) (85%). Esta última classificação reflete as diferenças na história natural e no tratamento entre CPPC e CPNPC.

O CPPC costuma se disseminar pelo sangue precocemente, raramente pode ser abordado cirurgicamente e tem um curso muito agressivo, respondendo por uma sobrevida média de 6 a 18 meses em casos não tratados. Já os quatro tipos histológicos que compõem o grupo CPNPC, costumam se disseminar mais lentamente, podem ser curados nos estágios iniciais através de ressecção cirúrgica e, para estágios avançados, a quimioterapia é customizada de acordo com tipos histológicos específicos e determinadas mutações moleculares.

Estadiamento do câncer de pulmão é crucial para (a) prover informações fundamentais para o planejamento do tratamento e (b) prover o paciente de informações sobre prognóstico. Para estadiamento dos casos de CPNPC, há o sistema TNM (Tumor, Nódulo, Metástase) que estadia em 4 categorias (I a IV). Já para o estadiamento dos casos de CPPC, utiliza-se outro sistema que divide em dois estágios: (a) doença limitada e (b) doença extensa.

3) Evidências científicas

Tratamento do CPNPC em estágio IV, como é o caso considerado nesta ação, não se propõe a ser curativo, envolve quimioterapia sistêmica e apenas prolonga a vida em alguns meses (2 a 6 meses). Este tratamento paliativo também tem como meta melhorar a qualidade de vida e o controle dos sintomas associado ao câncer disseminado. As principais drogas empregadas no tratamento quimioterápico de CPNPC em estágio IV (avançado) são, cisplatina, carboplatina, etoposido, gemcitabina, vimblastina, taxane, vinorelbina, pemetrexed, docetaxel, paclitaxel. Além de quimioterápicos, anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe) também têm sido empregados com algum sucesso no tratamento do CPNPC. E, mais recentemente, para casos de CPNPC com mutação na quinase de linfoma anaplásico (ALK), o uso de inibidor desta quinase (crizotinibe) tem demonstrado benefício. A presença da mutação no gene da ALK é encontrada em aproximadamente 3 a 5% dos pacientes com CPNPC.



Para tratamento da doença metastática, muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, por até três linhas de tratamento. A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, tipo histológico, perfil de toxicidade clínica, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais. Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja feita com esquema terapêutico contendo cisplatina ou carboplatina, associada com um segundo agente antineoplásico. No SUS estão disponíveis terapias com platina, associadas a um segundo quimioterápico, ou, para pacientes com mutação EGFR, o tratamento com inibidor da tirosina quinase - erlotinibe ou gefitinibe. Essa é uma opção terapêutica aceitável para quimioterapia paliativa inicial ou após falha a outro esquema terapêutico.

O medicamento crizotinibe é um antineoplásico indicado para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK). É um inibidor seletivo da ALK. É uma droga por via oral que se usa 2 vezes ao dia. A dose diária preconizada é de 500mg por dia. Sua aprovação em agências regulatórias se deu principalmente a partir de dois ensaios clínicos realizados. Um primeiro estudo avaliou crizotinibe em tratamento de resgate versus quimioterapia em câncer de pulmão ALK positivo, e concluiu que crizotinibe deu sobrevida livre de progressão de 7,7 meses versus de 3,0 meses no braço tratado com quimioterapia. O segundo estudo (PROFILE 1014), avaliando crizotinibe em tratamento de primeira linha versus quimioterapia em câncer de pulmão ALK positivo, concluiu que crizotinibe deu sobrevida livre de progressão de 10,9 meses versus de 7,9 meses no braço tratado com quimioterapia.

Não foram encontradas revisões sistemáticas ou metanálises sobre o tema, de modo que as evidências científicas de eficácia e segurança de crizotinibe para tratamento de CPNPC são limitadas. Há já inclusive relatos na literatura de pacientes com CPNPC refratário a tratamento com crizotinibe. Há também droga da mesma classe (inibidores de ALK), chamada brigatinibe, que, em estudos preliminares (fase III), revelou-se mais eficaz que crizotinibe.



4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Para tratamento de CPNPC metastático (estágio IV) pelo SUS, muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, e por até três linhas de tratamento. A seleção do tratamento leva em consideração as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, tipo histológico, perfil de toxicidade clínica, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais. No SUS, a quimioterapia paliativa de 1ª linha tem sido feita com esquema contendo cisplatina ou carboplatina, associada com um segundo agente antineoplásico. Para pacientes com mutação EGFR, o tratamento com inibidor da tirosina quinase (erlotinibe ou gefitinibe) tem sido disponibilizado. Essa é uma opção terapêutica aceitável para quimioterapia paliativa inicial ou após falha a outro esquema terapêutico.

5) Sobre o registro na ANVISA

O medicamento CRIZOTINIBE 250 mg (Xalkori®) (MS - 1.0216.0241) possui registro na ANVISA desde 2016. O crizotinibe teve uma aprovação nos Estados Unidos em 2011. Já foi aprovado também na Europa.

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não há no momento proposta de incorporação do medicamento CRIZOTINIBE 250 mg (Xalkori®) pela CONITEC.

7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

O Ministério da Saúde disponibiliza as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão (PORTARIA Nº 957, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014)

Importante salientar que as **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT)** em Oncologia são documentos baseados em evidência científica que visam nortear as melhores condutas na área da Oncologia. A principal diferença em relação aos PCDT é que, por conta do sistema diferenciado de financiamento dos procedimentos e tratamentos em oncologia, este documento não se restringe às tecnologias incorporadas no SUS, mas sim, ao que pode ser oferecido a este paciente, considerando o financiamento repassado aos centros de atenção e a autonomia destes na escolha da melhor opção para cada situação clínica.



OBSERVAÇÕES SOBRE A ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA

A Assistência Oncológica no Sistema Único de Saúde (SUS) não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, sendo a coordenação feita pela SAS/MS, onde as modalidades pertencem a diferentes pactuações e rubricas orçamentárias. No âmbito da oncologia, ocorre o ressarcimento de procedimentos informados como quimioterápicos no subsistema APAC (Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS).

Os medicamentos oncológicos são disponibilizados aos usuários por meio dos estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS – CACON e UNACON – responsáveis pela padronização, aquisição e prescrição, de acordo com diretrizes terapêuticas. O financiamento desses medicamentos não se dá por meio dos componentes da Assistência Farmacêutica, mas por meio de repasse de recurso federal a esses serviços.

Desta forma, a partir do momento em que um Serviço ou Hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse Serviço ou Hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

8) Custo do produto

Medicamento	PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO XALKORI (PFIZER)			
	PMC ICMS 18%	PMVG 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento anual (12 meses)
CRIZOTINIBE 250 mg (Xalkori®)	R\$ 39.596,75	R\$ 23.728,78	R\$ 23.728,78	R\$ 284.745,36
PMC: preço máximo ao consumidor. PMVG: preço máximo de venda ao governo. Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG. TABELA CMED – Atualizada em 13/02/2019				



9) Esclarecimentos

a - Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso;

Resposta: ver tópico 4.

b - O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

Resposta: O fármaco requerido nesta ação (crizotinibe) é indicado para tratamento de câncer de pulmão do tipo não pequenas células (CPNPC) metastático (estágio IV). Em pelo menos dois ensaios clínicos de fase III, crizotinibe mostrou-se eficaz para tratamento da doença que acomete a parte autora. Não foram encontradas revisões sistemáticas ou metanálises sobre o tema, de modo que as evidências científicas de eficácia e segurança a longo prazo de crizotinibe para tratamento de CPNPC são limitadas.

c - Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

Resposta: Sim. Em pelo menos dois ensaios clínicos de fase III, crizotinibe mostrou-se eficaz para tratamento da doença que acomete a parte autora. Não foram encontradas revisões sistemáticas ou metanálises sobre o tema, de modo que as evidências científicas de eficácia e segurança a longo prazo de crizotinibe para tratamento de CPNPC são limitadas.

d - Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contra-indicada para o caso do autor?

Resposta: crizotinibe é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave.



e - Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Resposta: Sim. Para tratamento de CPNPC metastático, muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados, todos com a finalidade de apenas aumentar a sobrevida do paciente, uma vez que se trata de condição incurável. Todo e qualquer tratamento proposto para a condição da paciente apenas prolongará sua vida em alguns meses. Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja feita com esquema terapêutico contendo cisplatina ou carboplatina, associada com um segundo agente antineoplásico. No SUS estão disponíveis terapias com platina, associadas a um segundo quimioterápico, ou, para pacientes com mutação EGFR, o tratamento com inibidor da tirosina quinase – erlotinibe ou gefitinibe.

f - A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

Resposta: O medicamento crizotinibe está aprovado pela ANVISA (ver tópico 5), mas não está incorporado ao SUS.

g - Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Resposta: A aprovação do medicamento crizotinibe em agências regulatórias, tanto no Brasil como na Europa e Estados Unidos, se deu principalmente a partir dos resultados de dois ensaios clínicos de fase III. O aumento da sobrevida comparado com os tratamentos convencionais foi de poucos meses (3 a 4 meses). Não foram encontradas revisões sistemáticas ou metanálises sobre o tema, de modo que as evidências científicas de eficácia e segurança de crizotinibe para tratamento de CPNPC são muito limitadas.

h - Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Resposta: O medicamento crizotinibe, prescrito e requerido nesta ação, não conferirá ganhos significativos de sobrevida e/ou qualidade de vida à parte autora, e não é imprescindível ao tratamento da mesma. O SUS dispõe de medicamentos e outros cuidados paliativos que podem



garantir suporte e qualidade de vida à paciente. O tratamento com o medicamento solicitado não será capaz de restaurar a saúde da paciente.

10) Referências

National Cancer Institute. Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2014 [Internet]; 2018 [acesso em: 2018 mar 15]. Disponível em: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016. Rio de Janeiro: Inca; 2015.

Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385-94.

Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluca F, Adjei AA, Ciardiello F. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(2):300-6.

Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167-77

Costa DB, Shaw AT, Ou SHI, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2015;33:1881-8

Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389: 917-29.



Nishio M, Kim DW, Wu YL, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat.* 2018 Jul;50(3):691-700

National Institute for Health and Care Excellence. Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene. Technology appraisal guidance [TA296]. London: NICE; 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta296>. Accessed 11 Nov 2016.

National Institute for Health and Care Excellence. Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA406]. London: NICE; 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta406>. Accessed 11 Nov 2016.