

## **NOTA TÉCNICA Nº 1149/2025- NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5002677-60.2024.4.03.6335
- 1.3. Data da Solicitação: 25/02/2025
- 1.4. Data da Resposta: 13/03/2025

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 17/06/1979 – 45 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Barretos/SP
- 2.4. Histórico da doença: Neoplasia de Pulmão com metástase em sistema nervoso central – CID C34.9

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STE. Quais sejam:

- (a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;** Não fornecida.
- (b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;** Sim, uma vez que houve falha de resposta aos medicamentos fornecidos pelo SUS.
- (c) Comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;** Estudos de fase III do tipo ensaio clínico que comprovam o efeito positivo do medicamento requerido.
- (d) Imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;** Sim, fornecido pelo relatório médico.

**Solicite-se ao corpo médico responsável pela elaboração da Nota Técnica que aborde os seguintes questionamentos:**

**1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença da autora e com que resultados?**

R: Trata-se de um medicamento relativamente novo (estudos publicados a partir de 2020; b) para não ter a duplicidade de respostas, o relatório a seguir trata sobre este quesito.

**2. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?**

R: Sim, pode ser substituído pelos medicamentos que já foram utilizados anteriormente pela parte autora.

**3. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?**

R: Os medicamentos incorporados pelo SUS não encontraram uma resposta adequada para o tratamento da doença. As consequências negativas de continuar usando os medicamentos do SUS é ter uma progressão da doença.

**4. O medicamento possui registro na ANVISA para quais hipóteses/casos clínicos?**

R: Sim. A indicação terapêutica atualmente aprovada é para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) avançado, positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK+) previamente tratado com um ou mais inibidores ALK tirosina quinase, que é então atualizada para o novo texto aprovado, conforme os estudos clínicos apresentados e avaliados positivamente pela Anvisa.

**5. Existe correlação entre a eficácia do tratamento e a idade do paciente? Explicar. Em caso positivo, até que idade é mais recomendada sua aplicação?**

R: Não.

**6. Há contraindicações ao uso do medicamento ou efeitos adversos? Se houver, esclarecer quais e indicar possíveis meios para reduzi-los.**

R: No caso da parte autora, aparentemente não há contraindicação, mesmo porque restam poucas opções de tratamento. Os efeitos adversos mais comuns incluem hiperlipidemia, edema, ganho de peso, neuropatia periférica, alterações cognitivas, alterações de humor. A maneira de reduzi-los consiste no uso de outras medicações para controle dos mesmos.

**7. Há recomendação técnica de aplicação do medicamento ao caso da autora?**

R: O lorlatinibe ainda não passou por avaliação pela CONITEC.

O NICE (National Institute for Health and Care Excellence) não recomenda o lorlatinibe como opção de primeira linha para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células avançado positivo para ALK, pois, no NHS (National Health Service), os tratamentos de primeira linha indicados são o alectinibe e o brigatinibe, que têm mostrado eficácia significativa. O estudo CROWN demonstrou a superioridade do lorlatinibe em relação ao crizotinibe como tratamento de primeira linha, mas não há comparações diretas que comprovem a superioridade do lorlatinibe sobre outros inibidores de ALK, como o alectinibe e o brigatinibe.

O relatório do CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) de 2022 recomenda que o lorlatinibe seja reembolsado como monoterapia para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células ALK-positivo, desde que certas condições sejam atendidas. A recomendação baseia-se em evidências do estudo CROWN, que demonstrou que o lorlatinibe prolonga a sobrevida livre de progressão (PFS) de forma significativa em comparação com o crizotinibe. Os resultados sugeriram também que o lorlatinibe é eficaz na prevenção e tratamento de metástases cerebrais em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células ALK positivo.

#### 4. Descrição da Tecnologia

##### 4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS	Existe Genérico ou Similar?
LORLATINIBE (LORBRENA) 100MG	LORLATINIBE	1211004760046	não	quimioterapia a base de platina	não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	Preço Máximo de venda ao Governo	Dose diária	Custo Anual
LORLATINIBE 100MG	LORBRENA	PFIZER BRASIL LTDA	100 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R\$ 21.995,96	30 CP/MÊS	R\$ 263.951,52
<b>CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO</b>				<b>R\$ 263.951,52</b>		
<b>MÉDICO PRESCRITOR</b>				<b>SAÚDE PÚBLICA</b>		

##### RÉU: SAÚDE PÚBLICA

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência março/2025.

4.3. Recomendações da CONITEC: com relação ao tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células avançado positivo para ALK com inibidores de ALK (quinase do linfoma anaplásico), a CONITEC recomendou, em 2022, a incorporação do crizotinibe como opção de primeira linha para esses pacientes no SUS. No entanto, o lorlatinibe ainda não passou por avaliação pela CONITEC.

## **5. Discussão e Conclusão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

Lorlatinibe é um inibidor de ALK/ROS1 de terceira geração que demonstra uma eficácia contra mutação de ALK resistente a outros tratamentos e consegue penetrar no sistema nervoso central como mostra este estudo de fase I (onde a medicação é testada para ver se existe alguma eficiência, em voluntários com doença estável) (1). A duração de ação na região intracraniana tem a duração de, aomenos 12 semana, neste estudo de fase II (onde população com doença não necessariamente estável recebem a medicação para testar a eficácia e tolerabilidade, estudos de fase I e II não atinge os critérios epidemiológicos para extrapolar os resultados para grandes populações) (2).

Em um estudo de fase III (3) (fase em que o medicamento novo é testado contra um já previamente em uso, o objetivo é testar a relação custo benefício a curto e longo prazo e as populações de voluntários são separados em dois grupos, um recebendo medicamento em estudo e outro recebendo o tratamento padrão de forma aleatória, mediante sorteio, para evitar vieses e erros sistêmicos de escolha dos voluntários nos grupos (4)), a porcentagem dos pacientes que sobreviveram sem a progressão da doença em 12 meses foi 78% (95% intervalo de confiança IC: 70 to 84) no grupo de lorlatinibe and 39% (95% IC, 30 to 48) no grupo de crizotinibe (taxa de risco para progressão da doença ou para morte foi 0,28; 95% CI, 0.19 to 0.41; P<0.001). Uma resposta objetiva ao uso de lorlatinibeAn ocorreu em 76% (95% IC, 68 to 83) dos pacientes em grupo de lorlatinibe e 58% (95% IC, 49 to 66) nos pacientes no grupo de crizotinibe; os pacientes que tinha metástase mensurável no cérebro eram 82% (95% IC, 57 to 96) and 23% (95% IC, 5 to 54), respectivamente, tiveram respostas intracranianas, que receberam lorlatinibe tiveram resposta intracraniana completa. Os efeitos adversos mais comuns foram dislipidemia, edema, aumento de peso, neuropatia periférica e efeitos cognitivos.

### **5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Controle da progressão da doença, melhora da sobrevida.

### **5.3. Parecer**

( x ) Favorável

( ) Desfavorável

### **5.4. Conclusão Justificada:**

1- A autora é jovem e é portadora de uma doença grave, com progressão rápida, já com implante de células neoplásicas em sítios distantes, incluindo sistema nervoso central.

2- As opções disponíveis já foram utilizadas, com pouco resultado.

3- Apesar de existir poucos estudos que definitivamente comprovem a eficácia do medicamento e a CONITEC ainda não ter avaliado a sua custo-efetividade, há estudos que demonstram a sua efetividade (5).

4- Paciente pode estar diante da última tentativa de frear a progressão da doença.

5- Diante desse cenário, este NATJUS se manifesta FAVORAVELMENTE à presente demanda.

Ressalta-se que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”. Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( x ) SIM, com potencial risco de vida

( ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( ) NÃO

#### 5.5. Referências bibliográficas:

1- Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, Gainor JF, Johnson M, Dietrich J, James LP, Clancy JS, Chen J, Martini JF, Abbattista A, Solomon BJ. 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.* 2017;18(12):1590. Epub 2017 Oct 23.

2- Dagogo-Jack I, Oxnard GR, Evangelist M, Digumarthy SR, Lin JJ, Gainor JF, Murphy JF, Rabin MS, Heist RS, Muzikansky A, Shaw AT. Phase II Study of Lorlatinib in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Lung Cancer and CNS-Specific Relapse. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2100522.

3- Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, Mazieres J, Kim DW, Mok T, Polli A, Thurm H, Cella AM, Peltz G, Solomon BJ, CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2018.

4- <https://www.sbppc.org.br/fases-de-uma-pesquisa-clinica>

5- Naik J, Beavers N, Nilsson FOL, Iadeluca L, Lowry C. Cost-Effectiveness of Lorlatinib in First-Line Treatment of Adult Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in Sweden. *Appl Health Econ Health Policy.* 2023 Jul;21(4):661-672. doi: 10.1007/s40258-023-00807-7. Epub 2023 May 12. PMID: 37173513; PMCID: PMC10232573.

#### 5.6. Outras Informações – conceitos:

##### **ANS** - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

##### **ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**CONITEC** – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

**RENAME** - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

**REMUME** - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

**ANS** - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

**ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**PROTÓCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)** - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos

gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

**FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA** é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**