



Instituto Nacional de Cardiologia
Coordenação de Ensino e Pesquisa
Programa de Pós-Graduação
Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em
Saúde

Alectinib para Câncer de Pulmão Não Pequenas Células.

Sumário

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA.....	3
2. TECNOLOGIA	7
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	9
4. RESULTADOS	11
5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS.....	15
6. RECOMENDAÇÃO	15
7. REFERÊNCIAS.....	16

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de pulmão é um tipo de neoplasia epitelial primária com grande incidência na população mundial atingindo homens e mulheres. Nos últimos anos, passou a ser a primeira causa de morte por neoplasia entre as mulheres dos países desenvolvidos, ultrapassando as mortes em virtude de tumores malignos da mama.

No Brasil, a principal causa de morte por neoplasia entre as mulheres ainda é o câncer de mama. Entretanto, o número de óbitos por câncer de pulmão na população brasileira vem aumentando nos últimos anos.(1) Segundo estimativa do Ministério da Saúde a sua incidência tem aumentado em 0,5% ao ano. Sendo a segunda causa de morte entre homens e a quarta entre as mulheres no Brasil.(2)

O câncer de pulmão se divide de acordo com o tipo de tumor em duas categorias: não-pequenas células (CPNPC) e pequenas células (CPPC). Essa divisão é utilizada por razões terapêuticas e prognósticas.

O tumor de não-pequenas células representa 80 a 85% de todos os casos de câncer de pulmão diagnosticados na população e se origina nas células maiores do pulmão, como células epiteliais, que alinham as vias aéreas do pulmão ou células produtoras de muco.(3) O tumor de não-pequenas células é composto de três tipos histológicos: carcinoma epidermóide, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células. O câncer de pulmão de não pequenas células com a fusão do gene ALK do inglês *anaplastic lymphoma kinase* acomete principalmente mulheres jovens e não fumantes.

Já o tumor de pequenas células não é comum e origina-se de pequenas células com função endócrina (secretam hormônio). O CPPC normalmente tem um crescimento mais rápido e possui maior capacidade metastática (migração para outras partes do corpo). Em geral essa categoria de câncer de pulmão está diretamente associada ao fumo. O carcinoma indiferenciado de pequenas

células é composto por três subtipos celulares: linfocitóide (Pequenas Células), intermediário e combinado (células pequenas mais carcinoma epidermóide ou adenocarcinoma).

O subtipo Pequenas Células possui destaque na literatura médica, pois entre outras características está o crescimento rápido, grande capacidade de metástases, sendo a invasão cerebral frequente(4). Apesar do baixo percentual de cura, apresenta boa resposta ao tratamento.

1.2 Diagnóstico

O diagnóstico clínico é realizado através da observação de variados sintomas, conforme os diferentes locais do tumor, como:

- Tosse seca persistente por mais de três semanas;
- Dispneia (falta de ar) inicialmente aos grandes esforços (subir escada, carregar peso) e evoluiu para os pequenos esforços (pequenas distâncias, poucos degraus e em casos mais graves ao pentear o cabelo);
- Dor ininterrupta na região do tórax, pode ser relacionada aos movimentos respiratórios ou a posição do corpo;
- Hemoptise (presença de sangue no escarro), associado à tosse;
- Pneumonias;
- Edema facial e região do pescoço;
- Perda de ponderal (peso).

O diagnóstico por imagem no câncer de pulmão cada vez torna-se mais importante conforme a tecnologia avança e melhora a qualidade das imagens obtidas. A tomografia computadorizada tornou-se fundamental para o diagnóstico e estadiamento do tumor.(5)

1.3 Estadiamento do Câncer de Pulmão(6)

A tomografia computadorizada, a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), mediastinoscopia cervical e toracoscopia são fundamentais para se obter as características necessárias para o estadiamento do câncer de pulmão. O estadiamento tem como objetivo estabelecer a extensão das neoplasias de forma anatômica, uniformizando os resultados e tratamentos. O sistema TNM é baseado a partir de critérios como posição e tamanho do tumor primário (T), se existe comprometimento de linfonodos e a sua localização (N) e metástases a distância (M)(7). O estadiamento baseia-se em critérios anatômicos, refletindo a possibilidade de remoção cirúrgica de todo o tumor. os critérios para o estadiamento são:

T – Tumor Primário.

TX – Tumor primário não individualizado.

T0 – Sem evidência de tumor.

Tis – Carcinoma in situ.

T1 – Tumor \leq 3 cm no maior diâmetro, circundado por pulmão e pleura visceral:

. T1a – tumor \leq 2 cm.

. T1b – tumor $>$ 2 cm, mas \leq 3 cm.

T2 – Tumor $>$ 2 cm, mas \leq 7 cm ou qualquer destes achados: envolvimento do brônquio principal a mais de 2 cm da carina principal, invasão da pleura visceral, associação com atelectasia ou pneumonia obstrutiva sem envolvimento de todo o pulmão.

. T2a – tumor $>$ 3cm, mas \leq 5 cm.

. T2b – tumor $>$ 5cm, mas \leq 7 cm.

T3 – Tumor $>$ 7 cm ou que invade qualquer uma das seguintes estruturas: parede torácica, diafragma, nervo frênico, pleural mediastinal, pericárdio; ou tumor com menos de 2 cm da carina principal, mas sem envolvimento desta; ou

se houver atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo pulmão; ou nódulo (s) tumoral (ais) no mesmo lobo do tumor primário.

T4 – Tumor de qualquer tamanho que invade qualquer uma das seguintes estruturas: mediastino, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, traqueia, esôfago, corpo vertebral, carina principal; nódulo (s) tumoral (ais) isolado em outro lobo ipsilateral.

N – Linfonodos.

NX – Linfonodo regional não foram avaliados.

N0 – Sem metástase em linfonodo regional.

N1 – Metástase em linfonodo peribrônquico ipsilateral ou hilar ipsilateral e intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta.

N2 – Metástase em linfonodo mediastinal ipsilateral ou subcarinal.

N3 – Metástase em linfonodo mediastinal contralateral; hilar contralateral; escalênico ipsilateral ou contralateral; ou supraclavicular.

M – Metástases à distância.

MX – Metástase à distância não estudada.

M0 – Sem evidência de metástase à distância.

M1 – Metástase à distância:

. M1a – Nódulo (s) tumoral (ais) em lobo contralateral; tumor com nódulo pleural ou derrame pleural ou pericárdico maligno.

. M1b – Metástase à distância (fora do tórax).

1.4 Tratamento recomendado

A ressecção tumoral é considerada o tratamento padrão ouro quando o tumor é diagnosticado nos estádios mais precoces do câncer de pulmão de células não pequenas. Em geral, a maior parte dos pacientes são diagnosticados tardiamente, quando os mesmos começam a exibir sintomas

relacionados ao próprio tumor, ou secundários a metástases ou síndromes paraneoplásicas.(8)

A cirurgia tem maior possibilidade de cura para os pacientes com CPNPC, com tumores restritos ao tórax, onde poderão ser realizadas ressecção em cunha, segmentectomia, lobectomia ou pneumectomia com ressecção dos linfonodos regionais.

A radioterapia pode ser utilizada em qualquer estágio tumoral de CPNPC, podendo ter como finalidade curar ou paliativo, podendo estar associada a outros tratamentos, como cirurgia ou quimioterapia.

A quimioterapia prévia ou adjuvante ao tratamento cirúrgico, tem benefícios nos pacientes com doença avançada, podendo ser associada a radioterapia, conferindo maior sobrevida.

Em pacientes com metástases à distância ou com tumores avançados, uma pequena melhoria de sobrevida pode ser obtida com a quimioterapia paliativa. Que tem como objetivo, apesar de não curar o indivíduo, controlar os sintomas e aumentar a sobrevida mediana em 2 ou 3 meses. Dentre as opções terapêuticas da quimioterapia paliativa estão medicamentos como cisplatina, carboplatina, etoposido, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associações. (9,10)

2. TECNOLOGIA

O Alectinib está indicado para o tratamento de CPNPC avançado, positivo para o gene ALK tratados previamente com Crizotinib.

O Crizotinib é um fármaco que foi desenvolvido para ser usado como agente único no tratamento do CPNPC com o gene ALK para o prolongamento da Sobrevida Livre de Progressão com dose recomendada de 250mg por via oral duas vezes ao dia enquanto o paciente estiver obtendo benefício clínico com o tratamento (11). O Crizotinib é um medicamento de escolha no

tratamento do CPNPC, na falha do tratamento com o fármaco, está indicado a utilização do Alectinib.

As embalagens de Alectinib vem com 224 cápsulas – blisters de alumínio com 8 cápsulas (4 embalagens de 56). Prazo de validade de 2 anos a contar da fabricação.

Recomenda-se o tratamento com 1200mg (8 cápsulas de 150mg) por dia por via oral, divididas em duas doses de 600mg junto com a alimentação, este deve perdurar até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável. As cápsulas não podem ser trituradas ou dissolvidas, devendo ser engolidas inteiras.

O Alectinib e seu principal metabólito M4 atuam inibindo potentemente e seletivamente a tirosina cinase do ALK, levando o bloqueio das vias de sinalização e induzindo a morte de células tumorais (apoptose). Os estudos pré-clínicos demonstraram que o fármaco atravessa a barreira hematoencefálica.

Ao se administrar o medicamento com uma refeição com alto teor calórico e de gordura, aumenta a exposição ao Alectinib e seu metabólito M4 em 3 vezes quando comparado à administração em jejum. A distribuição do fármaco e seu metabólito se dá por meio de ligação às proteínas plasmáticas humanas, sua metabolização acontece no fígado, sendo excretada principalmente pelas fezes, sendo mínima a excreção pela urina.

Pacientes com insuficiência renal leve e moderada tiveram a farmacocinética semelhante aos dos pacientes com função renal normal. Não foram feitos estudos com pacientes com insuficiência renal grave. Pacientes com insuficiência hepática leve tiveram a farmacocinética semelhante aos dos pacientes com função hepática normal. Não foram feitos estudos com pacientes com insuficiência hepática moderada e grave.(12)

O Alectinib pode apresentar como efeito adverso pneumonite (inflamação nos pulmões), Mialgia (dor muscular severa, sensibilidade e fraqueza), Bradicardia (batimento cardíaco lento), Hepatotoxicidade (lesão no fígado).

Conforme o sitio do fabricante, o Alectinib está recomendado nos Estados Unidos, Europa, Kwait, Israel, Hong Kong, Canadá, Coreia do Sul, Suíça, Índia, Austrália, Singapura e Taiwan para o tratamento de CPNPC metastático com fusão do gene (13).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro sanitário MS nº 1.0100.0668 para o medicamento Alecensa no Diário Oficial de União nº 250 em 31/12/2018, através da Resolução-RE nº 3.504 de 27/12/2018.(14)

2.1 Custo Mensal do Tratamento

O tratamento com Alectinib conforme a posologia da bula é de 600mg (4 cápsulas) a cada 12 horas. Podendo ser reduzido por orientação médica. Mas para cálculo de custo mensal do tratamento utilizaremos 8 cápsulas (1200mg) por dia. Uma caixa de Alectinib vem com 224 cápsulas, correspondendo a 28 dias de tratamento. Para efeito de cálculo considera-se 01 caixa para o custo mensal. (Quadro 1)

Quadro 1 – Custo mensal do tratamento com Alectinib

Apresentação	Preço médio unitário	Preço total
CAIXA COM 224 CÁPS	R\$ 90,85	R\$ 20.350,40

Nota: média ponderada dos últimos 18 meses de compras para atender demandas judiciais no ano de 2020. Consulta em 10 de setembro de 2020.

Fonte: BPS (15)

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

3.1 Pergunta estruturada

O Alectinib é capaz de aumentar a sobrevida livre de progressão de doença nos portadores de CPNPC positivo para o gene ALK, com falha de tratamento com crizotinibe, em comparação com quimioterapia padrão (pemetrexed ou docetaxel)?

A pergunta estruturada encontra-se na tabela 1.

Tabela 1. Tabela estruturada para elaboração do Relatório (PICO).

População	Portadores de CPNPC positivo para gene ALK tratados previamente com crizotinibe
Intervenção	Alectinib.
Comparação	Quimioterapia padrão (pemetrexed ou docetaxel)
Desfechos	Aumento da sobrevida livre de progressão de doença
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados, revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.

Fonte: elaboração própria.

3.2 Busca por evidências

Foi realizada em 16/09/2019 uma busca na base eletrônica Medline, utilizando os seguintes descritores: (("carcinoma, non-small-cell lung"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "non-small-cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR "nscic"[All Fields]) AND ALK[All Fields] AND ("CH5424802"[Supplementary Concept] OR "CH5424802"[All Fields] OR "alectinib"[All Fields])) AND (("pemetrexed"[MeSH Terms] OR "pemetrexed"[All Fields]) OR ("docetaxel"[MeSH Terms] OR "docetaxel"[All Fields]))

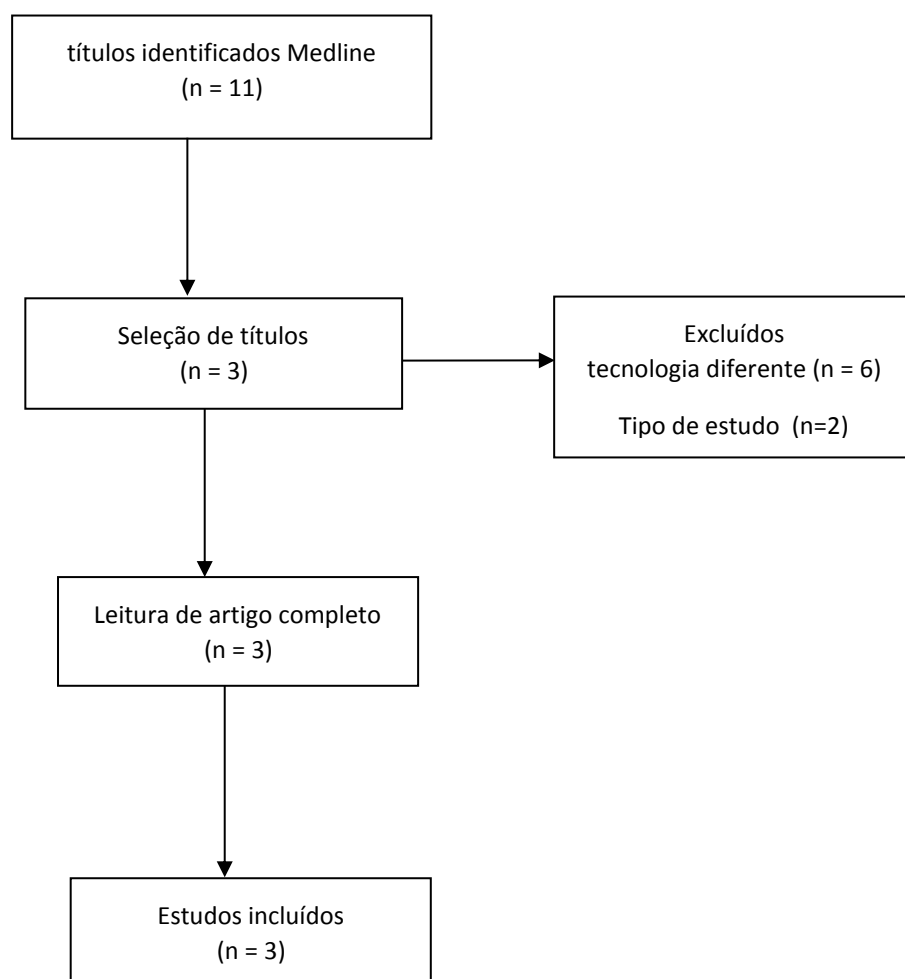
Foram incluídos todos os ensaios clínicos randomizados, as coortes e artigos de revisão, sem restrição de idioma e data. Todos os artigos que não foram excluídos pelo título ou resumo foram localizados.

Para avaliação de qualidade dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta de Risco de Viés da Cochrane e para as coortes foi utilizado o instrumento Newcastle-Ottawa.

4. RESULTADOS

Foi realizada uma revisão rápida da literatura onde foram recuperados 11 artigos, destes foram selecionados 3 artigos elegíveis para a elaboração deste PTC. O fluxo de seleção encontra-se na figura 1.

Figura 1 – Fluxo de seleção dos artigos



Adaptado de: Tradução para o idioma português do documento: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponível em: www.prisma-statement.org. Traduzido por: Taís Freire Galvão e Thais de Souza Andrade Pansani; retro-traduzido por: David Harrad

4.1 Resultados da análise das evidências

Quadro 2. Resumo dos artigos utilizados neste PTC.

Autor	Tipo de estudo	Desfechos avaliados de interesse	Resultados
Melosky et al., 2018(16)	Revisão de artigos: Os ensaios clínicos de ALK inibidor foram revisados para avaliar os benefícios, riscos e implicações relativas à orientação canadense atual em pacientes com ALK-positivo CPNPC.	sobrevida livre de progressão (PFS).	As PSF medianas melhoraram no grupo Alectinibe em comparação ao controle. (9,6 meses vs. 1,4 meses; HR: 0,15; 95% IC: 0,08 a 0,29; p<0,001), com OR melhor (37,5% vs. 2,9%). O ensaio Japonês fase III J - Alex mostrou PFS melhor no grupo Alectinib com dose de 300 mg duas vezes por dia (HR: 0,34; 99,7% IC: 0,17 a 0,71; p <0,0001). No ensaio Fase III Alex demonstra a capacidade do Alectinibe (81%; 95% IC: 58% a 95%) em diminuir a progressão no SNC em comparação ao controle (50%; 95% IC: 28% a 72%).
Novello et al., 2018(17)	Estudo randomizado, multicêntrico, de fase III, aberto, de Alectinibe versus quimioterapia em pacientes com CPNPC avançado / metastático com ALK e positivamente metastático, previamente tratados com quimioterapia à base de platina e crizotinibe.	sobrevida livre de progressão (PFS).	Foram randomizados 107 pacientes (Alectinibe n=72; Controle n=35). A PFS foi de 9,6 meses [IC: 95%:6,9–12,2] no grupo Alectinibe e 1,4 meses (IC: 95%:1,3–1,6) no grupo Controle [HR 0,15 (IC 95%: 0,08-0,29); p<0,001]. Pacientes com doença mensurável basal do SNC (Alectinibe n=24; Controle n=16), a resposta no SNC com Alectinibe foi 54,2% vs. 0%; p<0,001. Eventos adversos de grau ≥ 3 com o Alectinibe (27,1% vs. 41,2%). A incidência de eventos adversos que levaram à descontinuação do medicamento durante o estudo foi menor no Alectinibe (5,7% vs. 8,8%), sendo a duração do tratamento com Alectinibe maior (20,1 semanas vs. 6,0 semanas).
Rossi et al., 2014(18)	Esta revisão discute os rearranjos ALK e o uso do Alectinibe na resistência ao Crizotinibe	sobrevida livre de progressão (PFS) em pacientes que tiveram resistência ao Crizotinibe e foram tratados com Alectinibe	Um total de 46 pacientes foram tratados com a dose recomendada (300 mg 2 x ao dia), com uma taxa de resposta objetiva de 93,5%, incluindo duas respostas completas (4,3%). Eventos adversos relacionados ao tratamento de Grau 3 foram relatados em 12 pacientes (26%), efeitos colaterais graves ocorreram em 5 pacientes (11%). A PFS mediana ainda não foi alcançada, uma vez que 40 dos 46 pacientes na fase II permanecem em tratamento.

Fonte: Elaboração própria.

4.2 Interpretação dos resultados

No artigo de revisão(16) é elencado o desfecho de melhora da sobrevida livre de progressão (PFS) da doença favorável ao uso do Alectinibe. Os dados de PFS medianos avaliados foram significativamente melhores no grupo Alectinibe do que no grupo quimioterapia (9,6 meses vs. 1,4 meses; HR: 0,15; 95% IC : 0,08 a 0,29; $p < 0,001$), 37,5% vs. 2,9% e melhoria da PFS para os pacientes que receberam Alectinib a uma dose de 300 mg duas vezes por dia (HR: 0,34; 99,7% IC : 0,17 a 0,71; $p < 0,0001$). Mas não é apresentado no artigo, nenhuma avaliação de qualidade dos estudos utilizados, o que diminui a força das evidências apresentadas. Nos conflitos de interesses é divulgado que a maior parte dos autores do artigo tem relação, atuou em conselhos consultivos ou recebeu doações de diversas empresas farmacêuticas.

Em outro estudo randomizado(17) a sobrevida livre de progressão da doença (PFS) mediana foi de 9,6 meses (IC 95% 6,9 a 12,2) com Alectinibe e 1,4 meses (IC 95%: 1,3 a 1,6) com quimioterapia (HR 0,15 [IC de 95%: 0,08 - 0,29])

No terceiro estudo(18) O Alectinibe foi um inibidor ALK potente e seletivo com 10 vezes mais potência que o crizotinibe e eficaz contra a maioria das mutações no domínio ALK.

O Alectinibe tem uma eficácia no sistema nervoso central e a nível sistêmico em comparação com a quimioterapia em pacientes com CPNPC ALK-positivo que receberam tratamento com Crizotinibe e com um perfil de segurança favorável.

A avaliação pelo Risco de viés da Cochrane considerou em média os estudos com baixo risco de viés conforme quadro 3.

Todos os estudos analisados nesse parecer técnico foram estudos clínicos randomizados ou revisão de artigos que utilizaram estudos randomizados, não foram encontrados durante a análise das evidencias limitações metodológicas e foi identificado um baixo risco de viés.

Quadro 3 – Avaliação do risco de viés de publicação – Ferramenta Cochrane (Adaptada)

	Melosky B et al., 2018	S Novello et al., 2018	Antonio Rossi et al., 2014
Randomização (Geração de sequencia)			
Avaliador Cegado			
Reultados incompletos			
Resultados seletivos			
Intenção de tratar	S	S	N
Baixo Risco de Viés Risco de Viés Não Claro			

5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence* (Inglaterra) – recomenda o uso em adultos, com base em evidências sobre o alectinibe (Alecensa) para câncer de pulmão avançado de células não pequenas e para linfoma quinase anaplásico (ALK).(19)

CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Canadá) – Recomenda o Alectinib para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, localmente avançado ou metastático, com linfoma quinase anaplásico (ALK).(20)

EMA – *European Medicines Agency* – Recomenda o uso do alectinib quando a doença está avançada e não foi tratada antes ou foi tratada e não respondeu ao medicamento crizotinibe(21).

6. RECOMENDAÇÃO

De acordo com os estudos aqui selecionados, o Alectinibe está recomendado para o tratamento de pacientes CPNPC com ALK-Positivo previamente tratados e resistentes ao Crizotinibe com elevada qualidade de evidência.

7. REFERÊNCIAS

1. Knorst MM, Dienstmann R, Fagundes LP. Retardo no diagnóstico e no tratamento cirúrgico do câncer de pulmão. J Pneumol [Internet]. dezembro de 2003 [citado 8 de agosto de 2018];29(6):358–64. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862003000600007&lng=pt&tlng=pt
2. INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018 - Brasil [Internet]. [citado 8 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>
3. Yong KJ, Basseres DS, Welner RS, Zhang WC, Yang H, Yan B, et al. Targeted BMI1 inhibition impairs tumor growth in lung adenocarcinomas with low CEBP α expression. Sci Transl Med [Internet]. 3 de agosto de 2016 [citado 8 de agosto de 2018];8(350):350ra104. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27488898>
4. Dempke WCM, Edvardsen K, Lu S, Reinmuth N, Reck M, Inoue A. Brain Metastases in NSCLC - are TKIs Changing the Treatment Strategy? Anticancer Res [Internet]. novembro de 2015 [citado 19 de maio de 2018];35(11):5797–806. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26504000>
5. Gomes Barcellos M. Radiologia do câncer de pulmão * [Internet]. Vol. 28, J Pneumol. [citado 11 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jpneu/v28n2/a06v28n2.pdf>
6. INCA - CÂNCER - Tipo - Pulmão - Diagnóstico [Internet]. [citado 8 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao/diagnostico1>
7. FERNANDEZ A, JATENE FB, ZAMBONI M. Diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão. J Pneumol [Internet]. julho de 2002 [citado 16 de setembro de 2019];28(4):219–28. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862002000400006&lng=pt&tlng=pt

8. Nguyen K-SH, Neal JW, Wakelee H. Review of the current targeted therapies for non-small-cell lung cancer. *World J Clin Oncol* [Internet]. 10 de outubro de 2014 [citado 19 de maio de 2018];5(4):576–87. Disponível em: <http://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v5/i4/576.htm>
9. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT [Internet]. [citado 16 de setembro de 2019]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes#p>
10. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia (PCDTs) - Instituto Oncoguia [Internet]. [citado 26 de março de 2019]. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamento-sus/8051/50/>
11. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Bulário eletrônico [internet] [citado em 24 de abril de 2020] Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>
12. CHMP. Comunidade Europeia. Bula Aalectinb [Internet]. [citado 30 de março de 2019]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/anx_136901_pt.pdf
13. ANVISA aprova novo tratamento para câncer de pulmão [Internet]. [citado 26 de março de 2019]. Disponível em: <https://www.roche.com.br/home/imprensa/2019/ANVISA-aprova-novo-tratamento-para-cancer-de-pulmao.html>
14. RESOLUÇÃO-RE no 3.504, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018 - Imprensa Nacional [Internet]. [citado 5 de outubro de 2019]. Disponível em: http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/57280523/do1a-2018-12-31-resolucao-re-n-3-504-de-27-de-dezembro-de-2018-57280330

15. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Banco de Preços em Saúde (BPS). Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/relatorios/geral/index.jsf> . Acesso em 10 de setembro de 2020.
16. Melosky B, Cheema P, Agulnik J, Albadine R, Bebb DG, Blais N, et al. Canadian perspectives: update on inhibition of ALK-positive tumours in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* [Internet]. 2 de novembro de 2018 [citado 17 de setembro de 2019];25(5). Disponível em: <http://current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/4379>
17. Novello S, Mazières J, Oh I-J, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 1 de junho de 2018 [citado 30 de março de 2019];29(6):1409–16. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29668860>
18. Rossi A, MAIONE P, SACCO PC, Sgambato A, CASALUCE F, FERRARA ML, et al. ALK inhibitors and advanced non-small cell lung cancer (review). *Int J Oncol* [Internet]. 1 de agosto de 2014 [citado 19 de maio de 2018];45(2):499–508. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2014.2475>
19. Overview | Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. [citado 5 de outubro de 2019]; Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta536>
20. Alecensaro for Non-Small Cell Lung Cancer (first line) – Details | CADTH.ca [Internet]. [citado 5 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/alecensaro-non-small-cell-lung-cancer-first-line-details>
21. Alecensa | European Medicines Agency [Internet]. [citado 5 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alecensa>