



Parecer técnico-científico:

Larotrectinibe para pacientes com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene *NTRK*.

---

Brasília, 2021

Autores  
Silvia Antonio Sfeir  
Rodrigo Palhares

Sfeir, Silvia Antônio

Larotrectinibe para pacientes com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene *NTRK* / Silvia Antônio Sfeir, Rodrigo Palhares – Brasília: 2021

178 p.

Parecer Técnico Científico – Bayer S.A.

1. Larotrectinibe. 2. Oncologia. 3. Terapia agnóstica

I. Palhares, Rodrigo. II. Bayer S.A. III. Larotrectinibe para pacientes com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene *NTRK*

Silvia Antonio Sfeir<sup>1</sup>

Rodrigo Palhares<sup>2</sup>

Larotrectinibe para pacientes com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene *NTRK*.

Brasília, 2021

---

<sup>1</sup> Administradora, Diretora de Acesso ao Mercado e Advocacy na Bayer SA; [silvia.sfeir@bayer.com](mailto:silvia.sfeir@bayer.com)

<sup>2</sup> Médico; Gerente Médico Científico da Oncologia na Bayer SA; [rodrigo.palhares@bayer.com](mailto:rodrigo.palhares@bayer.com)

**DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM  
SAÚDE PRAPARADO PARA O MINISTÉRIO DA  
SAÚDE - CONITEC**

Larotrectinibe para pacientes com  
tumores sólidos localmente  
avançados ou metastáticos positivos  
para fusão do gene *NTRK*

Abril, 2021

## Sumário

---

Sumário .....	5
Lista de figuras .....	8
Lista de tabelas .....	11
Lista de abreviaturas e siglas .....	14
1. RESUMO EXECUTIVO .....	15
2. DESCRIÇÃO CLÍNICA.....	19
2.1. Características clínicas .....	19
2.2. Epidemiologia.....	22
2.3. Diagnóstico.....	26
2.4. Tratamento .....	29
2.5. Carga da doença e necessidades não atendidas .....	30
2.6. Tecnologia.....	36
2.6.1. Indicações e contraindicações (49,50) .....	36
2.6.2. Mecanismo de ação, farmacocinética e interações medicamentosas.....	36
2.7. Comparador .....	38
3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	39
3.1. Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade.....	39
3.2. Busca de evidências e extração dos dados .....	40
3.3. Resultado da seleção de estudos.....	41
3.4. Síntese de evidências.....	42
3.4.1. <i>Basket trials</i> .....	47
3.4.2. Critérios de inclusão dos ensaios clínicos de larotrectinibe .....	48
3.4.3. Ensaios clínicos fase 1 .....	50
3.4.3.1. NCT02122913.....	50
3.4.3.2. Fase 1 de SCOUT.....	51
3.4.4. Análise integrada dos estudos NCT02122913, SCOUT e NAVIGATE .....	52
3.4.4.1. Artigo publicado – análise integrada com corte de dados em 19/02/201952	
3.4.5. Artigo publicado - Comparação de larotrectinibe ao tratamento anterior por meio do Índice de Modulação de Crescimento (GMI, do inglês, <i>Growth Modulation Index</i> )	62
3.4.6. Evidencias adicionais.....	68
3.4.6.1. Evidência adicional – análise integrada com último corte de dados em 15/07/2019 .....	68

3.4.6.2.	Evidência adicional – Resultado de larotrectinibe em tumores primários do sistema nervoso central (corte de dados em 15/07/2019)	80
3.4.6.3.	Evidência adicional – Resultado de larotrectinibe no câncer de tireoide (corte de dados em 15/07/2019)	81
3.4.6.4.	Evidência adicional – Resultado de larotrectinibe no câncer de pulmão (corte de dados em 15/07/2019)	81
3.4.6.5.	Evidência adicional – Qualidade de vida	82
3.4.6.6.	Evidência adicional – Estudos de caso	86
3.5.	Avaliação da qualidade metodológica	95
4.	ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE	97
4.1.	Objetivo do modelo	97
4.2.	Principais parâmetros do modelo	97
4.2.1.	Perspectiva	97
4.2.2.	Tipo de análise econômica	97
4.2.3.	Estrutura do modelo	97
4.2.4.	Horizonte temporal	99
4.2.5.	Duração do ciclo	99
4.2.6.	Desconto	99
4.2.7.	População	99
4.2.8.	Intervenção e comparadores	100
4.3.	Inputs	102
4.3.1.	Inputs clínicos	102
4.3.1.1.	Ensaio clínico de larotrectinibe	102
4.3.1.2.	Ponderação de resultados	104
4.3.1.3.	Dados de sobrevida - extrapolações	104
4.3.1.4.	Mortalidade geral	110
4.3.1.5.	Eventos adversos	110
4.3.2.	Qualidade de vida	113
4.3.2.1.	Utilidades específicas do tratamento com larotrectinibe	113
4.3.2.2.	Utilidades dos estados de saúde do comparador	113
4.3.2.3.	Desutilidades relacionadas aos eventos adversos do comparador	114
4.3.3.	Custos	116
4.3.3.1.	Custos de larotrectinibe e comparador	116
4.3.3.2.	Custeio dos estados de saúde	119
4.3.3.3.	Custeio do controle de eventos adversos	121
4.3.3.4.	Custeio do teste de diagnóstico de fusão NTRK	122

4.3.4.	Parametrização do caso-base .....	126
4.3.5.	Resultados.....	126
4.3.6.	Análises de sensibilidade .....	127
4.3.6.1.	Análise de sensibilidade univariada.....	128
4.3.6.2.	Análise de sensibilidade probabilística .....	130
4.3.7.	Análises de cenário .....	131
5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	132
5.1.	Objetivo do estudo .....	132
5.2.	Principais aspectos do modelo .....	132
5.2.1.	Perspectiva .....	132
5.2.2.	Tipo de análise .....	132
5.2.3.	Estrutura do modelo .....	132
5.2.4.	Horizonte temporal e taxa de desconto .....	133
5.2.5.	População.....	133
5.2.6.	Intervenção e comparadores .....	134
5.3.	Parâmetros do modelo.....	134
5.3.1.	Epidemiologia e exames de diagnóstico .....	134
5.3.2.	Participação de mercado ( <i>market share</i> ).....	139
5.3.3.	Parâmetros clínicos .....	140
5.3.4.	Parâmetros de custos.....	140
5.4.	Resultados .....	141
5.4.1.	Caso base.....	141
5.4.2.	Análise de sensibilidade univariada.....	142
5.4.3.	Análise de cenários .....	143
6.	AVALIAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS .....	144
7.	INTERAÇÕES PRÉ-SUBMISSÃO COM A CONITEC.....	147
8.	LIMITAÇÕES.....	148
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	148
	REFERÊNCIAS .....	154
	APÊNDICES .....	169
	Apêndice I: Estratégias de buscas utilizadas.....	169
	Apêndice II: Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra .....	170
	Apêndice III: qualidade dos estudos incluídos .....	171

## Lista de figuras

---

Figura 1. Mecanismos de ativação oncogênica.....	20
Figura 2. Fusão envolvendo genes da família <i>NTRK</i> , transcrição e expressão da proteína quimérica (oncogênica) e suas consequências.....	21
Figura 3. Algoritmo de detecção de fusão <i>NTRK</i> .....	28
Figura 4. Mecanismo de ação de larotrectinibe.....	37
Figura 5. Fluxograma da revisão sistemática.....	42
Figura 6. Diagrama CONSORT* dos ensaios clínicos de larotrectinibe (corte de dados em 19/02/2019).....	53
Figura 7. Variação máxima do tamanho tumoral em adultos de acordo com o local do tumor (corte de dados em 19/02/2019) .....	58
Figura 8. Variação máxima do tamanho tumoral em pacientes pediátricos de acordo com o local do tumor (corte de dados em 19/02/2019).....	58
Figura 9. Curva de Kaplan Meier duração da resposta objetiva (corte de dados em 19/02/2019).....	59
Figura 10. Curva de Kaplan Meier da sobrevida livre de progressão (corte de dados em 19/02/2019).....	60
Figura 11. Curva de Kaplan Meier da sobrevida global (corte de dados em 19/02/2019) .....	60
Figura 12. Diagrama de inclusão de pacientes para a comparação entre larotrectinibe e o tratamento sistêmico para doença avançada anterior.....	63
Figura 13. Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão em larotrectinibe (por avaliação de comitê independente) e tempo de progressão na linha de terapia anterior (por avaliação do investigador) para (A) o conjunto de dados geral (doença localmente avançada ou metastática (n= 72)) e (B) pacientes com doença metastática (n= 53).....	65
Figura 14. (A) Gráfico em cascata de índices de modulação de crescimento de pacientes individuais para a coorte geral (doença localmente avançada ou metastática (n = 72)) por tipo de tumor; (B) Estimativa de Kaplan-Meier do GMI mediano .....	66
Figura 15. Distribuição dos participantes quanto ao tipo de tumor, pacientes adultos e pediátricos (n= 175) (corte de dados em 15/07/2019).....	69
Figura 16. Distribuição dos participantes quanto ao tipo de tumor, pacientes adultos (n= 116) (corte de dados em 15/07/2019) .....	70
Figura 17. Distribuição dos participantes quanto ao tipo de tumor, pacientes pediátricos (n= 59) (corte de dados em 15/07/2019).....	70



Figura 18. Curva de Kaplan Meier da duração da resposta objetiva para pacientes adultos e pediátricos ( <i>corte de dados</i> em 15/07/2019) .....	71
Figura 19. Curva de Kaplan Meier da duração da resposta objetiva para pacientes adultos ( <i>corte de dados</i> em 15/07/2019).....	72
Figura 20. Curva de Kaplan Meier da duração da resposta objetiva para pacientes pediátricos ( <i>corte de dados</i> em 15/07/2019) .....	73
Figura 21. Curva de Kaplan Meier da sobrevida livre de progressão para todos os pacientes (n=175) ( <i>corte de dados</i> em 15/07/2019).....	74
Figura 22. Curva de Kaplan Meier da sobrevida global para todos os pacientes (n= 175) ( <i>corte de dados</i> em 15/07/2019).....	74
Figura 23. Curva de Kaplan Meier da sobrevida livre de progressão para pacientes adultos (n= 116) ( <i>corte de dados</i> em 15/07/2019) .....	75
Figura 24. Curva de Kaplan Meier da sobrevida global para pacientes adultos (n= 116) ( <i>corte de dados</i> em 15/07/2019).....	75
Figura 25. Curva de Kaplan Meier da sobrevida livre de progressão para pacientes pediátricos (n= 59) ( <i>corte de dados</i> em 15/07/2019).....	76
Figura 26. Curva de Kaplan Meier da sobrevida global para pacientes pediátricos (n= 116) ( <i>corte de dados</i> em 15/07/2019).....	76
Figura 27. Resposta clínica na massa da parede torácica. Imagens fotográficas da volumosa massa torácica esquerda antes do início do tratamento com larotrectinibe (dia 0) seguido de fotografias nos dias 6, 20 e 54 da terapia (119). .....	91
Figura 28. (A) IRM com gadolínio no baseline obtida antes do tratamento com larotrectinibe no caso 2; (B) IRM com gadolínio pré-operatória obtida após 6 ciclos de tratamento com larotrectinibe no caso 2; (C) IRM com gadolínio no baseline obtida antes do tratamento com larotrectinibe no caso 3; (D) IRM com gadolínio pré-operatória obtida após 9 ciclos de tratamento com larotrectinibe no caso 3 (121). .....	91
Figura 29. Resposta parcial radiológica dentro de três semanas de início do tratamento com larotrectinibe: (A) raio x de tórax do baseline, indicando efusão pleural do lado direito (asterisco) e projeção de massa no centro do pulmão direito (seta); (B) três semanas após o início do tratamento, apresentando uma redução da efusão pleural (asterisco) e sem massa visível (123).....	92
Figura 30. Resultados da PET-TC marcada com FDG realizada após 6 meses do início do tratamento: (A e C) no diagnóstico inicial, as imagens revelaram diversas lesões metabolicamente ativas no pulmão direito (seta), lesões ósseas no acetábulo direito (setas) e efusão pleural no lado direito (asterisco); (B e D) após seis semanas de tratamento, foi observada uma resposta parcial devido a uma redução no tamanho e na	

absorção de FDG nas lesões pulmonares e ósseas, além das efusões pleurais terem sido consideradas praticamente resolvidas (123). .....	92
Figura 31. Avaliação clínica da massa cervical localizada do lado direito do corpo: (A) antes do início com larotrectinibe, (B) após três semanas de tratamento, (C) após nove semanas de tratamento e (D) após 25 semanas de tratamento (124). .....	93
Figura 32. Visualização dos maiores diâmetros da lesão cervical localizada do lado direito na ressonância magnética coronal e plana em (A) na triagem, (B) no dia 56 de tratamento e (C) no dia 112 de tratamento (124). .....	93
Figura 33. (A) Ressonância magnética pós contraste sagital ponderada em T1 do antebraço demonstrando uma massa grande e intensa com realce periférico na apresentação. (B) Imagem sagital com recuperação de inversão de tau curta da massa com numerosos vasos internos grandes (setas); (C e D) Fotografias registradas na apresentação; (E e F) após dois ciclos de larotrectinibe; (G e H) após quatro ciclos de larotrectinibe (125). .....	94
Figura 34. Diagrama esquemático do modelo .....	98
Figura 35. Peso dos comparadores de acordo com a representatividade de pacientes nos estudos de larotrectinibe.....	104
Figura 36. Curvas extrapoladas de SLP de larotrectinibe .....	105
Figura 37. Curvas extrapoladas de SG de larotrectinibe.....	106
Figura 38 . Diagrama de tornado da análise de sensibilidade univariada .....	129
Figura 39. Plano de custo-efetividade .....	130
Figura 40. Curva de aceitabilidade – Custo-efetividade .....	131
Figura 41. Gráfico de resultado de impacto orçamentário.....	142
Figura 42. Diagrama Tornado da análise de impacto orçamentário no Cenário base .	143

## Lista de tabelas

---

Tabela 1. Frequência de fusões do gene <i>NTRK</i> em tipos histológicos selecionados ....	24
Tabela 2. Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados dos artigos incluídos e do relato dos resultados do corte de dados mais recente (resumo publicado em anais de congresso) .....	44
Tabela 3. Resultados dos oito participantes de NCT02122913 que apresentavam fusão <i>NTRK</i> .....	51
Tabela 4. Características dos participantes dos ensaios clínicos de larotrectinibe (n= 153) (corte de dados em 19/02/2019).....	53
Tabela 5. Pacientes com resposta e duração da resposta de acordo com a localização do tumor (corte de dados em 19/02/2019) .....	56
Tabela 6. Respostas em pacientes pediátricos e adultos (n=159) (corte de dados em 19/02/2019).....	57
Tabela 7. Respostas em pacientes com ou sem metástases cerebrais na linha de base (n=159)* (corte de dados em 19/02/2019).....	57
Tabela 8. Eventos adversos que ocorreram em pelo menos 15% dos pacientes, ou grau 3 ou pior em pelo menos 3% dos pacientes (n=260) (corte de dados em 19/02/2019) .	61
Tabela 9. Característica dos pacientes incluídos na comparação entre larotrectinibe e o tratamento sistêmico para doença avançada anterior.....	63
Tabela 10. Índice de Modulação de Crescimento (GMI) para pacientes com doença metastática .....	67
Tabela 11. Características basais dos participantes dos ensaios clínicos de larotrectinibe (n= 175) (corte de dados 15/07/2019).....	68
Tabela 12. Resultados de resposta ao tratamento para pacientes adultos e pediátricos (n= 175) (corte de dados em 15/07/2019).....	71
Tabela 13. Resultados de resposta ao tratamento para pacientes adultos (n= 116) (corte de dados em 15/07/2019).....	72
Tabela 14 . Resultados de resposta ao tratamento para pacientes pediátricos (n= 59) (corte de dados em 15/07/2019).....	73
Tabela 15. Eventos adversos que ocorreram em pelo menos 15% dos pacientes, ou grau 3 ou pior em pelo menos 3% dos pacientes (n= 279) (corte de dados em 15/07/2019)	77
Tabela 16. Eventos adversos emergentes ao tratamento que ocorrem em $\geq 15\%$ dos pacientes adultos com câncer de fusão do gene <i>NTRK</i> (corte de dados em 15/07/2019) .....	78

Tabela 17. Eventos adversos emergentes ao tratamento ocorrendo em > 15% dos pacientes pediátricos (n= 59) e valores correspondentes para eventos relacionados ao tratamento (corte de dados em 15/07/2019) .....	79
Tabela 18. Adultos e crianças com escores de qualidade de vida normal/acima do normal e abaixo do normal no início do estudo e no tratamento .....	83
Tabela 19. Melhor mudança da linha de base nos escores de QV .....	84
Tabela 20. Resumo dos relatos de casos .....	86
Tabela 21. Resumo dos relatos de casos (continuação).....	89
Tabela 22. Checklist de Downs e Black para avaliação de ensaios clínicos sem grupo de comparação .....	95
Tabela 23. Distribuição dos pacientes conforme localização do tumor no corte de dados em 15/07/2019 (todos os participantes incluindo aqueles com tumor primário do sistema nervoso central).....	103
Tabela 24. Resultados da parametrização das curvas de SG e SLP para larotrectinibe .....	105
Tabela 25. Resultados da parametrização das curvas de SG e SLP para os comparadores .....	107
Tabela 26. Lista de eventos adversos para larotrectinibe e cada braço comparador por localização do tumor.....	111
Tabela 27. Valores de utilidade específicos de larotrectinibe derivados .....	113
Tabela 28. Utilidades relacionadas à resposta objetiva por localização tumoral .....	113
Tabela 29. Desutilidades referentes aos eventos adversos graus 3-4 considerados no modelo.....	115
Tabela 30. Custo do tratamento com larotrectinibe.....	116
Tabela 31. Custo mensal do tratamento dos tumores que compõem o grupo comparador (Sigtap/DataSUS) .....	118
Tabela 32. Custeio dos recursos de saúde utilizados para compor os estados de saúde no modelo de custo-efetividade (Sigtap/DataSUS) .....	120
Tabela 33. Custos do estado de saúde para larotrectinibe e por localização do tumor	120
Tabela 34. Custeio dos eventos adversos considerados no modelo de custo-efetividade (Sigtap/DataSUS) .....	121
Tabela 35. Racional de cálculo do custo de identificação de casos NTRK+ no caso base da ACE. ....	125
Tabela 37. Resultados do caso-base do modelo de custo-efetividade .....	127
Tabela 37. Distribuições de incerteza por tipo de input.....	130
Tabela 38. Análise de cenários do modelo de custo-efetividade .....	131

Tabela 39. Número de casos anuais de todos os tumores sólidos .....	135
Tabela 40. Frequência de doença localmente avançada ou metastática para todos os tumores sólidos.....	136
Tabela 41. Frequência de fusão do gene <i>NTRK</i> em todos os tumores sólidos .....	137
Tabela 42. Número estimado elegível de pacientes por tipo de tumor .....	138
Tabela 43. Número de pacientes elegíveis a cada ano ao tratamento com larotrectinibe no cenário base .....	139
Tabela 44. Participação de mercado no cenário sem larotrectinibe.....	140
Tabela 45. Participação de mercado no cenário com larotrectinibe.....	140
Tabela 46. Custos por braço de tratamento em cada cenário por ano .....	141
Tabela 47. Impacto orçamentário em 5 anos .....	141
Tabela 48. Análise de cenários do modelo de impacto orçamentário .....	143

## Lista de abreviaturas e siglas

---

ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
AVAQ	Anos de vida ajustados pela qualidade
AVG	Anos de vida ganho
CDF	<i>Cancer Drugs Fund</i>
DALY	Anos de vida ajustados por incapacidade (do inglês, <i>disability adjusted life years</i> )
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês, <i>deoxyribonucleic acid</i> )
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
ECNR	Ensaio clínico não randomizado
FISH	Hibridização <i>in situ fluorescente</i> (do inglês, <i>fluorescence in situ hybridization</i> )
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
NGS	Sequenciamento de nova geração (do inglês, <i>next-generation sequence</i> )
<i>NTRK</i>	Gene codificador da TRK
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RNA	Ácido ribonucleico (do inglês, <i>ribonucleic acid</i> )
RS	Revisão sistemática
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (do inglês, <i>reverse transcriptase polymerase chain reaction</i> )
TRK	Receptor de tropomiosina quinase (do inglês, <i>tropomyosin receptor kinase</i> )
TKI	Inibidores de tirosina quinase (do inglês, <i>tyrosine kinase inhibitors</i> )

## 1. RESUMO EXECUTIVO

---

**Tecnologia:** Larotrectinibe, um inibidor da proteína TRK, disponível em cápsulas e solução oral.

**Indicação:** Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e que apresentam a fusão do gene *NTRK* (independentemente da histologia).

**Introdução e necessidades não atendidas:** Muitos biomarcadores relacionados à oncogênese são comuns a diversos tipos de tumores, entretanto a resposta a medicamentos direcionados a esses marcadores depende do tipo histológico do tumor. Esse não é o caso de larotrectinibe, presente mercado brasileiro, desde 2018, **como a primeira terapia agnóstica disponível no país, ou seja, um tratamento que independe da localização do tumor.**

A família de genes *NTRK* (*neurotrophic tropomyosin receptor kinase*, usualmente pronunciado em inglês como “n-track”) codificam proteínas TRK (*tropomyosin receptor kinase*) que formam um receptor cuja ativação leva ao crescimento celular. A fusão de genes da família *NTRK* a outro gene leva à produção de um receptor constitutivamente ativado e, consecutivamente à proliferação descontrolada e aumento da sobrevivência celular. Larotrectinibe é um inibidor de TRK com alta atividade anti-tumoral sendo o primeiro (e até hoje o único) medicamento aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento de tumores sólidos com a presença de um biomarcador independentemente do tipo histológico (terapia agnóstica). **A presença da fusão do gene *NTRK*, que caracteriza a elegibilidade ao tratamento com larotrectinibe, pode ser considerada uma condição rara. A aprovação de terapias alvo agnósticas representa uma mudança de paradigma na medicina, pois leva em consideração a eficácia do medicamento em tumores classificados molecularmente e independente da histologia originária do tumor. Portanto, diferentemente do que ocorre com os medicamentos que são dependentes da histologia, como as terapias alvo atualmente disponíveis, a terapia agnóstica tem atividade independentemente do tipo histológico do tumor naqueles pacientes que apresentam o alvo terapêutico.**

A fusão do gene *NTRK* é rara, estima-se uma incidência de 0,31% em adultos e 0,34% em crianças. Tumores mais raros, como o fibrossarcoma infantil/congênito, carcinoma secretor da mama e carcinoma de glândula salivar análogo ao carcinoma secretor de mama, apresentam as maiores taxas de fusão do gene *NTRK*, respectivamente, 91%,

93% e 80%. Dentre os tumores mais incidentes, a fusão do gene *NTRK* é muito pouco frequente, sendo: câncer de pulmão de não pequenas células, 0,2%; mama, 0,1%; e próstata apenas dois casos relatados no mundo, para este tumor a incidência da fusão *NTRK* pode ser considerada praticamente zero.

O algoritmo de diagnóstico da fusão do gene *NTRK* deve refletir essa distribuição: Para tumores com alta incidência desta fusão indica-se a detecção em uma etapa, com a realização do sequenciamento de próxima geração (NGS, do inglês, *next generation sequencing*); e para tumores com baixa incidência de fusão *NTRK* indica-se a detecção em duas etapas, com triagem por imuno-histoquímica (tecnologia já disponível no Sistema Único de Saúde, SUS) seguida pela confirmação molecular da fusão por NGS, que não está disponível no SUS. Atualmente, a Bayer Brasil já oferece o programa de diagnóstico OnTRacK, disponível para oncologistas de todo o país, para suportar o diagnóstico dos pacientes com a fusão do gene *NTRK*. Deste modo, a Bayer está à disposição para possíveis parcerias com o Ministério da Saúde no desenvolvimento de um projeto conjunto com o objetivo de disponibilizar o teste de NGS para a confirmação do diagnóstico de fusão do gene *NTRK* para os pacientes elegíveis ao teste.

Atualmente não existe tratamento específico para pacientes com fusão do gene *NTRK* no SUS, e os pacientes com doença localmente avançada ou metastática são tratados conforme seu tipo tumoral. Entretanto, historicamente, esses pacientes têm apresentado benefícios limitados com esquemas quimioterápicos tradicionais. **A medicina de precisão tem se apresentado como uma opção importante nesse contexto, uma vez que está relacionada a menor toxicidade e ganhos relevantes em resposta e sobrevida.**

Um outro ponto importante a se considerar são as mudanças que o diagnóstico de câncer traz no modo de vida dos pacientes, com alterações físicas e emocionais, devido ao desconforto, dor, desfiguração, dependência e perda da autoestima acarretados pela doença e ou pelo tratamento recebido, o que leva a impactos na qualidade de vida relacionada à saúde. Os casos de câncer na população infantil, em especial aqueles sem tratamento específico, comprometem de maneira acentuada a qualidade de vida dos pacientes mesmo após a cura, devido à grande chance de a cirurgia curativa culminar na amputação do membro ou desfiguração da área afetada. O tratamento com larotrectinibe refletiu em impactos positivos na qualidade de vida dos pacientes que se beneficiaram de seu tratamento, bem como ajudou alguns pacientes a evitarem cirurgias desfigurativas e amputações.



**Evidências científicas:** O programa de ensaios clínicos de larotrectinibe consiste em um ensaio clínico fase 1 em adultos (NCT02122913), um ensaio clínico fase 1/2 em crianças e adolescentes (SCOUT) e um ensaio clínico fase 2 em adultos (NAVIGATE). De maneira geral, foram incluídos pacientes com doença avançada ou metastática positivos para fusão do gene *NTRK* com qualquer tipo de tumor sólido. Pacientes a partir de 1 mês de idade puderam participar do programa. Os estudos foram abertos sem grupo de comparação, essa característica do estudo se dá por alguns motivos: dificuldade no recrutamento de pacientes suficientes para um estudo duplo-cego e randomizado, isso porque a incidência da fusão do gene *NTRK* é rara e seria inviável o recrutamento de um número de pacientes necessários para a randomização nos dois braços do estudo; outra limitação é o fato de que a indicação agnóstica não se enquadra em nenhuma comparação com terapias disponíveis, pois nenhuma delas foi estudada ou é indicada para pacientes com a fusão do gene *NTRK*, sendo então complexo desenvolver um estudo com a comparação com todas as terapias disponíveis para todos os tipos de tumores sólidos; além disso, após os primeiros resultados de eficácia encontrados do tratamento com larotrectinibe, a criação de um braço de estudo em que os pacientes tivessem a fusão do gene *NTRK* e não recebessem o tratamento com larotrectinibe não seria eticamente aceitável. **Considerando o corte de dados mais recente, foram observadas probabilidades de sobrevida global elevadas, de 90% e 83% em 12 e 24 meses, respectivamente, sem atingir mediana, pois não ocorreram eventos (mortes) suficientes até o último corte no tempo de acompanhamento do estudo. Com relação à sobrevida livre de progressão, em 12 e 24 meses, a probabilidade de não apresentar progressão ou morrer foi de 69% e 61%, respectivamente, com mediana de sobrevida livre de progressão de 36,8 meses. A taxa de resposta objetiva foi de 78% (19% resposta completa e 59% resposta parcial), sendo 71% em adultos e 92% em crianças. Em um tempo mediano de 13,5 meses de acompanhamento, a mediana de duração de resposta não foi alcançada, alcançando 81% e 66% em 12 e 24 meses, respectivamente.**

**Avaliação econômica:** A análise de custo-efetividade demonstrou que larotrectinibe resulta em 3,97 AVG (anos de vida ganho) e 2,62 AVAQ (anos de vida ajustados pela qualidade) dentro do horizonte temporal de 20 anos, comparado aos tratamentos convencionais. Isso resulta em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 643.159,30/AVAQ e R\$ 424.250,07/AVG. Como o uso do medicamento deve ser realizado apenas pelos pacientes positivos para a fusão do gene *NTRK* e considerando que, no momento, o teste para o diagnóstico não está disponível na rede de atenção

oncológica do SUS, o custo da detecção da fusão do gene *NTRK* foi incorporado tanto no modelo de custo-efetividade, quanto na análise de impacto orçamentário. Considerando que a Bayer está disposta a arcar com os custos da confirmação da fusão com o teste de NGS, apenas os custos de IHQ foram contabilizados. Foi criada uma análise de cenário onde os custos do NGS são considerados para o cálculo dos resultados.

**Análise de impacto orçamentário:** Os resultados da análise de impacto orçamentário consideram a indicação terapêutica agnóstica de larotrectinibe. Estima-se que 213 pacientes estariam elegíveis ao tratamento com larotrectinibe por ano. Considerando as premissas de proporção de pacientes testados e de participação de mercado, foram estimados de 30 pacientes no 1º até e 73 no 5º ano tratados com larotrectinibe. A incorporação da nova tecnologia geraria um impacto orçamentário de R\$ 270.155.501,69 em 5 anos, sendo que R\$ 260.792.074,67 são referentes ao custo de larotrectinibe e R\$ 16.604.743,34 são referentes aos custos com exames diagnósticos.

**Considerações finais:** **Larotrectinibe foi capaz de induzir alta taxa de resposta (78%)** que foi observada por longo tempo (aproximadamente três anos) com resultados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão expressivos quando considerados em uma população com doença localmente avançada ou metastática, **83% pacientes vivos em 24 meses (SG) e de 61% de pacientes sem progressão em 24 meses (SLP)**. As limitações da evidência disponível, como a ausência de braço comparador nos estudos, são justificáveis principalmente devido à raridade da fusão do gene *NTRK*, mas também pela impossibilidade de padronizar o tratamento de câncer avançado com diversos tratamentos anteriores e para todas as histologias, já que não houve limitação do tipo histológico do tumor para participação nos estudos. **Nesse contexto, evidenciou-se que larotrectinibe representa um ganho terapêutico importante para pacientes com doença avançada ou metastática em uma população hoje sem opção terapêutica específica, a população positiva para a fusão do gene *NTRK*.**

## 2. DESCRIÇÃO CLÍNICA

---

### 2.1. Características clínicas

#### PONTOS-CHAVE

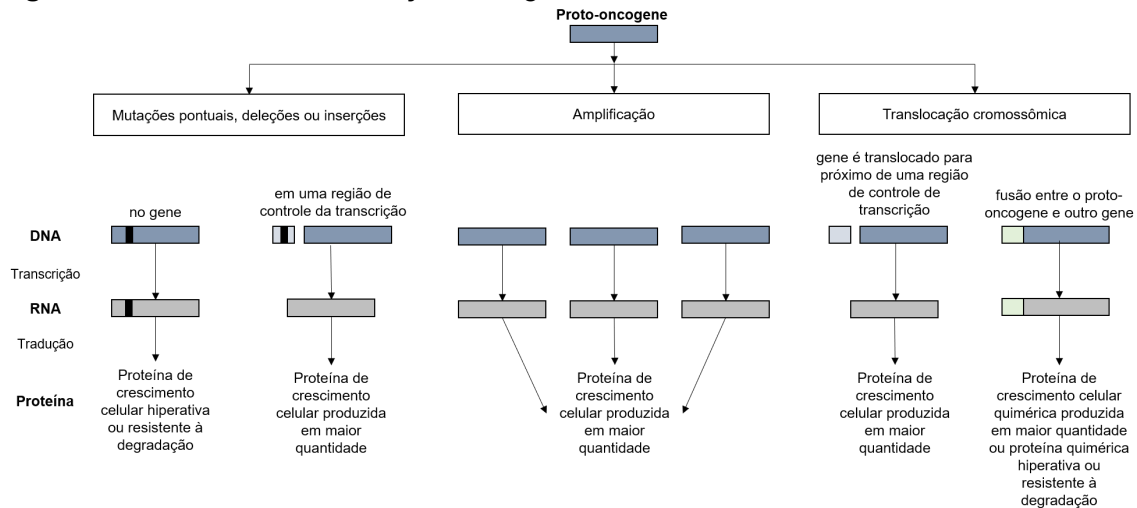
- Diversos genes supressores de tumor e oncogenes são conhecidos e são potenciais alvos para a medicina de precisão.
- O Sistema Único de Saúde apresentou uma evolução no conceito de medicina de precisão, fornecendo terapias alvo para o tratamento do câncer, por exemplo com trastuzumabe, erlotinibe, gefitinibe e imatinibe, porém o conceito da terapia agnóstica ainda não foi avaliado e discutido no âmbito nacional.
- Em 2019 o larotrectinibe foi aprovado pela Anvisa como terapia alvo para o tratamento de tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e positivos para fusão do gene *NTRK*.

Segundo o *National Cancer Institute*, o termo “câncer” refere-se a um conjunto de doenças nas quais células anormais se dividem sem controle e apresentam a capacidade de se espalhar para outras regiões do corpo (1). A transformação de células normais em células anormais se dá por mutações em genes supressores de tumor e em proto-oncogenes. Em células normais os genes supressores de tumor atuam no controle do ciclo celular, no reparo do DNA e na indução de apoptose. Os proto-oncogenes, por sua vez, estimulam a divisão celular, e inibem a diferenciação e a apoptose. As mutações envolvidas na oncogênese são, em sua maioria, adquiridas e dominantes, e atuam inativando genes supressores de tumor ou ativando permanentemente proto-oncogenes (transformando-os em oncogenes). Essas alterações oncogênicas são frequentemente denominadas *drivers* oncogênicos, e usualmente os tumores apresentam apenas um *driver*. Os mecanismos genéticos subjacentes associados à ativação de oncogene incluem os seguintes (**Figura 1**) (2):

- Mutações pontuais, deleções ou inserções que levam a um produto gênico hiperativo;
- Mutações pontuais, deleções ou inserções na região do promotor de um proto-oncogene que levam ao aumento da transcrição;
- Eventos de amplificação de genes que levam a cópias cromossômicas extras de um proto-oncogene;

- Eventos de translocação cromossômica que realocam um proto-oncogene para um novo sítio cromossômico que leva a uma expressão mais elevada;
- Translocações cromossômicas que levam a uma fusão entre um proto-oncogene e um segundo gene, que produz uma proteína de fusão com atividade oncogênica.

**Figura 1.** Mecanismos de ativação oncogênica



Fonte: elaboração própria

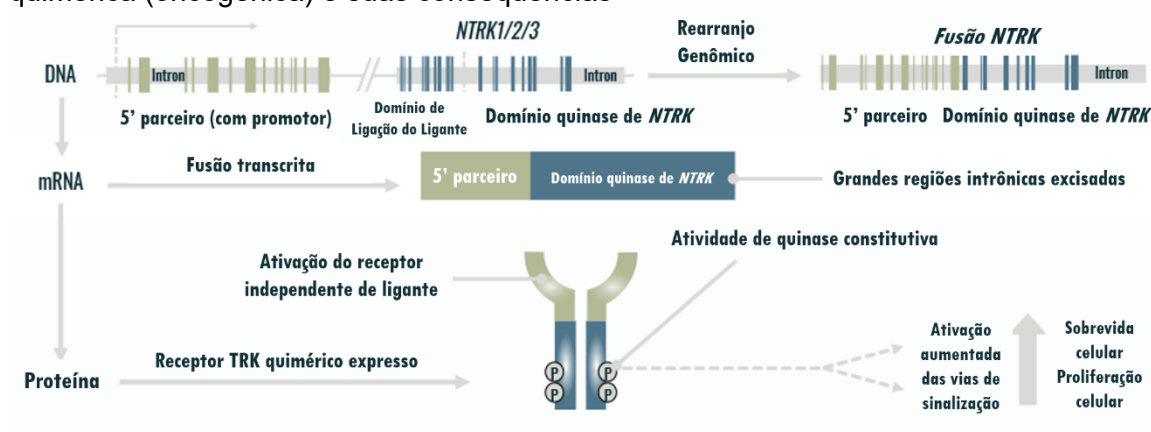
Diversos biomarcadores são reconhecidos como alvos de terapia antineoplásica, e algumas terapias alvo já são fornecidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por exemplo trastuzumabe e pertuzumabe para câncer de mama com superexpressão ou amplificação do gene de HER-2 (3); erlotinibe e gefitinibe para câncer de pulmão de não pequenas células com mutação em EGFR (4,5); imatinibe para tumor estromal gastrointestinal. Recentemente, o nivolumabe e pembrolizumabe foram incorporados para o tratamento de melanoma avançado (6) e o bortezomibe para o tratamento de mieloma múltiplo (7). **Em 2019 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o registro do larotrectinibe, um medicamento que, além de poder ser considerada uma terapia alvo, apresenta também o novo conceito de terapia agnóstica, ou seja, é direcionada especificamente a fusões envolvendo genes da família *NTRK* (*neurotrophic tropomyosin receptor kinase*, usualmente pronunciados em inglês como “*n-track*”) para qualquer tipo de tumor sólido localmente avançado ou metastático (8).**

As proteínas codificadas pelos genes normais da família *NTRK* formam os receptores de tropomiosina quinase (do inglês, *tropomyosin receptor kinase* – TRK), incluindo TRKA, TRKB e TRKC, os quais são codificados pelos genes *NTRK1* (localizado no cromossomo 1q21-q22), *NTRK2* (cromossomo 9q22.1) e *NTRK3* (cromossomo 15q25), respectivamente. Cada receptor TRK consiste em um domínio extracelular, uma região

transmembrana e uma região intracelular contendo o domínio tirosina quinase. A ativação dos receptores pelos ligantes naturais, as neurotrofinas, leva à uma variedade de vias de sinalização *downstream* que resultam em aumento da proliferação e crescimento celulares, inibição da apoptose e aumento da sobrevivência celular (9–12).

Os mecanismos mais comuns que geram a ativação oncogênica das proteínas TRK decorrem das fusões envolvendo os genes da família *NTRK*, originando como produto uma oncoproteína quimérica resultando na formação de um receptor ativo constitutivamente. De forma geral, os rearranjos intra- ou intercromossômicos originam genes híbridos, nos quais a sequência 3' do gene *NTRK1*, *NTRK2* ou *NTRK3* é justaposta à sequência 5' de um outro gene (9,13). A maioria das fusões caracterizadas contém uma sequência do gene parceiro que codifica um ou mais domínios de dimerização. Esses domínios medeiam a atividade da tirosina quinase constitutiva correspondente, conferindo o potencial oncogênico independente de ligante por meio de mensagens de sinalização *downstream* ininterruptas, promovendo a proliferação descontrolada e sobrevivência celular (**Figura 2**) (10).

**Figura 2.** Fusão envolvendo genes da família *NTRK*, transcrição e expressão da proteína quimérica (oncogênica) e suas consequências



Adaptado de (14)

## 2.2. Epidemiologia

### PONTOS-CHAVE

- As fusões nos genes *NTRK* são raras, ocorrendo com maior frequência nos tumores raros. Alguns exemplos:
  - Carcinoma secretor de glândula salivar, 279 casos descritos no mundo entre 2010 e 2017 de diagnóstico deste tipo de tumor, possuem 93-100% de incidência de fusão do gene *NTRK*;
  - Carcinoma secretor da mama, tipo de tumor muito raro, correspondente a 0,15% dos carcinomas mamários (em adultos e população pediátrica), possui 92% incidência de fusão do gene *NTRK*.
  - Fibrossarcomas são 5% dos sarcomas de partes moles, os quais representam 7% dos cânceres infantis (86-91% incidência da fusão do gene *NTRK*)
- Nos tumores mais comuns a frequência da fusão do gene *NTRK* é muito baixa (<5%):
  - Mama: <0,2%
  - Próstata: dois casos relatados no mundo

Apesar dos avanços científicos ocorridos nas últimas décadas, o câncer ainda é uma das principais causas de mortes em todo o mundo. Estima-se que, somente no ano de 2018, mais de 9 milhões de óbitos ocorreram devido ao câncer, dos quais 70%, aproximadamente, ocorreram em países de baixa e média renda (15). Neste mesmo ano, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) indicou que mais de 200 mil mortes por câncer foram registradas no Brasil (16).

Uma pesquisa nacional realizada em 2013 informou que 1,8% dos adultos brasileiros haviam declarado ter recebido diagnóstico de câncer (17). De acordo com o INCA, os tumores mais incidentes entre os homens são o câncer de próstata (29%), de cólon e reto (9%), traqueia, brônquio e pulmão (8%). Por outro lado, aqueles mais frequentes entre as mulheres são o câncer de mama (29%), de cólon e reto (9%), e do útero (7%). Os tumores sólidos representam a maioria dos casos entre todos os cânceres (16). Dentro deste grupo de tumores sólidos a incidência da fusão do gene *NTRK* é extremamente baixa, sendo, no geral, inferior à 1% (18).

O câncer infantil é raro. Com relação ao número de casos novos de câncer infanto-juvenis esperados para o Brasil, o INCA estima que para cada ano do triênio 2020-2022, haverá 4.310 casos novos no sexo masculino e de 4.150 para o sexo feminino. Esses valores correspondem a um risco estimado de 137,87 casos novos por milhão no sexo masculino e de 139,04 por milhão para o sexo feminino (19). Em um estudo com 424 pacientes com até 14 anos assistidos pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, as neoplasias mais frequentes foram as leucemias com 195 casos (46,0%), seguidas pelos linfomas com 55 (13%), retinoblastomas com 33 (7,8%) e tumores de sistema nervoso central (SNC) com 25 (6,0%). Os tumores sólidos em geral corresponderam a 174 casos (41,0%) (20).

**As fusões nos genes *NTRK* podem ocorrer em diferentes tipos de tumores, com frequências distintas, e atingindo tanto pacientes adultos quanto os pediátricos. A fusão do gene *NTRK* ocorre principalmente em alguns tipos de tumores raros (> 80% dos casos), sendo menos frequentes em tumores comuns (< 5% dos casos) (9).**

Um estudo publicado em 2018 avaliou aproximadamente 13 mil pacientes adultos e pediátricos com tumores a partir de dois bancos de dados dos EUA, *The Cancer Genome Atlas* (33 tipos de câncer em adultos analisados) e *St Jude Pediatric Cancer Database* (17 tipos de câncer pediátrico analisados). Entre os adultos, foi reportado uma prevalência de 0,31% para a fusão do gene *NTRK*, sendo esta ocorrência mais comum nos cânceres de tireoide (2,34%), adenocarcinoma de cólon (0,97%) e glioma de baixo grau (0,94%). Nos pacientes pediátricos a prevalência foi semelhante (0,34%), e os tumores nos quais a fusão foi mais frequente foram o melanoma (11,11%), o glioma de alto grau (5,3%) e o glioma de baixo grau (2,5%) (21).

As frequências mais altas de fusão do gene *NTRK* foram relatadas em cânceres raros: fibrossarcoma infantil/congênito (90,56%, IC95% 67,42 a 100,00), câncer secretor da mama (92,87%, IC95% 72,62 a 100,00), carcinoma de glândula salivar análogo ao carcinoma secretor de mama (79,68%, IC95% 62,84 a 96,51) e nefroma mesoblástico congênito (21,52%, IC95% 13,06 a 32,20) (22). Dentre os tumores de crianças e adolescentes do registro de base populacional de Campinas, São Paulo, apenas 7% correspondia a sarcomas de partes moles (23). Dentre esses tumores, o mais comum em crianças com até um ano de idade é o rabdomioma (63%), seguido pelo fibrossarcoma, representando 5% dos casos (24). O nefroma mesoblástico congênito é extremamente

raro com incidência estimada de 8 casos/milhão de crianças com menos de 15 anos de idade (25).

O carcinoma secretor de glândula salivar é um câncer extremamente raro. Uma revisão sistemática reuniu todos os casos descritos na literatura científica mundo entre 2010, ano da descrição do tipo tumoral, e 2017. Foram identificados 279 casos, entretanto, inconsistências e casos descritos mais de uma vez impossibilitam determinar o número exato de casos relatados (26). O carcinoma secretor da mama também é considerado raro, correspondendo a 0,15% dos casos de carcinoma mamário (27).

Uma revisão sistemática com meta-análise avaliou a frequência de fusão do gene *NTRK* em tumores sólidos. Foram incluídos 222 estudos da América do Norte (n= 122), Europa (n= 33), Ásia (n= 41), Brasil (n= 5), Austrália (n= 2) e multicontinental (n= 19) que reportaram a frequência da fusão em 101 tipos histológicos. Desses estudos, 107 foram incluídos na meta-análise que reportavam a frequência de fusão em 98 histologias diferentes de 29 grupos tumorais diferentes. Dessas histologias, apenas 12 apresentavam frequência  $\geq 10\%$ . A **Tabela 1** apresenta a frequência da fusão *NTRK* em histologias selecionadas (22).

Na revisão sistemática, frequências mais baixas foram relatadas em câncer de pulmão de não pequenas células (0,17%, IC95% 0,09-0,25), adenocarcinoma colorretal (0,26%, IC95% 0,15-0,36), melanoma cutâneo (0,31%, IC95% 0,07-0,55) e carcinoma de mama não secretor (0,60%, IC95% 0,00-1,50). A frequência relatada foi de  $\sim 0\%$  para alguns tipos de câncer: mesotelioma, carcinoma de células renais, câncer de próstata e sarcoma ósseo (22).

**Tabela 1.** Frequência de fusões do gene *NTRK* em tipos histológicos selecionados

Histologia	Frequência da fusão <i>NTRK</i>	Intervalo de Confiança de 95%
<b>Frequência de fusões gênicas <i>NTRK</i> em tipos de tumor raros</b>		
Carcinoma secretor da mama	92,87%	72,62 a 100,00
Fibrossarcoma infantil	90,56%	67,42 a 100,00
Carcinoma secretor de glândula salivar	79,68%	62,84 a 96,51
Nevo de células fusiformes pigmentadas de Reed	56,52%	34,49 a 76,81
Adenoma pleomórfico	50,47%	0,00 a 100,00
Carcinoma papilífero da tireóide, pediátrico	25,93%	11,11 a 46,28



Câncer diferenciado de tireoide, pediátrico	22,22%	6,41 a 47,64
Nefroma mesoblástico congênito (todos os subconjuntos)	21,52%	13,06 a 32,20
Glioma de alto grau	21,21%	8,98 a 38,91
Carcinoma mucoepidermóide de baixo grau	20,00%	5,73 a 43,66
Carcinoma de células acínicas de glândula salivar	11,11%	4,19 a 22,63
Tumor glioneuronal difuso leptomeníngeo	10,00%	2,11 a 26,53
<b>Frequência de fusões gênicas NTRK em tipos de tumor mais incidentes</b>		
Carcinoma cervical	0,36%	0,00 a 0,81
Sarcoma de partes moles uterinos	0,34%	0,00 a 0,78
Melanoma cutâneo	0,31%	0,07 a 0,55
Adenocarcinoma pancreático	0,31%	0,09 a 0,53
Adenocarcinoma colorretal	0,26%	0,15 a 0,36
Tumores neuroendócrinos	0,26%	0,07 a 0,44
Câncer de pulmão de células não pequenas	0,17%	0,09 a 0,25
Carcinoma de mama invasivo	0,10%	0,03 a 0,18
<b>Exemplos de tumores cerebrais primários</b>		
Glioma de alto grau	21,21%	8,98 a 38,91
Tumor glioneuronal difuso leptomeníngeo	10,00%	2,11 a 26,53
Glioma de alto grau pediátrico	6,19%	3,11 a 9,28
Glioma, glioneuronal e ependimal	3,28%	0,40 a 11,35
Tumores neuroepiteliais disembrionários pediátricos	3,03%	0,08 a 15,76
Glioma de baixo grau, pediátrico	1,61%	0,00 a 3,33
Glioma	0,99%	0,00 a 2,79
Glioma de baixo grau	0,88%	0,22 a 1,54
Glioma / tumor neuroepitelial	0,55%	0,24 a 1,07

Traduzido de Forsythe et al (2020) (22)

A frequência da fusão do gene *NTRK* é muito baixa nos tumores mais comuns no país, mama e próstata. Com relação ao câncer de mama, um estudo com amostra de 12.214 tumores de mama, foi encontrada prevalência da fusão *NTRK* de 0,13%, e os subtipos encontrados eram do tipo ductal invasivo, lobular, metaplásico e angiossarcoma (28). Um outro estudo avaliou 4.854 pacientes com câncer de mama metastático não carcinoma secretor da mama, e encontrou prevalência de 0,08% da fusão *NTRK*. Neste estudo, 78% dos casos analisados eram ductais invasivos, 18% lobular e 4% de tumores mistos (29).

Outro estudo avaliou 3.775 casos e também encontrou uma prevalência de 0,08% e fusões NTRK em carcinoma de mama não carcinoma secretor da mama (30). Para os tumores de próstata, existem apenas 2 casos relatados na literatura que apresentaram a fusão NTRK, portanto para esse tipo de tumor a incidência da fusão do gene *NTRK* é considerada uma das menores, próximas a 0% (31,32). Um estudo avaliou 1.500 casos de tumor de próstata e não encontrou nenhum caso positivo para a fusão (30).

### 2.3. Diagnóstico

Diferentes métodos laboratoriais podem ser utilizados para a detecção e consequente diagnóstico da fusão dos genes *NTRK*, tais como: imuno-histoquímica (IHQ), hibridização fluorescente *in situ* (do inglês, *fluorescence in situ hybridization* – FISH), reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (do inglês, *reverse transcriptase polymerase chain reaction* – RT-PCR) e sequenciamento em larga escala (do inglês, *next-generation sequencing* – NGS) (11,33).

A imunohistoquímica é um método bem estabelecido, geralmente mais barato e rápido que os testes moleculares, de forma que pode ser utilizado para triagem dos pacientes para as análises moleculares, como o sequenciamento (NGS). Na IHQ pan-TRK a coloração para a expressão de TRK A, B e C é realizada com anticorpo monoclonal pan-TRK. Essa análise apresenta como benefícios: o tempo de resposta rápido, pouco material de biópsia necessário, detecção apenas de fusões transcritas e traduzidas e custo mais baixo que outros métodos (34). Estudo com amostras de 11.502 pacientes revelou sensibilidade de 75% e especificidade de 95,9% (35). A sensibilidade foi afetada pela proporção de falso negativos de casos de fusão com *NTRK3* (35). Em outro estudo, com amostra menor (n= 23), a sensibilidade geral foi de 95%, entretanto, havia um carcinoma colorretal com uma fusão *ETV6-NTRK3* que foi negativo segundo o IHC pan-TRK. Não se sabe por que este caso foi discordante, no entanto, os autores levantaram a possibilidade de que a alta carga de mutação observada nessa amostra incluía mutações do epítipo reconhecido pelo anticorpo pan-TRK. O kit Ventana pan-TRK (Roche) está disponível no Brasil (36).

O exame FISH detecta rearranjos cromossômicos no DNA que podem gerar um transcrito dessa fusão; porém, possui limitações por necessitar de três ensaios separados, um para cada gene *NTRK*. A análise de RT-PCR é um método baseado em RNA (do inglês, *ribonucleic acid*), no qual é possível detectar transcritos de fusão *NTRK* conhecidos. RT-

PCR é capaz de detectar fusões *NTRK* usando *primers* na sequência de codificação do parceiro de fusão 5' e o domínio quinase de *NTRK*. A principal desvantagem desta técnica inclui a incapacidade de identificar fusões não conhecidas. Além disso, uma vez que vários parceiros de fusão e pontos de interrupção diferentes estão envolvidos nas fusões *NTRK*, o RT-PCR tem aplicabilidade limitada na rotina clínica (37).

Por fim, a técnica NGS detecta fusões em pontos de interrupção arbitrários no DNA e RNA e investiga simultaneamente outros biomarcadores no tumor, bem como as fusões envolvendo os genes *NTRK 1, 2 e 3*, sendo considerado o método padrão-ouro para detecção das fusões (11,33).

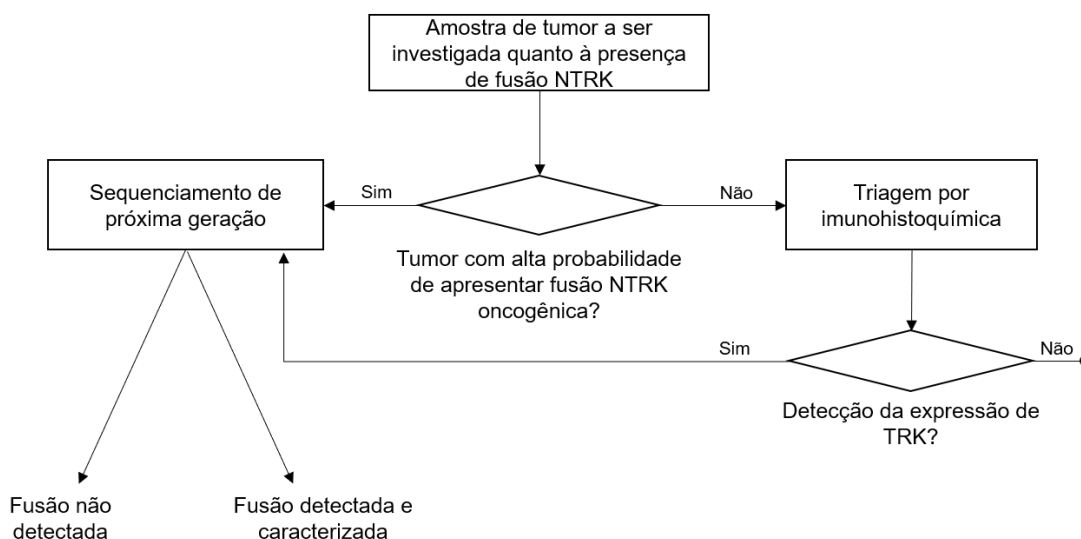
A testagem de pacientes com tumores sólidos para a fusão do gene *NTRK* é recomendada por protocolos internacionais (38,39) por meio da avaliação de amostras frescas ou de tecido parafinado (fixadas e preservadas de forma adequada), incluindo:

- A testagem para a fusão *NTRK* de pacientes com tumores sólidos avançados (irressecável ou metastático) sem gene *driver* acionável (mutações/fusão/amplificação), bem como daqueles que são altamente propensos a terem esta fusão, antes ou durante o tratamento padrão;
- Pacientes com tumores sólidos localmente avançados e que possuem uma alta incidência de fusão do gene *NTRK*, quando se considerar tratamento antes de ressecção.

Tendo em consideração as recomendações da ESMO quanto a detecção de fusões nos genes da família *NTRK* (39), bem como as especificidades de cada teste diagnóstico que possa ser empregado (11,33,34,37), entende-se que o algoritmo de diagnóstico deva considerar a frequência da fusão nos diversos tipos histológicos de tumor sólido. **Dessa forma, para pacientes com tumores com alta probabilidade de apresentarem fusão *NTRK*, ou seja tumores cuja frequência da fusão é igual ou superior a 75%, por exemplo fibrossarcoma infantil e o carcinoma secretor de glândula salivar, o sequenciamento de próxima geração (do inglês, *next generation sequencing*, NGS) pode ser o único teste realizado (detecção em uma etapa). Para pacientes com tumores com baixa probabilidade de apresentarem fusão *NTRK*, pode-se utilizar o teste de imunohistoquímica para triagem e o NGS para confirmação (detecção em duas etapas) (40) (Figura 3). Além disso, quando um teste é utilizado em populações**

de pacientes com alterações moleculares de baixa prevalência, eficiência e custos devem ser analisados. A este respeito, o rastreio de pacientes com IHQ-pan-TRK é um método confiável e de baixo custo para a triagem de pacientes, empregado em países que não possuem painéis de NGs implementados na rotina diagnóstica de biomarcadores, incluindo países como Espanha, França e Canadá (40–42).

**Figura 3.** Algoritmo de detecção de fusão *NTRK*



Fonte: elaboração própria. Tumor com alta probabilidade de apresentar fusão do *gene* *NTRK* oncogênica: Tumores com frequência de fusão do *gene* *NTRK* igual ou maior que 75%.

É possível considerarmos a proposta do algoritmo proposto pela ESMO (**Figura 3**) também para a realidade brasileira. O Manual de Oncologia Clínica desenvolvido pela Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein (43), já indica a utilização da IHQ como triagem para os tumores com baixa probabilidade de fusão do *gene* *NTRK*. Essa estratégia permite a implementação desse fluxo de diagnóstico nos centros de Oncologia públicos (CACONS e UNACONS), isso porque a IHQ já é uma tecnologia disponível e implementada no SUS. Aliado a isso, o custo da confirmação com NGS fica restrito apenas aos pacientes positivos na IHQ e aqueles com alta probabilidade de apresentarem fusão do *gene* *NTRK*. Com essa estratégia, também é possível desenvolver polos específicos para incorporação do NGS em centros de referência em diagnóstico de oncologia no Brasil. A Bayer já disponibiliza um programa de testagem no país, com abrangência nacional, e fica à disposição de possíveis parcerias com o Ministério da Saúde para o desenvolvimento de um projeto conjunto com o objetivo de disponibilizar o teste de NGS para a confirmação do diagnóstico de fusão do *gene* *NTRK* para os pacientes elegíveis ao teste.

## 2.4. Tratamento

### PONTOS-CHAVE

- Atualmente o tratamento de tumores sólidos positivos para fusão do gene *NTRK* é baseado na histologia de cada tumor. Pacientes com doença avançada (irresecável ou metastática) usualmente são tratados com terapia sistêmica tradicional (quimioterapia), onde não existem evidências de sua eficácia na população com a fusão do gene *NTRK*.
- A terapia alvo é uma modalidade de terapia sistêmica que se diferencia da quimioterapia tradicional por interagir com um alvo molecular específico relacionado ao câncer.
- O larotrectinibe é o primeiro medicamento aprovado no mundo para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos (e o único sem restrição de idade) com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos que apresentam a fusão do gene *NTRK independente da histologia* – uma *terapia agnóstica*.

**Atualmente, como não existem diretrizes nem tratamentos específicos para pacientes com a fusão do gene *NTRK***, o tratamento é baseado nas recomendações para o manejo adequado dos pacientes de acordo com o local do tumor (11,44,45). Sendo assim, as recomendações de tratamento variam consideravelmente de acordo com o estágio e a histologia do câncer. Dentre as opções disponíveis, tanto para os tumores considerados comuns quanto para aqueles raros, estão a realização de procedimentos cirúrgicos, radioterapia e/ou tratamento sistêmico, o qual pode incluir quimioterapia e terapia alvo. Pacientes com doença avançada usualmente são tratados com terapia sistêmica (9,45,46).

**As terapias alvo são medicamentos que interagem com moléculas específicas ("alvos moleculares") que estão envolvidas no crescimento, progressão e disseminação do câncer. Diferentemente da quimioterapia tradicional, que age sobre todas as células em rápida multiplicação e tem atividade citotóxica, as terapias alvo foram projetadas para interagir com alvos moleculares específicos associados ao câncer e geralmente têm atividade citostática, ou seja, que inibe ou previne o crescimento do tumor através da inibição da multiplicação das células cancerosas.** São modalidades de terapia alvo a hormonioterapia, os moduladores de expressão gênica, os indutores de apoptose, os inibidores de angiogênese, os anticorpos

monoclonais que carregam moléculas tóxicas, e os inibidores de transdução do sinal, como os inibidores de tirosina quinase (47).

Na tentativa de se encontrar mais tratamentos que possam trazer maiores ganhos clínicos aos pacientes com fusões do gene *NTRK*, principalmente para aqueles em estágio avançado ou metastático, diversos inibidores de tirosina quinase (do inglês, *tyrosine kinase inhibitors* – TKI) estão sendo estudados nesses pacientes nos últimos anos. Estes medicamentos podem ser divididos em dois grupos: inibidores multi-quinase, os quais possuem atividade ativa contra diversos alvos (inclusive o TRK), e os inibidores TRK seletivos. Alguns dos inibidores multi-quinase estão aprovados pela Anvisa para outras indicações, como é o caso dos medicamentos crizotinibe e nintedanibe (para câncer de pulmão de não pequenas células), cabozantinibe (para carcinoma de células renais), ponatinibe (para leucemia mieloide crônica), entre outros (9,45,48). Porém, esses medicamentos demonstraram baixa atividade inibitória contra TRK e, portanto não foram conduzidos estudos que demonstrassem a eficácia destas drogas para o tratamento de tumores que expressem a fusão envolvendo os genes *NTRK* (9).

**Desta forma, o larotrectinibe é o único fármaco que demonstrou ser um potente inibidor seletivo das três proteínas TRK (TRKA, TRKB e TRKC), sendo o único medicamento aprovado pela ANVISA para o tratamento de pacientes com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos com a fusão do gene *NTRK* independentemente da histologia e faixa etária (49–51).**

## 2.5. Carga da doença e necessidades não atendidas

### PONTOS-CHAVE

- Historicamente, o câncer avançado apresenta baixas taxas de resposta quando tratados com quimioterapia tradicional. As terapias-alvo têm se apresentado como alternativas importantes nesse contexto, porém ainda oferecem respostas limitadas apesar de, geralmente, maiores do que as com quimioterapias comuns.
- A aprovação de terapias alvo tumor-agnósticas representa uma mudança de paradigma, pois leva em consideração a eficácia do medicamento em tumores classificados molecularmente independente da histologia.

- Diferentemente do que ocorre com os medicamentos que são dependentes da histologia do tumor, como as terapias-alvo já aprovadas, a terapia agnóstica tem alta atividade naqueles pacientes que apresentem o biomarcador levando a benefício terapêutico independentemente do tipo histológico.
- São necessárias terapias que ofereçam ganho de sobrevida aliada ao menor impacto ou até melhora na qualidade de vida dos pacientes, principalmente em pacientes pediátricos, que serão sobreviventes à longo prazo.

**Historicamente, pacientes com câncer avançado apresentam benefícios clínicos limitados com esquemas quimioterápicos tradicionais. O Quadro 1** mostra os desfechos de resposta objetiva, mediana de sobrevida livre de progressão e mediana de sobrevida global dos tratamentos incluídos como comparadores no modelo de custo-efetividade deste dossiê, que é abordado na Seção 4. Em casos de cânceres ósseos ou de partes moles, o emprego de amputações e cirurgias mutiladoras pode levar à incapacidade e queda de qualidade de vida importantes (52). **A medicina de precisão tem se apresentado como uma opção importante nesse contexto, uma vez que está relacionada a menor toxicidade e ganhos mais relevantes em resposta e sobrevida.** Especificamente com relação às fusões como alvo terapêutico, pode-se citar o exemplo dos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado, nos quais o tratamento direcionado a fusões ALK demonstra uma sobrevida livre de progressão mediana de 34,8 meses com uma taxa de resposta de 82,9% (IC95% 76,0 a 88,5)<sup>3</sup>, e o tratamento direcionado à fusão ROS1 demonstra uma sobrevida livre de progressão mediana de 19,2 meses (IC95% 14,4 a não estimado) com uma taxa de resposta de 72% (IC95% 58 a 84)<sup>4</sup> (53–55). Cada vez mais a medicina de precisão vem ganhando espaço nos últimos anos, com tratamentos focados em alguma alteração específica, um alvo molecular específico para o tratamento, mas ainda sempre relacionado a histologia do tumor originário, como neste caso, o câncer de pulmão não pequenas células.

**Quadro 1.** Eficácia dos tratamentos incluídos no modelo de custo-efetividade

Tumor	Tratamento (fonte)	ORR	Mediana SG (meses)	Mediana SLP (meses)
Colangiocarcinoma	Gentacitabina + cisplatina (56)	26,1%	11,7	8,0
Colorretal	FOLFOX (57)	63,0%	23,3	10,3

<sup>3</sup> Esse estudo comparou o alectinibe, um inibidor de ALK de segunda geração, ao crizotinibe, um inibidor de ALK de primeira geração. Os resultados apresentados referem-se ao alectinibe.

<sup>4</sup> Trata-se de expansão de estudo fase 1 de crizotinibe (sem braço de comparação)

Glândula salivar	Cisplatina + vinorelbina (58)	35,0%	16,9	6,3
Melanoma	Pembrolizumabe (59)	36,1%	N.A.	4,1
Mama	Capecitabina+ docetaxel (60)	34,3%	22,0	8,5
Pâncreas	FOLFIRINOX (61)	31,6%	11,1	6,4
Pulmão de não pequenas células	Carboplatina + paclitaxel (62)	25,0%	8,5	2,9
Sarcoma de partes moles - adultos (não tumor estromal gastrointestinal)	Doxorrubicina (63)	14,0%	12,8	4,6
Sarcoma de partes moles - adultos (tumor estromal gastrointestinal)	Imatinibe (64)	51,0%	4,1	19,0
Sarcoma de partes moles - pediátrico	Irinotecano + vincristina (65)	31,5%	15,6	8,4
Sistema Nervoso Central / Gliomas	Temozolamida (66)	N.R.	7,2	4,7
Tireóide	Sorafenibe (67)	12,2%	N.A.	10,8

ORR: Resposta objetiva; SG: Sobrevida global; SLP: Sobrevida livre de progressão; N.A.: Não atingido; N.R.: Não reportado; FOLFIRINOX: Oxaliplatina + irinotecano + leucovorina + fluorouracila; FOLFOX: Fluorouracila + leucovorina + oxaliplatina; XELOX: Capecitabina + oxaliplatina

Um estudo de mundo-real realizado pelo *Lung Cancer Mutation Consortium* demonstrou a importância das terapias-alvo no tratamento do câncer (68). Dentre os pacientes positivos para algum alvo molecular, aqueles tratados segundo esse perfil apresentaram maior sobrevida que aqueles tratados com quimioterapia convencional (sobrevida global mediana de 3,5 anos [intervalo interquartil, IIQ, 1,96-7,70] versus 2,4 anos [IIQ, 0,88 a 6,20]; hazard ratio ajustado pelo escore de propensão, 0,69 [IC95%, 0,53 a 0,9], P = 0,006)<sup>5</sup>.

Muitos biomarcadores relacionados à oncogênese são comuns a diversos tipos de tumores. Tradicionalmente, as terapias alvo são avaliadas nos tumores mais prevalentes e, após a primeira aprovação, a indicação vai sendo ampliada à medida que se percebe que o biomarcador é um bom alvo terapêutico em um novo tipo de tumor e que o medicamento é capaz produzir resultado benéfico. Essa expansão ocorre paulatinamente, pois os medicamentos apresentam diferentes atividades conforme o tipo tumoral, mesmo que o alvo molecular esteja presente, ou seja são *ainda dependentes da histologia do tumor* (9). O **Quadro 2** apresenta exemplos de medicamentos que

<sup>5</sup> As variáveis utilizadas no escore de propensão foram: sexo, idade, status de desempenho, histórico de tabagismo, estágio, terapia anterior e o tempo desde o diagnóstico de doença metastática e a inclusão no estudo. Para a modelagem de propensão, foram analisados 275 pacientes tratados com terapia-alvo e 734 não tratados; com a distância aceitável para qualquer par definida em 0,0001, foram encontrados 11 pares de caso-controle. Em comparação com pacientes com qualquer *driver* oncogênico que não receberam terapia dirigida pelo genótipo (n = 318, 169 mortes), os pacientes com *driver* e terapia dirigida pelo genótipo (n = 260, 111 mortes) apresentaram diminuição do risco de morte (HR, 0,69 [IC95%, 0,53 a 0,9], P = 0,006)



inicialmente foram aprovados para um tipo de câncer, mas que atualmente são indicados para diversos tipos específicos de tumores.

**Quadro 2.** Exemplos de terapias-alvo que tem indicação para diversos tipos diferentes de câncer (*Food and Drug Administration*)

Medicamento	Indicações aprovadas
Atezolizumabe	Câncer de bexiga; câncer de mama; câncer de fígado e ductos biliares; câncer de pulmão; melanoma
Nivolumabe	Câncer de bexiga; câncer colorretal; câncer de esôfago; câncer de cabeça e pescoço; câncer renal; câncer de fígado e ductos biliares; câncer de pulmão; linfoma; melanoma
Trastuzumabe	Câncer de mama; câncer de esôfago; câncer gástrico
Erlotinibe	Câncer de pulmão; câncer de pâncreas
Lenvatinibe	Câncer endometrial; câncer renal; câncer de fígado e ductos biliares; câncer de tireoide

Fonte: National Institute of Cancer (47)

Neste contexto, a aprovação de terapias agnósticas representa uma *quebra de paradigma* pois baseia-se no fato de que o medicamento analisado seja eficaz devido à sua interação com o biomarcador independentemente do tipo do câncer. Ou seja, a doença é definida molecularmente e independente da histologia do tumor. Então, diferentemente do que ocorre com os medicamentos que são dependentes da histologia, a terapia agnóstica tem atividade independentemente do tipo histológico do tumor naqueles pacientes que apresentem o biomarcador. A fusão do gene *NTRK* é um alvo terapêutico de ocorrência rara, detectado em 0,31%/0,34% dos tumores sólidos de forma geral (21), incluindo crianças e adultos com diferentes tipos histológicos de tumor, e o larotrectnibe representa uma opção terapêutica para aqueles com doença localmente avançada ou metastática nesta condição, independentemente da idade do paciente.

Quando se olha para os tratamentos oferecidos para pacientes pediátricos, alguns pontos específicos devem ser levados em consideração. Saletta *et al.* (2014) indica em sua revisão que quatro em cada cinco crianças diagnosticadas com câncer podem hoje ser curadas com a terapia contemporânea contra o câncer. Esse dado representa uma melhora dramática desde 50 anos atrás, quando a taxa de cura do câncer infantil era menor do que 25% na era pré-quimioterapia. **Porém nos últimos anos, a melhora na sobrevida global (SG) desses pacientes tem sido marginal e o progresso na oncologia pediátrica esteve focado na adoção de uma abordagem terapêutica adaptada ao risco. Isso porque o resultado do paciente não deve estar limitado apenas a uma melhor sobrevida, mas deve abranger também a redução de**

**complicações relacionadas ao tratamento de curto e longo prazo o que é tão importante quanto a cura, visto que a maioria dos pacientes com câncer infantil se tornará um sobrevivente de longo prazo.** Avanços na pesquisa levaram a um rápido aumento na compreensão da genética do câncer infantil, facilitando a identificação de alvos moleculares que podem ser potencialmente explorados para fins terapêuticos benéficos. À medida que avançamos na era da terapêutica direcionada, ou seja, na medicina de precisão, a busca de novos agentes que têm um alvo genético específico se torna ainda mais importante nos pacientes pediátricos. Isto porque otimizar a entrega de terapias convencionais tem sido a força motriz por trás das melhorias contínuas na sobrevivência ao câncer pediátrico nos últimos 40 anos, **porém, o campo da oncologia pediátrica reconhece que é improvável que apenas as terapias convencionais poderão render melhoras em cânceres que atualmente apresentam baixas taxas de cura e resposta. Portanto, a busca de novos agentes que têm como alvo lesões genéticas específicas neste grupo de câncer de mau prognóstico torna-se uma prioridade e um desafio na medicina.** Isto porque ao contrário das quimioterapias citotóxicas convencionais, a premissa de terapia direcionada eficaz envolve focar em um o alvo pretendido, resultando na interrupção de vias de sinalização celulares. Portanto, os ensaios clínicos precisarão se concentrar em subconjuntos de pacientes biologicamente definidos, o que significa uma população menor de pacientes. Não será mais viável conduzir os estudos clínicos randomizados de fase III padrões que requer centenas de pacientes. O principal desafio será projetar ensaios que podem delinear claramente o efeito do novo agente em um estudo clínico, incluindo opções de estudo de braço único, fases II e novos desfechos clínicos primários devem ser considerados a fim de avaliar a melhor resposta clínica (69).

Um outro ponto importante a se considerar são as mudanças que o diagnóstico de câncer traz no modo de vida dos pacientes, com alterações físicas e emocionais devido ao desconforto, dor, desfiguração, dependência e perda da autoestima. Em um estudo observacional realizado para avaliar a qualidade de vida de indivíduos com câncer, verificou-se que os domínios mais comprometidos foram os físicos e psicológicos (70).

Os tratamentos atualmente disponíveis, como cirurgias, tratamentos radioterápicos e quimioterápicos têm como objetivo a cura, o prolongamento da sobrevida ou o fornecimento de cuidados paliativos, no entanto, estão frequentemente associados a eventos adversos (EAs) que comprometem significativamente a qualidade de vida dos pacientes (70,71). Os casos de câncer na população infantil, em especial aqueles sem tratamento específico, comprometem de maneira acentuada a qualidade de vida dos

pacientes mesmo após a cura, devido à grande chance de a cirurgia curativa levar a amputação de um membro ou desfiguração da área afetada (72).

Um estudo realizado no Brasil em 2014, avaliando a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes com câncer em tratamento quimioterápico, observou-se que o câncer e seu tratamento afetaram de alguma forma os pacientes causando déficits nas suas funções e aumentando a presença de mais sintomas, prejudicando sua QVRS. A melhora na QVRS dos pacientes pode ocorrer caso os efeitos colaterais do tratamento sejam evitados e controlados, e com a adesão de tratamentos complementares eficazes que poderiam ajudar os pacientes a enfrentar melhor a doença e o tratamento recebido. Foi comum o relato de EAs como sudorese, mal-estar, fraqueza e tontura, entre outros como os associados a desconfortos gastrointestinais. Os EAs que mais contribuíram para a piora da qualidade de vida dos pacientes foram dor, fadiga, insônia e perda de apetite. **Concluiu-se que o câncer e seu tratamento afetaram de algum modo os pacientes, causando déficits nas funções desempenhadas e presença de mais sintomas, prejudicando sua QVRS (70).**

Freire et al. avaliou a QVRS em um estudo com pacientes com câncer em cuidado paliativo e concluiu que na avaliação de qualidade de vida, o prejuízo na capacidade funcional, decorrente do câncer, afeta a capacidade do paciente de desempenhar suas atividades de vida diária, afeta suas relações sociais e sua situação financeira. Concluiu-se também que aspectos sociodemográficos e clínicos devem ser considerados na avaliação da qualidade de vida desses pacientes, uma vez que através da associação dos domínios do instrumento de coleta de dados do estudo com as variáveis sociodemográficas houve uma associação significativa da idade e da escolaridade com a função cognitiva, e também a associação da renda mensal com o estado geral de saúde. Portanto, a qualidade de vida e os fatores que a influenciam devem ser consideradas de forma a possibilitar atenção humanizada e integralizada aos princípios do Sistema Único de Saúde vigentes no Brasil (73).

**Conforme discutido nesta seção, os pacientes com tumores sólidos, independentemente da idade, possuem diversas necessidades médicas não atendidas, e olhar para estes pacientes com a ótica da medicina de precisão e da terapia agnóstica é uma quebra de paradigmas necessária no âmbito da medicina, pois tem a possibilidade de oferecer um tratamento altamente eficaz e seguro para os pacientes.** Dessa forma:

Propõe-se a incorporação de larotrectinibe no tratamento de crianças e adultos com tumores positivos para fusão do gene *NTRK* com doença localmente avançada ou metastática.

## 2.6. Tecnologia

### 2.6.1. Indicações e contraindicações (49,50)

Larotrectinibe é um medicamento oral indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e que apresentam a fusão do gene *NTRK*. O medicamento não apresenta contraindicações específicas, exceto por hipersensibilidade ao princípio ativo ou outro composto da formulação.

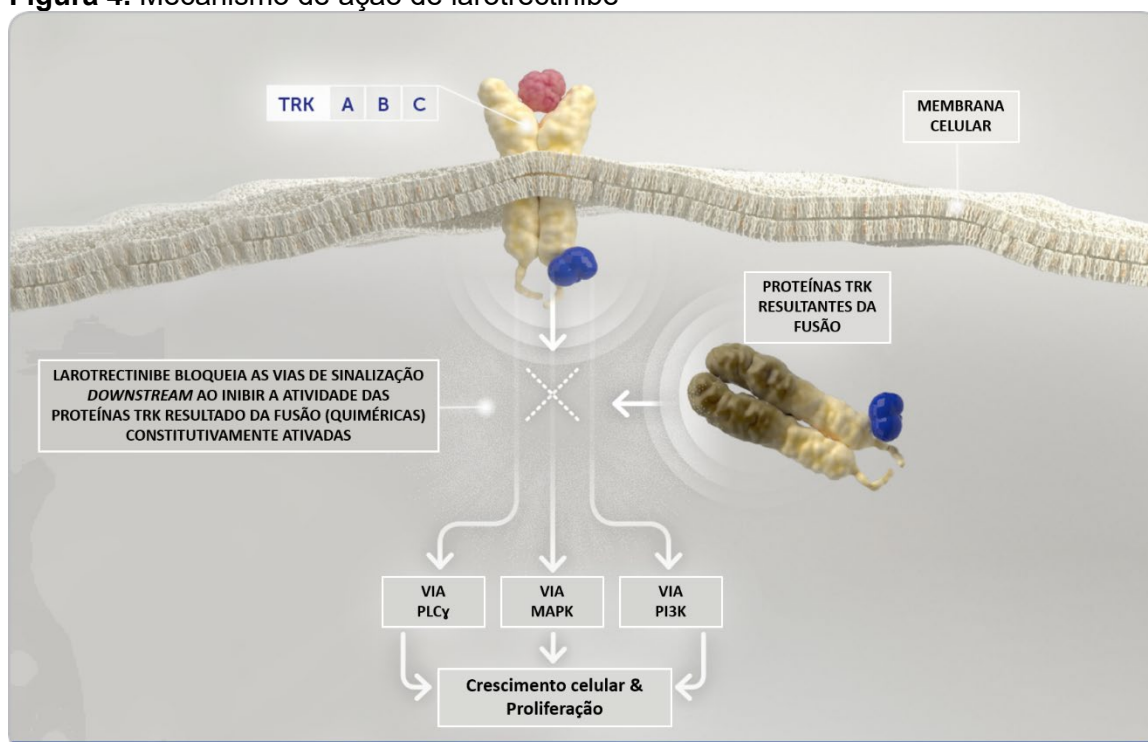
Algumas advertências e precauções devem ser tomadas ao administrar este medicamento, incluindo a possibilidade de reações neurológicas (p.ex. tontura, distúrbio da marcha, parestesia), elevação de transaminases, cautela ao dirigir veículos e cuidados em relação à gravidez, lactação e fertilidade. Especificamente com relação à gravidez, larotrectinibe pertence a Categoria C “Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.” Com base no seu mecanismo de ação, o risco de dano fetal não pode ser excluído quando larotrectinibe for administrado a uma mulher grávida.

Este medicamento está disponível em duas formas farmacêuticas: cápsula (25 e 100 mg) e solução oral (20 mg/mL). A dose posológica recomendada para pacientes adultos é de 100 mg por via oral, duas vezes ao dia. Para pacientes pediátricos a dose recomendada é de 100 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia por via oral (dose máxima: 100 mg por dose). Larotrectinibe deve ser utilizado até que o paciente apresente progressão clínica da doença ou intolerância inaceitável. A dose pode ser ajustada em caso de eventos adversos (EAs) leves ou moderados, porém em caso de EA grau ≥ 3, pode-se considerar a descontinuação do tratamento e/ou reavaliação do paciente.

### 2.6.2. Mecanismo de ação, farmacocinética e interações medicamentosas

Larotrectinibe é um inibidor da porção quinase da proteína TRK. Dessa forma, este medicamento atua seletivamente em proteínas da família TRK, como TKRA, TRKB e TRKC, as quais são codificadas pelos genes *NTRK1*, *NTRK2* e *NTRK3*, respectivamente. Rearranjos em cromossomos desses genes podem resultar em proteínas oncogênicas de fusão TRK, o que pode promover a proliferação de células tumorais. Dessa forma, larotrectinibe atua inibindo proteínas TRK e, conseqüentemente, inibindo a proliferação celular e o crescimento tumoral (**Figura 4**).

**Figura 4.** Mecanismo de ação de larotrectinibe



MAPK, proteína quinase ativada por mitogéno (do inglês, *mitogen activated protein kinase*); PI3K, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase (do inglês, *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase*); PLCγ, fosfolipase C-γ (do inglês *phospholipase C-γ*)

Elaboração própria

Em relação aos aspectos farmacocinéticos, os níveis plasmáticos máximos de larotrectinibe são alcançados após 1 hora de sua administração, enquanto a meia vida é de aproximadamente 3 horas. Testes demonstraram uma biodisponibilidade média absoluta de 34% (faixa de 32-37%), sendo similar em ambas as formas farmacêuticas (cápsula e solução).

A excreção do medicamento ocorre principalmente pelas fezes e urina. Sobre a metabolização, os testes demonstraram que larotrectinibe é metabolizado pela isoenzima CYP3A4 e, por esta razão, compostos inibidores, indutores ou substratos de CYP3A4

devem ser evitados (por exemplo, inibidores: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina ou voriconazol; indutores: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina ou erva de São João; substratos: alfentanil, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanila, pimozida, quinidina, sirolimo ou tacrolimo).

## 2.7. Comparador

**Até o momento, não há estabelecido no Brasil uma Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) ou qualquer outro documento com recomendações específicas para o diagnóstico e tratamento de pacientes com tumores sólidos positivos para a fusão do gene *NTRK* com doença avançada ou metastática e o larotrectinibe é o primeiro e único medicamento aprovado no Brasil para esta indicação.**

Não existem comparadores de mesma indicação para larotrectinibe no Brasil. Nesse contexto, para apresentar o que é atualmente oferecido de tratamento a estes pacientes no SUS, foram considerados como possíveis comparadores os tratamentos atualmente recomendados, disponíveis e administrados aos pacientes com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos. O Ministério da Saúde tem a prerrogativa de estabelecer DDT válidas para todo o território nacional, entretanto cada Unidade de Assistência de Alta Complexidade (UNACON) e Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) tem autonomia para definir qual tratamento oferecerá aos pacientes com cada tipo de câncer. Atualmente existem 23 DDT publicadas, das quais 14 abordam tumores sólidos:

- Adenocarcinoma de Próstata
- Câncer de Cabeça e Pescoço
- Câncer de Cólon e Reto
- Câncer de Estômago
- Câncer de Fígado – Adultos (em atualização)
- Câncer de Pulmão
- Carcinoma de Células Renais (em atualização)
- Carcinoma de Esôfago
- Carcinoma Diferenciado de Tireoide
- Carcinoma de Mama (em atualização)

- Melanoma Cutâneo (em atualização)
- Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário
- Tumor Cerebral - Adultos
- Tumor do Estroma Gastrointestinal

### 3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

---

#### 3.1. Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade

O presente documento foi desenvolvido de acordo com as recomendações estabelecidas pelo Ministério da Saúde (74–77). Para a revisão sistemática (RS), a pergunta de pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PICOS, apresentado a seguir:

<b>P</b>	Pacientes ( <i>participants</i> )	Pacientes diagnosticados com tumores sólidos positivos para a fusão do gene <i>NTRK</i> com doença localmente avançada ou metastática
<b>I</b>	Intervenções ( <i>interventions</i> )	Larotrectinibe
<b>C</b>	Comparadores ( <i>comparisons</i> )	Controle ativo, não ativo ou ausência de comparador
<b>O</b>	Desfechos ( <i>outcomes</i> )	Sobrevida global; sobrevida livre de progressão; taxa de resposta objetiva; duração da resposta; segurança; qualidade de vida relacionada à saúde
<b>S</b>	Tipo de estudo ( <i>study design</i> )	Revisões sistemáticas com e sem meta-análise, ensaios clínicos, estudos observacionais longitudinais (concorrentes ou não concorrentes)

**Pergunta:** “Larotrectinibe é efetivo e seguro para o tratamento de pacientes diagnosticados com tumores sólidos positivos para fusão do gene *NTRK* com doença localmente avançada ou metastática?”

Esse documento considerou ensaios clínicos, estudos observacionais do tipo coorte e RS com ou sem meta-análise, os quais avaliaram o uso de larotrectinibe no tratamento de tumores sólidos positivos para a fusão do gene *NTRK* em pacientes com doença avançada ou metastática.

Os desfechos avaliados foram aqueles relacionados à eficácia (p.ex. sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, duração da resposta) e desfechos de segurança/tolerabilidade (p.ex. EA, descontinuação por EA). Os estudos

foram selecionados independentemente do ano de publicação e não houve exclusão por idioma.

Por outro lado, os estudos que avaliaram medicamentos ou desfechos que não eram de interesse dessa revisão foram excluídos, bem como os estudos que avaliaram pacientes sem fusão do gene *NTRK* ou com outras doenças.

### **3.2. Busca de evidências e extração dos dados**

Para a condução dessa RS, elaborou-se uma estratégia de busca (baseada nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente) através do uso de descritores que permitissem a identificação dos estudos de interesses em diferentes bases de dados, os quais foram combinados com os operadores lógicos booleanos AND e OR. Dentre os descritores utilizados estão: “*larotrectinib*” e “*Vitrakvi*” (a estratégia de busca completa está disponível no Apêndice I). A referida estratégia foi aplicada em quatro bases de dados distintas: *Medline* (via *PubMed*), *Scopus*, *Cochrane Library* e *Lilacs* (em 14/04/2021). Também foi realizada uma busca suplementar nos anais dos congressos de 2020 da ASCO, da *Society for Neuro-Oncology Virtual Annual Scientific Meeting and Education Day* e da *International Society of Paediatric Oncology*.

O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados seguiu etapas pré-estabelecidas pelas recomendações citadas anteriormente. Após as buscas nas bases de dados, realizou-se uma análise seguida de exclusão dos estudos em duplicatas. Na sequência, foi realizado o primeiro *screening* (fase 1) por meio da leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados nas bases citadas anteriormente. Os estudos que não obedeceram aos critérios de elegibilidade foram excluídos, enquanto aqueles incluídos adentraram para o segundo *screening* (fase 2), consistindo na leitura na íntegra. Os estudos incluídos ao final do processo de triagem tiveram os seus dados extraídos.

Na etapa de extração de dados, as seguintes informações foram coletadas em tabelas pré-elaboradas: ano de publicação, tipo de evidência, tipo de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, país, número e principais características dos pacientes, intervenções e comparadores, desfechos primários e secundários.

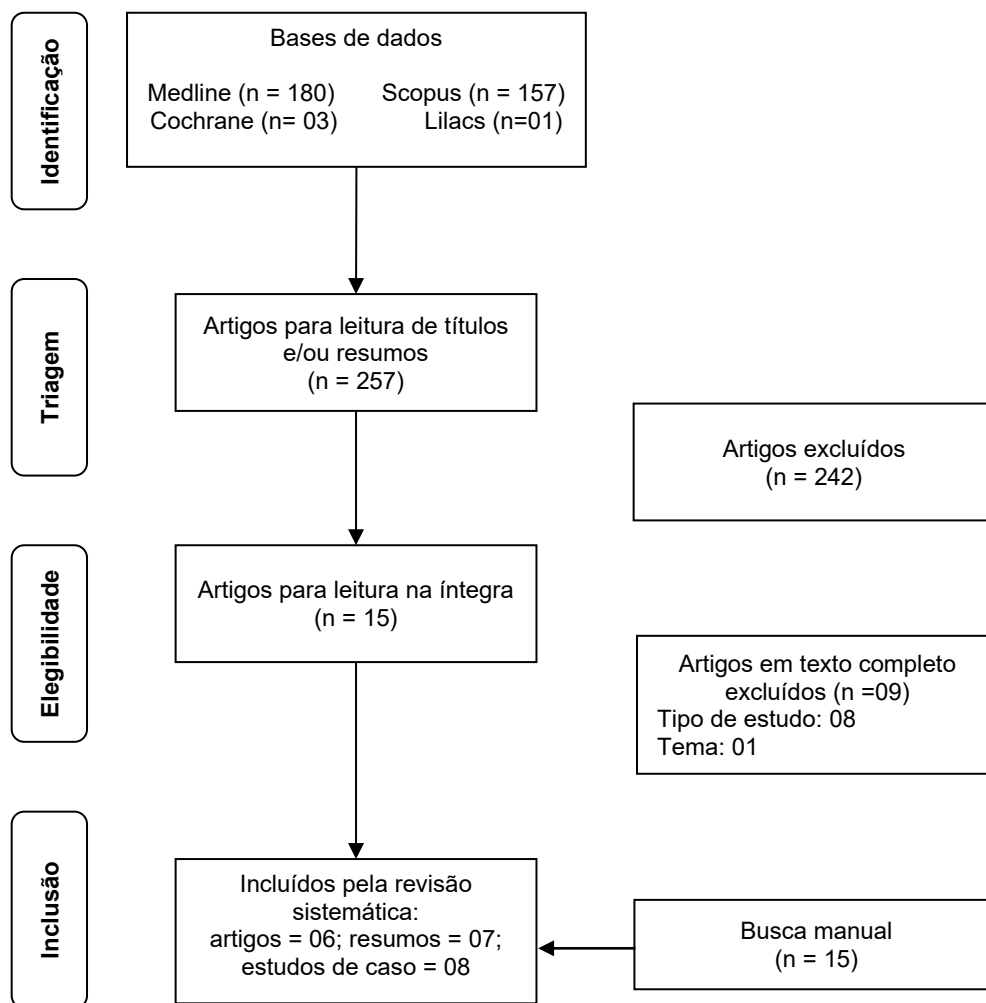


A ferramenta para avaliação de risco de viés utilizada foi o checklist proposto por Downs e Black, considerado um dos melhores instrumentos para avaliar ensaios clínicos sem grupo de comparação pelo *Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme* (78,79). Não existem recomendações do MS com relação a avaliação do risco de viés em estudos de braço único, além disso o checklist de Downs e Black foi utilizado na submissão de larotrectinibe no NICE. O comitê revisor do NICE aponta as limitações do checklist para os estudos de larotrectinibe, porém considera adequado o uso da ferramenta visto a falta de diretrizes disponíveis sobre a avaliação de qualidade de estudos de braço único ou do tipo *basket*. A qualidade da evidência foi avaliada segundo o sistema GRADE (76).

### 3.3. Resultado da seleção de estudos

As buscas aplicadas nas bases de dados eletrônicas recuperaram 255 artigos. Após a retirada das duplicatas, 155 artigos tiveram seus títulos e resumos lidos, dos quais 12 deles passaram para a etapa de leitura na íntegra. Desses, sete foram excluídos (Apêndice II) e cinco foram incluídos ao final da seleção (**Figura 5**), correspondendo a três ensaios clínicos e uma revisão sistemática, os quais foram publicados entre 2018 e 2020. Adicionalmente, foram incluídos seis resumos apresentados no congresso da ASCO de 2020, um resumo apresentado no *Society for Neuro-Oncology's Virtual Annual Scientific Meeting and Education Day* de 2020 e um resumo apresentado no congresso da *International Society of Paediatric Oncology* também em 2020 com data de corte de dados mais recente que dos artigos completos incluídos.

**Figura 5.** Fluxograma da revisão sistemática.



### 3.4. Síntese de evidências

O programa de ensaios clínicos de larotrectinibe inclui um ensaio clínico fase 1 realizado com adultos (LOXO-TRK-14001, NCT02122913), um ensaio clínico fase 1/2 realizado com crianças (LOXO-TRK-15003, NCT02637687, SCOUT) e um ensaio clínico fase 2 realizado com adolescentes e adultos (LOXO-TRK-15002, NCT02576431, NAVIGATE). Todos os estudos foram multicêntricos e abertos. Todos os estudos estão em andamento, e SCOUT e NAVIGATE ainda estão recrutando participantes. Baseado nos dados de prevalência da fusão NTRK, de 0,31% (21) pôde-se estimar que seria necessário a testagem de mais de 56 mil pacientes com câncer avançado para chegar ao número de 175 pacientes diagnosticados com a fusão do gene *NTRK*, número este de pacientes envolvidos na última atualização do estudo de larotrectinibe (80). Neste contexto, seriam necessários vários anos para que fosse possível testar um número significativo de

pacientes e detectar a fusão em um número que fosse razoável em um estudo randomizado fase 3.

Uma descrição geral dos estudos e os principais resultados de cada artigo incluído são apresentados na **Tabela 2**. Nesse relatório apresentam-se os resultados da análise integrada dos estudos com data de corte de dados em 19/02/2019, publicados em um artigo revisado por pares (81). A revisão sistemática incluída sumarizou os resultados dos estudos com corte de dados anterior (82), por isso optou-se por não descreve-la em detalhes nesse relatório. Os resultados da análise integrada dos estudos com corte de dados mais recente, em 15/07/2019, foram apresentados como resumos nos congressos ASCO 2020 e *International Society of Paediatric Oncology 2020* e foram apresentados como evidência adicional (seção “3.4.6.1”).

Enquanto o larotrectinibe estava sendo avaliado em ensaios clínicos fase 1, o patrocinador colaborou com as autoridades sanitárias globais, incluindo a *European Medicines Agency* (EMA - União Europeia) e a *Food and Drug Administration* (FDA - EUA), para elaborar uma abordagem de desenvolvimento de medicamentos viável para larotrectinibe que reconhecesse: 1) a muito baixa prevalência de fusões do gene *NTRK*, e 2) que fusões do gene *NTRK* são encontradas em diversos tipos de tumor. Como não há terapias direcionadas disponíveis para pacientes com tumores sólidos com fusões gênicas *NTRK* e, portanto, nenhum comparador comum poderia ser usado em um ensaio comparativo entre todos os tipos de tumor afetados, uma abordagem de estudo de braço único e desenho *basket trial* foi considerado o mais adequado.

**Tabela 2.** Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados dos artigos incluídos e do relato dos resultados do corte de dados mais recente (resumo publicado em anais de congresso)

Autor, ano (referência)	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes incluídos	Características dos pacientes	Principais resultados
McDermott et al. (2020) (83) (resumo apresentado como evidência adicional)	Análise integrada do ensaio clínico fase 1 adulto (NCT02122913), SCOUT e NAVIGATE (corte de dados em 15/07/2019)	Larotrectinibe	175	Pacientes adultos e pediátricos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxa de resposta objetiva de acordo com o investigador: 78% (IC95% 71 a 84).</li> <li>- A taxa de resposta objetiva para adultos foi de 71% dos adultos e de 92% para pacientes pediátricos.</li> <li>- Em um acompanhamento mediano de 13,5 meses, a mediana de duração de resposta não foi alcançada. Em 12 meses, 81% dos pacientes ainda estavam apresentando resposta. Em 24 meses essa proporção foi de 66%.</li> <li>- Sobrevida livre de progressão e global medianas: respectivamente: 36,8 meses e não atingida (acompanhamento mediano de 15,3 meses)</li> <li>- Principais eventos adversos grau <math>\geq 3</math> relacionados ao larotrectinibe: alanina aminotransferase (4%), diminuição da contagem de neutrófilos (3%) e anemia (2%)</li> </ul>
Italiano et al. (2020) (84)	Análise integrada do ensaio clínico fase 1 adulto (NCT02122913), SCOUT e NAVIGATE (data de corte de dados não mencionada)	Larotrectinibe versus tratamento anterior	72	Pacientes adultos e pediátricos que receberam pelo menos 1 terapia prévia para a doença localmente avançada ou metastática	<p>O índice de modulação do crescimento (GMI, do inglês <i>Growth modulation index</i>) é a razão entre a sobrevida livre de progressão com o tratamento atual e o tempo até a progressão da doença com o tratamento anterior.</p> <p>GMI <math>\geq 1,33</math> é considerado um limite de atividade clínica significativa.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entre 72 pacientes elegíveis, o GMI mediano foi de 2,68 (variação de 0,01 a 48,75).</li> <li>- Quarenta e sete pacientes (65%) apresentaram GMI <math>\geq 1,33</math>; 13/25 pacientes (52%) com GMI <math>&lt; 1,33</math> ainda não progrediram com larotrectinibe.</li> <li>- As estimativas de Kaplan-Meier mostraram um GMI mediano de 6,46. A probabilidade de atingir GMI <math>\geq 1,33</math> foi de 0,75 (IC95% 0,65 a 0,85).</li> </ul>

					<p>- A mediana do tempo até a progressão da doença no tratamento anterior foi de 3,0 meses (IC95% 2,6 a 4,4). Sobrevida livre de progressão mediana em larotrectinibe não foi estimável ((NE); IC95% NE); HR, 0,220 (IC95% 0,146 a 0,332)</p>
Hong et al. (2020) (81)	Análise integrada do ensaio clínico fase 1 adulto (NCT02122913), SCOUT e NAVIGATE (corte de dados em 19/02/2019)	Larotrectinibe	159	Pacientes adultos e pediátricos.	<p>- Taxa de resposta objetiva de acordo com o investigador: 79% (IC95% 72 a 85).</p> <p>- A taxa de resposta objetiva foi de 73% em adultos e de 92% para pacientes pediátricos.</p> <p>-Mediana duração da resposta: 35,2 meses.</p> <p>- Sobrevida livre de progressão e sobrevida global medianas: respectivamente 28,3 e 44,4 meses.</p> <p>- Principais eventos adversos grau ≥3: anemia e diminuição contagem de neutrófilos. Descontinuação por evento adverso: 2%.</p>
Drilon et al. (2018) (85)	Análise conjunta do ensaio clínico fase 1 (NCT02122913), SCOUT e NAVIGATE (corte de dados em 17/07/2017)	Larotrectinibe	55	Pacientes adultos e pediátricos.	<p>- Taxa de resposta objetiva de acordo com revisor independente: 75% (IC95% 61 a 85)</p> <p>- Taxa de resposta de acordo com o investigador: 80% (IC95% 67 a 90).</p> <p>-71% das respostas continuaram após 1 ano.</p> <p>-Mediana de sobrevida livre de progressão: não alcançada.</p> <p>- Os eventos adversos foram predominantemente de grau 1, e nenhum evento adverso de grau 3 ou 4 que foi considerado pelos investigadores como relacionado ao larotrectinibe ocorreu em mais de 5% dos pacientes. Nenhum paciente descontinuou por evento adverso.</p>
Hong et al. (2019) (86)	Ensaio clínico fase 1 (NCT02122913). (corte de dados em 19/02/2018)	Larotrectinibe	8	Pacientes adultos.	<p>-Taxa de resposta objetiva: 88% (25% resposta completa e 63% resposta parcial).</p> <p>-A duração média da resposta não foi alcançada.</p> <p>-Nenhum evento adverso grau 4 ou 5 foi reportado.</p>
Laetsch et al. (2018) (72)	Ensaio clínico fase 1/2 (NCT02637687). Relata os resultados da fase 1 (corte de dados em 17/07/2017)	Larotrectinibe	17	Pacientes pediátricos.	<p>- Dos 15 pacientes com doença mensurável, 14 alcançaram resposta objetiva, sendo 4 respostas completas e 10 respostas parciais.</p> <p>-Nenhum evento adverso grau 4 ou 5 foi reportado.</p>
Chu et al. (2020) (82)	Revisão sistemática.	Inibidores de <i>NTRK</i>	55	Pacientes adultos e pediátricos.	Em relação ao larotrectinibe, os resultados descritos pela revisão se referem aos pacientes acompanhados nos ensaios fase 1 e 2 (n

					= 55), que indicaram uma taxa de resposta objetiva de 75% e 80% quando avaliados, respectivamente, por um comitê independente e pelos investigadores do estudo
--	--	--	--	--	--

### 3.4.1. *Basket trials*

O desenvolvimento das técnicas de biologia molecular e os avanços na área da genética das últimas décadas permitiram a avaliação e estudo de diversas condições clínicas por meio de perfis moleculares e biomarcadores específicos, inclusive na área da oncologia (87). Esse cenário apresenta desafios para a avaliação de novas tecnologias com os modelos de estudos tradicionais. Nos últimos anos, diferentes desenhos de estudos clínicos foram propostos para superar essa limitação e oferecer evidências robustas de forma rápida (87,88).

Neste grupo estão os denominados *basket trials*. Este desenho de estudo se torna útil por permitir a análise de pacientes com uma mesma alteração genética e avaliação se determinada tecnologia possui atividade terapêutica neste alvo, independentemente do local de origem, histologia e localização do tumor. Em resumo, este é um ensaio clínico prospectivo que tem por objetivo testar tecnologias em diferentes tipos de doenças que possuem o mesmo alvo em comum, geralmente um fator de risco baseado no mecanismo de ação da tecnologia, e verificar se os pacientes respondem ou não a esta intervenção. Dessa forma, os *basket trials* possibilitam a geração de evidências válidas de eficácia e segurança, sendo bastante úteis na avaliação de perfis pouco frequentes que ocorram em diferentes doenças (87–90). Diversos *basket trials* já foram publicados na literatura científica ou estão em andamento, incluindo diferentes alvos e intervenções para doenças oncológicas (91–97).

Em determinadas situações, como para o caso de larotrectinibe, a escolha de um grupo comparador pode ser difícil, considerando que múltiplas doenças estão sendo avaliadas e essas possuem diferentes alternativas de tratamento, e dessa forma este processo torna-se inviável. Além disso, as doenças de baixa incidência/prevalência ainda possuem a dificuldade em selecionar um número considerável de participantes, o que limita a condução de estudos com mais de uma alternativa e/ou randomizados, e um poder estatístico adequado (88). O objetivo no desenvolvimento de medicamentos oncológicos é conduzir ensaios clínicos éticos concebidos para avaliar novos compostos que têm o potencial de melhorar paradigmas clínicos atuais. Desenvolvedores e reguladores de medicamentos possuem uma obrigação ética de traduzir novas terapias eficazes em aprovações regulatórias da forma mais rápida possível e mantendo a segurança do paciente. Inovações em protocolos clínicos, em estudos *basket* em

particular, fornece estatística apropriada para o desenvolvimento de terapias com indicação agnóstica (98).

No caso de larotrectinibe, considerou-se que a inclusão de um grupo comparador nos estudos não seria viável. Essa conclusão baseou-se na raridade das fusões do gene *NTRK* e na característica agnóstica do medicamento. Como demonstrado anteriormente, estima-se prevalência de fusão do gene *NTRK* muito baixa, de 0,31% (21). Além disso, por agir segundo o marcador biológico independentemente da histologia do tumor, o tipo de câncer não foi um critério de inclusão nos estudos. Considerando-se que para muitos tipos de câncer avançado, especialmente os mais raros, não há a conduta de tratamento estabelecida e uniforme intra e entre os centros de tratamento, e que mesmo quando há essa depende de tratamentos prévios e outras características dos pacientes, a padronização de um tratamento por câncer para utilização como comparador foi considerado inviável.

### 3.4.2. Critérios de inclusão dos ensaios clínicos de larotrectinibe

Os critérios de elegibilidade variaram de acordo com cada estudo. Entretanto, de forma geral, pacientes com idade superior a 1 mês, com tumor sólido localmente avançado ou metastático e que possuíam as funções cardíaca, hepática e renal adequadas. Não houve limitação quando aos tratamentos anteriores: pacientes foram considerados elegíveis independentemente do número prévio de linhas terapêuticas sistêmicas e pacientes virgens de tratamento foram aceitos quando não existia tratamento padrão disponível. Pacientes com metástases cerebrais assintomáticas (tratadas ou não) foram elegíveis; porém, pacientes com tumor primário no sistema nervoso central foram excluídos da análise (apesar de permitido para participação do estudo<sup>6</sup>). Outros detalhes estão apresentados na **Quadro 3** de acordo com cada ensaio clínico.

**Quadro 3.** Critérios de elegibilidade dos estudos de larotrectinibe

<b>NCT02122913 (estudo fase 1 – pacientes adultos)</b>	
<u>Critérios de inclusão</u>	<u>Critérios de exclusão</u>
✓ Pacientes adultos com tumor sólido localmente avançado ou metastático que progrediu ou não respondeu às terapias disponíveis, não estão aptos para quimioterapia padrão ou para os quais não	✓ Pacientes com tumores ou metástases primárias do sistema nervoso central instáveis; ✓ Doença cardiovascular ativa clinicamente significativa ou história de infarto do miocárdio;

<sup>6</sup> A resposta à ação de drogas em pacientes com tumor de sistema nervoso central primário é avaliada por RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*) (211), já que estes tumores apresentam bordas e margens irregulares necessitando de uma avaliação bidimensional. O critério de avaliação para outros tumores sólidos é RECIST (*Response evaluation criteria in solid tumors*) (212) que se baseia em uma avaliação unidimensional. Desta forma, os pacientes com tumores primários de sistema nervoso central eram permitidos porém avaliados em uma coorte separada.



<p>existe terapia curativa padrão ou disponível;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pontuação do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) de 0, 1 ou 2 e expectativa de vida de pelo menos 3 meses;</li> <li>✓ Função hematológica, hepática e renal adequada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Infecção ativa não controlada bacteriana, viral ou fúngica;</li> <li>✓ Tratamento atual com um forte inibidor ou indutor do CYP3A4;</li> <li>✓ Gravidez ou lactação.</li> </ul>
<b>SCOUT (estudo fase 1/2 – pacientes pediátricos)</b>	
<p><u>Critérios de inclusão</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Fase 1: idade de até 21 anos, com tumor sólido localmente avançado ou metastático, ou tumor primário do SNC que recidivou, progrediu ou não respondeu às terapias disponíveis e para os quais não existe terapia curativa sistêmica padrão ou disponível <sup>7</sup>. Pacientes com diagnóstico de malignidade que progrediu ou não respondeu às terapias disponíveis e para as quais não existe terapia curativa padrão ou disponível. Pacientes com fibrossarcoma infantil localmente avançado que exigiriam, na opinião do investigador, cirurgia ou amputação de membro para obter uma ressecção cirúrgica completa. Para pacientes entre 1 mês de vida e um ano incompleto foi requerido que o tumor fosse positivo para fusão <i>NTRK</i>.</li> <li>✓ Fase 2: pacientes com fibrossarcoma infantil localmente avançado ou metastático, ou que necessitava de cirurgia ou amputação de membro para obter uma ressecção cirúrgica completa. Pacientes com até 21 anos de idade com um tumor sólido localmente avançado ou metastático, ou tumor primário do SNC que recidivou, progrediu ou não respondeu às terapias disponíveis e para as quais não existe terapia curativa sistêmica padrão ou disponível com uma fusão do gene <i>NTRK</i> documentada. Os pacientes com tumores benignos positivos para a fusão <i>NTRK</i> também foram elegíveis. Pacientes potenciais com mais de 21 anos de idade com diagnóstico de tumor com histologia típica de um paciente pediátrico e uma fusão <i>NTRK</i> poderiam ser considerados para inscrição após discussão entre as partes envolvidas;</li> <li>✓ Pacientes com tumores primários do SNC ou metástases cerebrais;</li> <li>✓ Função hematológica, hepática e renal adequada;</li> </ul>	<p><u>Critérios de exclusão</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias;</li> <li>✓ Doença cardiovascular ativa clinicamente significativa ou história de infarto do miocárdio nos 6 meses anteriores, cardiomiopatia em andamento; intervalo QTc prolongado atual maior que 480 milissegundos;</li> <li>✓ Infecção ativa não controlada bacteriana, viral ou fúngica;</li> <li>✓ Tratamento atual com um forte inibidor ou indutor do CYP3A4; foram permitidos medicamentos antiepilépticos indutores de enzimas e dexametasona para tumores ou metástases do SNC, em dose estável;</li> <li>✓ Progressão durante o tratamento com inibidores de tirosina quinase (aprovados ou em estudo) tendo como alvo TRK, incluindo entrectinibe, crizotinibe e lestaurtinibe. Os pacientes que receberam um inibidor de TRK por até 28 dias de tratamento e descontinuaram por intolerância permaneceram elegíveis (fase 2).</li> </ul>

<sup>7</sup> Pacientes com tumores primários de sistema nervoso central são considerados pacientes localmente avançados na recidiva após a ressecção cirúrgica.

✓ Escore Karnofsky (pacientes com 16 anos ou mais) ou Lansky (pacientes com menos de 16 anos) de pelo menos 50.	
<b>NAVIGATE (estudo fase 2 – adultos e adolescentes)</b>	
<u>Critérios de inclusão</u>	<u>Critérios de exclusão</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Câncer localmente avançado ou metastático com uma fusão em <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i> ou <i>NTRK3</i>;</li> <li>✓ Os indivíduos deveriam ter recebido terapia padrão anterior apropriada para o tipo de tumor e estágio da doença. Ou pacientes possivelmente intolerantes ou que não alcançariam benefícios clínicos, na opinião do investigador;</li> <li>✓ Os indivíduos deveriam ter pelo menos uma lesão mensurável, conforme RECIST v1.1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Progressão durante o tratamento com inibidores de tirosina quinase (aprovados ou em estudo) tendo como alvo TRK. Os pacientes que receberam um inibidor de TRK por até 28 dias de tratamento e descontinuaram por intolerância permaneceram elegíveis;</li> <li>✓ Metástases cerebrais sintomáticas ou instáveis;</li> <li>✓ Infecção não controlada ativa bacteriana, viral ou fúngica sistêmica; doença cardiovascular instável ou outra doença sistêmica que limitaria impossibilitaria os procedimentos do estudo.</li> </ul>

### 3.4.3. Ensaios clínicos fase 1

#### 3.4.3.1. NCT02122913

Hong et al. (2019) (86) publicaram os resultados do estudo de escalonamento de dose e que teve por objetivo avaliar o uso de larotrectinibe em pacientes adultos com tumor sólido localmente avançado ou metastático refratário às terapias padrão. Um total de 70 pacientes foram avaliados, dos quais oito possuíam tumores positivos para a fusão *NTRK*. A maioria dos EAs reportados foram leves (grau 1). Nenhum EA grau 4 ou 5 foi reportado. O principal evento grau 3 relacionado ao tratamento foi anemia (6%). A dose considerada adequada em termos de segurança e eficácia foi de 100 mg via oral duas vezes ao dia.

Dos 70 pacientes, foi possível avaliar a resposta utilizando a ferramenta *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST, versão 1.1 em 67 (três pacientes apresentavam doença não mensurável). Foi observada resposta em sete dos oito pacientes com fusão *NTRK* (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Resultados dos oito participantes de NCT02122913 que apresentavam fusão *NTRK*

Desfecho	Avaliação pelo investigador	Avaliação pelo centro independente
Taxa de resposta objetiva, % (IC95%)	88 (47–100)	100 (63–100)
Resposta completa, n (%)	2 (25)	2 (25)
Resposta parcial, n (%)	5 (63)	6 (75)
Doença estável, n (%)	1 (13)	0
Tempo para a primeira resposta, mediana (mín; max)	1,8 meses (1,0; 3,7)	1,9 meses (1,0; 14;5)
Duração da resposta, mediana (variação), meses	Não atingiu (14,7+ a 33,2+)	Não atingiu (8,2 a 33,1+)
Tempo mediano de acompanhamento (meses)	26,9	

Extraído de Hong et al. (2019) (86)

O estudo demonstrou a boa tolerabilidade de larotrectinibe e sua alta atividade em pacientes com fusão do gene *NTRK*.

#### 3.4.3.2. Fase 1 de SCOUT

Laetsch *et al.* (2018) (72) publicaram os resultados da fase 1 do estudo fase 1/2 que avaliou pacientes pediátricos diagnosticados com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos, ou tumores no sistema nervoso central que apresentaram recidiva, progressão, ou não responderam aos tratamentos anteriores (SCOUT). Os pacientes receberam larotrectinibe por via oral duas vezes ao dia. Entre dezembro de 2015 e abril de 2017, 24 pacientes foram selecionados, dos quais 17 apresentavam tumores positivos para fusão do gene *NTRK*.

A segurança foi avaliada considerando os 24 pacientes que utilizaram o medicamento. A maior parte dos EAs reportados foram de grau 1 e grau 2. Os principais eventos de grau 1 ou 2 relacionados ao medicamento foram: aumento de AST (42%), leucopenia (21%), diminuição da contagem de leucócitos (21%) e vômito (21%). Foram observados quatro eventos adversos graves (grau 3) relacionados ao larotrectinibe: náusea, diminuição da contagem de neutrófilos, aumento de peso e redução da fração de ejeção, cada um em um paciente (4%). A redução da fração de ejeção de grau 3 ocorreu durante o período de acompanhamento de 28 dias de um paciente após a descontinuação do larotrectinibe por doença progressiva. Nenhum evento grau 4 ou 5 relacionado ao tratamento foi reportado ao longo do estudo.

Especificamente em relação aos pacientes com fusão do gene *NTRK*, 14 pacientes, de um total de 15 avaliáveis (um paciente apresentava doença não mensurável), alcançaram resposta objetiva avaliada por meio do RECIST versão 1.1, sendo 4 pacientes com resposta completa e 10 com resposta parcial. O tempo mediano para alcance da resposta foi de 1,7 meses (IIQ 0 a 2,9). Dois pacientes com fusão do gene *NTRK* tiveram progressão da doença durante o estudo. Um paciente teve progressão do tumor um mês após a interrupção de larotrectinibe, mas demonstrou redução significativa do tumor novamente após reiniciar a terapia e permanecia em tratamento (mês 14 quando da submissão do artigo). Uma menina de 1 ano com fibrossarcoma infantil foi a única paciente a progredir durante a terapia, após uma resposta ao tratamento. Nesse caso foi identificada uma mutação que conferia resistência ao larotrectinibe.

A dose recomendada para a fase 2 do estudo foi de 100 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia (máximo de 100 mg/dose que equivale a dose de 100 mg duas vezes ao dia de adultos). Por fim, nenhum dos pacientes negativos para fusão do gene *NTRK* alcançaram resposta objetiva.

#### **3.4.4. Análise integrada dos estudos NCT02122913, SCOUT e NAVIGATE**

##### **3.4.4.1. Artigo publicado – análise integrada com corte de dados em 19/02/2019**

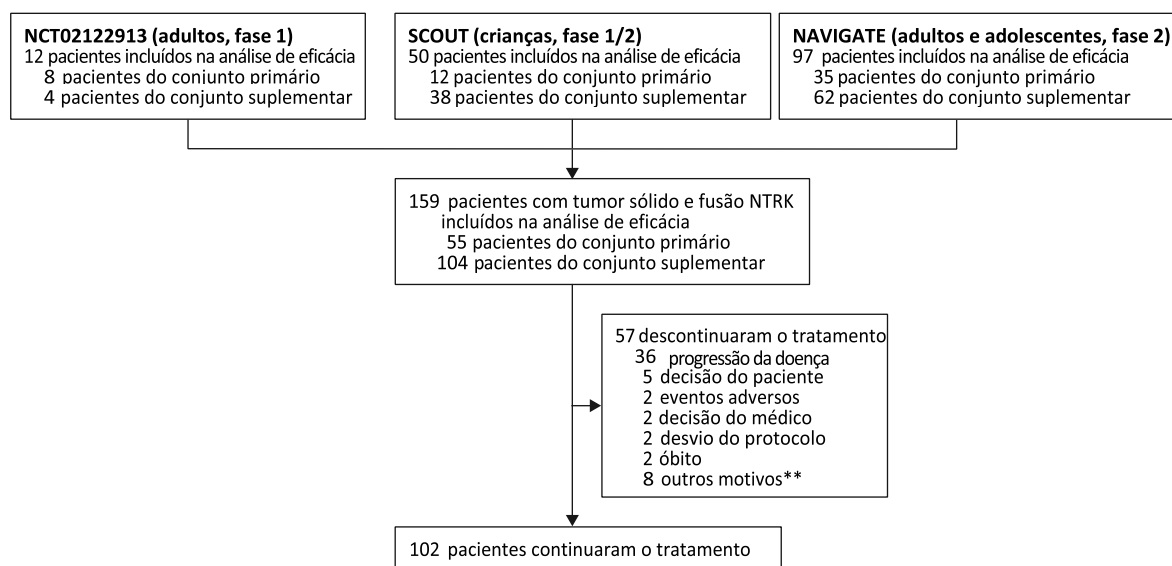
Os resultados com corte de dados em 19/02/2019 foram relatados em artigo de Hong et al. (2020) (81). Larotrectinibe foi administrado oralmente, nas formas farmacêuticas cápsula ou solução oral. Na fase 2 dos estudos, todos os adultos e adolescentes receberam o medicamento na dose inicial de 100 mg, duas vezes ao dia. Por outro lado, diversos pacientes da fase 1 dos estudos participaram da fase de escalonamento de dose. A maior parte dos pacientes pediátricos (83%) receberam 100mg/m<sup>2</sup> por dose (dose máxima: 100 mg), duas vezes ao dia. Os pacientes continuaram a receber o tratamento até a progressão da doença, desistência do estudo ou intolerância. Após progressão foi permitido que os pacientes permanecessem no estudo por decisão do investigador (permanência por avaliação de benefícios clínicos).

Os tumores foram avaliados no início do estudo e a cada 8 semanas no primeiro ano. Depois disso, a avaliação foi a cada 12 meses, até que ocorresse a progressão da doença. Para os pacientes pediátricos, essa avaliação ocorreu a cada 6 meses a partir do segundo ano.

O desfecho primário para a análise combinada do estudo foi a taxa de resposta objetiva, avaliada pelos investigadores de acordo com RECIST versão 1.1. Além disso, foram analisados os seguintes desfechos secundários: duração da resposta, sobrevida livre de progressão, tempo para início de resposta, sobrevida global e desfechos relacionados à segurança.

Entre maio de 2014 e fevereiro de 2019, um total de 159 pacientes com tumores sólidos positivos para fusão *NTRK* foram selecionados e tratados com larotrectinibe, conforme apresentado na **Figura 6**.

**Figura 6.** Diagrama CONSORT\* dos ensaios clínicos de larotrectinibe (corte de dados em 19/02/2019)



O conjunto primário de pacientes (*primary analysis set*, PAS) corresponde aos pacientes incluídos na primeira publicação com tempo de acompanhamento maior. O conjunto suplementar de pacientes (*supplementary analysis set*, SAS) corresponde aos novos pacientes incluídos nesse artigo. \**Consolidated Standards of Reporting Trials*\*\* Sete pacientes pararam o tratamento pois foram submetidos a cirurgia curativa. Extraído de Hong et al. (2020) (81)

As características basais dos participantes são apresentadas na **Tabela 4**. O tempo mediano de acompanhamento foi de 12,9 meses (IIQ 5,7 a 23,1). A análise de eficácia avaliou 153 pacientes, pois os demais seis ainda aguardavam os resultados da avaliação inicial.

**Tabela 4.** Características dos participantes dos ensaios clínicos de larotrectinibe (n= 153) (corte de dados em 19/02/2019)

Característica basal	N (%)
Estudo	
Fase 1 – adultos	12 (8%)
SCOUT	50 (31%)
NAVIGATE	97 (61%)

Sexo	
Masculino	77 (48%)
Feminino	82 (52%)
Mediana de idade (anos)	43,0 (6,5–61)
Faixa etária (anos)	
<1	24 (15%)
Entre 1 e <18	28 (18%)
Entre 18 e <65	77 (48%)
≥65	30 (19%)
Escore ECOG <sup>8</sup> ou equivalente Lansky <sup>9</sup>	
0	76 (48%)
1	61 (38%)
2	19 (12%)
3	3 (2%)
Número tratamentos sistêmicos prévios	
0	35 (22%)
1	48 (30%)
2	34 (21%)
≥3	42 (26%)
Metástase cerebral conhecida na fase de recrutamento	
Sim	13 (8%)
Não	146 (92%)
Tipos de tumor	
Sarcoma de partes moles	
Fibrossarcoma infantil	29 (18%)
Tumor estromal gastrointestinal	4 (3%)
Outro	36 (23%)

<sup>8</sup> Escala de performance do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (213): Escala de performance do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (213):

0: Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição

1: Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária

2: Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado.

3:e: Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básicos, totalmente confinado ao leito ou à cadeira

<sup>9</sup> Escala *Lansky play-performance scale for pediatric patients* (214): Escala *Lansky play-performance scale for pediatric patients* (214):

100: Totalmente ativo, normal

90: Pequena restrição em atividade física extenuante

80: Ativo, mas cansa mais rapidamente

70: Maior restrição nas atividades recreativas e menor tempo gasto nestas atividades

60: Levanta-se e anda, mas brinca ativamente o mínimo; brinca em repouso

50: Veste-se, mas permanece deitada a maior parte do tempo, sem brincar ativamente, mas é capaz de participar em todas as atividades e de jogos em repouso

40: Maior parte do tempo na cama; brinca em repouso

30: Na cama, necessita de auxílio, mesmo para brincar em repouso

20: Frequentemente dormindo; o brincar está totalmente restrito a jogos muito passivos

10: Não brinca; não sai da cama

O escore de Lansky 100 corresponde ao ECOG 0; os escores de 90, 80 e 70 ao ECOG 1; os escores 60 e 50 ao ECOG 2; os escores 40 e 30 ao ECOG 3; e os escores 20 e 10 ao ECOG 4

Tireoide	26 (16%)
Glândula salivar	21 (13%)
Pulmão	12 (8%)
Colón	8 (5%)
Melanoma	7 (4%)
Mama	5 (3%)
Sarcoma ósseo	2 (1%)
Colangiocarcinoma	2 (1%)
Pâncreas	2 (1%)
Apêndice	1 (<1%)
Nefroma mesoblástico congênito	1 (<1%)1 (<1%)
Hepatocelular	1 (<1%)
Próstata	1 (<1%)
Primário desconhecido	1 (<1%)
Gene <i>NTRK</i> em fusão	
<i>NTRK1</i>	64 (40%)
<i>NTRK2</i>	4 (3%)
<i>NTRK3</i>	88 (55%)
Não confirmado	3 (2%)

Extraído de Hong et al. (2020) (81)

- **Resposta ao tratamento**

Em um tempo mediano de acompanhamento de 12,9 meses (IIQ 5,7 a 23,1), dos 153 pacientes avaliados, 121 (79%; IC 95%: 72 a 85%) alcançaram resposta objetiva, sendo que 24 (16%) atingiram resposta completa e 97 (63%) resposta parcial. Além disso, 19 pacientes (12%) apresentaram estabilidade da doença<sup>10</sup>, 9 (6%) doença progressiva e 4 pacientes não tiveram resposta determinada (devido à saída do estudo por deterioração clínica antes da avaliação de resposta inicial). Nove de 12 pacientes que possuíam metástase cerebral apresentaram resposta ao tratamento.

O tempo mediano para início da resposta foi de 1,8 meses (faixa de 0,9 a 6,1). O tempo mediano de duração da resposta foi de 35,2 meses (IC95% 22,8 a não estimável). Foram observadas respostas em 73% dos adultos e 92% dos pacientes pediátricos com variados tipos de tumor e independentemente do gene *NTRK* (*NTRK1*, *NTRK2* ou *NTRK3*). Outros detalhes estão apresentados nas **Tabela 5**, **Tabela 6**, **Tabela 7**, **Figura 7** e

<sup>10</sup> RECIST 1.1 (212):

Resposta objetiva (inclui resposta parcial, e completa): diminuição do tumor igual ou maior que 30%

Progressão: aumento do tumor igual ou maior à 20% ou surgimento de novas lesões

Doença estável: não apresentar resposta nem progressão

Figura 8.

**Tabela 5.** Pacientes com resposta e duração da resposta de acordo com a localização do tumor (corte de dados em 19/02/2019)

Tipo de tumor	Pacientes	Pacientes com resposta, n (%; IC95%)	Tempo mediano da duração da resposta em meses* (IC95%)
Total	153	121 (79%, 72 a 85)	35,2 (22,8 a NE)
Sarcoma de tecido mole			
Fibrossarcoma infantil	28	27 (96%, 82 a 100)	NE (NE a NE)
Tumor estromal gastrointestinal	4	4 (100%, 40 a 100)	26,3 (7,6 a 26,3)
Outro	36	29 (81%, 64 a 92)	NE (10,1 a NE)
Tireóide	24	19 (79%, 58 a 93)	NE (14,8 a NE)
Glândula salivar	20	18 (90%, 68 a 99)	35,2 (13,3 a NE)
Pulmão	12	9 (75%, 43 a 95)	NE (NE a NE)
Cólon	8	4 (50%, 16 a 84)	3,7 (3,7 a NE)
Melanoma	7	3 (43%, 10 a 82)	NE (3,7 a NE)
Mama	4	3 (75%, 19 a 99)	NE (NE a NE)
Sarcoma ósseo	2	1 (50%, 1 a 99)	7,7 (NE a NE)
Colangiocarcinoma	2	1 (50%, 1 a 99)	7,3 (NE a NE)
Pâncreas	2	1 (50%, 1 a 99)	3,5 (NE a NE)
Apêndice	1	0	-
Nefroma mesoblástico congênito	1	1 (100%, 3 a 100)	NE (NE a NE)
Hepatocelular	1	0	-
Local primário desconhecido	1	1 (100%, 3 a 100)	NE (NE a NE)

Nota: IC, intervalo de confiança; NE, não estimado. Mediana de duração da resposta não estimada significa que, durante o tempo de acompanhamento, dos pacientes que apresentaram resposta, 50% não deixaram de apresentá-la. \*Nos 108 pacientes com resposta. Extraído de Hong et al. (2020) (81)



**Tabela 6.** Respostas em pacientes pediátricos e adultos (n=159) (corte de dados em 19/02/2019)

<b>Resposta</b>	<b>Pacientes pediátricos (n=52)</b>	<b>Pacientes adultos (n=107)</b>
Melhor resposta, n (%)		
Pacientes avaliáveis	N=51	N=102
Resposta completa	16 (31%)	8 (8%)
Resposta parcial	31 (61%)	66 (65%)
Doença estável	4 (8%)	15 (15%)
Doença progressiva	9 (9%)	0
Não avaliados	0	4 (4%)
Pacientes com resposta objetiva, n (%)	47 (92%), IC 95% 81-98	74 (73%), IC 95% 63-81

Extraído de Hong et al. (2020) (81)

**Tabela 7.** Respostas em pacientes com ou sem metástases cerebrais na linha de base (n=159)\* (corte de dados em 19/02/2019)

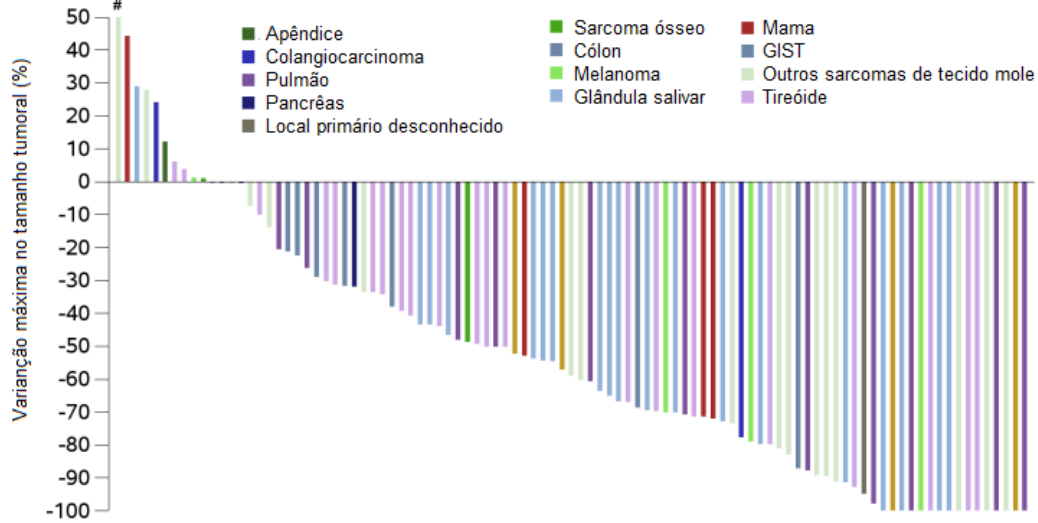
<b>Resposta</b>	<b>Pacientes com metástases cerebrais (n=13)</b>	<b>Pacientes sem metástases cerebrais (n=146)</b>
Melhor resposta, n (%)		
Pacientes avaliáveis	N=12	N=141
Resposta completa	0	24 (17%)
Resposta parcial	9 (75%)	88 (62%)
Doença estável	2 (17%)	17 (12%)
Doença progressiva	1 (8%)	8 (6%)
Não puderam ser avaliados**	0	4 (3%)
Pacientes com resposta objetiva, n (%)	9 (75%)	112 (79%)
Intervalo de Confiança 95%	43 a 95	72 a 86

\* Inclui 13 pacientes com respostas parciais não confirmadas com confirmação pendente, mas não inclui 6 pacientes que continuam no estudo e aguardam uma avaliação de resposta inicial

\*\* Devido à deterioração clínica antes de uma avaliação de resposta inicial.

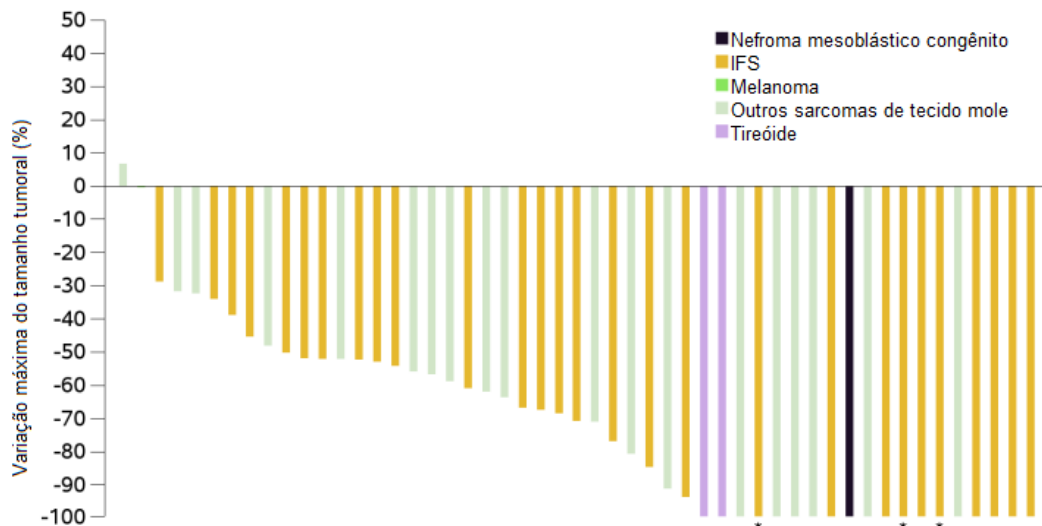
Extraído de Hong et al. (2020) (81)

**Figura 7.** Variação máxima do tamanho tumoral em adultos de acordo com o local do



Nota: Cada barra corresponde a um paciente. Variação negativa significa que o tumor reduziu e o paciente respondeu ao tratamento. GIST, tumor estromal gastrointestinal. Extraído de Hong et al. (2020) (81)

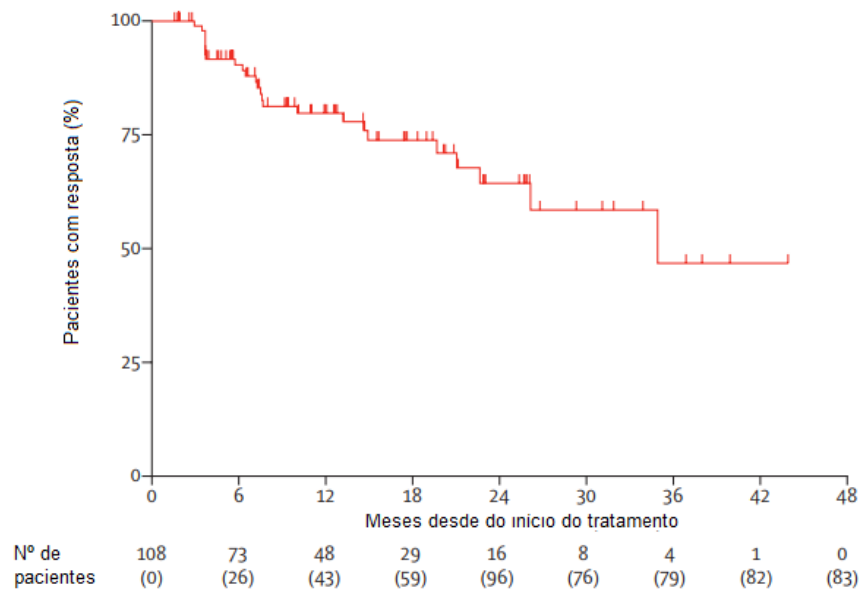
**Figura 8.** Variação máxima do tamanho tumoral em pacientes pediátricos de acordo com o local do tumor (corte de dados em 19/02/2019)



Nota: Cada barra corresponde a um paciente. Variação negativa significa que o tumor reduziu e o paciente respondeu ao tratamento. IFS Fibrossarcoma infantil. \*Variação máxima de 93,2%. Extraído de Hong et al. (2020) (81)

**A mediana do tempo de acompanhamento foi de 12,9 meses, sendo registradas 25 eventos de progressões em 108 pacientes que tiveram alguma resposta. A mediana da duração da resposta foi de 35,2 meses (IC95% 22,8 meses a não estimado) (Figura 9).**

**Figura 9.** Curva de Kaplan Meier duração da resposta objetiva (corte de dados em 19/02/2019)

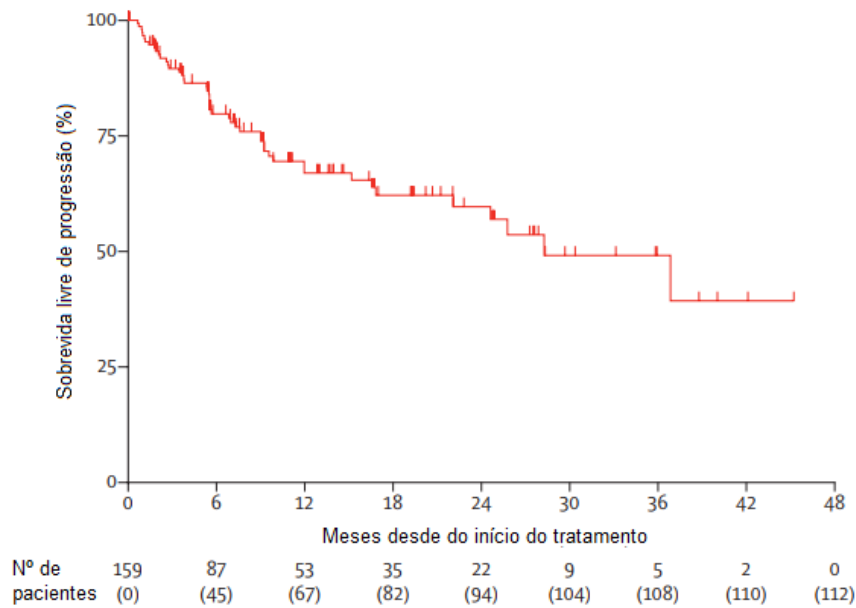


Nota: Duração da resposta em 108 pacientes com respostas confirmadas. Dois pacientes tiveram respostas completas pendentes de confirmação após uma avaliação anterior de resposta parcial (ou seja, classificada em geral como respostas confirmadas). As marcações indicam pacientes censurados. Extraído de Hong et al. (2020) (81)

- **Sobrevida global e sobrevida livre de progressão**

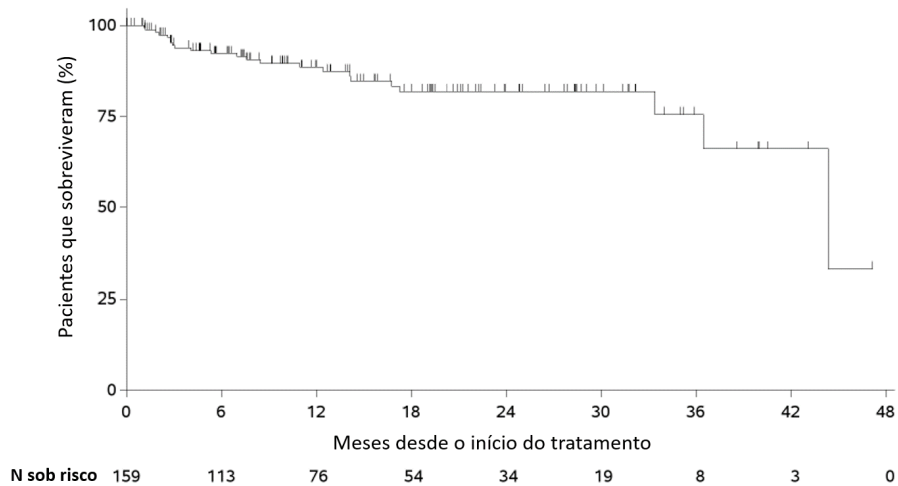
A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 28,3 meses (IC95%: 22,1 meses a não estimado) (**Figura 10**). **Em 12 meses, 80% das respostas continuavam e a proporção de pacientes livres de progressão foi de 67%. A mediana de sobrevida global foi de 44,4 meses (intervalo de confiança de 36,5 meses a não estimado) (Figura 11).** A proporção de pacientes vivos após 12 meses de tratamento foi de 88%.

**Figura 10.** Curva de Kaplan Meier da sobrevida livre de progressão (corte de dados em 19/02/2019)



Nota: As marcações indicam pacientes censurados. Extraído de Hong et al. (2020) (81)

**Figura 11.** Curva de Kaplan Meier da sobrevida global (corte de dados em 19/02/2019)



Nota: As marcações indicam pacientes censurados. Extraído de Hong et al. (2020) (81)

- **Segurança**

Para a análise de segurança foram todos os 260 pacientes que utilizaram larotrectinibe independentemente de apresentarem ou não fusão do gene *NTRK*. **A maioria dos eventos foi de grau 1 ou 2, e a frequência foi similar na comparação entre os pacientes pediátricos e adultos.** Os principais eventos grau  $\geq 3$  foram anemia (10%) e diminuição da contagem de neutrófilos (5%). Além disso, 8% dos pacientes tiveram reduções de dose e 2% descontinuaram o tratamento por razões de EA. Os eventos adversos emergentes do tratamento associados à morte ocorreram em 14 (5%) dos 260 pacientes em geral e em seis (4%) dos 159 dos pacientes na população de eficácia com tumor positivo para fusão do gene *NTRK*. **Estes eventos foram predominantemente secundários à progressão da doença e nenhum foi considerado relacionado ao larotrectinibe.** Outras informações estão disponíveis na **Tabela 8**.

**Tabela 8.** Eventos adversos que ocorreram em pelo menos 15% dos pacientes, ou grau 3 ou pior em pelo menos 3% dos pacientes (n=260) (corte de dados em 19/02/2019)

Evento adverso	Todos eventos adversos			Eventos adversos relacionados ao tratamento	
	Graus 1-2	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4
Fadiga	79 (30%)	6 (2%)	0	1 (<1%)	0
Aumento de alanina aminotransferase	64 (25%)	7 (3%)	2 (<1%)	7 (3%)	1 (<1%)
Tosse	71 (27%)	1 (<1%)	0	0	0
Constipação	69 (27%)	1 (<1%)	0	0	0
Anemia	44 (17%)	25 (10%)	0	6 (2%)	0
Aumento de aspartato aminotransferase	62 (24%)	6 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
Tontura	64 (25%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Náusea	62 (24%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0
Vômito	62 (24%)	2 (<1%)	0	0	0
Diarréia	59 (23%)	3 (1%)	0	0	0
Pirexia	50 (19%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Dispneia	35 (13%)	6 (2%)	0	0	0
Mialgia	38 (15%)	3 (1%)	0	2 (<1%)	0
Edema periférico	40 (15%)	1 (<1%)	0	0	0
Dor de cabeça	38 (15%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Redução da contagem de neutrófilo	18 (7%)	12 (5%)	2 (<1%)	4 (2%)	1 (<1%)
Redução da contagem de linfócitos	22 (8%)	7 (3%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0
Hipocalemia	12 (5%)	8 (3%)	1 (<1%)	0	0

Hipofosfatemia	5 (2%)	9 (3%)	0	0	0
----------------	--------	--------	---	---	---

Extraído de Hong et al. (2020) (81)

Esta análise expandida com 159 pacientes adultos e pediátricos confirmou a atividade agnóstica de larotrectinibe, como demonstrada pela alta proporção de pacientes obtendo resposta objetiva, resposta consistente com a análise anterior. Essa população é quase três vezes maior do que a relatada anteriormente e fornece dados de eficácia adicionais.

Apesar da maioria dos pacientes ter recebido terapia anterior e da heterogeneidade subjacente dos tipos de tumor tratados, a alta durabilidade do controle da doença se compara favoravelmente com a alcançada por muitos outros inibidores da tirosina quinase (54,99,100). Além disso, é semelhante aos resultados alcançados com inibidores de ALK de terceira geração. Entretanto, vale ressaltar que estes dados foram alcançados em uma população mais homogênea de pacientes, virgens de tratamento específica para câncer de pulmão de células não pequenas e positivos para fusão de ALK (53), ao contrário dos estudos de larotrectinibe, com uma população mais heterogênea com diversos tipos tumorais.

Na análise expandida de segurança em 260 pacientes tratados com larotrectinibe foi confirmado o perfil de tolerabilidade favorável deste agente. Uma limitação do estudo é que os pacientes foram derivados de ensaios clínicos de braço único. No entanto, os autores reforçam que por haver a clara atividade do larotrectinibe em pacientes com câncer com fusão do gene *NTRK*, inclusive em pacientes que não possuíam outras opções de tratamentos eficazes, significaria que ensaios clínicos randomizados para tumores específicos provavelmente seriam antiéticos.

**Pode-se concluir que que as fusões do gene *NTRK* definem um subgrupo molecular único de tumores sólidos avançados em crianças e adultos para os quais o larotrectinibe é altamente ativo e passível de administração em longo prazo.**

#### **3.4.5. Artigo publicado - Comparação de larotrectinibe ao tratamento anterior por meio do Índice de Modulação de Crescimento (GMI, do inglês, *Growth Modulation Index*)**

Italiano *et al.* (2020) (84) compararam o tratamento com larotrectinibe ao último tratamento sistêmico utilizado pelos pacientes sem tumor primário do SNC que foram acompanhados por pelo menos seis meses em um dos ensaios clínicos de larotrectinibe (**Figura 12**). Foram analisados 72 pacientes tratados, sendo a maioria adultos (71%) e com 13 tipos de tumores diferentes (**Tabela 9**). O principal desfecho avaliado pelo

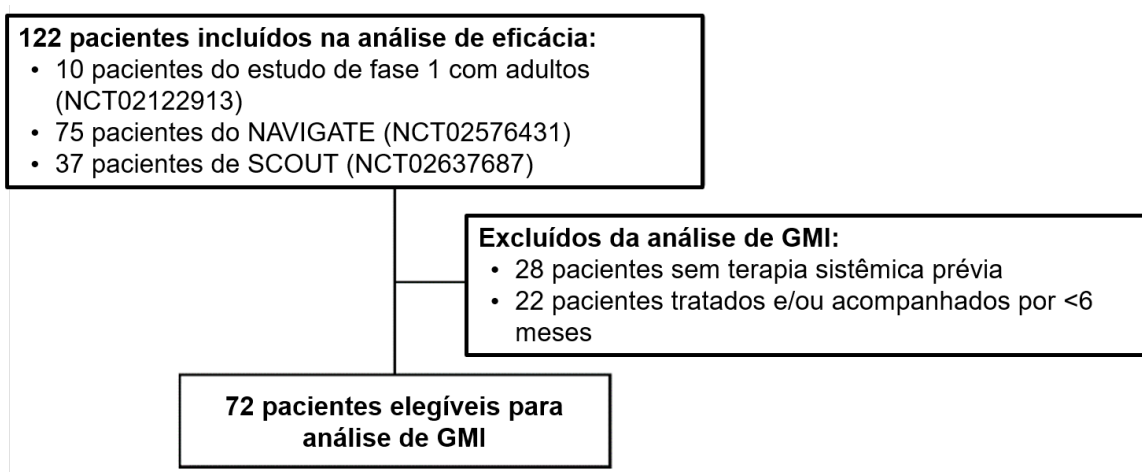
estudo foi índice de modulação de crescimento (GMI), estimado como o tempo de sobrevida livre de progressão (SLP) dividido pelo tempo para progressão ou falha (TPPF) do último tratamento realizado, como apresentado abaixo:

$$GMI_{\text{Larotrectinibe}} = \frac{SLP_{\text{Larotrectinibe}}}{TPPF_{\text{anterior}}}$$

GMI, Índice de Modulação de Crescimento (Growth Modulation Index); SLP, tempo a partir da data da primeira dose de larotrectinibe e a primeira data documentada de progressão da doença ou morte por qualquer causa;  $TPPF_{\text{anterior}}$ , tempo desde o início da terapia anticâncer sistêmica anterior mais recente até a data de progressão radiológica, falha do tratamento ou progressão clínica.

A *European Medicines Agency* endossou o uso do GMI como desfecho para estudos de tumores muito raros ou indicações muito restritas (101), e vários estudos de fase II de implementaram esta abordagem para comparar a atividade de tratamentos citotóxicos com o tratamento anterior (102–107). Um GMI de  $\geq 1,33$  foi utilizado como limiar para atividade clínica significativa (108).

**Figura 12.** Diagrama de inclusão de pacientes para a comparação entre larotrectinibe e o tratamento sistêmico para doença avançada anterior



Um subconjunto de pacientes não progrediu na terapia anterior, mas foi considerado como tendo falhado na terapia anterior devido a uma doença estável, um evento adverso ou uma decisão do paciente e/ou médico. Dos 72 pacientes envolvidos no estudo, 24 pacientes falharam na terapia anterior. Para fins dessas análises, os eventos de falha do tratamento foram tratados como eventos de progressão do tratamento. Extraído de Italiano et al. (2020) (84).

**Tabela 9.** Característica dos pacientes incluídos na comparação entre larotrectinibe e o tratamento sistêmico para doença avançada anterior

Característica	Todos os pacientes (n= 72)	Pacientes com doença metastática (n= 53)
Sexo		
Masculino	36 (50)	22 (42)
Feminino	36 (50)	31 (58)
Idade, anos, n (%)		

Característica	Todos os pacientes (n= 72)	Pacientes com doença metastática (n= 53)
<5	10 (14)	1 (2)
5 a <18	11 (15)	10 (19)
≥18	51 (71)	42 (79)
Escore ECOG, n (%)		
0	35 (49)	22 (42)
1	28 (39)	23 (43)
2	9 (13)	8 (15)
Localização da doença, n (%)		
Localmente avançada	19 (26)	0
Metastática	53 (74)	53 (100)
Tipo de tumor, n (%)		
Fibrossarcoma infantil	10 (14)	3 (6)
Outro sarcoma de partes moles	16 (22)	12 (23)
Glândula salivar	9 (13)	4 (8)
Pulmão	7 (10)	7 (13)
Melanoma	7 (10)	5 (9)
Tireoide	7 (10)	6 (11)
Cólon	6 (8)	6 (11)
Tumor estromal gastrointestinal	4 (6)	4 (8)
Colangiocarcinoma	2 (3)	2 (4)
Apêndice	1 (1)	1 (2)
Sarcoma ósseo	1 (1)	1 (2)
Mama	1 (1)	1 (2)
Pâncreas	1 (1)	1 (2)
Linhas de tratamento prévias para doença avançada, n (%)		
0	0	0
1	26 (36)	13 (25)
2	20 (28)	16 (30)
≥3	26 (36)	24 (45)
Gene <i>NTRK</i> , n (%)		
<i>NTRK1</i>	35 (49)	29 (55)
<i>NTRK2</i>	2 (3)	2 (4)
<i>NTRK3</i>	35 (49)	22 (42)

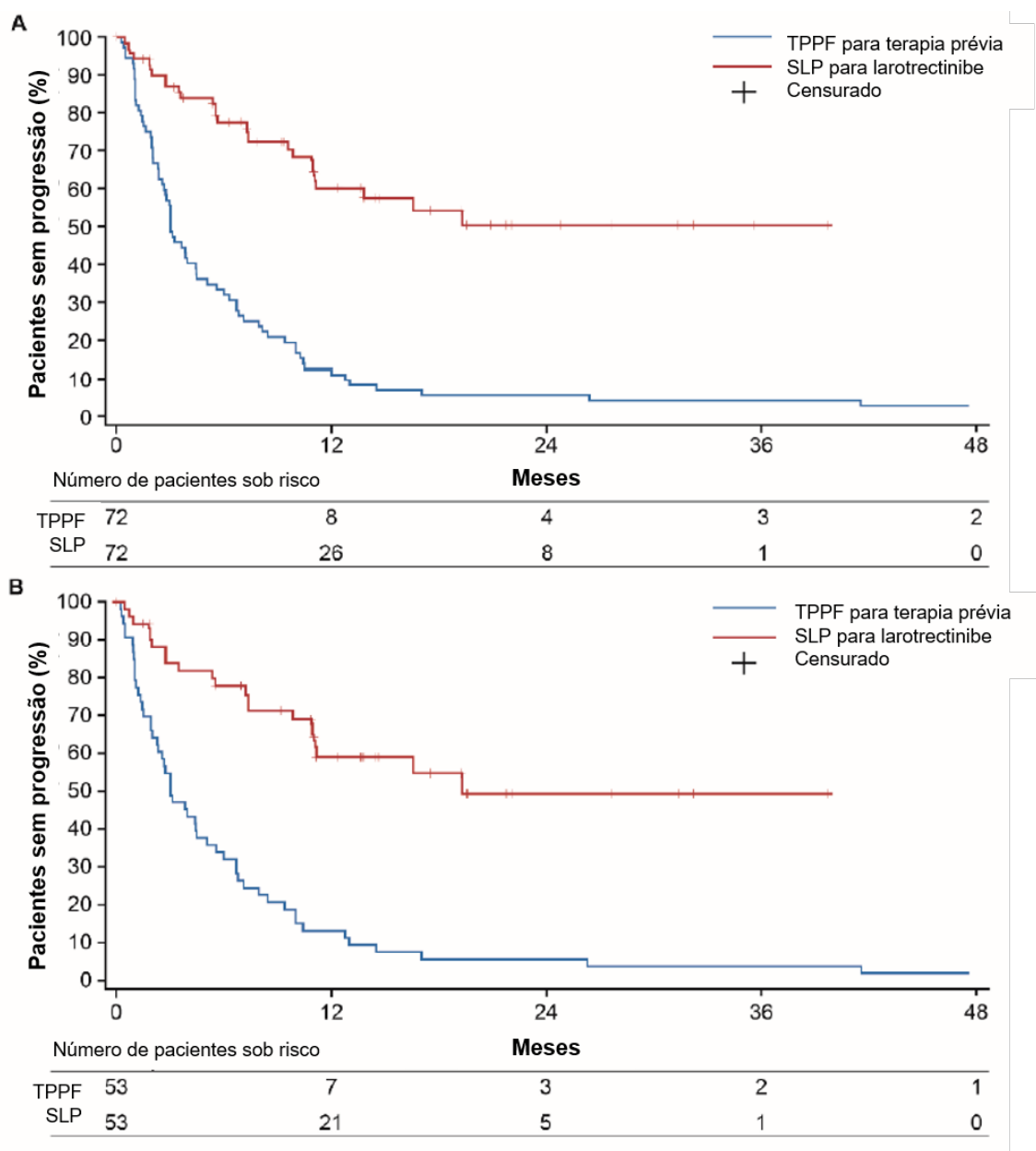
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. Extraído de Italiano et al. (2020) (84)

Para todos os pacientes (n= 72), a mediana do TPPF na linha anterior de tratamento foi de 3,0 meses (IC95% 2,6 a 4,4) e a SLP mediana em larotrectinibe não foi estimável (NE) (IC95% NE; HR, 0,220 (IC95% 0,146 a 0,332); **Figura 13A**). Um total de 45 pacientes foram censurados por SLP. Entre os pacientes com doença metastática (n= 53), a mediana do TPPF na linha anterior de tratamento foi de 4,4 meses (IC 95% 2,8 a



6,1) e a SLP mediana com larotrectinibe foi de 19,3 meses (IC95% 10,9 a NE; HR, 0,228 (IC95% 0,146 a 0,357); **Figura 13B**).

**Figura 13.** Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão em larotrectinibe (por avaliação de comitê independente) e tempo de progressão na linha de terapia anterior (por avaliação do investigador) para (A) o conjunto de dados geral (doença localmente avançada ou metastática (n= 72)) e (B) pacientes com doença metastática (n= 53)

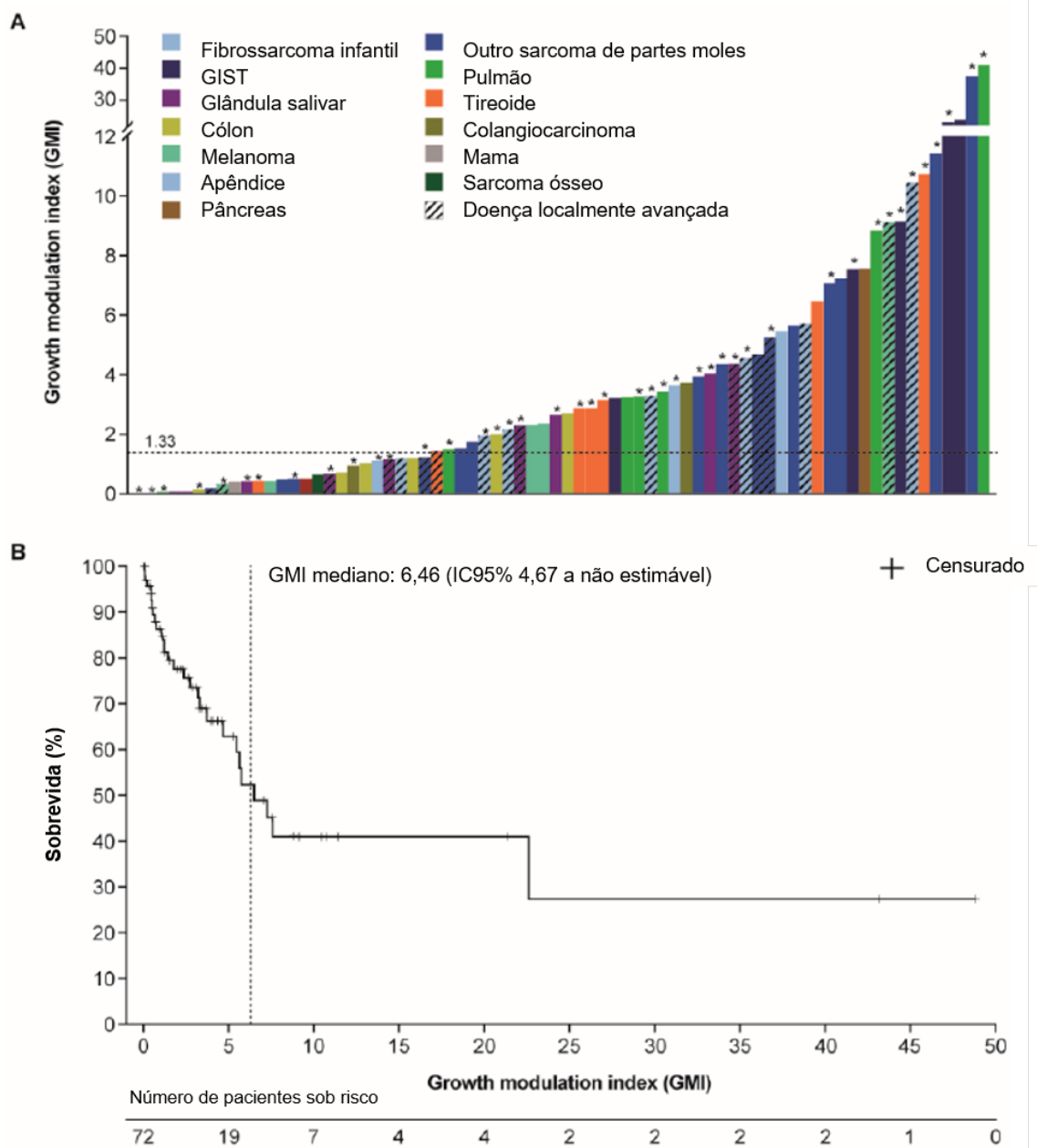


Para TPPF, um paciente foi censurado em 122 meses e um paciente evoluiu em 151 meses. SLP, sobrevida livre de progressão; TPPF, tempo para progressão ou falha. Extraído de Italiano et al. (2020) (84)

No conjunto de dados geral e utilizando SLP individual em larotrectinibe e TPPF da última terapia, a mediana aritmética do GMI foi de 2,68 (intervalo de 0,01 a 48,75). No total, 47 pacientes (65%) tiveram um GMI  $\geq$  1,33, 42 pacientes (58%) tiveram um GMI  $\geq$

2 e 19 pacientes (26%) tiveram um  $GMI \geq 5$ . Havia 25 pacientes (35%) com um  $GMI < 1,33$  e, destes, 13 (52%) não haviam progredido com larotrectinibe no momento da análise, potencialmente superestimando a proporção de pacientes com um  $GMI < 1,33$ . Gráfico de *waterfall* do GMI mostra que pacientes com tipos variados de tumor atingiram o limiar de  $GMI \geq 1,33$  (**Figura 14A**). A estimativa de Kaplan-Meier indicou que a mediana do GMI foi de 6,46 (IC 95% 4,67 a NE; **Figura 14B**).

**Figura 14.** (A) Gráfico em cascata de índices de modulação de crescimento de pacientes individuais para a coorte geral (doença localmente avançada ou metastática (n = 72)) por tipo de tumor; (B) Estimativa de Kaplan-Meier do GMI mediano



O GMI foi definido como a proporção de sobrevida livre de progressão com larotrectinibe (avaliação pelo do comitê de revisão independente) para o tempo de progressão (avaliação do investigador) na linha anterior de terapia mais recente.  
 \* Paciente não havia progredido no momento do corte de dados.

IC, intervalo de confiança; GIST, tumor estromal gastrointestinal; GMI, índice de modulação do crescimento; NE, não estimável. Extraído de Italiano et al. (2020) (84)

Entre os pacientes com doença metastática (n= 53), o GMI mediano foi de 2,87 (variação de 0,01 a 48,75); 35 pacientes (66%) tiveram um GMI $\geq$  1,33, 32 pacientes (60%) tiveram um GMI $\geq$  2 e 16 pacientes (30%) tiveram um GMI $\geq$  5. A probabilidade de atingir um GMI $\geq$  1,33 para esses pacientes foi de 0,68 (IC95% 0,55 a 0,80). O GMI em pacientes com doença metastática foi semelhante em subgrupos divididos por idade, ECOG *performance status*, fusão do gene NTRK e número de linhas anteriores de tratamento (Tabela 10 **Error! Reference source not found.**).

**Tabela 10.** Índice de Modulação de Crescimento (GMI) para pacientes com doença metastática

Subgrupo	GMI (SLP <sub>larotrectinibe</sub> /TFTP <sub>tto prévio</sub> ), n (% de cada subgrupo)		
	<1	1-1,33	$\geq$ 1,33
Sexo			
Masculino (n= 22)	4 (18)	2 (9)	16 (73)
Feminino (n= 31)	11 (35)	1 (3)	19 (61)
Faixa etária			
Adultos ( $\geq$ 18 anos) (n= 42)	14 (33)	2 (5)	26 (62)
Pediátricos (<18 anos) (n= 11)	1 (9)	1 (9)	9 (82)
Escore ECOG			
0 (n= 22)	5 (23)	2 (9)	15 (68)
1 (n= 23)	9 (39)	1 (4)	13 (57)
2 (n= 8)	1 (13)	0	7 (88)
Gene NTRK			
NTRK1 (n= 29)	8 (28)	3 (10)	18 (62)
NTRK2 (n= 2)	1 (50)	0	1 (50)
NTRK3 (n= 22)	6 (27)	0	16 (73)
Linhas de tratamento prévias para doença avançada			
1 (n= 13)	2 (15)	0	11 (85)
2 (n= 16)	7 (44)	2 (13)	7 (44)
$\geq$ 3 (n= 24)	6 (25)	1 (4)	17 (71)

Extraído de Italiano et al. (2020) (84)

O uso de índices de modulação de crescimento na avaliação de terapias para neoplasias raras permite a geração de dados comparativos usando pacientes como seu próprio controle, quando o baixo número de pacientes disponíveis para recrutamento muitas vezes limita os desenhos de ensaios a estudos de braço único. Além disso, o GMI envolve medidas de progressão do tumor, que podem ser mais relevantes como desfechos do que os resultados de resposta do tumor no estudo de novas terapias direcionadas. Esta análise comparativa intra-paciente sugere que a inibição específica

de TRK com larotrectinibe melhora a sobrevida livre de progressão em pacientes com tumores sólidos positivos para fusão do gene *NTRK* em comparação com terapias anteriores.

Estes resultados mostram que os pacientes com câncer de fusão *NTRK* tratados com larotrectinibe apresentaram melhora clinicamente significativa na sobrevida livre de progressão em comparação com o tempo até a progressão ou tempo até a falha com o tratamento anterior, conforme evidenciado por um GMI de  $\geq 1,33$  em mais de dois terços dos pacientes. A análise de subgrupos demonstrou benefício de larotrectinibe frente ao tratamento anterior independentemente da idade, escore ECOG e tipo de tumor. Conforme o paciente avança nas linhas de tratamento sua resposta diminui e o prognóstico piora, portanto, este resultado de larotrectinibe mostrando uma melhora em relação a linha anterior em um paciente que teoricamente está pior deve ser considerado relevante.

### 3.4.6. Evidencias adicionais

#### 3.4.6.1. Evidência adicional – análise integrada com último corte de dados em 15/07/2019

A análise conjunta dos estudos com corte de dados em 15/07/2019 incluiu 175 participantes adultos e adolescentes/crianças. Os resultados gerais foram apresentados por McDermott et al. (2020) (83), os resultados específicos de adultos foram apresentados por Drilon et al. (2020) (109), e os resultados específicos de pacientes pediátricos foram reportados por Mascarenhas et al. (2020) (110). As características basais dos pacientes são apresentadas na **Tabela 11**. Foram incluídos os 55 pacientes do conjunto primário (*primary analysis set*, PAS), ou seja, os pacientes apresentados na primeira publicação com tempo de acompanhamento maior, e 120 pacientes incluídos nessa análise (conjunto suplementar - *supplementary analysis set*, SAS). Os tipos de tumor mais comuns incluíram sarcoma de tecidos moles (23%), fibrossarcoma infantil (19%), tireoide (16%), glândula salivar (13%) e pulmão (8%) (**Figura 15**). A distribuição dos tipos de tumor na população adulta (n= 116) é apresentada na **Figura 16**. A distribuição dos tipos de tumor na população pediátrica (n=59) é apresentada na

#### Figura 17.

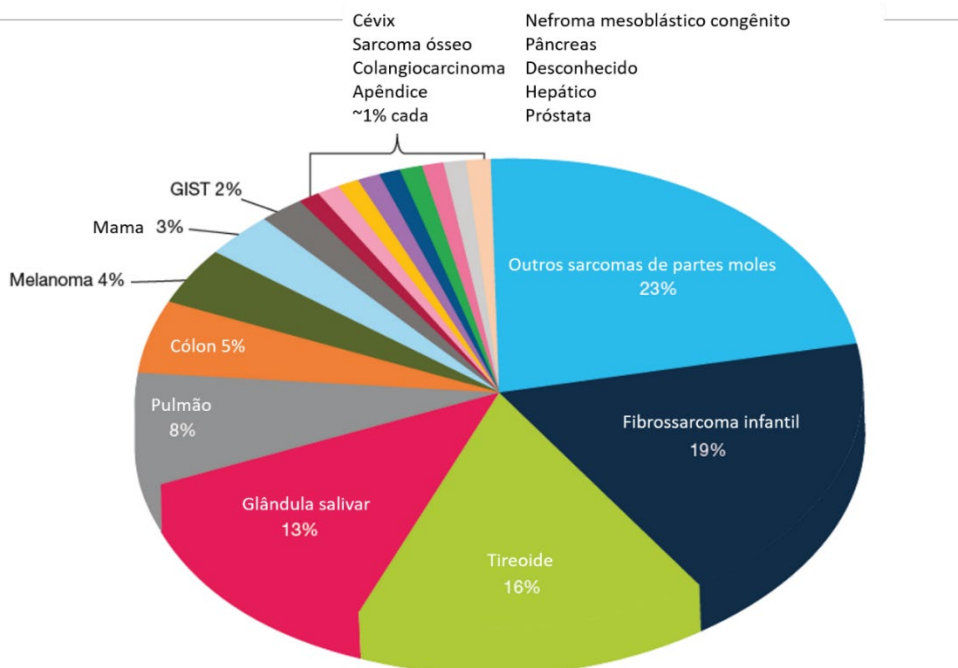
**Tabela 11.** Características basais dos participantes dos ensaios clínicos de larotrectinibe (n= 175) (*corte de dados 15/07/2019*)

Características	N (%)
Sexo	

Masculino	86 (49)
Feminino	89 (51)
Idade, mediana (variação), anos	43 (0,1 a 84)
População pediátrica (<18 anos)	59 (34)
Adultos	116 (66)
ECOG PS	
0	85 (49)
1	67 (38)
2	20 (11)
3	3 (2)
Metástase no sistema nervoso central conhecida na triagem	14 (8)
Número de terapias sistêmicas prévias, mediana (variação)	1 (1 a 10)
Número de regimes prévios de terapia sistêmica	
0	44 (25)
1	50 (29)
2	35 (20)
≥3	46 (26)
Gene <i>NTRK</i> na fusão	
<i>NTRK1</i>	72 (41)
<i>NTRK2</i>	6 (3)
<i>NTRK3</i> †	97 (55)

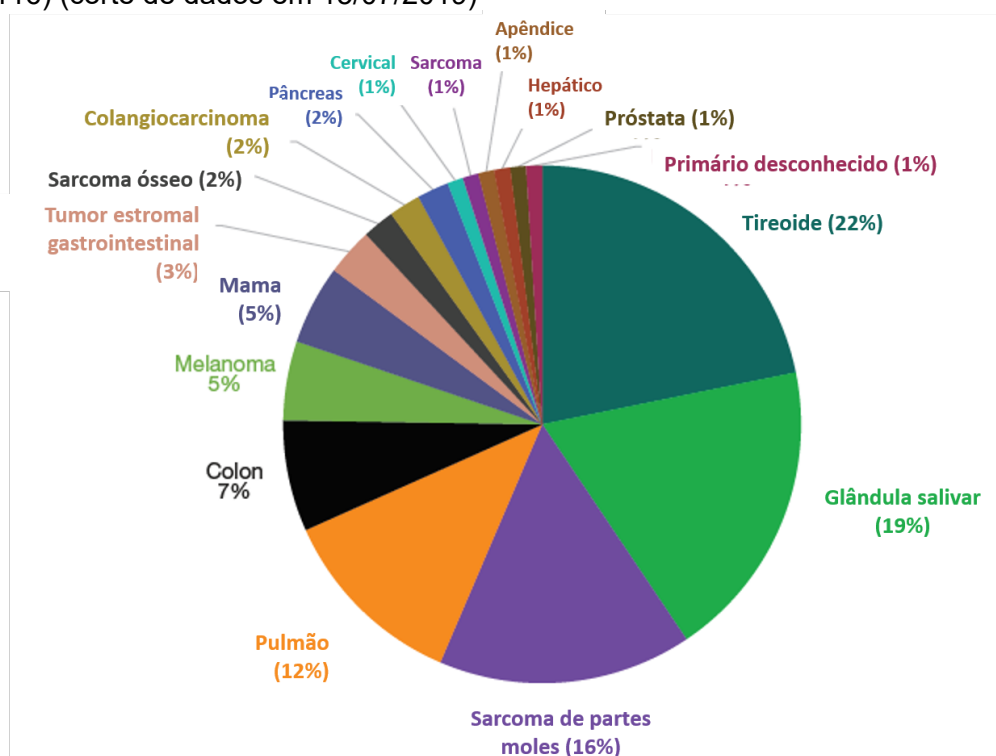
† Demonstrado ou inferido diretamente (9 de 97 pacientes); ECOG PS, status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group; *NTRK*, receptor neurotrófico da tirosina quinase. Extraído de McDermott et al. (2020) (83)

**Figura 15.** Distribuição dos participantes quanto ao tipo de tumor, pacientes adultos e pediátricos (n= 175) (corte de dados em 15/07/2019)



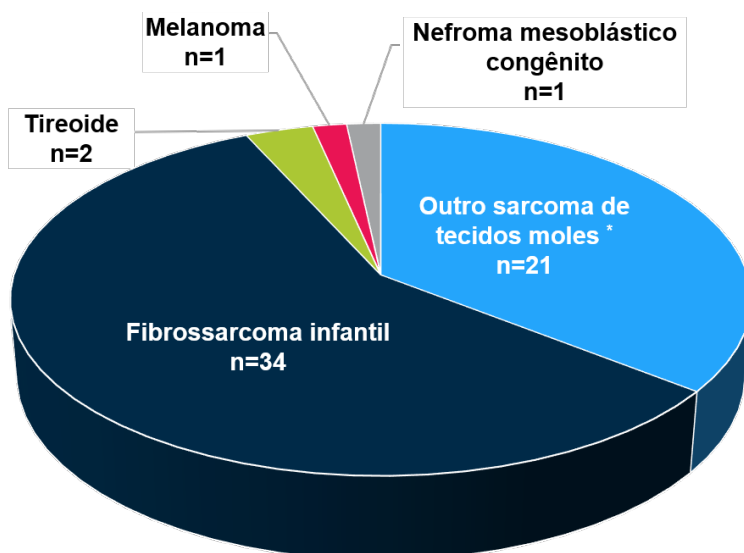
GIST: tumor estromal gastrointestinal  
Extraído de McDermott et al. (2020) (83)

**Figura 16.** Distribuição dos participantes quanto ao tipo de tumor, pacientes adultos (n= 116) (corte de dados em 15/07/2019)



Extraído de Drilon et al. (2020) (109)

**Figura 17.** Distribuição dos participantes quanto ao tipo de tumor, pacientes pediátricos (n= 59) (corte de dados em 15/07/2019)



Extraído de Mascarenhas et al. (2020) (110)

- **Resposta**

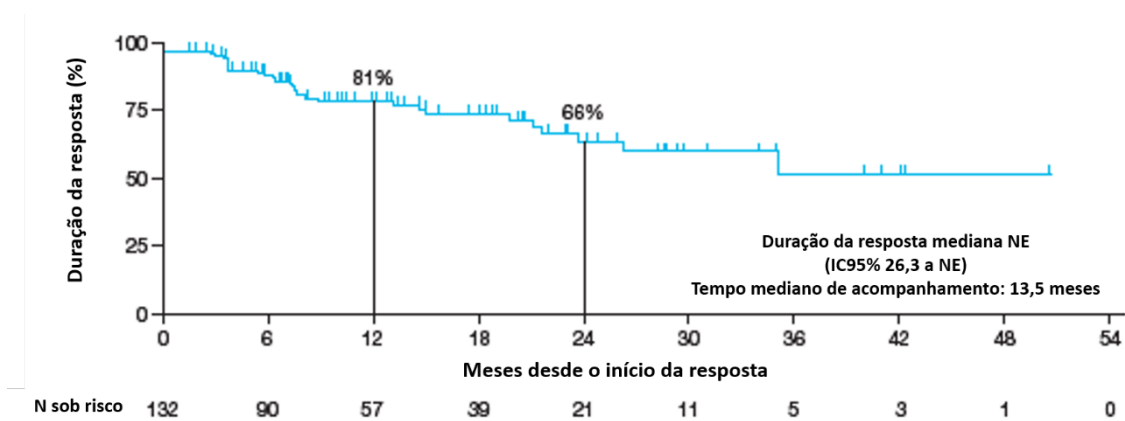
Do total de pacientes (adultos e adolescentes/crianças), 78% alcançaram resposta objetiva, sendo esta alcançada por 71% dos pacientes adultos (10% respostas completas e 60% parciais) e 92% pacientes pediátricos (36% respostas completas e 56% parciais) (Tabela 12). Em um acompanhamento mediano de 13,5 meses, a mediana de duração de resposta não foi alcançada. A probabilidade de duração da resposta aos 12 e 24 meses foi de, respectivamente, 81% (IC95% 73 a 89) e 66% (IC95% 53 a 78) (Figura 18) (83).

**Tabela 12.** Resultados de resposta ao tratamento para pacientes adultos e pediátricos (n= 175) (corte de dados em 15/07/2019)

Resposta	N (%)
Taxa de resposta objetiva (IC95%)	78 (71 a 84)
Melhor resposta objetiva	
Resposta completa	33 (19)
Resposta parcial	103 (59)
Doença estável	23 (13)
Progressão da doença	12 (7)
Não determinada	4 (2)

Extraído de McDermott et al. (2020) (83)

**Figura 18.** Curva de Kaplan Meier da duração da resposta objetiva para pacientes adultos e pediátricos (corte de dados em 15/07/2019)



Extraído de McDermott et al. (2020) (83) NE, não estimado

A análise da população adulta revelou que a taxa de resposta objetiva foi de 71% (IC95% 62 a 79). **As respostas foram observadas independentemente do tipo de tumor ou tipo de fusão NTRK. Quatorze (12%) pacientes tinham metástases cerebrais no início do estudo. A taxa de resposta objetiva para esses pacientes foi de 71% (IC95% 42 a 92) (Tabela 13) (109).**

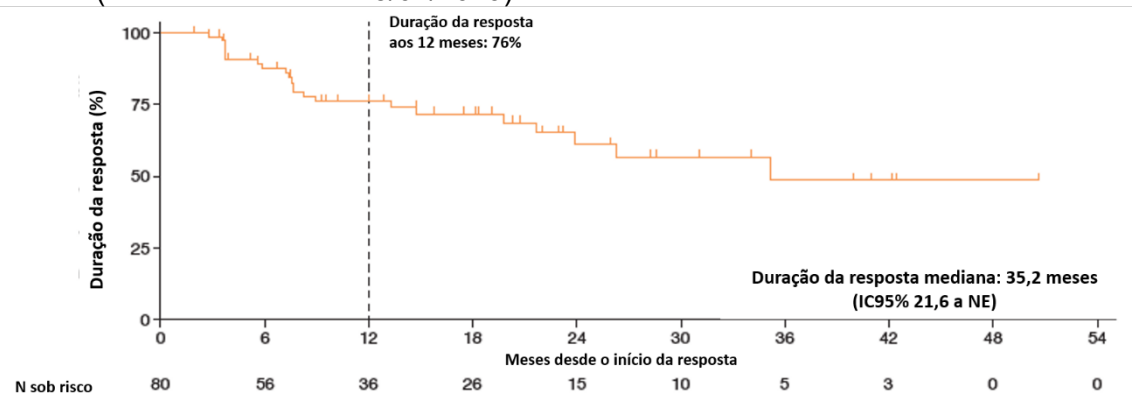
**Tabela 13.** Resultados de resposta ao tratamento para pacientes adultos (n= 116) (corte de dados em 15/07/2019)

Resposta	N (%)
<b>Todos</b>	116
Taxa de resposta objetiva (IC95%)	82 (71 - IC95%: 62 a 79)
Melhor resposta objetiva	
Resposta completa	12 (10)
Resposta parcial	70 (60)‡
Doença estável	19 (16)
Progressão da doença	11 (9)
Não determinada	4 (3)
<b>Pacientes com metástase cerebral</b>	<b>14</b>
Taxa de resposta objetiva (IC95%)	10 (71 - IC95%: 42 a 92)
Melhor resposta objetiva	
Resposta completa	0
Resposta parcial	10 (71)
Doença estável	2 (14)
Progressão da doença	2 (14)
Não determinada	0

‡ Para dois pacientes, a resposta parcial estava pendente de confirmação  
 Extraído de Drilon et al. (2020) (109)

Ainda com relação aos pacientes adultos, a mediana da duração da resposta foi de 35,2 meses (IC95% 21,6 a não estimável) em um acompanhamento mediano de 17,4 meses (**Figura 19**). O tempo médio de resposta foi de 1,8 meses (variação: 0,9 a 6,0 meses). A duração mais longa do tratamento em curso aproximou-se de 4 anos e 4 meses (intervalo de tratamento: 0,1 a 51,6+ meses). O tratamento estava em andamento em 61 (53%) pacientes no corte de dados. Vinte e quatro (21%) pacientes continuaram o tratamento pós-progressão (109).

**Figura 19.** Curva de Kaplan Meier da duração da resposta objetiva para pacientes adultos (corte de dados em 15/07/2019)



Extraído de Drilon et al. (2020) (109) NE, não estimado



Para pacientes pediátricos, a taxa de resposta objetiva com larotrectinibe foi de 92% (IC95% 81 a 97) (**Tabela 14**). A duração do tratamento variou de 1,8+ a 38,6+ meses. Em um acompanhamento médio de 11,0 meses, a duração mediana da resposta não foi estimável (intervalo de 1,6+ a 35,0+). No corte de dados, 39 pacientes (66%) continuavam o tratamento. Em um acompanhamento mediano de 11,0 meses, a duração da resposta mediana não foi estimável (IC95% 21,2 a não estimado) (**Figura 20**) (110).

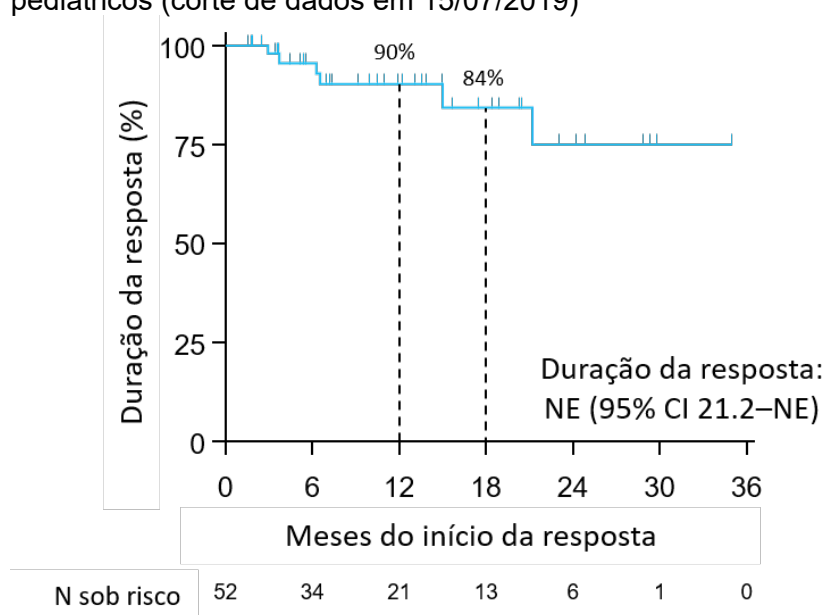
**Tabela 14** . Resultados de resposta ao tratamento para pacientes pediátricos (n= 59) (corte de dados em 15/07/2019)

Resposta	N (%)
Taxa de resposta objetiva (IC95%)	54 (92 – IC95%: 81 a 97)
Melhor resposta objetiva	
Resposta completa	21 (36)†
Resposta parcial	33 (56)‡
Doença estável	4 (7)
Progressão da doença	1 (2)

† 6 pacientes (10%) com resposta patológica completa ‡ 2 pacientes (3%) com resposta parcial pendente de confirmação

Extraído de Mascarenhas et al. (2020) (110)

**Figura 20.** Curva de Kaplan Meier da duração da resposta objetiva para pacientes pediátricos (corte de dados em 15/07/2019)



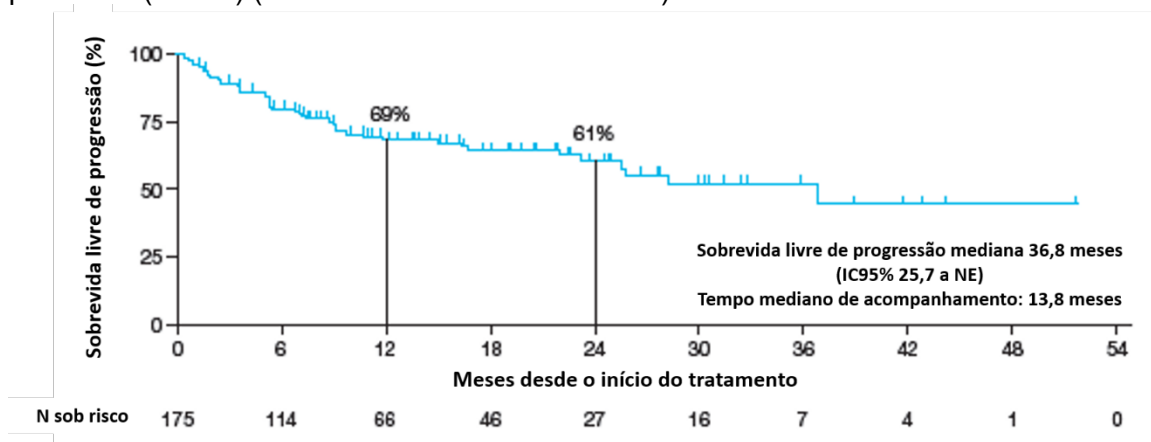
Extraído de Mascarenhas et al. (2020) (110) NE, não estimado

- **Sobrevida Global e Livre de progressão**

Para todos os pacientes (adultos e adolescentes/crianças), a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 36,8 meses (IC95% 25,7 a não estimado) (**Figura 21**). A mediana de sobrevida global não foi alcançada após uma mediana de 15,3 meses de

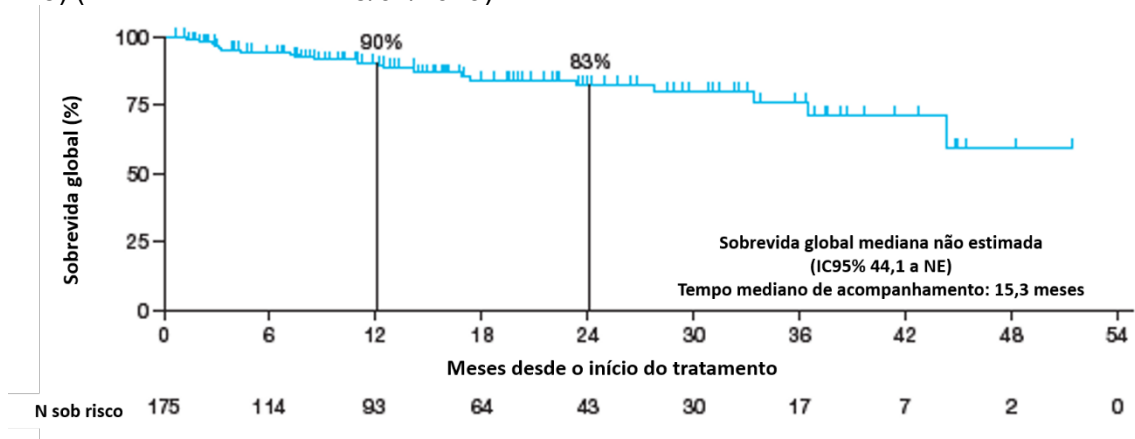
acompanhamento. **Após 12 e 24 meses, 90% e 83% dos pacientes permaneciam vivos, respectivamente (Figura 22) (66).**

**Figura 21.** Curva de Kaplan Meier da sobrevida livre de progressão para todos os pacientes (n=175) (corte de dados em 15/07/2019)



Extraído de McDermott et al. (2020) (66) NE, não estimado

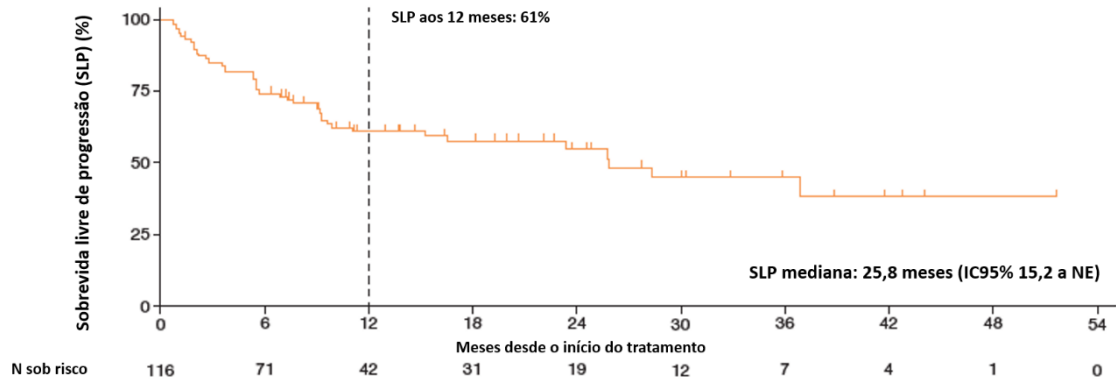
**Figura 22.** Curva de Kaplan Meier da sobrevida global para todos os pacientes (n=175) (corte de dados em 15/07/2019)



Extraído de McDermott et al. (2020) (83)NE, não estimado

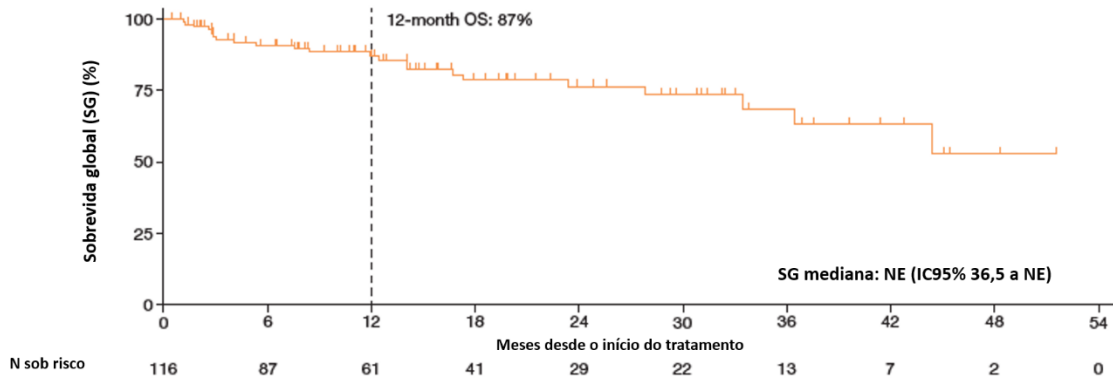
Para pacientes adultos a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 25,8 meses (IC95% 15,2 a não estimado) em um acompanhamento mediano de 14,6 meses. A probabilidade de sobrevida livre de progressão em 12 meses foi de 61% (**Figura 23**). A sobrevida global mediana não foi alcançada (IC95% 36,5 a não estimado) em um acompanhamento mediano de 15,8 meses. **A probabilidade de sobrevida global em 12 meses foi de 87% (Figura 24) (109).**

**Figura 23.** Curva de Kaplan Meier da sobrevida livre de progressão para pacientes adultos (n= 116) (corte de dados em 15/07/2019)



Extraído de Drilon et al. (2020) (109) NE, não estimado

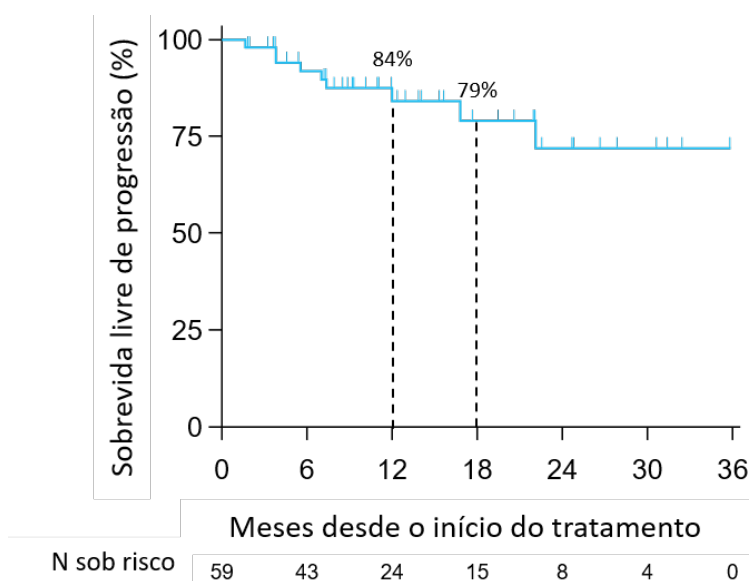
**Figura 24.** Curva de Kaplan Meier da sobrevida global para pacientes adultos (n= 116) (corte de dados em 15/07/2019)



Extraído de Drilon et al. (2020) (109) NE, não estimado

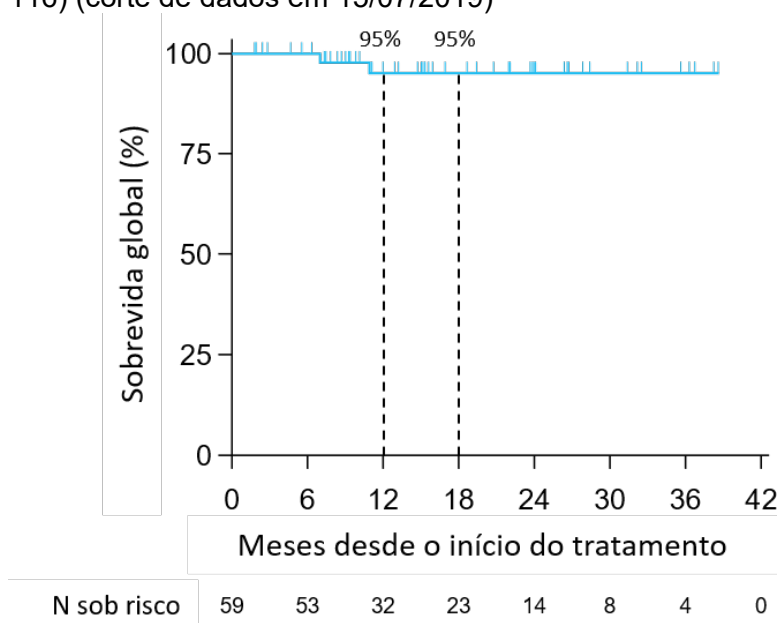
Para pacientes pediátricos a sobrevida livre de progressão mediana não foi alcançada (IC95% 15,2 a não estimado) em um acompanhamento médio de 11,9 meses (**Figura 25**). A sobrevida mediana também não foi alcançada (95%CI não estimado a não estimado) em um acompanhamento mediano de 15,0 meses (**Figura 26**) (110).

**Figura 25.** Curva de Kaplan Meier da sobrevida livre de progressão para pacientes pediátricos (n= 59) (corte de dados em 15/07/2019)



Extraído de Mascarenhas et al. (2020) (110) NE, não estimado

**Figura 26.** Curva de Kaplan Meier da sobrevida global para pacientes pediátricos (n= 116) (corte de dados em 15/07/2019)



Extraído de Mascarenhas et al. (2020) (110) NE, não estimado

- **Segurança**

Na população de segurança de 279 pacientes<sup>11</sup>, com acompanhamento mais longo do que no artigo publicado e com 34 pacientes sendo tratados com larotrectinibe por  $\geq 24$  meses, nenhum alerta de segurança foi identificado. Eventos adversos relacionados ao

<sup>11</sup> A população de segurança incluiu todos os pacientes inscritos em um dos três ensaios clínicos, que receberam pelo menos uma dose de larotrectinibe, independentemente do status de fusão do gene *NTRK*. No estudo fase 1 com adultos e na fase 1 do estudo fase 1/2 em crianças foram incluídos pacientes negativos para a fusão do gene *NTRK*.

larotrectinibe de graus 3 e 4 foram relatados em 14% e 2% dos pacientes, respectivamente. Os mais comuns foram aumento da alanina aminotransferase (4%), diminuição da contagem de neutrófilos (3%) e anemia (2%). Eventos adversos graves relacionados ao larotrectinibe foram relatados em 5% (15/279) dos pacientes; os eventos graves de graus 3-4 mais comuns sendo o aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase e náuseas (n = 2 cada) (**Tabela 15**). Os eventos de grau 5 emergentes ao tratamento ocorreram em 6% (16/279) da população de segurança e em 5% (8/175) da população de eficácia com câncer positivo para fusão do gene *NTRK*. Nenhuma das mortes foi atribuída ao larotrectinibe (80).

Redução da dose devido a AEs ocorreu em 11% (31/279) dos pacientes na população de segurança geral e em 12% (21/175) dos pacientes com tumor positivo para fusão do gene *NTRK*. A descontinuação devido a AEs relacionados ao tratamento ocorreu em 2% (6/279) dos pacientes; 2 dos 6 pacientes tinham tumor positivo para fusão do gene *NTRK* (80).

**Tabela 15.** Eventos adversos que ocorreram em pelo menos 15% dos pacientes, ou grau 3 ou pior em pelo menos 3% dos pacientes (n= 279) (corte de dados em 15/07/2019)

Evento adverso	Eventos adversos emergentes ao tratamento				Eventos adversos relacionados ao tratamento		
	Graus 1-2	Grau 3	Grau 4	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4	Qualquer grau
Fadiga	85 (30)	7 (3)	0	92 (33)	1 (<1)	0	47 (17)
Tosse	82 (29)	1 (<1)	0	83 (30)	0	0	4 (1)
Aumento de alanina aminotransferase	70 (25)	7 (3)	2 (1)	79 (28)	7 (3)	2 (1)	65 (23)
Constipação	75 (27)	1 (<1)	0	76 (27)	0	0	34 (12)
Diarreia	69 (25)	4 (1)	0	73 (26)	0	0	21 (8)
Tontura	70 (25)	3 (1)	0	73 (26)	1 (<1)	0	50 (18)
Anemia	45 (16)	26 (9)	0	71 (25)	6 (2)	0	29 (10)
Aumento de aspartato aminotransferase	64 (23)	6 (2)	1 (<1)	71 (25)	2 (1)	1 (<1)	57 (20)
Vômitos	69 (25)	2 (1)	0	71 (25)	0	0	24 (9)
Náusea	67 (24)	2 (1)	0	69 (25)	2 (1)	0	36 (13)
Pirexia	60 (22)	4 (1)	1 (<1)	65 (23)	0	0	4 (1)
Mialgia	45 (16)	3 (1)	0	48 (17)	2 (1)	0	27 (10)
Dispneia	40 (14)	7 (3)	0	47 (17)	0	0	5 (2)
Artralgia	43 (15)	2 (1)	0	45 (16)	1 (<1)	0	16 (6)

Edema periférico	43 (15)	1 (<1)	0	44 (16)	0	0	17 (6)
Dor de cabeça	41 (15)	1 (<1)	0	42 (15)	1 (<1)	0	12 (4)
Aumento de peso	30 (11)	10 (4)	0	40 (14)	2 (1)	0	21 (8)
Redução da contagem de neutrófilos	18 (6)	17 (6)	1 (<1)	37 (13)	7 (3)	1 (<1)	22 (8)
Redução da contagem de linfócitos	24 (9)	10 (4)	1 (<1)	36 (13)	3 (1)	0	15 (5)

Extraído de McDermott et al. (2020) (66)

**Com relação à análise específica da população adulta (n=116), o perfil de segurança (Tabela 16) foi consistente com o da população de segurança geral, incluindo todos os pacientes inscritos em um dos três ensaios clínicos que receberam pelo menos uma dose do tratamento do estudo (independentemente do estado de fusão do gene *NTRK*) (81).**

**Tabela 16.** Eventos adversos emergentes ao tratamento que ocorrem em  $\geq 15\%$  dos pacientes adultos com câncer de fusão do gene *NTRK* (corte de dados em 15/07/2019)

Evento adverso	Eventos adversos emergentes ao tratamento				Eventos adversos relacionados ao tratamento		
	Graus 1-2	Grau 3	Grau 4	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4	Qualquer grau
Tontura	44 (38)	2(2)	0	46 (40)	1 (1)	0	34 (29)
Fadiga	41 (35)	2 (2)	0	43 (37)	0	0	23 (20)
Constipação	40 (34)	0	0	40 (34)	0	0	18 (16)
Aumento de alanina aminotransferase	30 (26)	3 (3)	2 (2)	35 (30)	3 (3)	2 (2)	29 (25)
Tosse	33 (28)	1 (1)	0	34 (29)	0	0	1 (1)
Anemia	21 (18)	12 (10)	0	33 (28)	2 (2)	0	7(6)
Náusea	31 (27)	1 (1)	0	32 (28)	1 (1)	0	15 (13)
Diarreia	27 (23)	3 (3)	0	30 (26)	0	0	9 (8)
Aumento de aspartato aminotransferase	26 (22)	2 (2)	1 (1)	29 (25)	2 (2)	1 (1)	26 (22)
Mialgia	28 (24)	1 (1)	0	29 (25)	1 (1)	0	17 (15)
Edema periférico	29 (25)	0	0	29 (25)	0	0	11 (9)
Dispneia	20 (17)	4 (3)	0	24 (21)	0	0	4 (3)
Artralgia	23 (20)	0	0	23 (20)	0	0	6 (5)
Dor de cabeça	22 (19)	0	0	22 (19)	0	0	8 (7)
Dor nas costas	19 (6)	2 (2)	0	21 (18)	0	0	1 (1)

Aumento de peso	17 (15)	3 (3)	0	20 (17)	0	0	14 (12)
Dor nas extremidades	18 (16)	1 (1)	0	19 (16)	0	0	5 (4)
Vômitos	17 (15)	0	0	17 (15)	0	0	7 (6)

Extraído de Mascarenhas et al. (2020) (110)

**Na população pediátrica, os eventos adversos relacionados ao larotrectinibe também foram principalmente de graus 1-2 (Tabela 17).** Nenhum evento adverso novo ou inesperado foi relatado. Reduções de dose devido a eventos adversos ocorreram em 9 pacientes (15%). As interrupções da dose foram raras; apenas 2 pacientes (3%) descontinuaram devido a eventos adversos, dos quais um estava relacionado ao larotrectinibe.

**Tabela 17.** Eventos adversos emergentes ao tratamento ocorrendo em > 15% dos pacientes pediátricos (n= 59) e valores correspondentes para eventos relacionados ao tratamento (corte de dados em 15/07/2019)

Evento adverso	Eventos adversos emergentes ao tratamento (%)					Eventos adversos relacionados ao tratamento (%)		
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Total	Grau 3	Grau 4	Total
Pirexia	27	24	5	2	58	0	0	0
Vômitos	37	15	0	0	53	0	0	8
Aumento de alanina aminotransferase	31	10	2	0	42	0	0	34
Tosse	39	3	0	0	42	0	0	2
Diarreia	32	10	0	0	42	0	0	10
Redução da contagem de neutrófilos	2	10	20	3	36	12	2	25
Aumento de aspartato aminotransferase	25	8	0	0	34	0	0	29
Constipação	22	7	0	0	29	0	0	14
Infecção do trato respiratório superior	3	22	0	0	25	0	0	0
Fadiga	20	2	0	0	22	0	0	10
Redução da contagem de linfócitos	19	3	0	0	22	0	0	17
Congestão nasal	19	3	0	0	22	0	0	0
Rinite	8	14	0	0	22	0	0	0
Anemia	10	3	7	0	20	0	0	12
Nasofaringite	17	3	0	0	20	0	0	0

Aumento da fosfatase alcalina	14	5	0	0	19	0	0	12
Dermatite relacionada à fralda	17	2	0	0	19	0	0	0
Nausea	17	2	0	0	19	0	0	10
Otite média	0	19	0	0	19	0	0	0
Dor abdominal	12	3	2	0	17	2	0	5
Pele ressecada	15	2	0	0	17	0	0	3
Aumento de peso	2	5	10	0	17	2	0	2

Extraído de Mascarenhas et al. (2020) (110)

### 3.4.6.2. Evidência adicional – Resultado de larotrectinibe em tumores primários do sistema nervoso central (corte de dados em 15/07/2019)

Os resultados de pacientes com tumores primários do sistema nervoso central tratados com larotrectinibe foram reportados por Perreault *et al.* (2020) (111). Foram incluídos 24 pacientes provenientes de SCOUT e de NAVIGATE. Dezoito pacientes apresentavam gliomas (13 de alto grau e cinco de baixo grau). A idade mediana foi de 8,0 anos (intervalo de 1,3-79,0), com 20 pacientes com menos de 18 anos.

A resposta ao tratamento foi avaliada segundo a ferramenta Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO). A taxa de resposta global foi de 29% (IC95% 13–51%); as melhores respostas foram duas respostas completas, cinco respostas parciais (duas com confirmação pendente), 15 doenças estáveis e duas doenças progressivas. A taxa de controle da doença em 24 semanas foi de 63% (IC95% 41–81%). Para os cinco respondentes confirmados, o tempo médio para a melhor resposta foi de 1,8 meses e a duração média da resposta foi de 4,9 meses (intervalo de 1,7+ a 10,1+).

A sobrevida livre de progressão mediana foi de 11,0 meses (intervalo de 1,1 a 19,8+) e a sobrevida global mediana não foi alcançada (intervalo de 1,9+ a 21,4+) em um acompanhamento médio de 6,0 meses. A duração do tratamento variou de 1,2 a 21,4+ meses; três pacientes continuaram o tratamento após progressão.

Os eventos adversos emergentes do tratamento foram principalmente de graus 1 e 2. Esses eventos de grau 3-4 ocorreram em 10 pacientes, com dois considerados relacionados ao larotrectinibe. Evento neurológico mais comum foi cefaleia em três pacientes (grau 1-2). Nenhum paciente interrompeu o larotrectinibe devido a evento adverso.

O larotrectinibe apresentou atividade nos tumores primários do sistema nervoso central na população adulta e pediátrica e foi bem tolerado.



### **3.4.6.3. Evidência adicional – Resultado de larotrectinibe no câncer de tireoide (corte de dados em 15/07/2019)**

Um outro relato, de Cabanillas *et al.* (2020) (112), avaliou o uso de larotrectinibe especificamente em pacientes com tumor na tireoide e a fusão *NTKR*. Os pacientes foram selecionados a partir do ensaio clínico fase 1 com adultos e NAVIGATE. Vinte e oito pacientes fizeram parte do estudo, dos quais 75% alcançaram o desfecho primário, a taxa de resposta objetiva. Para os pacientes com tumor diferenciado (n=21), a taxa de resposta objetiva foi de 90% (IC95% 70-99). Dentre esses 21, dos 19 pacientes com câncer de tireoide papilífero, dois apresentaram resposta completa, 15 pacientes resposta parcial e dois pacientes doença estável. Especificamente em pacientes com o tipo anaplásico (n=7), a taxa de resposta objetiva foi de 29% (IC95% 4-71) com duas respostas parciais, um caso de doença estável e dois casos de doença progressiva. Um paciente apresentou progressão da doença antes da primeira avaliação de resposta.

A duração da resposta mediana não foi estimável (NE; IC95% 14,8 - NE meses) em um acompanhamento médio de 10,2 meses. A duração da resposta estimada para 12 meses foi de 95% (IC 95% 85-100). As respostas no subgrupo papilífero duraram entre 1,9+ e 41,0+ meses. As respostas no grupo folicular duraram 3,6+ e 14,8 meses. As respostas no grupo anaplásico duraram 3,7 e 10,2+ meses; o paciente com doença estável como melhor resposta evoluiu após 2,6 meses.

A sobrevida livre de progressão em 12 meses foi de 81%, e de 70% em 18 meses (a mediana não foi estimada). A mediana de sobrevida global foi de 27,8 meses (IC95% 16,7 a não estimada). A maioria dos EAs foram grau 1 ou 2, e apenas dois pacientes tiveram eventos grau 4 ou 5, sendo estes não considerados relacionados ao medicamento. Nenhum paciente descontinuou por EA.

### **3.4.6.4. Evidência adicional – Resultado de larotrectinibe no câncer de pulmão (corte de dados em 15/07/2019)**

Drilon *et al.* (2020) (113) avaliaram pacientes com câncer de pulmão e fusão do gene *NTRK* do ensaio clínico fase 1 com adultos e NAVIGATE. Quatorze pacientes foram identificados, dos quais 71% alcançaram resposta objetiva (1 resposta completa e 9 parciais). As sobrevidas livres de progressão e global em 12 meses foram respectivamente de 69% e 91% (as medianas não foram alcançadas). A maioria dos EAs foram leves e não foram reportadas descontinuações por EAs.

#### 3.4.6.5. Evidência adicional – Qualidade de vida

Conforme protocolo dos estudos de larotrectinibe apresentados como material suplementar do artigo publicado do corte de dados em 19/02/2019 (81), em NAVIGATE foram coletados dados de qualidade de vida com os questionários *Health Utilities Patient-Reported Outcomes* (EQ5D-5L) e *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of Cancer Patients Questionnaire – Core Module* (EORTC QLQ-C30); e em SCOUT com o questionário *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL). Os questionários foram aplicados na linha de base e nos ciclos 3, 5, 7, 9, 11 e 13. Kummar et al. apresentaram os resultados de qualidade de vida de 74 adultos com pelo menos dois questionários EORTC QLQ-C30 preenchidos e 24 crianças com pelo menos dois questionários PedsQL preenchidos (n= 126) (114).

A mudança na pontuação da linha de base foi interpretada em relação à diferença minimamente importante (DMI), definida como  $\geq 10$  pontos no EORTC QLQ-C30 GHS (*Global Health Score*) para adultos (115,116) e  $\geq 4,5$  pontos na pontuação total do PedsQL para crianças  $\geq 2$  anos de idade (117). Para bebês  $< 2$  anos, não há DMI estabelecido; portanto, o valor correspondente à metade do desvio padrão da pontuação PedsQL total da linha de base para este grupo (7,2) foi definido com DMI.

Foi utilizada a média do EORTC QLQ-C30 GHS para a população geral dos EUA (63,9) menos 10 pontos (a DMI) para construir as categorias normal/acima do normal ( $\geq 53,9$ ) e abaixo do normal ( $< 53,9$ ) para adultos. Uma pontuação total do PedsQL de 85,0 foi considerada como uma pontuação média para os questionários combinados auto-relatados e por proxy de crianças saudáveis nos EUA. Essa pontuação menos 4,5 pontos (a DMI) foi usada para construir as categorias normal / acima do normal ( $\geq 80,5$ ) e abaixo do normal ( $< 80,5$ ) para crianças  $\geq 2$  anos. Não existe um escore PedsQL normativo estabelecido para bebês  $< 2$  anos de idade, portanto, não foi possível comparar os escores dos pacientes nessa faixa etária com um grupo normal.

De 52 adultos com GHS EORTC QLQ-C30 basal igual ou acima da norma populacional, 51 (98%) permaneceram nesta categoria em tratamento. De 22 adultos com pontuações basais abaixo da norma populacional, 20 (91%) passaram para a categoria normal / acima do normal. Todas as 9 crianças (100%) com idade  $\geq 2$  anos com pontuações PedsQL basais iguais ou superiores à norma populacional permaneceram nesta categoria durante o tratamento. De 15 crianças com pontuações basais abaixo da norma populacional, 10 (67%) passaram para a categoria normal/acima do normal (**Tabela 18**).

Para aqueles pacientes avaliáveis para uma melhora sustentada, 47% dos adultos, 75% das crianças e 43% dos bebês tiveram melhoras na qualidade de vida com duração de  $\geq 2$  ciclos consecutivos. Melhorias sustentadas de qualidade de vida ocorreram por 2 meses de tratamento em 69% dos adultos, 75% das crianças e 61% dos bebês. A duração mediana das melhorias sustentadas da qualidade de vida foi de 12,0 meses (intervalo 1,7–20,3) em adultos, não estimável (intervalo 1,1–23,0) em crianças e não estimável (intervalo 0,9–16,7) em bebês.

**Tabela 18.** Adultos e crianças com escores de qualidade de vida normal/acima do normal e abaixo do normal no início do estudo e no tratamento

	Linha de base		Melhor resposta		
	Categoria de QV	Pacientes, % (n)	Pacientes que permaneceram na mesma categoria, % (n)	Pacientes nos quais a categoria melhorou, % (n)	Pacientes nos quais a categoria piorou, % (n)
EORTC QLQ-C30 GHS para adultos† (N=74)	Normal/acima do normal	70% (52)	98% (51)	NA	2% (1)
	Abaixo do normal	30% (22)	9% (2)	91% (20)	NA
PedsQL escore total para crianças $\geq 2$ anos de idade ‡ (N=24)	Normal/acima do normal	38% (9)	100% (9)	NA	0
	Abaixo do normal	63% (15)	33% (5)	67% (10)	NA

EORTC QLQ-C30 GHS, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core Module global health score; NA, não aplicável PedsQL, Pediatric Quality of Life Inventory; QV, qualidade de vida. Extraído de Kummar et al. (2020) (114)

**A maioria dos adultos (69%) apresentou melhora no EORTC QLQ-C30 GHS, com 59% relatando melhoras que alcançaram ou excederam a DMI, traduzindo-se em melhorias clinicamente significativas na qualidade de vida. A maioria das crianças (88%) apresentou melhorias na pontuação total do PedsQL, com 79% relatando melhoras de DMI. A maioria dos bebês (82%) teve melhorias na pontuação total do PedsQL, com 57% dos pais/cuidadores relatando melhoras de DMI ou maior (Tabela 19).**

**Tabela 19.** Melhor mudança da linha de base nos escores de QV

	EORTC QLQ-C30 escore de saúde global	PedsQL escore total (crianças ≥2 anos de idade old)	PedsQL escore total (crianças <2 anos de idade)
Pacientes com avaliação inicial e ≥1 avaliação pós-basal, n	74	24	28
Melhor mudança na pontuação total da linha de base, média (DP)	17,5 (20,0)	20,7 (17,2)	12,0 (13,8)
Pacientes com melhor pontuação pós-linha de base acima da pontuação da linha de base,% (n)	69% (51)	88% (21)	82% (23)
Pacientes com melhor pontuação pós-basal em ou acima de melhora DMI †, % (n)	59% (44)	79% (19)	57% (16)
Pacientes avaliáveis para uma melhora sustentada (ou seja, com avaliação inicial e ≥2 avaliações pós- basal), n	64	24	28
Pacientes com melhoras sustentadas durando ≥2 ciclos consecutivos, % (n)	47% (30)	75% (18)	43% (12)
Pacientes com melhorias sustentadas durando até o final das avaliações, % (n)	30% (19)	50% (12)	29% (8)

† DMI: ≥10 pontos para adultos (EORTC QLQ-C30), ≥4,5 pontos para crianças e ≥7,2 pontos para bebês (PedsQL).

DMI, diferença minimamente importante; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core Module; PedsQL, Pediatric Quality of Life Inventory; QV, qualidade de vida; SD, desvio padrão.  
Extraído de Kummar et al. (2020) (114)

Melhoras iguais ou maiores que a DMI no EORTC QLQ-C30 GHS foram relatadas para todos os tipos de tumor, exceto para 1 paciente com sarcoma ósseo. Melhora DMI foi relatada em 6 de 13 (46%) pacientes com respostas completas, 24 de 39 (61%) com respostas parciais, 7 de 12 (58%) com doença estável, e 2 de 5 (40%) com doença progressiva. Todos os 4 pacientes em não resposta completa/não doença progressiva e 1 paciente não avaliável apresentaram uma melhora igual ou superior a DMI. Todos os 10 pacientes com metástases do SNC apresentaram melhoras na qualidade de vida.

Da mesma forma, melhorias na pontuação total do PedsQL no MID foram observadas em todos os tipos de tumor em crianças. Melhora igual ou superior à DMI foi relatada em 6 de 8 crianças com respostas completas, 10 de 11 (91%) com respostas parciais, 1 de 2 (50%) com doença estável, 1 de 1 (100%) com doença em progressão e 1 de 2 (50%) com em não resposta completa/não doença progressiva. Em bebês, a melhora igual ou superior à DMI no escore total do PedsQL foi relatada em todos os tipos de tumor e em 5 de 11 (45%) bebês com resposta completa e 13 de 17 (76%) com resposta parcial.

### 3.4.6.6. Evidência adicional – Estudos de caso

A Tabela 20 e Tabela 21 resumem alguns estudos de caso dos benefícios alcançados em pacientes tratados com larotrectinibe e as figuras Figura 27, Figura 28, Figura 29, Figura 30, Figura 31, Figura 32, Figura 33, ilustram a resposta ao tratamento de alguns destes pacientes.

Tabela 20. Resumo dos relatos de casos

	Caran 2021 (118)	Shukla 2017 (119)	Doebele 2015 (120)	DuBois 2018 (121)
<b>Tipo de câncer</b>	Fibrosarcoma Infantil	Carcinoma de mama positivo para fusão <i>ETV6-NTRK3</i>	Sarcoma de partes moles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caso 1: Fibrossarcoma infantil localizado com fusão <i>ETS (ETV6)-NTRK3</i></li> <li>• Caso 2: Fibrossarcoma infantil localizado com fusão <i>ETS (ETV6)-NTRK3</i></li> <li>• Caso 3: Sarcoma de células do fuso com fusão <i>TPM3-NTRK1</i></li> <li>• Caso 4: Sarcoma de tecidos moles intramuscular localizado com fusão <i>PDE4DIP-NTRK1</i></li> <li>• Caso 5: Fibrossarcoma infantil localizado, com uma fusão <i>SQSTM1-NTRK1</i></li> </ul>
<b>Idade</b>	2 anos	14 anos	41 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caso 1: 2 anos</li> <li>• Caso 2: 5 meses</li> <li>• Caso 3: 12 anos</li> <li>• Caso 4: 15 meses</li> <li>• Caso 5: 2 anos</li> </ul>
<b>Sexo</b>	Feminino	Feminino	Feminino	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caso 1: Feminino</li> <li>• Caso 2: Masculino</li> <li>• Caso 3: Masculino</li> <li>• Caso 4: Masculino</li> <li>• Caso 5: Feminino</li> </ul>

Terapia utilizada	Larotrectinibe (TRK–LOXO-101), 100mg/m <sup>2</sup> duas vezes ao dia	Larotrectinibe (TRK–LOXO-101), 100 mg duas vezes ao dia	Larotrectinibe (TRK–LOXO-101), 100 mg duas vezes ao dia	Larotrectinibe neoadjuvante
<b>Resultados</b>	<p><u>Eficácia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A criança apresentou resposta clínica e radiológica apenas 14 dias após o início do tratamento.</li> <li>• Foi evidenciada resposta local e respostas na metástase cerebral, considerada extensiva. A criança segue sem recorrência de doenças após 24 meses de tratamento.</li> <li>• A metástase cerebral apresentou extensiva redução de tamanho e diminuição da captação, o que demonstra diminuição da atividade metabólica do tumor.</li> </ul> <p><u>Segurança</u></p>	<p><u>Eficácia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhora acentuada da dor relacionada ao tumor após três dias de tratamento;</li> <li>• Redução significativa e rápida do tamanho da massa torácica após uma semana de terapia</li> <li>• Resolução completa da massa torácica após dois meses;</li> <li>• TC de tórax apresentou resolução quase completa das metástases pulmonares.;</li> </ul> <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Larotrectinibe foi considerado bem tolerado;</li> <li>• Foram reportados dois episódios</li> </ul>	<p><u>Eficácia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Após quatro meses de larotrectinibe, TCs realizadas demonstraram desaparecimento quase completo dos tumores maiores;</li> <li>• Paciente apresentou melhora significativa da dispneia aos esforços e não necessitou mais de oxigênio suplementar, com saturação de 97%.</li> </ul> <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Após 4 meses, a paciente não referiu nenhum evento adverso atribuído ao LOXO-101.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caso 1: VAC</li> <li>• Caso 2: VAC</li> <li>• Caso 3: -</li> <li>• Caso 4: VAC, ifosfamida e doxorrubicina</li> <li>• Caso 5: VAC, ifosfamida e etoposido</li> </ul> <p><b>Caso 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Após quatro ciclos com larotrectinibe, a paciente obteve resposta parcial com 52% de redução da carga tumoral, sendo encaminhada para cirurgia conservadora;</li> <li>• Patologia demonstrou focos de tumor viáveis residuais microscópicos com &gt;98% de efeito do tratamento e margens de ressecção claras;</li> <li>• No momento do fim do acompanhamento, a paciente se encontrava livre de doença por &gt;15 meses após a cirurgia.</li> </ul> <p><b>Caso 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Após quatro ciclos, o paciente obteve resposta parcial com 45% de redução da carga tumoral, sendo indicado para cirurgia conservadora após 6 ciclos;</li> <li>• Paciente não apresentou complicações intraoperatórias ou pós-operatórias, problemas de recuperação ou déficit funcional, avaliado por exame físico;</li> <li>• No fim do acompanhamento, o paciente se encontrava livre de doença por &gt;12 meses e não apresentava evidência de doença.</li> </ul> <p><b>Caso 3:</b></p>

Paciente apresentou elevação de enzimas hepáticas, citopenia e vômito, todos os eventos relatados foram considerados eventos de grau 1.

discretos de tontura (grau 1 e 2).

- Após oito ciclos, o paciente alcançou resposta parcial com 31% de redução da carga tumoral e foi indicado para ressecção cirúrgica após 9 ciclos;
- A ressecção do tumor foi realizada sem complicações e não teve células tumorais viáveis observadas;
- Não houve complicações intra ou pós-operatórias, incluindo atraso na recuperação;
- No fim do acompanhamento o paciente havia permanecido >7 meses sem evidência de recorrência do tumor após a cirurgia.

#### **Caso 4:**

- Após dois ciclos, paciente alcançou resposta parcial inicial com 37% de redução da carga tumoral;
- Após seis ciclos, a redução foi de 64% e o paciente foi direcionado para ressecção cirúrgica;
- O tumor demonstrou mudanças morfológicas relativas ao tratamento significativas;
- Após sete ciclos adicionais de larotrectinibe, o paciente foi submetido a uma segunda ressecção R2 sem complicações, com tumor viável novamente sendo observado na margem de ressecção;
- Após quatro semanas da cirurgia, o paciente foi administrado com larotrectinibe e obteve resposta parcial
- O paciente foi tratado com radioterapia adjuvante (5.400 cGy) e larotrectinibe adjuvante por sete ciclos;
- Até o fim do tratamento, o paciente apresentou resposta completa;

#### **Caso 5:**

- Após o tratamento com larotrectinibe, foi alcançada resposta parcial confirmada com 93% de redução da carga tumoral;



- A paciente retomou o tratamento adjuvante com larotrectinibe no pós-operatório devido as características histopatológicas do tumor;
- No fim do acompanhamento, a paciente permaneceu em uso de larotrectinibe e sem evidências de doença progressiva após >20 ciclos completados.

RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; VAC: vincristina, actinomicina D e ciclofosfamida; *NTRK*: receptor neurotrófico da tirosina quinase.

**Tabela 21.** Resumo dos relatos de casos (continuação).

	<b>Nagasubramanian 2016 (122)</b>	<b>Hochmair 2019 (123)</b>	<b>Bielack 2019 (124)</b>	<b>Caldwell 2020 (125)</b>
<b>Tipo de câncer</b>	Fibrossarcoma infantil com fusão cromossômica <i>ETV6-NTRK3</i>	Câncer de pulmão com fusão <i>TPM3/4-NTRK1/3</i>	Fibrossarcoma infantil com fusão <i>ETV6-NTRK3</i>	Fibrossarcoma infantil com fusão <i>ETV6-NTRK3</i>
<b>Idade</b>	Não informado	30 anos	Quatro dias	17 dias
<b>Sexo</b>	Feminino	Feminino	Masculino	Masculino
<b>Terapia utilizada</b>	Larotrectinibe (TRK–LOXO-101), 100 mg duas vezes ao dia, por 28 dias	Larotrectinibe (TRK–LOXO-101), 100 mg duas vezes ao dia	Larotrectinibe (TRK–LOXO-101), 100 mg/m <sup>2</sup> duas vezes ao dia	Larotrectinibe : • 1 mg/m <sup>2</sup> no primeiro ciclo • 100 mg/m <sup>2</sup> no segundo ciclo
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ao final dos 28 dias, uma RM do crânio e do pescoço mostrou uma redução &gt; 90% do tumor em comparação ao <i>baseline</i>;</li> </ul> <p>Não foi observado nenhum evento adverso relacionado ao LOXO-101</p>	<p><u>Eficácia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente apresentou melhora dos sintomas após três dias de tratamento</li> <li>• Após três semanas, uma radiografia torácica mostrou redução no tamanho do tumor;</li> <li>• Após seis semanas do tratamento, um PET-TC</li> </ul>	<p><u>Eficácia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Os pais da criança notaram uma alteração na consistência do tumor após quatro dias de tratamento;</li> <li>• No dia 56 de tratamento, a redução do tumor foi considerada resposta completa;</li> </ul>	<p><u>Eficácia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O paciente, após tratamento com larotrectinibe, apresentou melhora na hipercalcemia diagnosticada antes do início do tratamento;</li> <li>• Após duas semanas, a diminuição da massa tumoral foi visível;</li> </ul>

mostrou uma resposta parcial com 39% de regressão, com redução considerável das lesões pulmonares e ósseas;

- A atividade metabólica dos tumores também foi considerada reduzida
- Resposta parcial foi confirmada por meio de avaliação por imagem.

#### Segurança

- Não foram reportados eventos adversos;
- A paciente apresentou excelente tolerabilidade ao tratamento;
- A paciente reportou volta de atividades cotidianas, incluindo trabalho.

- A resposta completa foi mantida até a segunda RM realizada.

#### Segurança

- O único evento adverso reportado foi aumento dos níveis de fosfatase alcalina, que foi considerado sem relação ao tratamento com larotrectinibe.

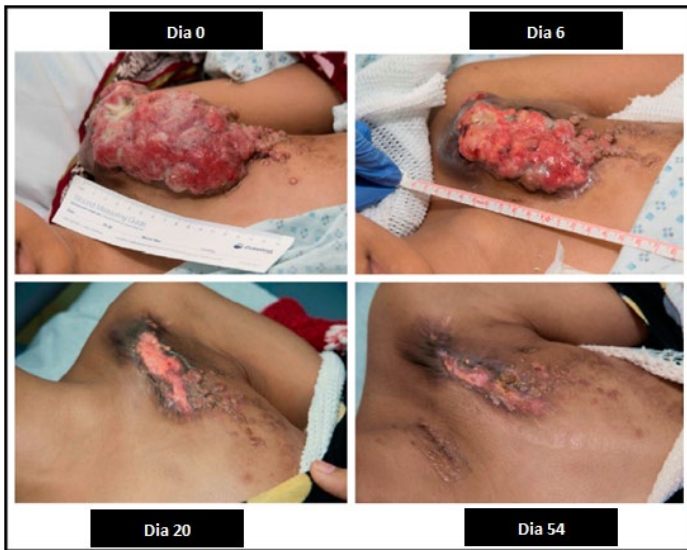
- Uma RM após quatro ciclos de tratamento mostrou uma redução na massa nos tecidos moles com muito pouco aprimoramento residual e anormalidade irregular do sinal de baixa intensidade;
- Após seis ciclos, o paciente apresentou função normal no sítio anatômico do fibrossarcoma, com deformidade visível mínima.

#### Segurança

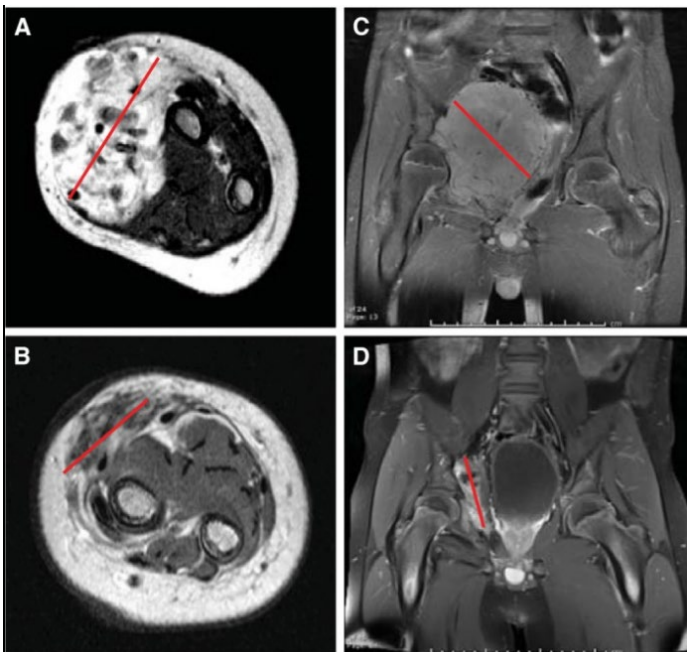
- Na primeira semana de tratamento, uma diminuição dos níveis de hemoglobina fez com o paciente necessitasse de transfusão sanguínea;
- No segundo ciclo de tratamento, o paciente necessitou de suplementação de oxigênio devido a bronquiolite.

RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; PET-TC: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons.

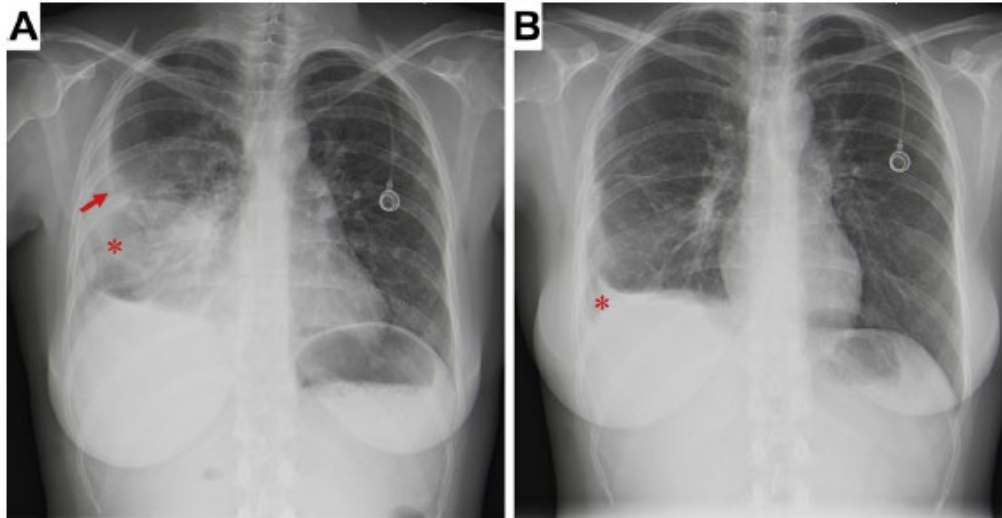
**Figura 27.** Resposta clínica na massa da parede torácica. Imagens fotográficas da volumosa massa torácica esquerda antes do início do tratamento com larotrectinibe (dia 0) seguido de fotografias nos dias 6, 20 e 54 da terapia (119).



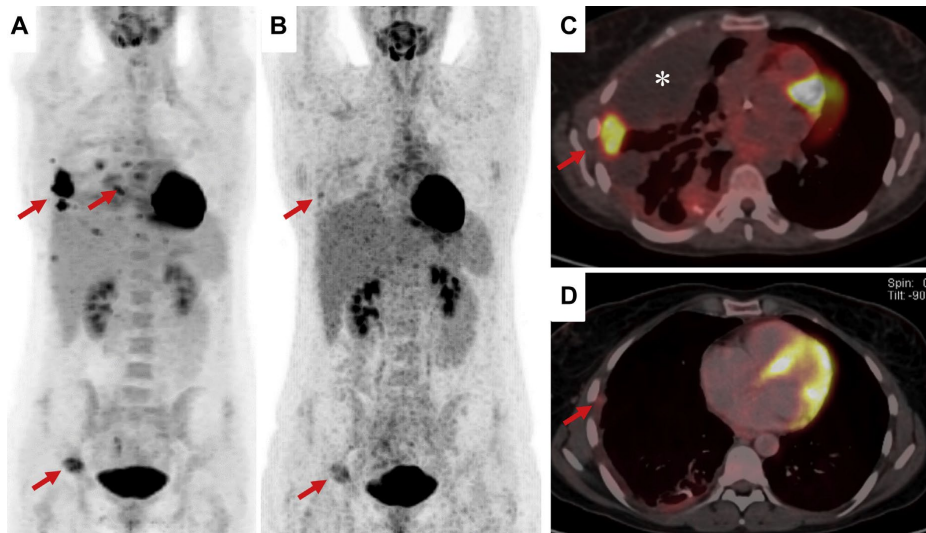
**Figura 28.** (A) IRM com gadolínio no baseline obtida antes do tratamento com larotrectinibe no caso 2; (B) IRM com gadolínio pré-operatória obtida após 6 ciclos de tratamento com larotrectinibe no caso 2; (C) IRM com gadolínio no baseline obtida antes do tratamento com larotrectinibe no caso 3; (D) IRM com gadolínio pré-operatória obtida após 9 ciclos de tratamento com larotrectinibe no caso 3 (121).



**Figura 29.** Resposta parcial radiológica dentro de três semanas de início do tratamento com larotrectinibe: (A) raio x de tórax do baseline, indicando efusão pleural do lado direito (asterisco) e projeção de massa no centro do pulmão direito (seta); (B) três semanas após o início do tratamento, apresentando uma redução da efusão pleural (asterisco) e sem massa visível (123).

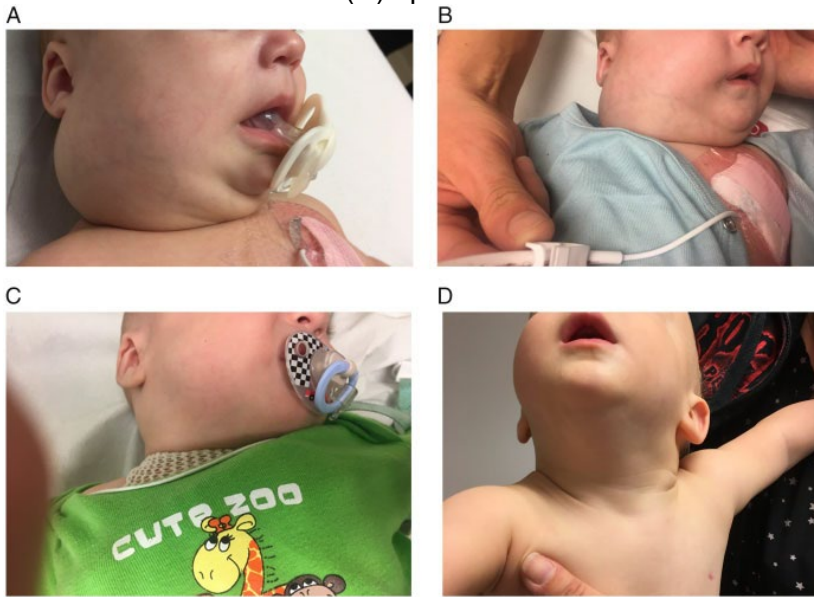


**Figura 30.** Resultados da PET-TC marcada com FDG realizada após 6 meses do início do tratamento: (A e C) no diagnóstico inicial, as imagens revelaram diversas lesões metabolicamente ativas no pulmão direito (seta), lesões ósseas no acetábulo direito (setas) e efusão pleural no lado direito (asterisco); (B e D) após seis semanas de tratamento, foi observada uma resposta parcial devido a uma redução no tamanho e na absorção de FDG nas lesões pulmonares e ósseas, além das efusões pleurais terem sido consideradas praticamente resolvidas (123).

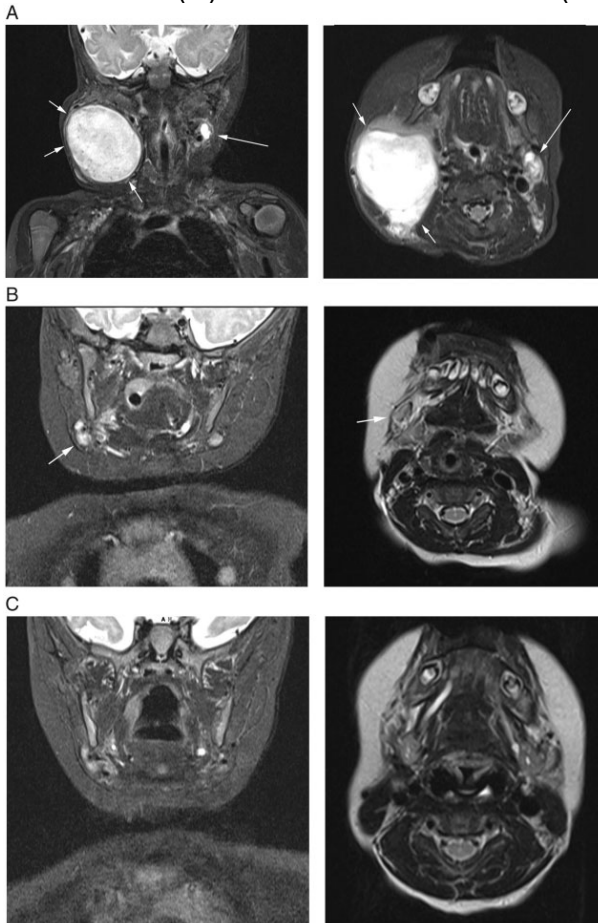


PET-CT: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons; FDG: 18F-fluorodesoxiglicose.

**Figura 31.** Avaliação clínica da massa cervical localizada do lado direito do corpo: (A) antes do início com larotrectinibe, (B) após três semanas de tratamento, (C) após nove semanas de tratamento e (D) após 25 semanas de tratamento (124).

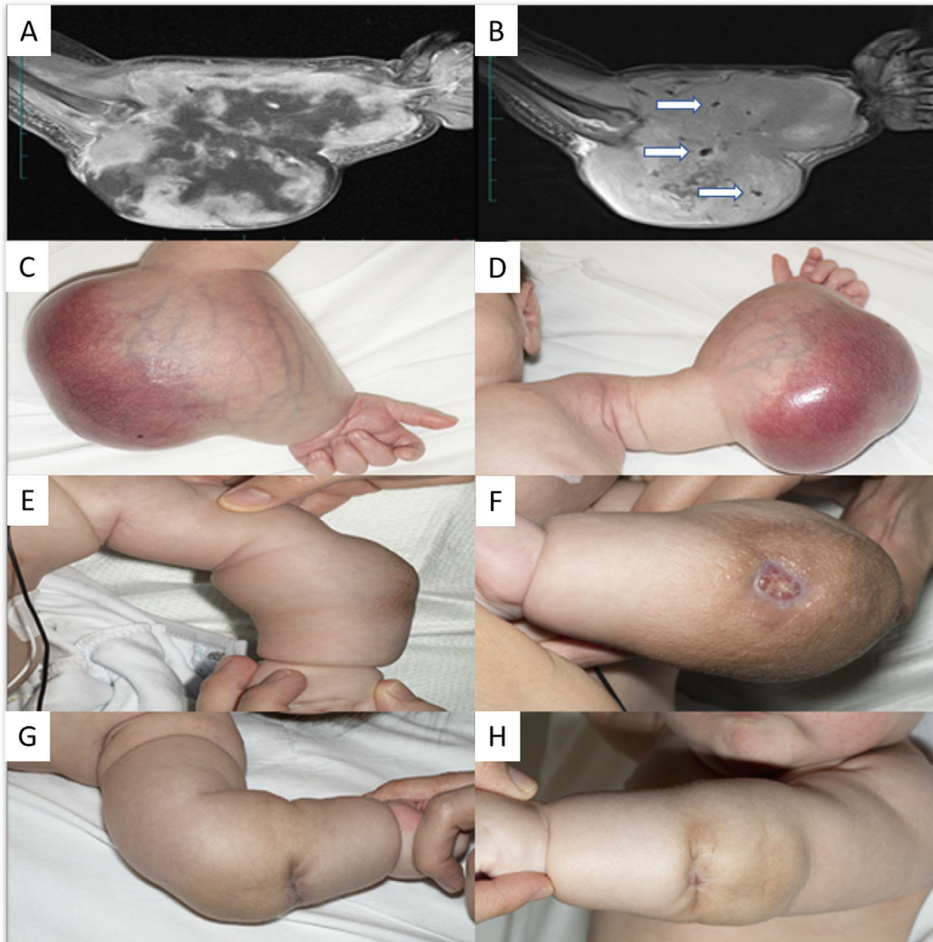


**Figura 32.** Visualização dos maiores diâmetros da lesão cervical localizada do lado direito na ressonância magnética coronal e plana em (A) na triagem, (B) no dia 56 de tratamento e (C) no dia 112 de tratamento (124).





**Figura 33.** (A) Ressonância magnética pós contraste sagital ponderada em T1 do antebraço demonstrando uma massa grande e intensa com realce periférico na apresentação. (B) Imagem sagital com recuperação de inversão de tau curta da massa com numerosos vasos internos grandes (setas); (C e D) Fotografias registradas na apresentação; (E e F) após dois ciclos de larotrectinibe; (G e H) após quatro ciclos de larotrectinibe (125).



### 3.5. Avaliação da qualidade metodológica

Os estudos do larotrectinibe foram avaliados quanto a: qualidade dos relatos (10 itens); validade externa (3 itens); viés (7 itens); e confundimento (6 itens) usando as subescalas do sistema de pontuação de Downs e Black. Esses autores elaboraram 27 perguntas as quais foram respondidas com sim, não, incerto ou não aplicável. Quando a resposta é sim o estudo recebe um ou dois pontos. A escala vai de 0 a 28 e quanto mais alta a pontuação final, maior a qualidade do estudo (78). As informações avaliadas foram extraídas dos artigos publicados, incluindo os materiais suplementares.

Os estudos de larotrectinibe marcaram 14-15 pontos (**Tabela 22**). A questão do estudo foi claramente declarada e bem definida, com medidas de desfecho adequadas em todos os estudos incluídos. A intervenção foi claramente definida e os eventos adversos relatados. As características dos pacientes e os achados dos estudos foram bem descritos, incluindo pacientes com perda de acompanhamento. Em termos de validade externa entre os estudos, considerou-se que o conjunto de pacientes era representativo daquele encontrado para a doença (tumor sólido positivo para fusão do gene *NTRK*) na população em geral. Os pacientes receberam tratamento em seu hospital habitual, no entanto, não havia informações sobre os pacientes que foram convidados a participar do estudo, mas recusaram ou quando houve erro na fase de triagem. A ferramenta completa é apresentada no Apêndice III.





**Tabela 22.** Checklist de Downs e Black para avaliação de ensaios clínicos sem grupo de comparação

Estudo	Relato										Score
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
NCT02122913	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	8
NAVIGATE	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	8
SCOUT	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	8
Estudo	Validade externa			Validade interna - viés							Score
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
NCT02122913	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	5
NAVIGATE	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	5
SCOUT	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1	6
Estudo	Validade interna – confundimento (viés de seleção)						Poder			Score	
	21	22	23	24	25	26	27				
NCT02122913	0	1	0	0	0	0	0			1	
NAVIGATE	0	1	0	0	0	0	0			1	
SCOUT	0	1	0	0	0	0	0			1	
Estudo	Score total										

NCT02122913	14
NAVIGATE	14
SCOUT	15

A qualidade da evidência foi avaliada segundo o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)(76). Foram considerados desfechos críticos a taxa de resposta objetiva, a sobrevida livre de progressão, a sobrevida global e a segurança. Para todos os desfechos, a evidência deriva de três ensaios clínicos sem braço de comparação. Sabe-se que a condução de um ensaio clínico randomizado não é considerada viável para o cenário de medicamentos para tumores positivos para a fusão do gene *NTRK* devido a sua raridade. Dessa forma, apesar dessa limitação, a qualidade da evidência foi considerada moderada para todos os desfechos (**Quadro 4**).

**Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência segundo GRADE**

Avaliação da incerteza							Impacto	Qualidade da evidência	Importância
Nº de estudos	Delimitação dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
<b>Taxa de resposta objetiva</b>									
3	Ensaio clínico sem grupo de comparação	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Os estudos não possuem braço de comparação	Taxa de resposta objetiva de acordo com o investigador: 78% (IC95% 71 a 84) A taxa de resposta objetiva para adultos foi de 71% dos adultos e de 92% para pacientes pediátricos.	 MODERADA	Crítico
<b>Sobrevida livre de progressão</b>									
3	Ensaio clínico sem grupo de comparação	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Os estudos não possuem braço de comparação	12 meses: 69% 24 meses: 61% Mediana: 36,8 meses (IC95% 25,7 a não estimável)	 MODERADA	Crítico
<b>Sobrevida global</b>									
3	Ensaio clínico sem grupo de comparação	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Os estudos não possuem braço de comparação	12 meses: 90% 24 meses: 83% Mediana: não estimável (IC95% 44,1 a não estimável)	 MODERADA	Crítico
<b>Segurança</b>									
3	Ensaio clínico sem grupo de comparação	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Os estudos não possuem braço de comparação	Principais eventos adversos grau ≥3 relacionados ao larotrectinibe: alanina aminotransferase (4%), diminuição da contagem de neutrófilos (3%) e anemia (2%)	 MODERADA	Crítico



## 4. ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE

---

### 4.1. Objetivo do modelo

O objetivo foi realizar uma análise econômica para avaliar a relação custo-efetividade de larotrectinibe no tratamento de pacientes com tumores sólidos avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene *NTRK*.

### 4.2. Principais parâmetros do modelo

#### 4.2.1. Perspectiva

Como preconizado pela Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (126), a análise econômica adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde. Os custos diretos de saúde consistiram no custo de larotrectinibe, os custos das Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APACs) para tratamento do câncer, controle de eventos adversos, gerenciamento de doenças, custos de exames de diagnóstico e os custos de fim de vida.

#### 4.2.2. Tipo de análise econômica

Foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade de acordo com as Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (126). O modelo utiliza dados dos ensaios clínicos de larotrectinibe descritos na seção de evidências científicas e fontes indiretas para os comparadores.

#### 4.2.3. Estrutura do modelo

Foi desenvolvido um modelo de transição de estados com uma abordagem de partição de sobrevivência. Essa técnica é comumente usada na modelagem oncológica e é apropriada para capturar condições crônicas progressivas que são descritas com desfechos clínicos que requerem um risco contínuo e dependente do tempo, como progressão e morte (127,128).

Diferentemente de um modelo de Markov, os modelos de partição não requerem a estimativa explícita e o uso de probabilidades de transição. Em vez disso, o número de pacientes em cada estado de saúde é calculado diretamente a partir das curvas SG e

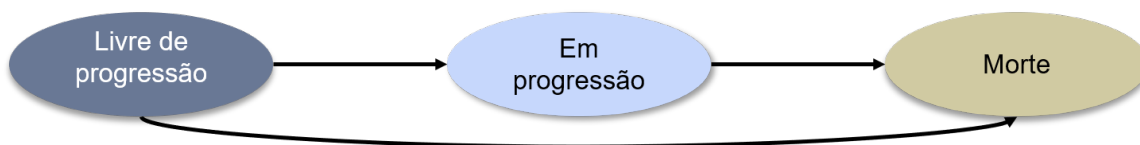
SLP do tratamento e dos comparadores. Foram realizadas suposições apenas para estimar a parte extrapolada das curvas. Isso garante que a SG e a SLP ajustados correspondam aos dados dos ensaios clínicos e não exige que o modelo assuma que existe uma relação definida entre o SG e SLP, como seria necessário em um modelo de Markov para calcular as probabilidades de transição entre os estados de saúde "progressão" e "morte". Acredita-se que o uso de dados primários extraídos diretamente dos ensaios clínicos seria mais transparente e exigiria menos suposições que métodos de simulação.

Ambos os braços de larotrectinibe e comparador do modelo seguem os mesmos estados de saúde, no entanto, para levar em conta as diferenças no padrão convencional de tratamento entre os tumores no braço comparador, os estados de saúde são estratificados por localização.

- **Braço de larotrectinibe**

Em cada ciclo do modelo, os pacientes em larotrectinibe são atribuídos a um dos três estados de saúde mutuamente exclusivos de acordo com a proporção de pacientes que estão "livres de progressão", "em progressão" ou "mortos" (**Figura 34**).

**Figura 34.** Diagrama esquemático do modelo



- **Braço do comparador**

O braço comparador também é representado pelos três estados de saúde mostrados na **Figura 34**. Atualmente pacientes com câncer avançado ou metastático com a fusão do gene *NTRK* são tratados com base no local do tumor e no estágio da doença. Larotrectinibe é o único medicamento disponível no Brasil para indicação de terapia agnóstica em pacientes com fusão do gene *NTRK*. Visto que os estudos de larotrectinibe são de braço único e é exigida uma análise de custo-efetividade para submissão na CONITEC, foi necessário comparar larotrectinibe com os tratamentos disponíveis no SUS por local de tumor.

#### **4.2.4. Horizonte temporal**

A avaliação econômica adotou um horizonte temporal de 20 anos no caso base, de maneira a refletir a jornada dos pacientes adultos e pediátricos com câncer, e conforme recomendado pela Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (126).

#### **4.2.5. Duração do ciclo**

O modelo usa um ciclo de 7 dias. Essa duração do ciclo foi selecionada para acomodar as fontes de evidência usadas no modelo onde o tratamento e a avaliação dos resultados ocorrem regularmente ao longo de um determinado número de semanas. Os resultados e custos de saúde são acumulados e somados para cada braço do modelo econômico.

#### **4.2.6. Desconto**

Foi adotada taxa de desconto de 5% para custos e benefícios, conforme preconizado pela Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (126).

#### **4.2.7. População**

A indicação de larotrectinibe segundo autorização de comercialização da Anvisa é para pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos que apresentam fusão do gene *NTRK*. De modo a representar esta população o modelo incorpora os resultados dos tumores representados nos ensaios clínicos. Cada um dos tipos tumorais abaixo foi modelado e compõe o resultado:

- Colangiocarcinoma
- Colorretal
- Fibrosarcoma infantil
- Glândula salivar
- Mama
- Melanoma
- Pâncreas
- Pulmão de não pequenas células
- Sacroma de partes moles - adultos (não tumor estromal gastrointestinal)
- Sarcoma de partes moles - adultos (tumor estromal gastrointestinal)
- Sarcoma de partes moles - pediátrico

- Sarcoma ósseo
- Sistema Nervoso Central / Gliomas
- Tireoide (inclui carcinomas anaplásico e folicular/papilar)

#### 4.2.8. Intervenção e comparadores

A intervenção avaliada foi o larotrectinibe em cápsulas ou solução oral na dose de 100 mg (adultos e adolescentes) duas vezes ao dia ou 100mg/m<sup>2</sup> (crianças) com dose máxima de 100mg duas vezes ao dia.

Visto que os estudos de larotrectinibe são de braço único e é exigida uma análise de custo-efetividade para submissão na CONITEC, foi necessário comparar larotrectinibe com os tratamentos mais relevantes disponíveis no SUS por local de tumor. A escolha dos comparadores se baseou nos tratamentos sistêmicos [1] mais frequentemente utilizados no SUS e [2] recomendados pelos guias de prática clínica oficiais ou incorporações pela CONITEC. Não existem estudos publicados que avaliem o tratamento de pacientes com tumores sólidos (incluídos nos estudos de larotrectinibe) avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene *NTRK* além dos estudos de avaliação de larotrectinibe. Desta forma, foi necessário buscar estudos clínicos na população de pacientes com tumores sólidos avançados ou metastáticos independente da fusão do gene *NTRK*, nos quais fosse possível extrair dados para utilizar no modelo econômico. É importante ressaltar que estes estudos dos comparadores não avaliaram a presença da fusão do gene *NTRK* em suas populações, deste modo a eficácia apresentada independe do status da fusão.

Os esquemas de quimioterapia mais utilizados em 2019 para cada tipo câncer foram extraídos do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS) pelo cruzamento de procedimentos para o tratamento de câncer avançado e os respectivos CIDs. Os guias de prática clínica oficiais consultados foram os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde. Alternativamente, consultou-se preferencialmente o Manual de Oncologia Clínica mantido pela Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein (43), e, em seguida, guias de prática clínica de sociedades médicas publicados em português, inglês ou espanhol. A busca por guias de prática clínica foi realizada no Pubmed utilizando os termos que identificassem o câncer em questão (termo livre e MeSH) e os termos “diretriz”, “guideline”, ou “guia” no título ou resumo.

O fluxo de seleção de comparadores foi o seguinte: Elencou-se os três esquemas mais utilizados segundo o SIA/SUS. Dentre esses, foi selecionado aquele recomendado pelos guias de prática clínica. Se mais de um fosse recomendado, elegeu-se aquele cujo estudo permitisse a extração de dados de sobrevida. Se nenhum dos três tratamentos mais utilizados no SUS fosse recomendado pelo guia de prática clínica, ou não fosse encontrado guia de prática clínica específico, foram conduzidas buscas no Pubmed, primeiramente para encontrar ensaio clínico que tivesse avaliado algum dos três esquemas mais utilizados no SUS.

Caso não fosse encontrado estudo, ou se o estudo não permitisse a extração de dados de sobrevida, selecionou-se como comparador o esquema de tratamento utilizado em algum ensaio clínico ou estudo observacional longitudinal publicado em periódico indexado no Pubmed que permitisse a extração dos dados. Nas buscas realizadas utilizou-se termos livres e MeSH para identificar a doença (e tratamento, quando fosse o caso) e os filtros de tipo de estudo disponíveis na plataforma. Finalmente, caso não fosse encontrado nenhum estudo ou se o estudo encontrado não fosse considerado adequado, foi utilizado outro tipo de câncer como referência. Para escolha do tumor referência, foi adotado o câncer com maior semelhança de histologia e/ou localização.

As publicações resultantes das buscas no Pubmed foram selecionadas seguindo o fluxo de primeiro com a triagem por título e do resumo e, em seguida, a leitura do texto completo se considerado relevante. A adequação das publicações identificadas foi julgada com base na extensão em que a publicação a) corresponde aos critérios para tratamento no protocolo dos ensaios clínicos de larotrectinibe, b) data de publicação priorizando publicações mais recentes, e c) relata desfechos incluídos no modelo econômico. Os comparadores selecionados bem como as fontes que orientaram a sua escolha são mostrados no **Quadro 5**.

**Quadro 5.** Comparadores de larotrectinibe no modelo de custo-efetividade

<b>Câncer</b>	<b>Comparador</b>	<b>Fonte</b>
Colangiocarcinoma	Gentacitabina + cisplatina	DataSUS
Colorretal	FOLFOX	DataSUS
Fibrosarcoma infantil	Sarcoma de partes moles pediátrico como referência	Segundo o DataSUS, os esquemas mais utilizados são: ciclofosfamida; ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina; ifosfamida + doxorubicina. Não foi encontrado guia de prática clínica específico. O estudo observacional no qual os pacientes utilizaram ifosfamida + doxorubicina não

		apresenta resultado de sobrevida estratificado por tipo de tratamento ou estágio da doença (129).
Glândula salivar	Cisplatina + vinorelbina	DataSUS
Mama	Capecitabina + docetaxel	DataSUS
Melanoma	Pembrolizumabe	Incorporado pela Conitec (Relatório nº 541 - Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático) (130)
Pâncreas	FOLFIRINOX	DataSUS
Pulmão de não pequenas células	Carboplatina + paclitaxel	DataSUS
Sarcoma de partes moles - adultos (não tumor estromal gastrointestinal)	Doxorrubicina	DataSUS
Sarcoma de partes moles - adultos (tumor estromal gastrointestinal)	Imatinibe	DataSUS
Sarcoma de partes moles - pediátrico	Irinotecano + vincristina	Premissa
Sarcoma ósseo	Sarcoma de partes moles - adultos (não tumor estromal gastrointestinal) como referência	Sem estudo adequado para extração de dados
Sistema Nervoso Central / Gliomas	Temozolamida	DataSUS
Tireóide	Sorafenibe	DataSUS

### 4.3. Inputs

#### 4.3.1. Inputs clínicos

##### 4.3.1.1. Ensaios clínicos de larotrectinibe

Os ensaios clínicos de larotrectinibe forneceram as informações sobre sua eficácia. As curvas de sobrevida global e livre de progressão para larotrectinibe foram geradas usando

dados do corte de dados mais recente dos ensaios clínicos (15 de julho de 2019). Esses dados referem-se à população descrita por McDermott et al. (2020) (83) (n=175) e à população com tumor primário do sistema nervoso central descrita por Perreault *et al.* (2020) (111) (n=24). Os dados correspondem a 199 pacientes no total, divididos por localização do tumor (**Tabela 23**).

O conjunto de dados da população da análise de eficácia desse corte de dados contém 7 pacientes adultos com os seguintes tipos de tumor: próstata, tumor de localização primária desconhecida, hepático, sarcoma, apêndice, nefroma mesoblástico e cervical. Como são tumores com menos de 1% de representatividade no total de pacientes, esses 7 pacientes foram redistribuídos entre os outros tipos de tumor, em vez de adicionar novas engrenagens ao modelo.

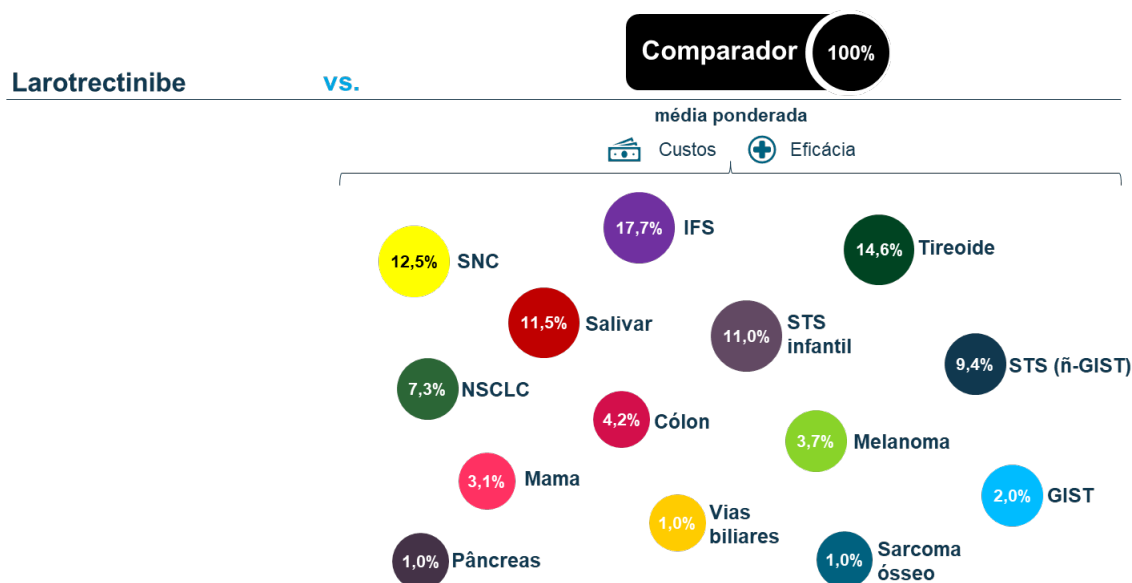
**Tabela 23.** Distribuição dos pacientes conforme localização do tumor no corte de dados em 15/07/2019 (todos os participantes incluindo aqueles com tumor primário do sistema nervoso central)

Localização do tumor	Número de pacientes	Proporção (%)
Apêndice	1	0,5%
Colangiocarcinoma	2	1,0%
Colo do útero	1	0,5%
Colorretal	8	4,0%
Fibrossarcoma infantil	34	17,1%
Glândula salivar	22	11,1%
Hepático	1	0,5%
Mama	6	3,0%
Melanoma	7	3,5%
Nefroma congênito	1	0,5%
Pâncreas	2	1,0%
Próstata	1	0,5%
Pulmão de não pequenas células	14	7,0%
Sarcoma	1	0,5%
Sarcoma de partes moles - adultos (não tumor estromal gastrointestinal)	18	9,0%
Sarcoma de partes moles - adultos (tumor estromal gastrointestinal)	4	2,0%
Sarcoma de partes moles - pediátrico	21	10,6%
Sarcoma ósseo	2	1,0%
Sistema Nervoso Central/ Gliomas	24	12,1%
Tireoide	28	14,1%
Tumor primário desconhecido	1	0,5%
<b>Total</b>	<b>199</b>	<b>100,0%</b>

#### 4.3.1.2. Ponderação de resultados

Como mencionado anteriormente, segundo aprovação pela ANVISA, larotrectinibe é a primeira opção de tratamento tumor agnóstica para tumores com a fusão do gene *NTRK* independentemente da histologia. No entanto, comparadores diferentes específicos para cada tumor foram incorporados. Os resultados clínicos e de custo para as localizações de tumor individuais foram ponderados pela distribuição das localizações de tumor de acordo com os estudos de larotrectinibe. Como alguns tumores da **Tabela 23** não foram modelados, os pesos dos tumores restantes foram redistribuídos, conforme **Figura 35**.

**Figura 35.** Peso dos comparadores de acordo com a representatividade de pacientes nos estudos de larotrectinibe



Nota: IFS: Fibrossarcoma infantil; NSCLC: Câncer de pulmão não pequenas células; STS: Sarcoma de partes moles; SNC: Sistema nervoso central; GIST: Tumor estromal gastrointestinal

#### 4.3.1.3. Dados de sobrevida - extrapolações

O modelo econômico divide os pacientes nos estados de saúde “livre de progressão” (LP), doença em progressão (DP) e morte por meio de dados de tempo até o evento. Para larotrectinibe, as transições entre estados de saúde foram determinadas pelos dados de SLP e SG retirados diretamente do seu programa de ensaios clínicos. Muitas das vezes os dados publicados não são capazes de representar o horizonte temporal proposto no modelo e exigem extrapolação. Os modelos paramétricos avaliados assumem que os tempos de sobrevida dos pacientes seguem uma determinada distribuição teórica (exponencial, Weibull, Gompertz, lognormal e log-logística) (131). A inspeção visual juntamente com os valores de AIC/BIC foi utilizada para escolher a distribuição que mais se correspondesse à curva de Kaplan-Meier original.

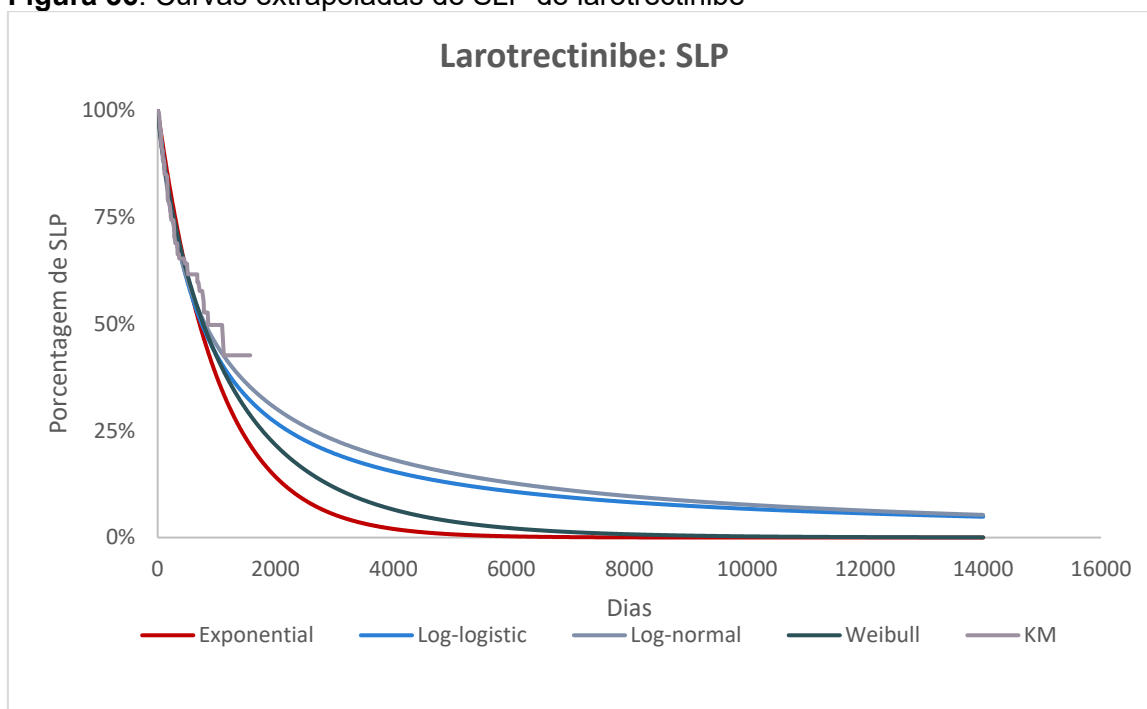


Os coeficientes obtidos para as distribuições são exibidos na **Tabela 24**. Apesar da curva de log-normal para SLP apresentar os menores valores de AIC/BIC ela pode ter superestimado o tempo em que os pacientes levam para progredir com a doença. Isso foi confirmado observando-se que no 20º ano (último ano do tempo horizonte utilizado) ainda existiam ~10% dos pacientes em SLP. De forma mais conservadora e condizente com a realidade foi decidido utilizar a curva de Weibull, onde apenas ~1% dos pacientes estavam em SLP no último ano do tempo horizonte. De forma a utilizar a mesma parametrização que na curva de SLP foi utilizado Weibull para SG. Esta apresentou-se como a curva mais conservadora, com a menor porcentagem de pacientes vivos no 20º ano (~10%) dentre as outras curvas extrapoladas. As curvas são exibidas na **Figura 36** e **Figura 37**.

**Tabela 24.** Resultados da parametrização das curvas de SG e SLP para larotrectinibe

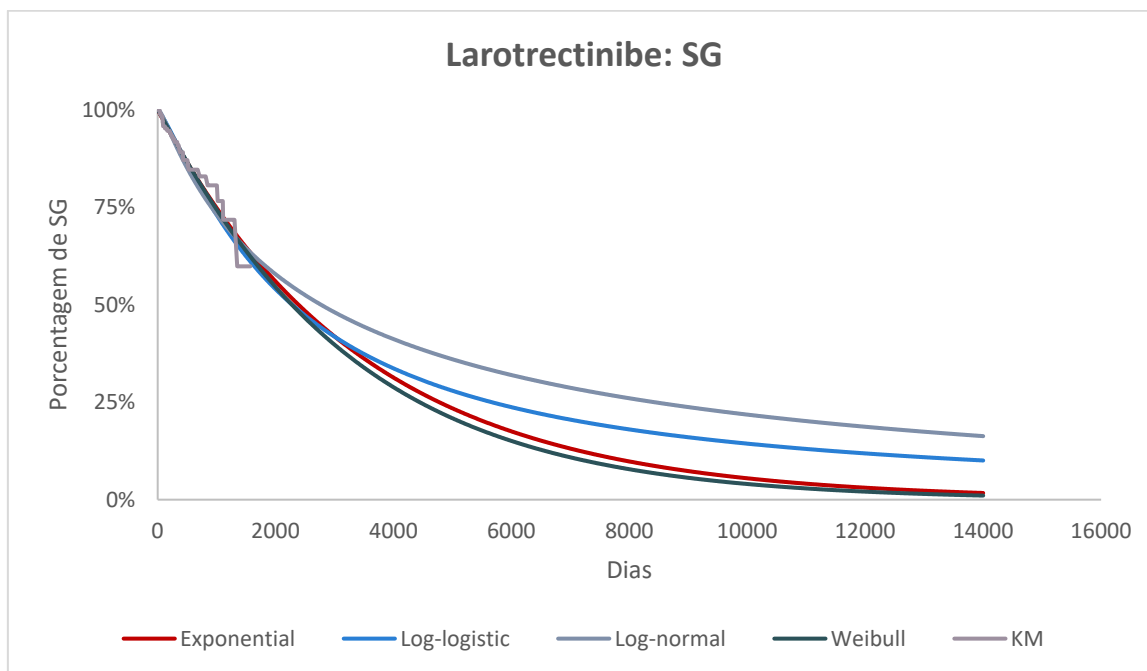
Tratamento	Curva	Distribuição	Shape	Scale	AIC	BIC	Distribuição escolhida
Larotrectinibe	SLP	Exponencial	0,030	-	580,545	583,823	Weibull
		Log-logística	1,014	0,039	578,219	584,775	
		Log-normal	1,770	3,274	575,265	581,821	
		Weibull	0,833	0,047	579,537	586,093	
	SG	Exponencial	0,009		300,071	303,360	Weibull
		Log-logística	1,208	0,005	303,658	310,234	
		Log-normal	1,650	4,513	303,099	309,675	
		Weibull	1,036	0,008	302,025	308,601	

**Figura 36.** Curvas extrapoladas de SLP de larotrectinibe



Nota: SLP, sobrevida livre de progressão; KM, Kaplan-Meier

**Figura 37.** Curvas extrapoladas de SG de larotrectinibe



Nota: SG, sobrevida global; KM, Kaplan-Meier

Para o braço do comparador, os dados de SG e SLP foram retirados de publicações identificadas para representar a eficácia de cada comparador escolhido no tratamento de cada localização de tumor considerada. O programa Plot Digitizer foi utilizado para extrair os pontos de tempo e probabilidade de sobrevida das curvas de SG e SLP dos artigos. A inspeção visual juntamente com os valores de AIC/BIC foi utilizada para escolher a curva que mais se correspondesse à curva original. As fontes de dados de sobrevida escolhidas para modelar esses resultados para cada localização de tumor que compõem o comparador no modelo de custo-efetividade são apresentadas no **Quadro 6**.

**Quadro 6.** Fontes das quais foram extraídas as curvas de sobrevida e os resultados de segurança para cada um dos tumores e respectivos tratamentos que compuseram o grupo comparador do modelo de custo-efetividade

Câncer	Comparador	Fonte
Colangiocarcinoma	Gentacitabina + cisplatina	Valle et al. (2010) (56)
Colorretal	FOLFOX	Wasan et al. (2017) (57)
Fibrosarcoma infantil	Sarcoma de partes moles pediátrico como proxy	Mascarenhas et al. (2010) (65)
Glândula salivar	Cisplatina + vinorelbina	Hong et al. (2018) (58)
Mama	Capecitabina+ docetaxel	Seidman et al. (2014) (60)
Melanoma	Pembrolizumabe	Schachter et al. (2017) (59)
Pâncreas	FOLFIRINOX	Conroy et al. (2011) (61)
Pulmão de não pequenas células	Carboplatina + paclitaxel	Rosell et al. (2002) (62)

Sarcoma de partes moles - adultos (não tumor estromal gastrointestinal)	Doxorrubicina	Judson et al. (2014) (63)
Sarcoma de partes moles - adultos (tumor estromal gastrointestinal)	Imatinibe	MetaGIST (2010) (64)
Sarcoma de partes moles - pediátrico	Irinotecano + vincristina	Mascarenhas et al. (2010) (65)
Sarcoma ósseo	Sarcoma das partes moles adulto como referência	Judson et al. (2014) (63)
Sistema Nervoso Central / Gliomas	Temozolamida	Brada et al. (2010) (66)
Tireóide	Sorafenibe	Brose et al. (2014) (67)

A **Tabela 25** exibe os coeficientes das distribuições para cada comparador, assim como a distribuição escolhida como referência.

**Tabela 25.** Resultados da paratização das curvas de SG e SLP para os comparadores

Tratamento	Curva	Distribuição	Shape	Scale	AIC	BIC	Distribuição escolhida
Pulmão de não pequenas células (carboplatina + paclitaxel)	SLP	Exponencial	0,218	-	1719,691	1723,447	Log-logística
		Gompertz	-	-	-	-	
		Log-logística	1,931	0,103	1693,067	1700,579	
		Log-normal	0,881	1,169	1700,169	1707,680	
		Weibull	1,289	0,132	1716,003	1723,515	
	SG	Exponencial	0,077	-	1746,612	1750,365	Log-normal
		Gompertz	-	-	-	-	
		Log-logística	1,773	0,021	1713,518	1721,023	
		Log-normal	0,987	2,151	1708,354	1715,859	
		Weibull	1,125	0,055	1723,611	1731,116	
Glândula salivar (cisplatina + vinorelbina)	SLP	Exponencial	0,003	-	-	-	Exponencial*
		Gompertz					
		Log-logística					
		Log-normal					
		Weibull					
	SG	Exponencial	0,002	-	42,067	42,840	Log-logística
		Gompertz	0,001	0,002	43,032	44,577	
		Log-logística	2,680	0,000	36,767	38,312	
		Log-normal	0,675	5,819	37,401	38,946	
		Weibull	1,653	0,000	40,110	41,655	
Melanoma (pembrolizumabe)	SLP	Exponencial	0,005	-	314,494	317,687	Log-logística
		Gompertz	0,001	0,004	316,224	322,610	
		Log-logística	1,754	0,000	298,701	305,087	
		Log-normal	1,053	4,916	302,370	308,756	

		Weibull	1,277	0,001	309,363	315,749	
	SG	Exponencial	0,002	-	288,866	292,059	Log-logística
		Gompertz	0,002	0,002	289,953	296,339	
		Log-logística	1,340	0,000	288,639	295,025	
		Log-normal	1,409	5,938	289,315	295,700	
		Weibull	1,191	0,001	288,854	295,240	
Colorretal (FOLFOX)	SLP	Exponencial	0,069	-	2454,839	2459,130	Log-logística
		Gompertz	-	-	-	-	
		Log-logística	2,208	0,006	2349,301	2357,884	
		Log-normal	0,795	2,359	2361,033	2369,616	
		Weibull	1,314	0,028	2406,813	2415,396	
	SG	Exponencial	0,034	-	2689,104	2693,392	Weibull
		Gompertz	-	-	-	-	
		Log-logística	2,262	0,001	2583,916	2592,491	
		Log-normal	0,795	3,066	2609,683	2618,259	
		Weibull	1,647	0,004	2572,037	2580,613	
Tumor estromal gastrointestinal (imatinibe)	SLP	Exponencial	0,035	-	3985,659	3990,353	Weibull
		Gompertz	-	-	-	-	
		Log-logística	1,144	0,038	3998,475	4007,864	
		Log-normal	1,470	2,819	4005,525	4014,914	
		Weibull	0,855	0,057	3969,665	3979,054	
	SG	Exponencial	0,014	-	3105,261	3109,944	Exponencial
		Gompertz	-	-	-	-	
		Log-logística	1,221	0,009	3119,307	3128,674	
		Log-normal	1,500	3,917	3134,587	3143,953	
		Weibull	1,032	0,013	3106,869	3116,236	
Sarcoma de partes moles - adultos (irinotecano + vincristina)	SLP	Exponencial	0,134	-	1194,376	1197,796	Log-normal
		Gompertz	-	-	-	-	
		Log-logística	1,502	0,122	1165,120	1171,961	
		Log-normal	1,130	1,422	1163,115	1169,956	
		Weibull	0,877	0,181	1190,465	1197,306	
	SG	Exponencial	0,049	-	1194,376	1197,796	Log-normal
		Gompertz	-	-	-	-	
		Log-logística	1,453	0,026	1165,120	1171,961	
		Log-normal	1,190	2,504	1163,115	1169,956	
		Weibull	0,971	0,054	1194,376	1197,796	
Sarcoma de partes moles - pediátricos (irinotecano + vincristina)	SLP	Exponencial	0,002	-	466,708	-	Log-normal
		Gompertz	-0,002	0,004	414,040	-	
		Log-logística	1,116	0,002	422,994	-	
		Log-normal	1,559	5,521	418,110	-	
		Weibull	0,759	0,008	449,697	-	
	SG	Exponencial	0,001	-	511,024	-	Log-normal
		Gompertz	-0,001	0,002	493,118	-	
		Log-logística	1,529	0,000	474,073	-	
		Log-normal	1,134	6,312	471,444	-	
		Weibull	0,995	0,001	513,018	-	

Fibrosarcoma infantil	Sarcoma de partes moles – pediátricos como referência						
Mama (capecitabina + docetaxel)	SLP	Exponencial	0,068	-	1996,982	2000,943	Log-logística
		Gompertz	-	-	-	-	
		Log-logística	1,437	0,048	1945,768	1953,690	
		Log-normal	1,190	2,139	1949,759	1957,681	
		Weibull	0,901	0,090	1994,006	2001,928	
	SG	Exponencial	0,031	-	2288,275	2292,251	Weibull
		Gompertz	-	-	-	-	
		Log-logística	1,546	0,009	2290,452	2298,405	
		Log-normal	1,130	3,049	2282,625	2290,577	
		Weibull	1,176	0,017	2280,880	2288,833	
Sarcoma ósseo	Sarcoma de partes moles – adultos como referência						
Colangiocarcinoma (gencitabina + cisplatina)	SLP	Exponencial	0,003	-	336,297	339,615	Log-normal
		Gompertz	0,002	0,002	328,991	335,627	
		Log-logística	1,957	0,000	318,856	325,493	
		Log-normal	0,894	5,327	318,149	324,786	
		Weibull	1,431	0,000	318,878	325,514	
	SG	Exponencial	0,002	-	364,095	367,414	Weibull
		Gompertz	0,002	0,001	353,018	359,654	
		Log-logística	1,818	0,000	353,552	360,188	
		Log-normal	0,964	5,761	352,905	359,541	
		Weibull	1,414	0,000	348,369	355,005	
Sistema Nervoso Central / Gliomas (temozolamida)	SLP	Exponencial	0,180	-	1454,515	1457,914	Weibull
		Gompertz	-	-	-	-	
		Log-logística	1,818	0,082	1452,751	1459,548	
		Log-normal	0,934	1,346	1447,333	1454,129	
		Weibull	1,245	0,109	1442,110	1448,907	
	SG	Exponencial	0,113	-	1450,280	1453,612	Weibull
		Gompertz	-	-	-	-	
		Log-logística	2,062	0,019	1430,839	1437,504	
		Log-normal	0,847	1,872	1430,952	1437,617	
		Weibull	1,486	0,036	1414,058	1420,723	
Pâncreas (FOLFIRINOX)	SLP	Exponencial	0,147	-	1014,161	1017,297	Weibull
		Gompertz	-	-	-	-	
		Log-logística	1,883	0,043	1023,860	1030,132	
		Log-normal	0,922	1,584	1024,497	1030,769	
		Weibull	1,393	0,063	993,973	1000,244	
	SG	Exponencial	0,078	-	924,049	927,149	Weibull
		Gompertz	-	-	-	-	
		Log-logística	1,825	0,016	927,402	933,602	
		Log-normal	1,030	2,197	940,279	946,479	
		Weibull	1,435	0,026	906,797	912,996	
Tireóide (sorafenibe)	SLP	Exponencial	0,002	-	331,818	347,151	Exponencial*
		Gompertz	0,001	0,002	345,274	351,940	
		Log-logística	1,533	0,000	336,112	342,777	
		Log-normal	1,120	5,781	332,110	338,775	

		Weibull	1,218	0,001	341,147	347,813	
	SG	Exponencial Gompertz Log-logística Log-normal Weibull			-		Exponencial* **

\*Curva de Kaplan-Meier não disponível no estudo. O parâmetro para distribuição exponencial foi estimado pela mediana da SLP (213 dias).

\*\*Uso da curva de Kaplan-Meier até 12,62 meses, depois exponencial.

\*\*\*Uso da curva de Kaplan-Meier até 25,44 meses, depois exponencial.

#### 4.3.1.4. Mortalidade geral

As taxas de mortalidade geral por idade e sexo da população brasileira também foram calculadas para cada ciclo. A mortalidade geral, segundo os dados do IBGE, é utilizada nos modelos que usam dados de sobrevida para que a sobrevida dos pacientes simulados não ultrapasse a estimada da população brasileira (132).

A mortalidade geral foi modelada para cada tipo de tumor, ajustada à idade média dos pacientes, e aplicadas como mortalidade para as curvas de SG que excedessem a expectativa de vida atual no Brasil de ambos larotrectinibe e comparador.

#### 4.3.1.5. Eventos adversos

Eventos adversos de graus 3-4 emergentes do tratamento que ocorreram em  $\geq 5\%$  dos pacientes foram incluídos na avaliação econômica. As frequências de eventos adversos para larotrectinibe foram retiradas da população de segurança dos estudos de larotrectinibe, descritas por McDermott et al. (83). Para os comparadores os eventos adversos foram obtidos das respectivas fontes que informaram a eficácia clínica (**Quadro 6**), exceto para mama, obtidos de Chan et al. (2009) (133), GIST, obtidos de Blanke et al. (2008) (134), e gliomas, obtidos de Yung et al. (2000) (135).

A **Tabela 26** exibe a frequência de eventos adversos para larotrectinibe e cada braço comparador por localização de tumor. Para o comparador global, as frequências são ponderadas pelo número de pacientes com cada tumor.

**Tabela 26.** Lista de eventos adversos para larotrectinibe e cada braço comparador por localização do tumor

Evento Adverso	Larotrectinibe	Pulmão de não pequenas células	Glândula salivar	Melanoma	Colorretal	GIST	SPM adultos (não-GIST)	SPM pediátrico	FI*	Mama	Sarcoma ósseo	Colangiocarcinoma	CNS/Glioma	Pâncreas	Tireóide (geral)
Função hepática anormal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13,1%	-	-	-
ALT elevada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9,6%	-	7,3%	-
Anemia	9,3%	7,0%	-	-	-	-	-	28,0%	28,0%	-	-	7,6%	-	7,8%	-
Hipersensibilidade	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipoplasia da medula óssea	-	-	-	-	-	19,8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disfunção cardíaca	-	-	-	-	-	6,7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Síndrome palmo-plantar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26,0%	-	-	-	-	-
Diarreia	-	-	-	-	6,5%	-	-	13,0%	13,0%	18,0%	-	-	-	12,7%	5,8%
Sintomas constitucionais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fadiga	-	10,0%	-	-	4,9%	-	-	-	-	10,7%	-	18,7%	-	23,6%	5,8%
Neutropenia febril	-	6,0%	-	-	-	-	13,0%	13,0%	13,0%	14,0%	13,0%	-	-	5,4%	-
Hipertensão	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9,7%
Hipocalcemia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9,2%
Sintoma gastrointestinal	-	-	-	-	-	9,0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sangramentos	-	-	-	-	-	5,2%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefaléia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infecção	-	5,0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18,2%	-	-	-
Leucopenia	-	23,0%	12,5%	-	-	-	18,0%	-	-	66,0%	18,0%	15,7%	-	-	-
Sintoma metabólico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Náusea	-	-	6,0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Náusea/vômito	-	6,0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,1%	-	14,5%	-
Sintomas neurossensoriais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9,0%	-

Neutropenia	6,8%	54,0%	-	-	24,2%	-	37,0%	34,0%	34,0%	78,7%	37,0%	25,3%	-	45,7%	5,3%
Neurotoxicidade periférica	-	9,0%	-	-	5,8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sintoma pulmonar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Embolia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,6%	-
Dor	-	-	-	-	-	10,8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mucosite	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15,3%	-	-	-	-	-
Reação da pele	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20,3%
Trombocitopenia	-	8,0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8,6%	7,0%	9,1%	-
Toxicidade renal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Perda de peso	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,8%

\*FI: Fibrossarcoma infantil



### 4.3.2. Qualidade de vida

O impacto dos tratamentos na qualidade de vida relacionada à saúde também foi rastreado ao longo do horizonte de tempo do modelo, atribuindo valores de utilidade diferentes aos estados de saúde do modelo. O impacto dos eventos adversos na qualidade de vida foi incorporado como decréscimos de utilidade (desutilidades) por evento. Os resultados da qualidade de vida relacionada à saúde são apresentados como anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ em português ou QALYs em inglês, *quality-adjusted life years*).

#### 4.3.2.1. Utilidades específicas do tratamento com larotrectinibe

Os valores de utilidade específicos para larotrectinibe foram estimados com base na média entre os valores de utilidade adotados para os comparadores (**Tabela 28**), ponderada pela proporção de pacientes com cada tumor (**Figura 35**Tabela 23). A

**Tabela 27** fornece os valores de utilidade para os estados livre de progressão e doença em progressão.

**Tabela 27.** Valores de utilidade específicos de larotrectinibe derivados

	Valor de utilidade médio
Livre de progressão, recebendo tratamento com larotrectinibe, com ou sem eventos adversos emergentes do tratamento	0,720
Doença em progressão, que receberam tratamento com larotrectinibe, com ou sem TEAEs	0,575

Nota: TEAE, *treatment-emergent adverse event*

#### 4.3.2.2. Utilidades dos estados de saúde do comparador

As utilidades dos estados de saúde para cada localização de tumor foram derivadas da literatura (**Tabela 28**).

**Tabela 28.** Utilidades relacionadas à resposta objetiva por localização tumoral

Câncer	SLP	Progressão	Fonte
Colangiocarcinoma	0,760	0,680	Adotado hepatocarcinoma como referência. Leung et al (2016) (136)
Colorretal	0,850	0,650	Goldstein et al, (2014) (137)
Fibrosarcoma infantil	0,678	0,425	Delea et al. (2014) (138)
Glândula salivar	0,746	0,600	Liberato et al. (2012) (139)
Mama	0,730	0,480	Verma et al (2005) (140)

Melanoma	0,750	0,690	Dados do estudo Keynote-002 (141) reportados no <i>Single Technology Appaisal 357</i> do NICE† (142)
Pâncreas	0,800	0,730	Attard et al (2014) (143)
Pulmão de não pequenas células	0,707	0,640	Nafees et al. (2008) (144)
Sacroma de partes moles - adultos (não tumor estromal gastrointestinal)	0,720	0,560	Reichardt et al (2012) (145)
Sacroma de partes moles - adultos (tumor estromal gastrointestinal)	0,720	0,560	Reichardt et al (2012) (145)
Sacroma de partes moles - pediátrico	0,678	0,425	Delea et al. (2014) (138)
Sarcoma ósseo	0,720	0,560	Reichardt et al (2012) (145)
Sistema Nervoso Central / Gliomas	0,733	0,731	Garside et al (2007) (146)
Tireóide	0,718	0,637	Dados do estudo DECISION (67) reportados no <i>Technology appraisal 535</i> do NICE‡ (147)

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

† Tabela 67 do dossiê submetido pela empresa (02 Company Submission – Merck Sharp & Dohme)

‡ Tabela 27 do dossiê submetido pela Bayer (página 446 dos Committee Papers, página 82 do dossiê da Bayer)

#### 4.3.2.3. Desutilidades relacionadas aos eventos adversos do comparador

O comparador no modelo de custo-efetividade considera o impacto dos eventos adversos na qualidade de vida relacionada à saúde por meio da aplicação de desutilidades relacionadas aos AEs de grau 3/4 incluídos. As desutilidades para cada evento adverso graus 3-4, bem como a fonte da informação são apresentadas na **Tabela 29****Error! Reference source not found..** Para capturar o impacto total dos eventos adversos, as desutilidades foram aplicadas à coorte modelada completa dentro do primeiro ciclo para cada braço com base nas frequências de eventos relatadas dos ensaios clínicos.

Para poder aplicar a desutilidade de cada evento adverso seu valor deve ser ajustado pela duração do ciclo do modelo utilizando o tempo de acompanhamento do estudo que forneceu este dado. Esse ajuste transforma o valor encontrado dentro do acompanhamento do estudo para a duração de cada ciclo do modelo, ou seja, se o valor encontrado foi em um acompanhamento de alguns meses, após o ajuste, ele será inferior ao original, isto para fazer sentido dentro do tempo de cada ciclo (7 dias). Entretanto, uma limitação recorrente de estudos clínicos é referente ao tempo de resolução ou reversão

dos eventos adversos reportados, visto que estes dados comumente não são disponibilizados nas publicações dos estudos. Dada esta limitação, adota-se, neste modelo, uma simplificação para inclusão dos impactos dos EAs na qualidade de vida relacionada à saúde (desutilidades), assumindo que eles incidem no primeiro ciclo do modelo, não sendo necessário um ajuste para acomodar este valor no tempo do ciclo utilizado.

**Tabela 29.** Desutilidades referentes aos eventos adversos graus 3-4 considerados no modelo

Evento adverso	Desutilidade	Fonte
Alanina aminotransferase aumentada	0	Premissa
Anemia	-0,08973	Nafees et al. (2008) (144)
Hipersensibilidade	-0,13	Beusterian et al. (2009) (148)
Hipoplasia da medula óssea	-0,13	Beusterian et al. (2009) (148)
Disfunção cardíaca	-0,024	ICER ovarian 2017 (149)
Síndrome mão-pé	-0,116	Lloyd et al. (2006) (150)
Diarreia	-0,0468	Nafees et al. (2008) (144)
Sintomas constitucionais	-0,07	Doyle et al. (2008) (151)
Fadiga	-0,07346	Nafees et al. (2008) (144)
Neutropenia febril	-0,09002	Nafees et al. (2008) (144)
Hipertensão	-0,024	ICER ovarian 2017 (149)
Hipocalcemia	0	Não foi encontrado dado
Gastrointestinal	-0,0468	Nafees et al. (2008) (144)
Sangramentos/hemorragia	-0,239	Nafees et al. (2016) (152)
Cefaleia	-0,07	Doyle et al. (2008) (151)
Infecção	-0,2	Beusterien et al. (2010) (153)
Leucopenia	-0,08973	Nafees et al. (2008) (144)
Distúrbios metabólicos	-0,13	Beusterian et al. (2009)
Náusea	-0,04802	Nafees et al. (2008) (144)
Náusea/vômitos	-0,04802	Nafees et al. (2008) (144)
Distúrbios neurossensoriais	-0,15	Tabberer et al. (2006) (154)
Neutropenia	-0,08973	Nafees et al. (2008) (144)
Neurotoxicidade periférica	-0,15	Tabberer et al. (2006) (154)
Distúrbios pulmonares	-0,05	Doyle et al. (2008) (151)
Embolismo	-0,024	ICER ovarian 2017 (149)
Dor	-0,07	Doyle et al. (2008) (151)
Mucosite	-0,03248	Doyle et al. (2008) (151)
Reação cutânea	0	Não foi encontrado dado

Trombocitopenia	-0,08973	Nafees et al. (2008) (144)
Toxicidade renal	-0,13	Beusterian et al. (2009) (148)
Perda de peso	0	Não foi encontrado dado

### 4.3.3. Custos

#### 4.3.3.1. Custos de larotrectinibe e comparador

Para permitir o uso em populações adultas e pediátricas, larotrectinibe está disponível em diferentes apresentações (cápsulas de 100 mg, cápsulas de 25 mg e solução oral). A dose recomenda para população adulta é de 200 mg por dia. Já para a população pediátrica, recomenda-se a dose de 100 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia, porém simplificou-se a posologia para esta população, adotando a dose máxima diária de 200 mg. É uma abordagem conservadora, visto que a dose máxima só ocorreria em pacientes com área de superfície corporal superior a 1 m<sup>2</sup>, o que é referente a uma criança de pelo menos 8 a 9 anos de idade. A coorte de larotrectinibe modelada é formada por 41% de pacientes pediátricos e 59% adultos, com base nos ensaios clínicos. A formulação de tratamento do paciente pediátrico é dividida em cápsulas de 100 mg, cápsulas de 25 mg e solução oral. As apresentações de larotrectinibe usadas no modelo econômico refletem aquelas utilizadas nos ensaios clínicos e são apresentadas, assim como os custos de cada apresentação, na **Tabela 30**.

**Tabela 30.** Custo do tratamento com larotrectinibe

População	Apresentação	mg	Preço proposto*	PMVG 17%	Desconto vs. PMVG 17%**	Desconto vs. PF 17%**
Adulta	100mg x 60 cápsulas	6000	<b>R\$ 43.101,19</b>	R\$ 48.694,58	11,5%	30,5%
Pediátrica	100mg x 60 cápsulas	6000	<b>R\$ 43.101,19</b>	R\$ 48.694,58	11,5%	30,5%
	20mg/ml x 100ml	2000	<b>R\$ 14.367,29</b>	R\$ 16.231,52	11,5%	30,5%
	25mg x 60 cápsulas	1500	<b>R\$ 10.775,45</b>	R\$ 12.173,65	11,5%	30,5%

\*Preços com ICMS de 17% + PIS/COFINS de 12% \*\*Cálculos de descontos com arredondamento

Os custos de tratamento que compõem o braço comparador do modelo foram extraídos do SIGTAP, com exceção do medicamento imatinibe, de compra centralizada, cuja fonte foi o Painel de Preços do Ministério do Planejamento (compra do Departamento de Logística, 05/05/2020). Segundo a 26ª edição do Manual de Bases Técnicas do SIA/SUS para oncologia (155), as APACs têm duração de um mês e incluem além dos antineoplásicos, os seguintes medicamentos administrados ambulatorialmente, no

estabelecimento de saúde, para profilaxia ou controle de efeito colateral de quimioterápico(s) ou adjuvante(s), e não para o controle de doenças, sintomas ou sinais que se apresentem a posteriori:

- Antieméticos (antidopaminérgicos, anti-histamínicos, corticoides e inibidores do receptor HT3 - anti-serotoninérgicos);
- Corticoides;
- Analgésicos;
- Anti-inflamatórios;
- Diuréticos;
- Antagonistas dos receptores H2;
- Antibióticos e antifúngicos de finalidade profilática, já se incluem nos custos dos procedimentos quimioterápicos de tumores malignos de crianças.

Ainda de acordo com o Manual, “no valor dos procedimentos quimioterápicos também se incluem: soluções em geral (soro glicosado, fisiológico e ringer, eletrólitos); material em geral (equipos, luvas, escalpes, agulhas, dispositivos de microgotejamento, máscaras, aventais...); impressos, cabine de fluxo laminar, limpeza e manutenção da unidade de quimioterapia, etc” (155).

**Tabela 31.** Custo mensal do tratamento dos tumores que compõem o grupo comparador (Sigtap/DataSUS)

Tumor	Tratamento	Custo da APAC	Custo estimado por ciclo
Colangiocarcinoma	03.04.02.038-9 - Quimioterapia de carcinoma do fígado ou do trato biliar avançado	R\$ 571,50	R\$ 133,35
Colorretal	03.04.02.001-0 - Quimioterapia do adenocarcinoma de colon avançado - 1ª linha	R\$ 2.224,00	R\$ 518,91
Fibrosarcoma infantil	03.04.07.001-7 - Quimioterapia de cancer na infância e adolescência - 1ª linha	R\$ 1.700,00	R\$ 396,69
Glândula salivar	03.04.02.020-6 - Quimioterapia do carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço avançado	R\$ 800,00	R\$ 186,69
Mama	03.04.02.014-1 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 2ª linha	R\$ 2.378,90	R\$ 555,10
Melanoma	03.04.02.023-0 - Quimioterapia do melanoma maligno avançado	R\$ 1.080,00	R\$ 252,00
Pâncreas	03.04.02.005-2 - Quimioterapia do adenocarcinoma de pâncreas avançado	R\$ 1.986,00	R\$ 463,40
Pulmão de não pequenas células	03.04.02.021-4 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de não pequenas células avançado	R\$ 1.100,00	R\$ 256,69
Sarcoma de partes moles - adultos (não tumor estromal gastrointestinal)	03.04.02.029-0 - Quimioterapia de sarcoma de partes moles avançado	R\$ 800,00	R\$ 186,69
Sarcoma de partes moles - adultos (tumor estromal gastrointestinal)	Imatinibe 400mg	R\$ 249,90	R\$ 58,31
Sarcoma de partes moles - pediátrico	03.04.07.001-7 - Quimioterapia de cancer na infância e adolescência - 1ª linha	R\$ 1.700,00	R\$ 396,69
Sarcoma ósseo	03.04.02.029-0 - Quimioterapia de sarcoma de partes moles avançado	R\$ 800,00	R\$ 186,69
Sistema Nervoso Central / Gliomas	03.04.02.032-0 - Quimioterapia de tumor do sistema nervoso central avançado	R\$ 800,00	R\$ 186,69
Tireoide	03.04.02.036-2 - Quimioterapia do carcinoma de tireoide avançado	R\$ 427,50	R\$ 99,75

Como cada ciclo do modelo tem 7 dias e o valor da APAC é fechado para um mês de tratamento estes custos podem estar subestimados, porém como isto reflete o custo do comparador essa premissa pode ser considerada conservadora.

O tratamento com larotrectinibe foi contabilizado até a progressão da doença. A duração do tratamento das localizações tumorais que compõem o comparador do modelo foi extraída dos ensaios clínicos identificados (**Quadro 6**).

#### 4.3.3.2. Custeio dos estados de saúde

Devido à indisponibilidade de dados, os custos dos estados de saúde para o larotrectinibe foram considerados iguais à média ponderada dos custos do comparador, usando a distribuição do local do tumor nos ensaios clínicos de larotrectinibe. Para o braço comparador, assim como para outros inputs do modelo, o uso de recursos de saúde foi modelado independentemente para cada localização tumoral.

O custo dos estados de saúde de doença progressiva ou sem progressão assumiu a forma de um custo único no início do estado (custos iniciais) e custos recorrentes por ciclo. O custo da morte foi aplicado para novos pacientes que entraram no estado de transição de morte a cada ciclo.

O custeio dos recursos que compuseram os estados de saúde está apresentado na **Tabela 32**. A frequência de cada item para cada estado de saúde e cada localização tumoral foi derivada de avaliações de tecnologias do NICE para: Sarcoma de partes moles - adultos (tumor estromal gastrointestinal (156)); sarcoma ósseo; tireoide (147); colorretal (157); glândula salivar (158); pulmão de não pequenas células (159); mama (160); melanoma (161); e pâncreas (162). Para sistema nervoso central/gliomas utilizou-se uma avaliação de tecnologia do NICE (163) e recomendações de acompanhamento da *Canadian Cancer Society* (164). Para sarcoma de partes moles - adultos (não tumor estromal gastrointestinal) e sarcoma ósseo utilizou-se as recomendações de acompanhamento da *American Cancer Society* (165). Para sarcoma de partes moles infantil e fibrossarcoma infantil a utilização de recursos foi considerada igual à de sarcoma de partes moles - adultos (não tumor estromal gastrointestinal). Para colangiosarcoma adotou-se a média ponderada de comparadores com dados disponíveis.

O custo da morte para cada localização tumoral foi extraído do trabalho de Rozman (2018) que estimou os custos médicos diretos com cuidados paliativos em uma instituição pública do estado de São Paulo (166).

Como a utilização de recursos de saúde com larotrectinibe foi a média ponderada de todos os comparadores, não se espera que os valores absolutos para cada localização tumoral do comparador impactem o resultado incremental entre a intervenção e os comparadores. O custo dos estados de saúde de larotrectinibe e de cada localização tumoral são mostrados na **Tabela 33**. No caso de colangiocarcinoma, foi adotado custo de utilização de recursos igual ao larotrectinibe, vista a limitação de dados disponíveis na literatura.

**Tabela 32.** Custeio dos recursos de saúde utilizados para compor os estados de saúde no modelo de custo-efetividade (Sigtap/DataSUS)

<b>Recurso</b>	<b>Custo unitário</b>
<i>Consultas ambulatoriais / hospitalares</i>	
03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	R\$ 10,00
03.01.01.004-8 - Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)	R\$ 6,30
03.01.08.017-8 - Atendimento individual em psicoterapia	R\$ 2,55
03.01.07.011-3 - Terapia fonoaudiológica individual	R\$ 10,90
<i>Testes laboratoriais e exames diagnósticos</i>	
Tomografia computadorizada de uma área: Custo médio para tomografia computadorizada de crânio, pescoço, tórax, abdômen superior e inferior (02.06.03.001-0, 02.06.01.005-2, 02.06.02.003-1, 02.06.03.003-7, 02.06.01.007-9)	R\$ 119,57
Tomografia computadorizada de três áreas: 3x tomografia computadorizada de uma área	R\$ 358,72
Custo médio para ressonância magnética de crânio, pescoço, tórax, abdômen superior e inferior (02.07.01.006-4, 02.07.01.003-0, 02.07.02.003-5, 02.07.03.001-4, 02.07.03.002-2)	R\$ 268,75
02.05.02.004-6 - Ultrassonografia de abdomen total	R\$ 37,95
02.02.02.038-0 - Hemograma completo	R\$ 4,11
Função hepática: 02.02.01.046-5 - Dosagem de gama-glutamil-transferase (GAMA GT), 02.02.01.042-2 - Dosagem de fosfatase alcalina, 02.02.01.065-1 - Dosagem de transaminase glutamico-piruvica (TGP), 02.02.01.064-3 - dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (TGO), 02.02.01.020-1 - Dosagem de bilirrubina total e fracoes	R\$ 11,55
02.08.05.003-5 - Cintilografia de ossos com ou sem fluxo sanguíneo (corpo inteiro)	R\$ 190,99
02.05.01.003-2 - Ecocardiografia transtorácica	R\$ 39,94
02.04.03.015-3 - Radiografia de torax (pa e perfil)	R\$ 9,50
02.02.01.061-9 - Dosagem de proteínas totais	R\$ 1,40
02.02.05.001-7 - Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	R\$ 3,70
02.02.02.014-2 - Determinação de tempo e atividade da protrombina (TAP)	R\$ 2,73
03.04.08.001-2 - Fator estimulante do crescimento de colônias de granulócitos / macrófagos	R\$ 871,00
<i>Controle da dor</i>	
03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	R\$ 10,00
Codeína + paracetamol 8/500 - custo por comprimido* - 8 comprimidos por dia	R\$ 0,92
Tramadol 50 mg - custo por cápsula* - 8 cápsulas por dia	R\$ 0,20
Paracetamol 500 mg - custo por comprimido* - 8 comprimidos por dia	R\$ 0,06
Sulfato de morfina 10 mg – custo por comprimido* - 18 comprimidos por dia	R\$ 0,38
Dexametasona 4 mg tabs – custo por comprimido* - 1 comprimido por dia	R\$ 0,23
<i>Cuidado de fim de vida</i>	
Custo médio para gastrectomia, proctossigmoidectomia e colectomia oncológicas (04.16.04.021-7, 04.16.05.007-7, 04.16.05.002-6)	R\$ 3.400,53
03.04.01.037-5 - Radioterapia do aparelho digestivo	R\$ 4.148,00

\* Fonte: Painel de Preços do Ministério do Planejamento (custo médio de compras pelo Departamento de Logística em 2020)

**Tabela 33.** Custos do estado de saúde para larotrectinibe e por localização do tumor

<b>Câncer</b>	<b>Livre de progressão, inicial</b>	<b>Livre de progressão, por ciclo</b>	<b>Doença em progressão, inicial</b>	<b>Doença em progressão, por ciclo</b>	<b>Morte/final de vida</b>



Larotrectinibe	R\$ 124,56	R\$ 37,36	R\$ 58,21	R\$ 34,91	R\$ 25.117,56
Colangiocarcinoma	R\$ 124,56	R\$ 37,36	R\$ 58,21	R\$ 34,91	R\$ 23.865,19
Colorretal	R\$ 0,00	R\$ 2,89	R\$ 0,00	R\$ 7,85	R\$ 22.761,57
Fibrosarcoma infantil	R\$ 0,00	R\$ 40,74	R\$ 0,00	R\$ 40,74	R\$ 25.799,87
Glândula salivar	R\$ 0,00	R\$ 60,80	R\$ 129,57	R\$ 28,62	R\$ 25.799,87
Mama	R\$ 0,00	R\$ 13,72	R\$ 0,00	R\$ 13,72	R\$ 23.517,76
Melanoma	R\$ 368,43	R\$ 35,00	R\$ 332,96	R\$ 35,00	R\$ 19.541,05
Pâncreas	R\$ 174,00	R\$ 27,11	R\$ 0,00	R\$ 23,16	R\$ 25.799,87
Pulmão de não pequenas células	R\$ 0,00	R\$ 13,05	R\$ 0,00	R\$ 18,88	R\$ 17.825,90
Sacroma de partes moles - adultos (não tumor estromal gastrointestinal)	R\$ 0,00	R\$ 40,74	R\$ 0,00	R\$ 40,74	R\$ 25.799,87
Sacroma de partes moles - adultos (tumor estromal gastrointestinal)	R\$ 98,78	R\$ 38,89	R\$ 1.369,58	R\$ 38,03	R\$ 20.896,82
Sacroma de partes moles - pediátrico	R\$ 0,00	R\$ 40,74	R\$ 0,00	R\$ 40,74	R\$ 25.799,87
Sarcoma ósseo	R\$ 0,00	R\$ 40,74	R\$ 0,00	R\$ 40,74	R\$ 25.799,87
Sistema Nervoso Central / Gliomas	R\$ 806,25	R\$ 0,38	R\$ 0,00	R\$ 5,36	R\$ 35.488,47
Tireóide	R\$ 4,52	R\$ 71,81	R\$ 4,52	R\$ 71,81	R\$ 20.186,98

#### 4.3.3.3. Custeio do controle de eventos adversos

Assumiu-se que o custo do tratamento de um evento adverso não varia conforme o local do tumor do paciente. O custeio dos eventos adversos considerados é mostrado na **Tabela 34**.

**Tabela 34.** Custeio dos eventos adversos considerados no modelo de custo-efetividade (Sigtap/DataSUS)

Evento adverso	Procedimento	Valor
Função hepática anormal	03.03.03.004-6 - Tratamento de distúrbios metabólicos	R\$ 139,42
Alanina aminotransferase aumentada	03.03.03.004-6 - Tratamento de distúrbios metabólicos	R\$ 139,42
Anemia	03.03.02.003-2 - Tratamento de anemia aplástica e outras anemias	R\$ 413,41
Hipersensibilidade	03.08.02.003-0 - Tratamento de intoxicação ou envenenamento por exposição a medicamento e substâncias de uso não medicinal	R\$ 136,95
Hipoplasia da medula óssea	03.03.02.003-2 - Tratamento de anemia aplástica e outras anemias	R\$ 413,41
Disfunção cardíaca	03.03.06.021-2 - Tratamento de insuficiência cardíaca	R\$ 699,46
Síndrome mão-pé	03.03.08.008-6 - Tratamento de farmacodermias	R\$ 186,16

Diarreia	03.03.01.006-1 - Tratamento de doenças infecciosas intestinais	R\$ 324,90
Sintomas constitucionais	média de fadiga, dor de cabeça e dor	R\$ 116,42
Fadiga	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	R\$ 10,00
Neutropenia febril	03.04.08.001-2 - Fator estimulante do crescimento de colônias de granulócitos / macrófagos	R\$ 871,00
Hipertensão	03.03.06.010-7 - Tratamento de crise hipertensiva	R\$ 189,67
Hipocalcemia	03.03.03.004-6 - Tratamento de distúrbios metabólicos	R\$ 139,42
Gastrointestinal	03.03.07.010-2 - Tratamento de outras doenças do aparelho digestivo	R\$ 347,15
Sangramentos/hemorragia	03.04.10.002-1 - Tratamento clínico de paciente oncológico	R\$ 367,44
Cefaleia	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	R\$ 10,00
Infecção	03.04.10.002-1 - Tratamento clínico de paciente oncológico	R\$ 367,44
Leucopenia	03.03.02.008-3 - Tratamento de outras doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos	R\$ 265,51
Distúrbios metabólicos	03.03.03.004-6 - Tratamento de distúrbios metabólicos	R\$ 139,42
Náusea	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	R\$ 10,00
Náusea/vômitos	03.04.10.002-1 - Tratamento clínico de paciente oncológico	R\$ 367,44
Distúrbios neurosensoriais	02.11.07.010-6 - Avaliação p/ diagnóstico diferencial de deficiência auditiva	R\$ 46,56
Neutropenia	03.04.10.002-1 - Tratamento clínico de paciente oncológico	R\$ 367,44
Neurotoxicidade periférica	03.03.04.026-2 - Tratamento de polineuropatias	R\$ 359,91
Distúrbios pulmonares	03.03.14.013-5 - Tratamento de outras doenças do aparelho respiratório	R\$ 480,87
Embolismo	03.03.06.014-0 - Tratamento de embolia pulmonar	R\$ 512,78
Dor	03.03.04.006-8 - Tratamento conservador da dor rebelde de origem central ou neoplásica	R\$ 329,26
Mucosite	03.04.10.002-1 - Tratamento clínico de paciente oncológico	R\$ 367,44
Reação cutânea	03.04.10.001-3 - Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	R\$ 45,93
Trombocitopenia	03.03.02.006-7 - Tratamento de defeitos da coagulação purpura e outras afecções hemorrágicas	R\$ 205,69
Toxicidade renal	03.05.02.004-8 - Tratamento de insuficiência renal aguda	R\$ 246,89
Perda de peso	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	R\$ 10,00

#### 4.3.3.4. Custeio do teste de diagnóstico de fusão NTRK

Considerando o cenário atual de diagnóstico nesta análise de custo-efetividade, o sistema de saúde público não despense recursos para realização de teste laboratoriais para identificação da fusão do gene *NTRK*, visto que não há tratamentos atualmente disponíveis direcionados a estes pacientes em específico. Por isso, considera-se

importante que sejam contemplados na análise econômica os custos associados aos exames necessários para identificação destes pacientes em um cenário projetado com a utilização de larotrectinibe.

É importante separar o custo do teste no modelo de custo-efetividade do modelo de impacto orçamentário. No primeiro precisamos estimar qual o custo necessário para encontrar **um** paciente com a fusão do gene *NTRK* que será tratado e no último estimar gasto total despendido na população brasileira com o diagnóstico.

Conforme discutido na Seção 2.3, o algoritmo proposto na **Figura 3** para detecção da fusão requer a realização do exame de imunohistoquímica para detecção da expressão da proteína TRK, seguida da realização do Sequenciamento de Próxima Geração (NGS) para detecção e caracterização da fusão, no caso de tumores com baixa incidência conhecida de fusão do gene *NTRK*. Já no caso de tumores com alta incidência, ou seja, mais de 75% de taxa de incidência, recomenda-se a realização direta de NGS. É importante ressaltar que o exame IHQ detecta a proteína de forma constitutiva, além da quimérica, por isso é necessária a confirmação com NGS. Sendo assim, nem todos os pacientes com resultado positivo na IHQ são de fato positivos para fusão do gene *NTRK*. A estimativa do custo de diagnóstico foi feita dentro de uma coorte hipotética de pacientes com tumor sólido avançado ou metastático. Nesta coorte, todos os pacientes (exceto os elegíveis para NGS direto) fariam o teste de IHQ com um custo de R\$ 131,52, segundo o DATASUS (02.03.02.004-9-IMUNOHISTOQUIMICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS) (167). De acordo com Feng et al. (168), de modo geral, em 6,95% destes pacientes seriam detectadas a expressão da proteína TRK, sendo necessária a confirmação da fusão por NGS. Com base no relatório de recomendação da Conitec sobre sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada, o custo do teste NGS é estimado em R\$ 2.500,00 (169). Os custos de teste de diagnóstico incidem no primeiro ciclo e somente no braço de larotrectinibe na análise.

Como exemplo, o seguinte cálculo foi feito para um câncer com baixa incidência da fusão do gene *NTRK* (<75%):

- Em uma coorte de 10.000 pacientes com câncer de mama metastático, tendo em vista que todos estariam elegíveis a triagem com IHQ, o custo total com este teste seria de R\$ 1.315.200,00 ( $R\$131,52 \times 10.000$ );
- Dos 10.000 pacientes, 6,95% teriam que realizar a confirmação com NGS, com um gasto total de R\$ 1.737.179,49 ( $R\$ 2.500 \times 695$ )

- Destes 10.000, 14 teriam a fusão segundo Forsythe *et al.* (2020) (22) (0,14% de incidência da fusão do gene *NTRK*)
- O custo estimado referente ao teste de IHQ para detectar **um** paciente que efetivamente receberia tratamento (14) seria R\$ 94.072,77 (R\$ 1.315.200,00/14)
- O custo estimado referente ao teste de NGS para detectar um paciente que efetivamente receberia tratamento (14) seria R\$ 124.258,46 (R\$ 1.737.179,49/14)
- O custo estimado para encontrar um paciente elegível ao tratamento com câncer de mama é a soma do custo de IHQ com NGS, ou seja, R\$ 218.331,23 (R\$ 94.072,77 + R\$ 124.258,46)

O mesmo raciocínio foi aplicado para todos os outros tumores com incidência da fusão do gene *NTRK* inferior a 75%.

Como exemplo, para um tumor com alta incidência da fusão *NTRK* (>75%) o cálculo foi o seguinte:

- Em uma coorte de 10.000 pacientes com fibrosarcoma infantil todos fariam diretamente o teste de NGS, visto que se trata de um câncer com alta incidência da fusão *NTRK*, gerando um custo total de R\$ 25.000.000,00 (R\$ 2.500\*10.000);
- Destes 10.000, 9.056 teriam a fusão detectada, conforme apresentado por Forsythe *et al.* (2020) (22) (90,56% de incidência da fusão do gene *NTRK*), e seriam elegíveis ao tratamento com larotrectinibe;
- O custo estimado para encontrar **um** paciente elegível ao tratamento de larotrectinibe com fibrossarcoma infantil foi de R\$ 2.760,60 (R\$ 25.000.000,00/9.056)

Este mesmo raciocínio foi aplicado a todos os outros tumores com alta incidência (>75%) da fusão do gene *NTRK*.

Neste cálculo foi considerado um cenário de terapia agnóstica contemplando todos os tumores sólidos, além de apenas aqueles representados pelo programa de estudos clínicos de larotrectinibe. Após o cálculo para cada tumor individualmente foi calculada uma média ponderada do custo pela representatividade de cada tumor localmente avançado ou metastático frente a sua respectiva incidência no Brasil.

Esta proporção foi calculada com base no número total de casos de cada câncer (**Tabela 39**) e a frequência de doença avançada/metastática em cada câncer (**Tabela 40**) que será mais explorada na seção de impacto orçamentário.

A **Tabela 35** mostra os resultados do cálculo do custo médio ponderado de diagnóstico da fusão do gene *NTRK*. O custo de testes de diagnóstico necessário para identificação de um paciente elegível ao tratamento com larotrectinibe foi de R\$ 218.331,23.

**Tabela 35.** Racional de cálculo do custo de identificação de casos *NTRK*+ no caso base da ACE.

<b>Tumores</b>	<b>Repres.**</b>	<b>Inc. <i>NTRK</i>*</b>	<b>Total</b>	<b>Custo total****</b>
Prostata	9,55%	0,02%	7	R\$436.054,21
Mama	4,62%	0,14%	14	R\$218.027,11
Cervical	4,34%	0,36%	36	R\$84.788,32
Traqueia, brônquios e pulmão	9,06%	0,02%	8	R\$400.312,06
Colorretal	12,01%	0,26%	26	R\$117.399,21
Estômago	11,46%	0,31%	7	R\$436.054,21
Cavidade oral	9,97%	0,38%	38	R\$80.325,78
Laringe	1,07%	0,38%	38	R\$80.325,78
Bexiga	0,59%	0,15%	15	R\$203.491,97
Esôfago	2,86%	0,07%	7	R\$436.054,21
Ovário	2,42%	0,31%	7	R\$436.054,21
Tireoide	1,91%	2,60%	260	R\$11.739,92
SNC	1,44%	0,99%	99	R\$30.832,12
Útero	0,58%	0,31%	7	R\$436.054,21
Melanoma	3,08%	0,31%	31	R\$98.463,85
Outros locais (adultos)	16,37%	0,31%	31,1	R\$98.129,08
Pediátrico – Tumores sólidos	1,90%	0,34%	34,3	R\$89.053,17
MASC***	0,02%	79,68%	7.968	R\$3.137,55
Fibrossarcoma infantil***	0,02%	90,56%	9.056	R\$2.760,60
GIST	1,03%	0,61%	61	R\$50.039,01
STS - adultos	1,17%	1,15%	50	R\$61.047,59
STS - pediátricos	0,26%	1,15%	50	R\$61.047,59
Sarcoma ósseo	0,15%	1,00%	100	R\$30.523,79
Glioblastoma	2,77%	0,78%	78	R\$39.133,07
Astrocitoma	0,29%	2,30%	230	R\$13.271,22
Colangiocarcinoma intrahepático	1,00%	1,00%	20	R\$152.618,97
Carcinoma secretor de mama***	0,05%	92,87%	9.287	R\$2.691,93
<b>Total ponderado</b>				<b>R\$ 218.331,23</b>

STS: Sarcomas de partes moles; MASC: carcinoma análogo secretor de mama; GIST: tumor estromal gastrointestinal

\*A frequência de fusão do gene *NTRK* para cada tumor está exibida na Tabela 41.

\*\*A representatividade de cada tumor para o cálculo do custo total ponderado é baseada na incidência de cada câncer (Tabela 39) e na proporção de casos avançados/metastáticos (Tabela 40) para cada localização do tumor.

\*\*\* Dada a alta frequência da fusão do gene *NTRK*, pacientes realizam teste NGS diretamente.

\*\*\*\*Custo estimado com IHQ + NGS dividido pelo número de pacientes detectados

Como a Bayer se disponibiliza a financiar o diagnóstico com NGS dos pacientes que apresentarem a presença da proteína TRK no exame de IHQ, no caso base do modelo de custo-efetividade foi utilizado o custo apenas com IHQ, sendo custeado no modelo o valor de **R\$ 94.072,77** como custo para encontrar um paciente com a fusão do gene *NTRK*. Em um cenário alternativo foi calculado o resultado incluindo o custo com NGS além da IHQ.

#### 4.3.4. Parametrização do caso-base

A parametrização do caso-base é resumida no **Quadro 7**.

**Quadro 7.** Resumo da parametrização do caso-base

<b>Input</b>	<b>Fonte/Valor</b>
<b>Características do modelo</b>	
Desconto – custos e desfechos	5%
<b>Inputs clínicos</b>	
SLP e SG	Ensaio clínico de larotrectinibe e ensaios clínicos identificados por busca específica para o comparador
Tratar até a progressão	Ensaio clínico de larotrectinibe e ensaios clínicos identificados por busca específica para o comparador
Eventos adversos	Ensaio clínico de larotrectinibe e ensaios clínicos identificados por busca específica para o comparador
Utilidades e desutilidades dos estados de saúde	Ensaio clínico de larotrectinibe e ensaios clínicos identificados por busca específica para o comparador
Horizonte temporal	20 anos
<b>Custos</b>	
Preço proposto para larotrectinibe <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg x 60 cápsulas</li> <li>• 25 mg x 60 cápsulas</li> <li>• Solução oral (1 x 2000 mg)</li> </ul>	R\$ 43.101,19 R\$ 10.775,45 R\$ 14.367,29
Comparadores	Valor dos procedimentos SIA/SUS
<b>Outras variáveis</b>	
Dose	<b>Larotrectinibe:</b> 200 mg por dia para adultos 200 mg por dia para população pediátrica <b>Comparadores:</b> De acordo com a prática clínica do SUS para cada tumor
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Ponderação do comparador	Programa de ensaios clínicos de larotrectinibe
Custo simulado para encontrar 1 paciente <i>NTRK+</i>	R\$ 94.072,77

#### 4.3.5. Resultados

O larotrectinibe foi associado a maiores anos de vida ganho (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) frente ao comparador agrupado (6,13 vs 2,16 para AVG

e 3,94 vs 1,32 para AVAQ). Isso se traduziu em 3,97 AVG e 2,62 AVAQ adicionais para larotrectinibe frente ao comparador agrupado.

Os resultados incrementais para custos e efeitos na saúde indicam que, ao preço proposto, o larotrectinibe foi associado a uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 643.159,30 por AVAQ e R\$ 424.250,07 por AVG. Os resultados detalhados são apresentados na Tabela 36.

**Tabela 36.** Resultados do caso-base do modelo de custo-efetividade

Fonte dos resultados	Larotrectinibe	Comparador	Incremental
Custo em estado livre de progressão	R\$ 6.063,13	R\$ 2.513,29	R\$ 3.549,84
Custo em estado de progressão	R\$ 5.671,55	R\$ 2.807,03	R\$ 2.864,52
Custo de cuidados terminais	R\$ 17.218,02	R\$ 23.058,82	-R\$ 5.840,80
Custo de eventos adversos	R\$ 63,55	R\$ 830,62	-R\$ 767,07
Custo do tratamento	R\$ 1.597.021,44	R\$ 6.767,08	R\$ 1.590.254,36
Custo de teste de diagnóstico	R\$ 94.072,77	R\$ 0,00	R\$ 94.072,77
<b>Custos totais</b>	<b>R\$ 1.720.110,47</b>	<b>R\$ 35.658,10</b>	<b>R\$ 1.684.452,36</b>
Anos de vida livres de progressão	3,054	1,108	1,946
Anos de vida em progressão	3,076	1,071	2,006
<b>Total de anos de vida (AVG)</b>	<b>6,130</b>	<b>2,160</b>	<b>3,970</b>
AVAQ livres de progressão	2,195	0,741	1,455
AVAQ em progressão	1,761	0,627	1,134
Eventos adversos	-0,014	-0,039	0,024
<b>AVAQ totais</b>	<b>3,942</b>	<b>1,323</b>	<b>2,619</b>
<b>RCEI em AVAQ</b>	-	-	<b>R\$ 643.159,30</b>
<b>RCEI em AVG</b>	-	-	<b>R\$ 424.250,07</b>

RCEI, Razão de custo-efetividade incremental (do inglês, *Incremental cost-effectiveness ratio*); AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade; AVG, Anos de vida ganho.

#### 4.3.6. Análises de sensibilidade

Para incorporar a incerteza na avaliação, análise de sensibilidade univariada (OWSA, do inglês, *one-way sensitivity analysis*) e análise de sensibilidade probabilística (PSA, do inglês, *probabilistic sensitivity analysis*) foram realizadas para quantificar a incerteza nos resultados do modelo com base na incerteza dos parâmetros utilizados. Apenas os inputs

que diferem entre a intervenção e os comparadores foram variados na análise de sensibilidade.

#### 4.3.6.1. Análise de sensibilidade univariada

A análise de sensibilidade univariada foi baseada na modificação dos pressupostos clínicos e econômicos de base no modelo, para testar os diferentes desfechos da análise ao longo de uma gama de valores de entrada assumidos (capturando o impacto da incerteza do parâmetro).

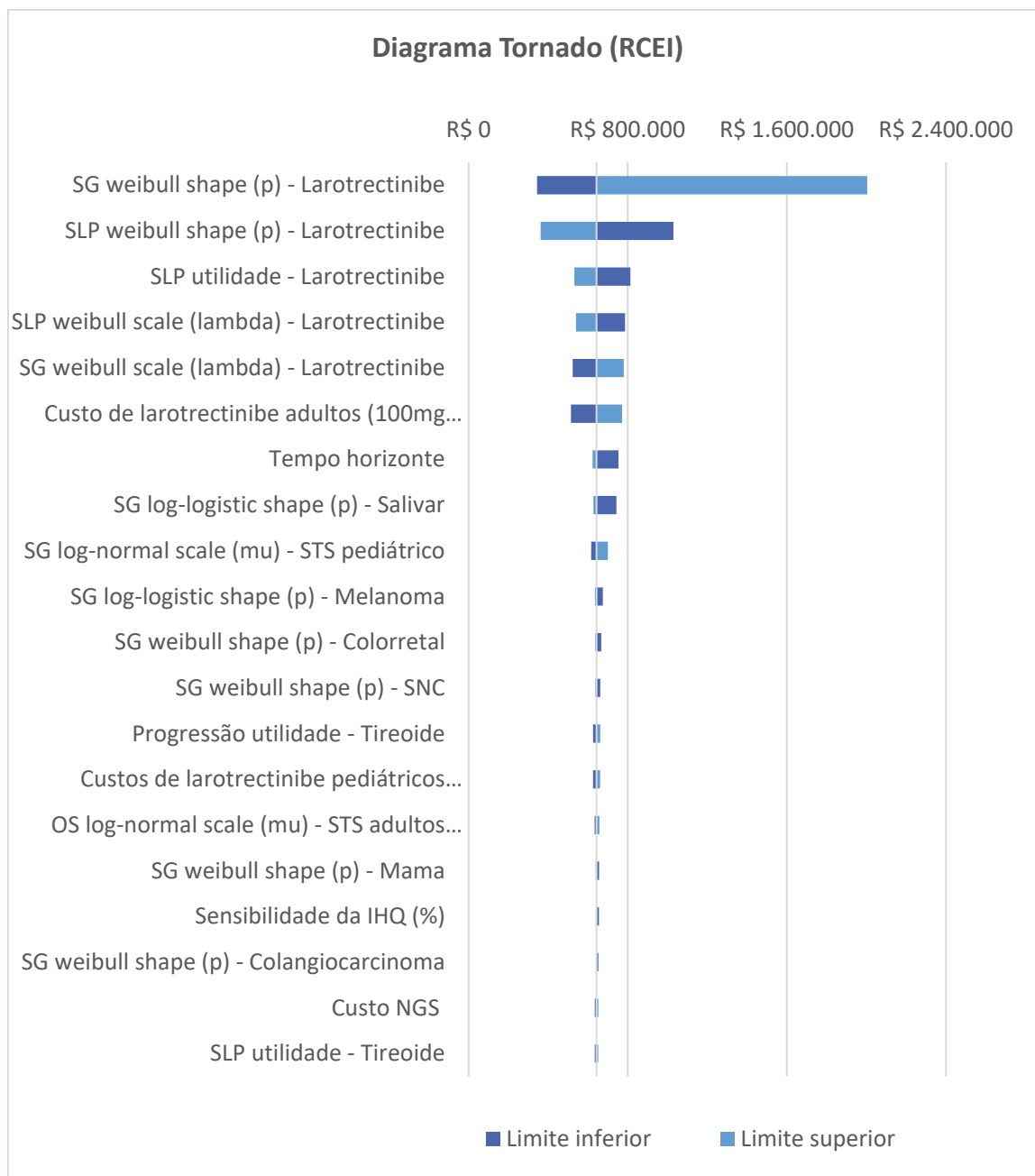
Os parâmetros de entrada suportados pela análise de sensibilidade incluem:

- Probabilidades de transição
- Parâmetros relacionados a curvas de SG e SLP
- Taxas de eventos adversos durante doença estável
- Frequência de monitoramento durante a doença estável e progressiva
- Valores de utilidade
- Taxa de desconto de custo
- Taxa de desconto de AVAQ

A análise de sensibilidade univariada foi realizada para os inputs do modelo dentro de seu intervalo de confiança de 95% ou seus intervalos mais plausíveis. Para os casos em que a variação não foi informada pela fonte, um intervalo de  $\pm 25\%$  da estimativa pontual foi adotado. Os resultados da análise de sensibilidade univariada para os 20 parâmetros mais influentes foram exibidos em um diagrama tornado, mostrando o impacto de cada parâmetro individual nos resultados, classificado de acordo com a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) por AVAQ (**Figura 38**).



**Figura 38 .** Diagrama de tornado da análise de sensibilidade univariada



As variações na eficácia de larotrectinibe, refletidas nos parâmetros de construção das curvas extrapoladas de SG e SLP, foram as mais sensíveis do modelo. Além disso o custo de tratamento de larotrectinibe, utilidade em SLP, bem como a variação do horizonte temporal entre 10 e 30 anos também apresentaram influencia importante no resultado. Outras variações de eficácia dos comparadores também influenciaram no resultado, porém de forma mais discreta.

#### 4.3.6.2. Análise de sensibilidade probabilística

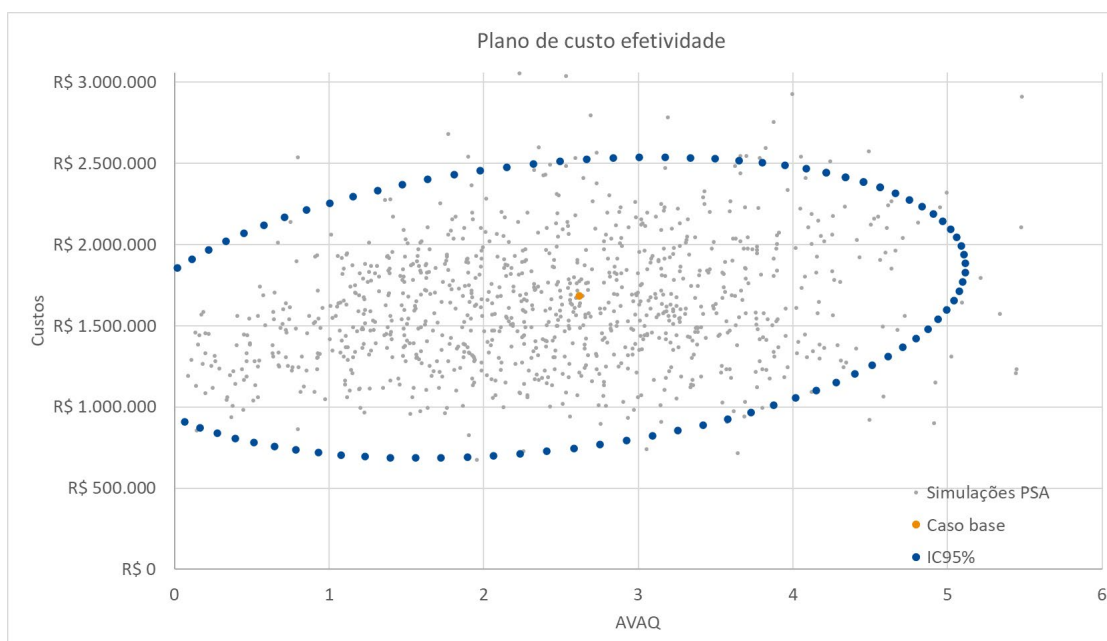
Na análise de sensibilidade probabilística (PSA), todos os parâmetros (ou seja, razões, probabilidades, utilidades, custos) foram variados simultaneamente para explorar ainda mais o universo de possíveis resultados (capturando o impacto da variabilidade dos parâmetros e a robustez do modelo). Cada um dos *inputs* foi considerado uma variável aleatória e extraído de uma gama de valores dentro de uma distribuição conhecida. Foram utilizadas 1.000 simulações (simulação de Monte Carlo). As distribuições utilizadas para cada tipo de *input* são apresentadas na **Tabela 37**.

**Tabela 37.** Distribuições de incerteza por tipo de input

Tipo de dado	Distribuição para PSA
Parâmetros das curvas de sobrevida	Normal
Custos	Log-normal
Eventos adversos	Beta
Uso de recursos	Uniform
Utilidades	Beta
Taxas de desconto	Uniform
Número de casos dos tumores sólidos	Normal
Frequência de doença metastática e de fusão NTRK positiva	Beta

O plano de custo-efetividade é exibido na **Figura 39** e a curva de aceitabilidade na **Figura 40**.

**Figura 39.** Plano de custo-efetividade



**Figura 40.** Curva de aceitabilidade – Custo-efetividade



Devido ao grande número de variáveis, cerca de 490, as 1000 simulações da análise de sensibilidade probabilística se mostraram dispersas, com um longo intervalo de confiança. Entretanto, o RCEI por AVAQ na média das 1000 simulações ficou em R\$ 681.156,21/AVAQ, não muito distante dos R\$ 643.159,30/AVAQ do resultado basal.

#### 4.3.7. Análises de cenário

Foram desenvolvidas análises de cenários alternativos, variando determinados parâmetros de interesse. Os resultados de RCEI para cada cenário é exibido na **Tabela 38**.

**Tabela 38.** Análise de cenários do modelo de custo-efetividade

Parâmetro	Valor para análise de cenário	Resultado (RCEI de AVAQ)
Horizonte temporal	10 anos	R\$ 753.204,17
	30 anos	R\$ 623.678,83
Utilidade de larotrectinibe	Livre de progressão: 0,810 Progressão: 0,740 (proveniente do estudo clínico de larotrectinibe)	R\$ 493.521,06
Considerando o custo do NGS	R\$ 218.331,23 para encontrar um paciente <i>NTRK+</i>	R\$ 690.603,80

## **5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

---

### **5.1. Objetivo do estudo**

O objetivo desta análise foi estimar o impacto orçamentário da incorporação de larotrectinibe no SUS para o tratamento de pacientes com tumores sólidos avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene *NTRK*.

### **5.2. Principais aspectos do modelo**

#### **5.2.1. Perspectiva**

Esta análise adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde. Os custos diretos de saúde consistiram no custo de larotrectinibe, os custos das Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APACs) para tratamento do câncer, controle de eventos adversos e gerenciamento de doenças, e os custos de fim de vida.

#### **5.2.2. Tipo de análise**

Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário (AIO) de acordo com a Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (126) e também a Diretriz de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (170). O modelo utiliza dados dos ensaios clínicos de larotrectinibe descritos na seção de evidências científicas e fontes indiretas para os comparadores.

#### **5.2.3. Estrutura do modelo**

A proposta é de um modelo de impacto orçamentário dinâmico, de maneira análoga à análise de custo-efetividade. A AIO adota um modelo de transição de estados com uma abordagem de partição de sobrevivência, que visa refletir a jornada do paciente oncológico.

Ambos os braços de larotrectinibe e comparador seguem os mesmos estados de saúde. A estrutura em detalhes está descrita na seção 4.2.3.

#### **5.2.4. Horizonte temporal e taxa de desconto**

De acordo com recomendações das diretrizes para análise de impacto orçamentário no Brasil (170), não foi adotada taxa de desconto para os custos e desfechos incluídos no modelo e foi adotado um horizonte temporal de 5 anos.

#### **5.2.5. População**

A população de pacientes considerada no modelo reflete os pacientes para os quais o medicamento é indicado segundo autorização de comercialização da Anvisa: pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos que apresentam fusão do gene *NTRK*.

O modelo incorpora dados do programa de ensaios clínico em andamento. Cada um dos tipos tumorais abaixo foi modelado e compõe o resultado final:

- Colangiocarcinoma
- Colorretal
- Fibrosarcoma infantil
- Glândula salivar
- Mama
- Melanoma
- Pâncreas
- Pulmão de não pequenas células
- Sacroma de partes moles - adultos (não tumor estromal gastrointestinal)
- Sarcoma de partes moles - adultos (tumor estromal gastrointestinal)
- Sarcoma de partes moles - pediatria
- Sarcoma ósseo
- Sistema Nervoso Central / Gliomas
- Tireóide (inclui carcinomas anaplásico e folicular/papilar)

Apesar de a população de avaliação de dados clínicos ser limitada a lista acima, o cenário no qual larotrectinibe se encaixa é de todos os tumores sólidos, em linha com a indicação terapêutica do tratamento que é agnóstica.

### **5.2.6. Intervenção e comparadores**

Em linha com a análise de custo-efetividade, a AIO avalia a utilização de larotrectinibe em cápsulas ou solução oral na dose de 100 mg (adultos e adolescentes) ou 100mg/m<sup>2</sup> (crianças) duas vezes ao dia. O comparador ativo do modelo inclui os tratamentos mais relevantes para cada tipo de tumor. O processo de escolha dos comparadores, assim como a lista completa de comparadores selecionados estão descritos na seção 4.2.8.

## **5.3. Parâmetros do modelo**

### **5.3.1. Epidemiologia e exames de diagnóstico**

Para determinação do número de pacientes elegíveis ao tratamento com larotrectinibe, assim como o número de pacientes a realizarem os testes de diagnóstico, considera-se os dados epidemiológicos provenientes da literatura. Primordialmente, foram utilizados estudos brasileiros, e, quando não identificados, utilizou-se as melhores referências encontradas na literatura internacional.

Conforme discutido na seção 2.3, o algoritmo proposto na **Figura 3** para detecção da fusão requer a realização do exame de imunohistoquímica (IHQ) para detecção da expressão da proteína TRK, seguida da realização do Sequenciamento de Próxima Geração (NGS) para detecção e caracterização da fusão, no caso de tumores com baixa incidência conhecida de fusão do gene *NTRK*. Já no caso de tumores com alta incidência, recomenda-se a realização direta de NGS. Sendo assim, nem todos os pacientes com resultado positivo na IHQ são de fato positivos para fusão do gene *NTRK*.

Diferente do modelo de custo-efetividade, onde só foi possível considerar os tumores incluídos nos ensaios clínicos de larotrectinibe, o modelo de impacto orçamentário considera, para o cálculo da população elegível todos os tumores sólidos incidentes no Brasil, em linha com a indicação terapêutica em bula de larotrectinibe.

No caso do número anual de pacientes com cada tumor sólido, adotou-se como referência primária a estimativa de incidência do INCA (171). Para casos em que não foi possível a extração do dado desta fonte, calculou-se o número de pacientes com base em dados de incidência e frequência de cada câncer proveniente de estudos epidemiológicos e em

dados populacionais disponibilizados pelo IBGE (172). Além daqueles tumores reportados pelo INCA foram incluídos outros tumores com histologias mais específicas onde a fusão do gene *NTRK* é relevante. A **Tabela 39** exibe a quantidade de novos pacientes estimados para cada tumor incluído no modelo. Estima-se que existam **419.914 casos novos anuais de cânceres sólidos** no país.

**Tabela 39.** Número de casos anuais de todos os tumores sólidos

Tipo de tumor sólido	Número de casos por ano	Fonte
Próstata	65.840	INCA, 2020 (171)
Mama	66.181	INCA, 2020 (171); Pohlodek et al, 2019 (173)
Cervical	16.590	INCA, 2020 (171)
Traquéia, brônquios e pulmão	30.200	INCA, 2020 (171)
Colorretal	40.990	INCA, 2020 (171)
Gástrico	21.230	INCA, 2020 (171)
Cavidade oral	15.190	INCA, 2020 (171)
Laringe	7.650	INCA, 2020 (171)
Bexiga	10.640	INCA, 2020 (171)
Esôfago	11.390	INCA, 2020 (171)
Ovário	6.650	INCA, 2020 (171)
Tireóide	13.780	INCA, 2020 (171)
Sistema Nervoso Central (SNC)	8.581	INCA, 2020 (171); Mendes et al, 2014 (174)
Útero	6.540	INCA, 2020 (171)
Melanoma	8.450	INCA, 2020 (171)
Outras localizações (adultos)	70.633	INCA, 2020 (171)
Tumores sólidos pediátricos	4.703	INCA, 2020 (171)
MASC	68	IBGE; Gonzalez et al, 1999 (175); Luk et al, 2015 (176)
Fibrossarcoma infantil	77	IBGE (172); Li et al, 2008 (177)
GIST	3.093	IBGE (172); Rubin et al, 2007 (178)
Sarcoma de partes moles (STS) - adultos	5.186	IBGE (172); Mastrangelo et al, 2012 (179)
Sarcoma de partes moles (STS) - pediátricos	634	IBGE (172); Li et al, 2008 (177)
Sarcoma ósseo	322	IBGE (172); Balmant et al, 2019 (180)
Glioblastoma (GBM)	1.986	INCA, 2020 (171); Mendes et al, 2014 (174)
Astrocitoma	522	INCA, 2020 (171); Mendes et al, 2014 (174)
Colangiocarcinoma intrahepático	2.688	IBGE (172); Patel e Benipal, 2019 (181)
Carcinoma secretor de mama	99	INCA, 2020 (171); Pohlodek et al, 2019 (173)

MASC: carcinoma análogo secretor de mama; GIST: tumor estromal gastrointestinal

Nota: Para câncer de mama foram subtraídos os casos de carcinoma secretor de mama; para SNC foram subtraídos os casos de GBM e astrocitoma; para outras localizações foram subtraídos os casos de pediátricos, MASC, STS GIST, STS não GIST, sarcoma ósseo e colangiocarcinoma (vias biliares); Para pediátricos foram subtraídos os casos de fibrossarcoma infantil e STS pediátrico

A **Tabela 40** exibe a frequência de doença localmente avançada ou metastática no momento do diagnóstico. Com base nestes dados, estima-se que existam ao total **71.756** novos casos anuais de diagnóstico de doença metastática.

**Tabela 40.** Frequência de doença localmente avançada ou metastática para todos os tumores sólidos

<b>Tipo de tumor sólido</b>	<b>Frequência de doença metastática no diagnóstico (%)</b>	<b>Fonte</b>
Próstata	10,4%	Nardi et al. (182)
Mama	5,0%	Werutsky et al, 2019 (183)
Cervical	18,6%	Carneiro et al. (184)
Traquéia, brônquios e pulmão	21,5%	Westphal et al (185)
Colorretal	21,0%	SEER Explorer (186)
Gástrico	38,7%	Riihimäki et al (187)
Cavidade oral	47,0%	Paraguassu et al (188)
Laringe	10,0%	Pisani et al. (189)
Bexiga	4,0%	Cancer.Net (ASCO) (190)
Esôfago	18,0%	Quint et al. (191)
Ovário	29,0%	Maringe et al. (192)
Tireóide	6,9%	Borges et al (193)
Sistema Nervoso Central (SNC)	12,0%	De Carvalho et al. (194)
Útero	6,4%	Nogueira-Rodrigues et al. (195)
Melanoma	26,1%	De Melo et al. (196)
Outras localizações (adultos)	16,2%	Média ponderada pelos tumores apresentados pelo INCA
Tumores sólidos pediátricos	29,0%	Youlden et al. (197)
MASC	24,8%	Mariano et al, 2011 (198)
Fibrossarcoma infantil	17,5%	Soule e Pritchard, 1977 (199)
GIST	31,8%	Landim, et al, 2017 (200)
Sarcoma de partes moles - adultos	16,3%	Gutierrez et al, 2007 (201)
Sarcoma de partes moles - pediátricos	30,0%	Perez et al, 2011 (202)
Sarcoma ósseo	34,5%	Duong et al, 2013 (203)
Glioblastoma (GBM)	100,0%	Não há estadiamento de gliomas e sim classificação de risco, segundo a OMS. Glioblastoma multiforme é classificado como glioma de alto risco (grau IV da OMS) (204)
Astrocitoma	39,9%	Dentre astrocitomas, somente astrocitoma anaplástico é classificado como de alto risco (grau III da OMS) (204). A proporção de casos de astrocitoma anaplástico dentre astrocitomas foi obtida de Mendes et al, 2014 (174).
Colangiocarcinoma intrahepático	40,2%	Patel e Benipal, 2019 (181)
Carcinoma secretor de mama	36,4%	Li et al, 2019 (205)

MASC: carcinoma análogo secretor de mama; GIST: tumor estromal gastrointestinal



A **Tabela 41** exibe a frequência da fusão do gene *NTRK* positiva para todos os tumores sólidos. Câncer de próstata, gástrico, ovário e útero estão reportados com incidência da fusão de gene *NTRK* 0% na revisão sistemática publicada por Forsythe *et al.* (2020) (22). Também não foram encontradas outras referências que pudessem oferecer este dado para estes tumores. Deste modo a fim de representá-los no modelo de impacto orçamentário foi considerado o valor de menor incidência do gene *NTRK* utilizado no modelo, que foi do câncer de esôfago.

**Tabela 41.** Frequência de fusão do gene *NTRK* em todos os tumores sólidos

Tipo de tumor sólido	Frequência de fusão <i>NTRK</i> (%)	Fonte
Próstata	0,07%	Assumido valor de esôfago como referência
Mama	0,14%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)
Cervical	0,36%	Forsythe et al. (22)
Traquéia, brônquios e pulmão	0,08%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)
Colorretal	0,26%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)
Gástrico	0,07%	Assumido valor de esôfago como referência
Cavidade oral	0,38%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)
Laringe	0,38%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)
Bexiga	0,15%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)
Esôfago	0,07%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)
Ovário	0,07%	Assumido valor de esôfago como referência
Tireóide	2,60%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)
Sistema Nervoso Central (SNC)	0,99%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)
Útero	0,07%	Assumido valor de esôfago como referência
Melanoma	0,31%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)
Outras localizações (adultos)	0,31%	Okamura et al. (21)
Tumores sólidos pediátricos	0,34%	Okamura et al. (21)
MASC	79,7%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)
Fibrossarcoma infantil	90,6%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)
GIST	0,6%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)
Sarcoma de partes moles - adultos	0,5%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)
Sarcoma de partes moles - pediátricos	0,5%	Assumido mesmo valor que para adultos
Sarcoma ósseo	1,0%	NICE Committee Paper (TA630) (206)
Glioblastoma (GBM)	0,8%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)
Astrocitoma	2,3%	Gambella et al, 2020 (48)

Colangiocarcinoma intrahepático	0,2%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)
Carcinoma secretor de mama	92,87%	Forsythe et al. (material suplementar) (22)

MASC: carcinoma análogo secretor de mama; GIST: tumor estromal gastrointestinal

A **Tabela 42** apresenta o total de pacientes estimados por tumor.

**Tabela 42.** Número estimado elegível de pacientes por tipo de tumor

Tipo de tumor sólido	Frequência de fusão NTRK (%)
Próstata	3,6
Mama	3,5
Cervical	8,3
Traquéia, brônquios e pulmão	3,7
Colorretal	16,8
Gástrico	4,3
Cavidade oral	20,3
Laringe	2,2
Bexiga	0,5
Esôfago	1,1
Ovário	1,0
Tireóide	18,6
Sistema Nervoso Central (SNC)	7,6
Útero	0,2
Melanoma	5,1
Outras localizações (adultos)	26,7
Tumores sólidos pediátricos	3,5
MASC	13,5
Fibrossarcoma infantil	12,2
GIST	4,5
Sarcoma de partes moles - adultos	3,2
Sarcoma de partes moles - pediátricos	0,7
Sarcoma ósseo	0,8
Glioblastoma (GBM)	11,6
Astrocitoma	3,6
Colangiocarcinoma intrahepático	1,6
Carcinoma secretor de mama	33,6
<b>TOTAL</b>	<b>212,5</b>

MASC: carcinoma análogo secretor de mama; GIST: tumor estromal gastrointestinal

Considerando os dados epidemiológicos expostos nas **Tabela 39**, **Tabela 40** e **Tabela 41**, estima-se uma incidência no Brasil de aproximadamente 213 pacientes com tumor sólido localmente avançado ou metastático com fusão do gene *NTRK* por ano. A sensibilidade de 75% de IHQ foi aplicada no cálculo de todos os tumores, exceto carcinoma secretor de mama, carcinoma secretor análogo de mama e fibrossarcoma

infantil, visto que nestes tumores o teste de NGS é feito sem a necessidade da triagem com IHQ.

Como alguns pacientes estariam elegíveis a realizar o teste de NGS sem a triagem com IHQ, dos 71.756 novos casos anuais de tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos, **71.689** estariam elegíveis a triagem com IHQ para detecção da expressão da proteína TRK. São desconsiderados no cálculo de custo de IHQ os pacientes com carcinoma secretor de mama, carcinoma secretor análogo de mama e fibrossarcoma infantil, visto que, pela alta incidência da fusão do gene *NTRK*, devem realizar teste NGS diretamente. O número de pacientes que irão realizar o teste NGS é referente ao número de pacientes que irão testar positivo para a fusão pelo teste de IHQ ou que farão o teste NGS diretamente. De acordo com Feng *et al.* (168), 6,95% dos pacientes apresentaram expressão da proteína TRK, sendo necessária a confirmação da fusão com NGS. Portanto, estima-se que **5.048** pacientes estariam aptos a realizar o teste NGS.

Ainda, para determinar o número de novos pacientes elegíveis a cada ano ao longo do horizonte temporal, considera-se uma taxa de crescimento da população geral, segundo o IBGE (172), entre os anos de 2022 e 2026. Como o cálculo se inicia na incidência de câncer no Brasil, e não na população geral estimada, as taxas de crescimento populacional foram aplicadas diretamente no número calculado de pacientes elegíveis. A **Tabela 43** Error! Reference source not found. exibe o número anual estimado de novos pacientes elegíveis ao tratamento com larotrectinibe e de pacientes que realizariam os testes de diagnóstico.

**Tabela 43.** Número de pacientes elegíveis a cada ano ao tratamento com larotrectinibe no cenário base

	2022	2023	2024	2025	2026
Taxa de crescimento populacional	0,71%	0,68%	0,65%	0,62%	0,59%
Número de pacientes estimados	214	214	214	214	214
Taxa anual de diagnóstico	25%	30%	35%	40%	45%
Pacientes diagnosticados por ano	<b>54</b>	<b>64</b>	<b>75</b>	<b>86</b>	<b>96</b>
Número de pacientes que realizarão IHQ	<b>18.044</b>	<b>21.653</b>	<b>25.254</b>	<b>28.853</b>	<b>32.450</b>
Número de pacientes que realizarão NGS	<b>1.270</b>	<b>1.525</b>	<b>1.778</b>	<b>2.032</b>	<b>2.285</b>

### 5.3.2. Participação de mercado (*market share*)

Esta AIO considera dois cenários principais: o cenário atual sem larotrectinibe disponível e o cenário projetado com larotrectinibe disponível para pacientes do SUS. Para a determinação do impacto orçamentário dentro do horizonte temporal proposto, é

necessária a estimativa da taxa de difusão na nova tecnologia. Para determinação da taxa de difusão de larotrectinibe, considera-se que pacientes que apresentam a fusão do gene *NTRK* não possuem tratamento específico disponível no SUS. Considerando uma curva de difusão do tratamento e conhecimento médico sobre o tratamento e a disponibilidade no SUS, estima-se uma participação no primeiro ano de 56% com aumento progressivo até 76% no quinto ano.

Os percentuais adotados nos cenários sem e com larotrectinibe são exibidos nas **Tabela 44** e **Tabela 45**, respectivamente.

**Tabela 44.** Participação de mercado no cenário sem larotrectinibe

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Comparador	100%	100%	100%	100%	100%
Larotrectinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Número de Pacientes - Comparador	<b>54</b>	<b>64</b>	<b>75</b>	<b>86</b>	<b>96</b>
Número de Pacientes - Larotrectinibe	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**Tabela 45.** Participação de mercado no cenário com larotrectinibe

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Comparador	44%	39%	34%	29%	24%
Larotrectinibe	56%	61%	66%	71%	76%
Número de Pacientes - Comparador	<b>30</b>	<b>39</b>	<b>49</b>	<b>61</b>	<b>73</b>
Número de Pacientes - Larotrectinibe	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>25</b>	<b>25</b>	<b>23</b>

### 5.3.3. Parâmetros clínicos

Em linha com a análise de custo-efetividade, adota-se os mesmos parâmetros referentes à sobrevida livre de progressão, sobrevida global, mortalidade geral e eventos adversos associados a cada tratamento. Os dados estão exibidos na seção 4.3.1.

### 5.3.4. Parâmetros de custos

São considerados na AIO os mesmos parâmetros de custos adotados na ACE: tratamento do câncer, monitoramento e acompanhamento, cuidados terminais (final de vida), manejo de eventos adversos relacionados aos tratamentos e custo de testes de diagnóstico. Apenas os custos com IHQ foram considerados no resultado do cenário base. Uma análise de cenário foi incluída acomodando os custos com NGS no resultado. Os custos em detalhes estão descritos na Seção 4.3.3.

## 5.4. Resultados

### 5.4.1. Caso base

Os custos anuais durante 5 anos relacionados ao cenário sem larotrectinibe e ao cenário com larotrectinibe são exibidos nas **Tabela 46**,

**Tabela 47 e Figura 41.** No cenário proposto com larotrectinibe, este esteve associado à um custo acumulado em 5 anos de R\$ 260.572.404,26, enquanto o comparador, R\$ 3.340.078,09. Os custos com exames diagnósticos representaram R\$ 16.604.743,34. Na comparação entre os cenários, a incorporação de larotrectinibe resultaria em um impacto orçamentário de **R\$ 269.941.502,17** ao longo de 5 anos.

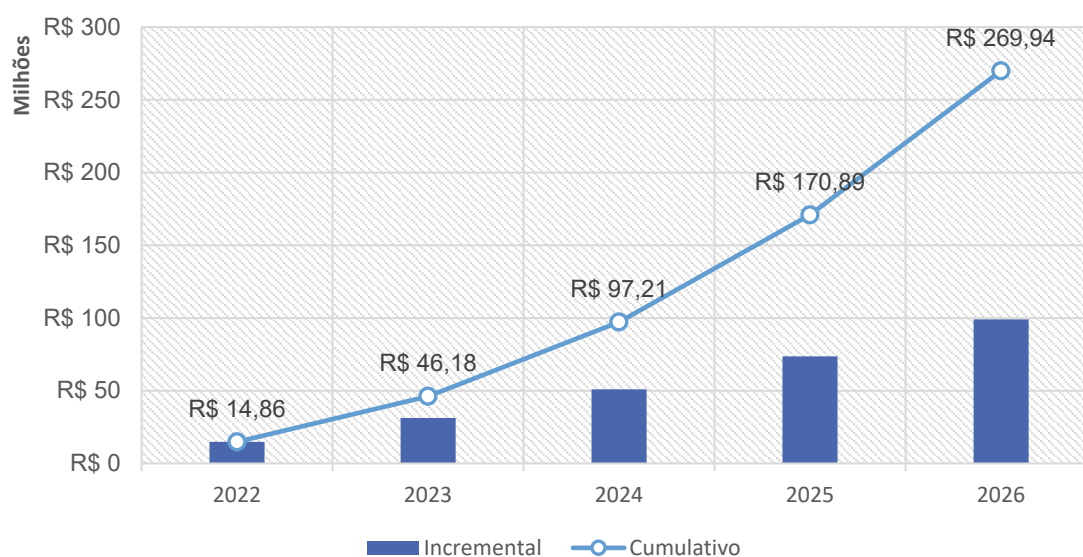
**Tabela 46.** Custos por braço de tratamento em cada cenário por ano

	Cenário sem larotrectinibe		Cenário com larotrectinibe		
	Comparador	Larotrectinibe	Comparador	Larotrectinibe	Exames de diagnósticos
<b>2022</b>	R\$ 1.003.283,72	R\$ 0,00	R\$ 441.444,83	R\$ 13.052.167,00	R\$ 2.373.116,10
<b>2023</b>	R\$ 1.670.874,43	R\$ 0,00	R\$ 651.641,03	R\$ 29.492.308,22	R\$ 2.847.739,32
<b>2024</b>	R\$ 2.184.475,33	R\$ 0,00	R\$ 742.721,61	R\$ 49.145.871,29	R\$ 3.321.364,68
<b>2025</b>	R\$ 2.643.380,15	R\$ 0,00	R\$ 766.580,24	R\$ 71.762.618,86	R\$ 3.794.725,67
<b>2026</b>	R\$ 3.073.709,90	R\$ 0,00	R\$ 737.690,38	R\$ 97.119.438,89	R\$ 4.267.797,57
<b>TOTAL</b>			<b>R\$ 3.340.078,09</b>	<b>R\$ 260.572.404,26</b>	<b>R\$ 16.604.743,34</b>

**Tabela 47.** Impacto orçamentário em 5 anos

	Cenário sem larotrectinibe	Cenário com larotrectinibe	Incremental
<b>2022</b>	R\$ 1.003.283,72	R\$ 15.866.727,94	R\$ 14.863.444,22
<b>2023</b>	R\$ 1.670.874,43	R\$ 32.991.688,56	R\$ 31.320.814,13
<b>2024</b>	R\$ 2.184.475,33	R\$ 53.209.957,57	R\$ 51.025.482,25
<b>2025</b>	R\$ 2.643.380,15	R\$ 76.323.924,78	R\$ 73.680.544,63
<b>2026</b>	R\$ 3.073.709,90	R\$ 102.124.926,84	R\$ 99.051.216,94
<b>Acumulado</b>	<b>R\$ 10.575.723,52</b>	<b>R\$ 280.517.225,69</b>	<b>R\$ 269.941.502,17</b>

**Figura 41.** Gráfico de resultado de impacto orçamentário

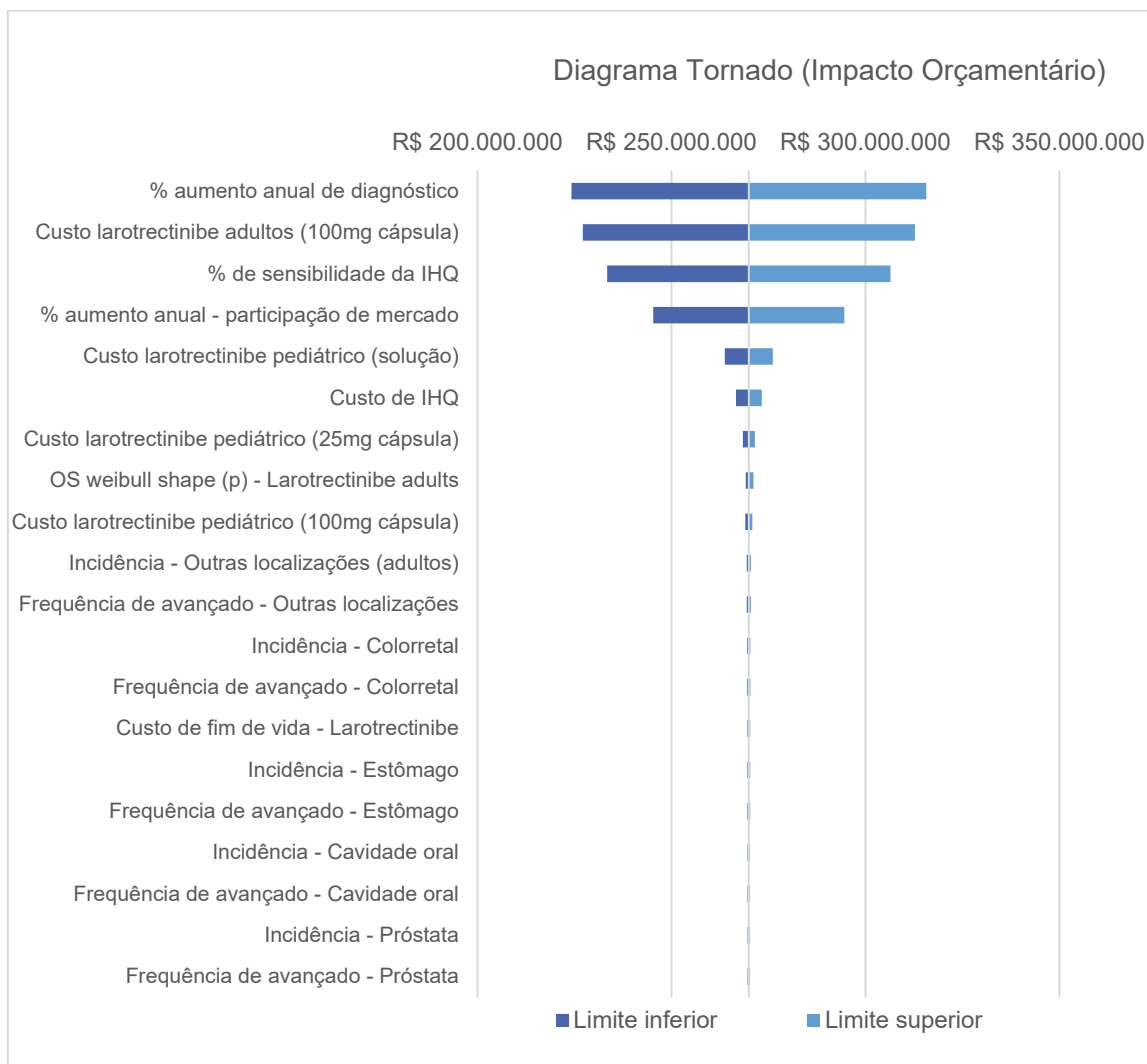


#### 5.4.2. Análise de sensibilidade univariada

A análise de sensibilidade univariada foi conduzida sob a mesma metodologia adotada na análise de custo-efetividade. Os resultados com os parâmetros mais influentes são exibidos no diagrama tornado, mostrando o impacto de cada parâmetro individual nos resultados, classificado de acordo com o impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos (**Figura 42**).

Os parâmetros que mais influenciaram no resultado de impacto orçamentário foram a variação do aumento anual da taxa de diagnóstico e de participação de mercado de larotrectinibe (variados entre 2,5% e 7,5%), a sensibilidade da IHQ (variado entre 60% e 90%), que influencia diretamente no número de pacientes detectados e o custo do tratamento com larotrectinibe. O custo da IHQ, por ser baixo, não apresentou grande influência no resultado. O restante das variáveis relacionadas a eficácia de larotrectinibe e incidência de alguns tipos de tumores apresentaram influência discreta no resultado.

**Figura 42.** Diagrama Tornado da análise de impacto orçamentário no Cenário base



### 5.4.3. Análise de cenários

Foram desenvolvidas análises de cenários alternativos, variando determinados parâmetros de interesse. Os resultados de impacto orçamentário para cada cenário estão apresentados na **Tabela 48**.

**Tabela 48.** Análise de cenários do modelo de impacto orçamentário

Parâmetro	Valor para análise de cenário	Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
1. Taxa de diagnóstico e participação de mercado	100% em todos os anos para ambos	R\$ 1.021.985.213,02
2. Alteração apenas na difusão do diagnóstico	Ano 1: 30% Ano 2: 40% Ano 3: 50% Ano 4: 60% Ano 5: 70%	R\$ 397.091.252,39

3. Alteração apenas na participação de mercado de larotrectinibe no cenário projetado	Ano 1: 60% Ano 2: 70% Ano 3: 80% Ano 4: 90% Ano 5: 100%	R\$ 333.787.114,17		
4. Cenário 2 + 3	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="635 349 815 521">Diagnóstico Ano 1: 30% Ano 2: 40% Ano 3: 50% Ano 4: 60% Ano 5: 70%</td> <td data-bbox="823 349 1003 521">Tratamento Ano 1: 60% Ano 2: 70% Ano 3: 80% Ano 4: 90% Ano 5: 100%</td> </tr> </table>	Diagnóstico Ano 1: 30% Ano 2: 40% Ano 3: 50% Ano 4: 60% Ano 5: 70%	Tratamento Ano 1: 60% Ano 2: 70% Ano 3: 80% Ano 4: 90% Ano 5: 100%	R\$ 492.831.940,26
Diagnóstico Ano 1: 30% Ano 2: 40% Ano 3: 50% Ano 4: 60% Ano 5: 70%	Tratamento Ano 1: 60% Ano 2: 70% Ano 3: 80% Ano 4: 90% Ano 5: 100%			

## 6. AVALIAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

### *National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra e País de Gales) (206)*

O larotrectinibe foi recomendado pelo NICE para incorporação ao sistema de saúde do Reino Unido através do *Cancer Drugs Fund* em maio de 2020, para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados, metastáticos ou em que procedimentos cirúrgicos pudessem causar danos graves à saúde, positivos para fusão do gene *NTRK*, e que não tivessem tratamentos satisfatórios disponíveis. A decisão de incorporação foi realizada pela agência a partir da submissão realizada pela Bayer e avaliada pelo comitê revisor, o qual contou com a participação de especialistas clínicos e pacientes.

Em relação à condição clínica dos pacientes *NTRK*-positivos, o comitê concluiu que há uma clara necessidade médica não atendida por novos tratamentos, uma vez que estes tumores, cuja incidência é rara, possuem tratamento limitado à cirurgia, radioterapia e quimioterapia citotóxica, ao contrário de tumores mais prevalentes, onde há disponibilidade de imunoterapias e terapias-alvo, por exemplo, cujos perfis de eficácia e segurança são mais favoráveis do que as demais opções.

O comitê avaliou os ensaios clínicos e a análise agrupada de estudos de larotrectinibe e apontou as incertezas relacionadas ao pequeno número de pacientes incluídos nos estudos, sua heterogeneidade e a dificuldade de avaliar os desfechos por tipo de tumor, bem como para estimar os benefícios de sobrevida a longo prazo.

Na análise de custo-efetividade foram apontadas as limitações decorrentes dos dados clínicos e comparações indiretas de tratamento *naïve* disponíveis, e o modelo corrigido pelo comitê apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de £ 30.888 por AVAQ ganho. Assim, a agência considerou que o larotrectinibe possui alto potencial de



ser considerado custo-efetivo, uma vez que preenche os critérios de terapias de fim de vida.

O NICE reconheceu as limitações dos dados clínicos de larotrectinibe e os considerou promissores, uma vez que as taxas de resposta foram satisfatórias, apontando uma tendência de ganho em sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Por este motivo, a agência optou pela incorporação do larotrectinibe ao *Cancer Drugs Fund*, posto que a coleta de dados realizada através deste mecanismo poderá endereçar algumas destas incertezas, além de reforçar o perfil de custo-efetividade que já havia sido considerado favorável na primeira análise.

#### ***Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH (Canadá) (207)***

Em outubro de 2019 o CADTH publicou a recomendação de não incorporação de larotrectinibe para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos, positivos para a fusão do gene *NTRK*.

A agência decidiu pela recomendação de não incorporação devido à incerteza no benefício clínico de larotrectinibe comparado às demais alternativas terapêuticas ou melhores cuidados de suporte. Foram apontadas como principais incertezas a heterogeneidade dos pacientes incluídos nos ensaios clínicos, a dificuldade na interpretação da variabilidade de desfechos em diferentes tipos de tumor e seu consequente impacto na avaliação de desfechos relevantes como sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Devido às limitações clínicas, o CADTH não estabeleceu conclusões sobre a custo-efetividade do larotrectinibe.

Ainda, a agência reconheceu que larotrectinibe está alinhado aos valores dos pacientes no que diz respeito a atividade antitumoral, perfil de segurança manejável e facilidade de administração, por se tratar de uma terapia oral.

#### ***Institute for Quality and Efficiency in Health Care – IQWiG (Alemanha) (208)***

Em janeiro de 2020 o IQWiG publicou sua avaliação de larotrectinibe para a indicação aprovada na Europa, ou seja, para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos que apresentam uma fusão do gene *NTRK*, com doença localmente avançada, metastática ou quando a ressecção cirúrgica pode resultar em morbidade grave, e que não têm opções de tratamento satisfatórias.

A avaliação foi conduzida utilizando os métodos tradicionais da agência, os quais requerem a apresentação de resultados comparativos. Apenas terapias com designação de droga órfã podem ser avaliadas sem um estudo com braço comparador, no entanto larotrectinibe não possui esse status na Europa. Desta forma, a agência concluiu que não

há benefício de larotrectinibe frente à terapia comparadora apropriada. No entanto a agência reconhece larotrectinibe como uma terapia promissora e não exige um estudo clínico randomizado, pois entende a dificuldade de conduzir este tipo de estudo para indicação agnóstica.

#### **Haute Autorité de Santé – HAS (França) (209)**

Em julho de 2020 a HAS avaliou o financiamento de larotrectinibe para a indicação aprovada na Europa, entretanto estratificou sua análise em pacientes pediátricos e pacientes adultos. A análise de impacto na saúde pública do tratamento de pacientes pediátricos levou em consideração:

- a gravidade das doenças;
- a baixa prevalência de tumores sólidos com fusão do gene *NTRK*;
- a alta frequência da fusão do gene *NTRK* em fibrossarcoma infantil; e
- a necessidade não atendida

E ainda que:

- a resposta parcial que larotrectinibe pode fornecer, dependendo de dados adicionais, em fibrossarcoma refratário ou recidivado, localmente avançado ou metastático e outros sarcomas pediátricos de tecidos moles com fusão do gene *NTRK*;
- a falta de resposta à necessidade identificada em outras situações clínicas, tendo em vista os dados preliminares, não comparativos, os dados fragmentados de qualidade de vida e as incertezas em termos de segurança a longo prazo, em particular o desenvolvimento neurológico, incluindo funções cognitivas;
- a transposição dos resultados para o mundo real, que não é garantida, especialmente tendo em conta os critérios de inclusão para o fibrossarcoma infantil que permitem a inclusão desde o diagnóstico, sem consideração da elegibilidade para a quimioterapia de referência com vincristina-actinomicina no estudo SCOUT; e que
- o impacto na organização do atendimento, com a necessidade de implementar um ou mais testes de diagnóstico com uma estratégia de detecção de fusão do gene *NTRK* como parte do manejo clínico de rotina, o larotrectinibe provavelmente não terá um impacto adicional na saúde pública em pediatria.

Com isso a HAS concluiu que o benefício clínico de larotrectinibe é moderado apenas para fibrossarcoma infantil refratário ou recidivado, localmente avançado ou metastático e outros sarcomas pediátricos de tecidos moles com fusão do gene *NTRK*. A decisão de financiar larotrectinibe para esse grupo de pacientes foi condicionada à:

- apresentação em um período máximo de 12 meses de dados comparativos de larotrectinibe *versus* o tratamento padrão desses pacientes, e
- à implementação de um registro exaustivo que identifique todas as crianças tratadas com larotrectinibe na França.

Para outros tumores em pediatria e para pacientes adultos, a HAS considerou que o benefício clínico é insuficiente para justificar o financiamento.

#### **The Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS (Austrália)**

O larotrectinibe ainda não foi avaliado pela agência de avaliação de tecnologias em saúde australiana.

#### **Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia)**

O larotrectinibe ainda não foi avaliado pela SMC.

Países como Estados Unidos, Áustria, Bélgica, Finlândia, Israel, Holanda e Eslovênia já possuem reembolso integral ao larotrectinibe conforme indicação de bula.

## **7. INTERAÇÕES PRÉ-SUBMISSÃO COM A CONITEC**

---

Entre o período de outubro de 2020 e abril de 2021 foram realizadas 5 reuniões on-line com a CONITEC com o objetivo de manter o corpo técnico alinhado com a submissão de larotrectinibe. Por tratar-se da submissão do primeiro tratamento de indicação tumor-agnóstica no país, e por toda a complexidade que o dossiê de submissão e suas análises apresentam, julgou-se necessária pelas duas partes, tanto Bayer quanto o corpo técnico que compõe a CONITEC, o envolvimento no processo de construção do material para submissão.

Na primeira reunião com membros da SAES, realizada no dia 15/10/2020 foi apresentada uma aula médica com temática da terapia agnóstica e os estudos de eficácia e segurança de larotrectinibe. Na 2ª reunião realizada, novamente com membros da SAES, no dia 19/11/2020, o foco passou a ser mais técnico, para o alinhamento do racional econômico a ser submetido com base nas evidências disponíveis para larotrectinibe e a possibilidade de adequação dentro das diretrizes do Ministério da Saúde. Após esta reunião ficou evidente a necessidade de um novo encontro para discussão mais detalhada da proposta econômica já com os dados de larotrectinibe considerados. E então, no dia 29/02/2021 foi realizada uma 3ª reunião com membros da SAES, na qual foram apresentados os resultados preliminares/gerais da metodologia do modelo econômico, bem como o resultado da pergunta PICO e a proposta de funil de pacientes para larotrectinibe. Por

fim, foram necessárias mais duas reuniões adicionais para alinhamento do formato de submissão, ambas realizadas com membros da SCTIE.

A Bayer agradece a disponibilidade e o esforço da CONITEC em todas as reuniões, e reitera a todos sua satisfação de poder construir este processo em conjunto com a Comissão Nacional.

## 8. LIMITAÇÕES

---

Uma terapia tão inovadora como larotrectinibe traz consigo alguns desafios e limitações no processo de ATS. Estudos de braço único são de difícil interpretação no que se refere a medida de benefício adicional, entretanto condições raras, como é o caso da indicação de larotrectinibe, exigem desenhos de estudos que se diferenciam do usual estudo randomizado fase 3. Além disso, a proposta de estudo tipo basket também é nova, sendo necessária para avaliar uma mutação que pode ocorrer em qualquer tipo de tumor e que pode acomodar pacientes com tipos histológicos diferentes, mas com um alvo terapêutico em comum. Por esse motivo, é necessário avaliar esta doença rara com foco no seu alvo terapêutico, a fusão do gene NTRK, independente do sítio histológico. Nesse sentido, existe a limitação de não ser possível contemplar no estudo clínico todos os tipos de tumores sólidos conhecidos.

O modelo de custo-efetividade foi construído utilizando uma comparação indireta de eficácia, visto que os estudos de larotrectinibe não apresentam comparador. Caso fosse performada uma revisão sistemática para buscar as evidências dos comparadores, não seriam encontrados estudos avaliando a eficácia e segurança de pacientes com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para a fusão do gene NTRK, isso porque apenas os estudos de larotrectinibe contemplaram essa população. Dessa forma, a fim de viabilizar uma comparação indireta e conseqüentemente viabilizar a análise de custo-efetividade, foi realizada uma busca em literatura dos estudos nos quais fosse possível extrair os dados de eficácia dos comparadores selecionados. Após a extração dos dados de eficácia foram criadas diversas simulações no modelo, uma para cada tipo de tumor incluídos nos estudos de larotrectinibe, para então viabilizar a construção de um comparador comum. Esta é uma abordagem inovadora que já foi avaliada por diversas agências de ATS no mundo, levando a incorporação de larotrectinibe por exemplo no NICE, através do CDF (*Cancer Drugs Fund*). Porém, existe a limitação de cada comparador ter sido considerado utilizando um estudo diferente, nos quais a população avaliada independia do status da fusão do gene NTRK. Pela alta diversidade de tipos histológicos nos estudos, seria inviável conduzir uma análise de comparação indireta do

tipo MAIC (match-adjusted indirect comparison), devida a heterogeneidade dos pacientes incluídos em todos os estudos utilizados. Além disso, também não é possível conduzir uma metanálise em rede, pelo fato de não existir um comparador nos estudos de larotrectinibe, não sendo possível unir a rede com um comparador comum.

Como o que se têm de evidência clínica é relativo a uma parcela de tumores sólidos, a população incluída no modelo de custo-efetividade é mais restrita, enquanto que a população do impacto orçamentário abrange todos os pacientes com tumores sólidos com a fusão do gene NTRK, portanto, todos os pacientes que possam se beneficiar do tratamento com larotrectinibe, conforme a bula. Desta forma, na análise de custo-efetividade foram incluídos apenas os tumores contemplados no estudo, enquanto o cálculo da população elegível no impacto orçamentário levou em consideração todos os tumores sólidos reportados pelo INCA, bem como outros tumores que são relevantes dentro do escopo da fusão do gene NTRK mas que não possuem dados reportados especificamente pela sua histologia. Neste contexto, como foi construído um impacto orçamentário dinâmico, onde os custos são calculados através das curvas de sobrevida dos estudos, foi necessário extrapolar a eficácia das histologias incluídas nos estudos clínicos de larotrectinibe para as histologias não contempladas. Foram também utilizados os mesmos comparadores do estudo de custo-efetividade para construir a curva de custos do comparador no impacto orçamentário.

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

As evidências científicas apresentadas neste dossiê indicam a eficácia de larotrectinibe no tratamento de pacientes diagnosticados com tumores sólidos positivos para a fusão do gene *NTRK* com doença avançada ou metastática. Considerando o corte de dados mais recente, em 15/07/2019, **foram observadas probabilidades de sobrevida global elevadas, de 90% e 83% em 12 e 24 meses, respectivamente, sendo que a mediana de sobrevida ainda não foi alcançada. Com relação à sobrevida livre de progressão, em 12 e 24 meses, a probabilidade de não apresentar progressão ou morrer foi de 69% e 61%, respectivamente, com mediana de sobrevida livre de progressão de 36,8 meses.**

Larotrectinibe foi capaz de induzir resposta (78% de resposta objetiva) ao tratamento de forma rápida (mediana de 1,8 meses) e por um longo período (81% dos pacientes tratamento aos 12 meses) em um grupo de pacientes com prognóstico desfavorável – 46% dos pacientes avaliados no corte de dados mais recente haviam utilizado pelo menos dois tratamentos sistêmicos anteriores. Em

**um tempo mediano de 13,5 meses de acompanhamento, a mediana de duração de resposta não foi alcançada. A probabilidade de duração da resposta aos 12 e 24 meses foi de, respectivamente, 81% e 66%.**

No caso do câncer infantil que já é raro, os tumores sólidos nessa população representam a minoria dos casos. Isso se reflete em um baixo número de estudos com crianças e adolescentes, e essa população normalmente é exposta a tratamentos *off-label*. Considerando o corte de dados em 15/07/2019, **34% dos pacientes incluídos no programa de ensaios clínicos de larotrectinibe apresentava menos de 18 anos de idade. Em um período mediano de observação de 13,5 meses, 92% desses pacientes apresentaram resposta objetiva, sendo 36% respostas completas. Vale ressaltar o curto tempo mediano para início de resposta de menos de dois meses.**

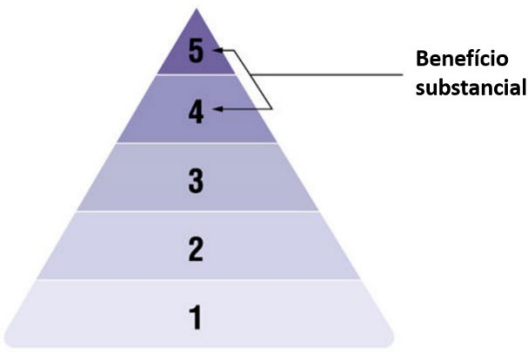
Larotrectinibe também foi eficaz em pacientes com prognóstico especialmente delicado, como é o caso de pacientes com metástase cerebral. A taxa de resposta objetiva em pacientes adultos com e sem metástase cerebral foi a mesma, de 71%. O desenvolvimento e a aprovação regulatória de medicamentos agnósticos representam uma mudança de paradigma importante em oncologia. A alta resposta ao tratamento (78%) em diversos tipos tumorais é condição *sine qua non* para a aprovação da indicação agnóstica, uma vez a maioria das terapias-alvo aprovadas tem atividades diferentes em diferentes tipos tumorais mesmo com a presença do marcador biológico (98). Larotrectinibe cumpriu esse requisito e foi o primeiro medicamento aprovado no Brasil e o único pela Anvisa com indicação agnóstica.

A resposta do medicamento em vários tipos tumorais orientou a utilização de *basket trials* para a avaliação da eficácia e segurança do larotrectinibe. Esse tipo de estudo já foi utilizado anteriormente e vem sendo adotado para a avaliação de pacientes com diferentes tipos tumorais que compartilham uma característica-chave em comum.

Ao aplicar a escala de magnitude de benefício desenvolvida pela ESMO, estudos de braço único em "doenças órfãs" e para doenças com "grande necessidade não atendida" quando o desfecho primário é sobrevida livre de progressão ou taxa de resposta objetiva, conclui-se que larotrectinibe representa um benefício substancial (**Quadro 8**) (210).

**Quadro 8.** ESMO-Magnitude of clinical benefit scale v1.1

		<b>Programa de ensaios clínicos de larotrectinibe</b>
Grau 3	SLP >6 meses	
	Taxa de resposta objetiva $\geq 60\%$	X

	Taxa de resposta objetiva $\geq 20\%$ a $< 60\%$ e duração da resposta $\geq 9$ meses	
Grau 2	SLP $\geq 3$ a $< 6$ meses	
	Taxa de resposta objetiva $\geq 40\%$ a $< 60\%$	
	Taxa de resposta objetiva $\geq 20\%$ a $< 40\%$ e duração da resposta $\geq 6$ a $< 9$ meses	
Grau 1	SLP 2 a $< 3$ meses	
	Taxa de resposta objetiva $\geq 20\%$ a $< 40\%$ e duração da resposta $< 6$ meses	
	Taxa de resposta objetiva $> 10\%$ a $< 20\%$ e duração da resposta $\geq 6$ meses	
<b>Magnitude preliminar do grau de benefício clínico (pontuação mais alta)</b>		<b>3</b>
<b>Avaliação de qualidade de vida / toxicidades de grau 3-4 *</b>		
A qualidade de vida foi avaliada como desfecho secundário?		X
A avaliação da qualidade de vida mostrou melhora?		X
Existem $\geq 30\%$ de toxicidades de grau 3-4 impactando no bem-estar diário? *		
<b>Ajustes</b>		
Diminuir 1 nível se houver $\geq 30\%$ de toxicidade de grau 3-4 impactando no bem-estar diário *		
Aumentar 1 nível se mostrou melhora na qualidade de vida		
Aumentar 1 nível se consistir de estudo de fase 4 de tamanho adequado		
<b>Magnitude final ajustada do grau de benefício clínico</b>		<b>4</b>
		Para indicações não curativas, 5 é a nota mais alta possível, com 4 também desencadeando uma priorização para análise de incorporação.

\* Isso não inclui alopecia, mielossupressão, mas sim náusea crônica, diarreia, fadiga, etc.  
 Fonte: Extraído e adaptado de ESMO 2020 (210)Fonte: Extraído e adaptado de ESMO 2020 (210)

A análise de custo-efetividade demonstrou que larotrectinibe oferece, incrementalmente frente ao comparador, 2,62 AVAQ, 3,97 AVG e R\$ 1.684.452,36 dentro do horizonte temporal avaliado (20 anos). Isso resulta em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 643.159,30/AVAQ e R\$ 424.250,07/AVG. É importante ressaltar que o resultado de RCEI por AVAQ é balizado pela abordagem conservadora de considerar a média

ponderada dos valores de utilidade dos comparadores como referência para o braço de tratamento com larotrectinibe. Se fossem considerados os valores de utilidade reportados nos estudos de larotrectinibe o RCEI seria de R\$ 493.521,06/AVAQ. Como o uso do medicamento deve ser realizado apenas pelos pacientes positivos para a fusão do gene *NTRK* e considerando que, no momento, o sequenciamento de próxima geração não está amplamente disponível na rede de atenção oncológica do SUS, o custo da detecção da fusão do gene *NTRK* foi incorporado tanto no modelo de custo-efetividade, quanto na análise de impacto orçamentário. Entretanto, como a Bayer se dispõe a financiar os custos com o teste de NGS, estes não foram incluídos nos resultados, apenas simulados nas análises de cenário.

Os resultados da análise de impacto orçamentário consideram a indicação terapêutica agnóstica de larotrectinibe. A incorporação da nova tecnologia geraria um impacto orçamentário acumulado de R\$ 269.941.502,17 em 5 anos, sendo que R\$ 260.572.404,26 são referentes ao custo de larotrectinibe e R\$ 16.604.743,34 são referentes aos custos com exames diagnósticos. Apesar de gerar um impacto incremental ao sistema de saúde público, os pacientes elegíveis poderão se beneficiar de um tratamento específico para sua característica genética e que se mostrou eficaz e seguro em estudos clínicos.

O Brasil, através da ANVISA, foi o 2º país no mundo a aprovar o larotrectinibe e a Bayer entende os desafios na avaliação de um tipo de terapia disruptiva, com desenho de estudo diferenciado e modelo econômico inovador. Assim, por Larotrectinibe ser uma terapia direcionada a uma **mutação rara** em tumores sólidos que precisa de centros especializados para avaliar os pacientes certos para se beneficiar da droga, **sugerimos uma incorporação com compra centralizada** para acompanhar estes pacientes avaliando o seu uso através de estudo de vida real no SUS. A Bayer se compromete a viabilizar um relatório de monitoramento dos pacientes em tratamento com larotrectinibe nos principais centros de referência pelo período de 2 anos. Este levantamento permitirá que o Ministério da Saúde avalie o uso da droga através de indicadores de performance quantitativos e qualitativos de forma a auxiliar nas tomadas de decisão no momento de ampliação, restrição ou retirada do produto do protocolo de diretrizes terapêuticas do tratamento agnóstico. Conforme mencionado no nosso dossiê, a Bayer viabilizará os testes de NGS nos centros determinados pelo SUS. Em vista dos claros benefícios clínicos e de qualidade de vida aos pacientes de larotrectinibe, a Bayer está empenhada em viabilizar a incorporação deste tratamento inovador para os pacientes com câncer avançado positivos para fusão do gene *NTRK* e reforça seu compromisso com o país



nestes 125 anos, acreditando que o SUS é, e continuará sendo o maior sistema de saúde universal do mundo.

## REFERÊNCIAS

---

1. National Cancer Institute (NCI). NCI Dictionary of Cancer Terms. Cancer [internet]. 2020. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cancer>>. Acesso em 24 de setembro de 2020.
2. Chial H. Proto-oncogenes to Oncogenes to Cancer. *Nat Educ.* 2008;1(1):33.
3. Conitec. Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama inicial. 2012.
4. Conitec. Erlotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas. 2013.
5. Conitec. Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas em primeira linha. 2013.
6. Conitec. Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumade, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. 2020.
7. Conitec. Bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo, não previamente tratados, inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. 2020.
8. Anvisa. Vitakvi - Sulfato de larotrectinibe. 2019.
9. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(12):731–47.
10. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Bencardino K, Pizzutilo EG, Tosi F, Siena S. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer. *Ann Oncol.* 2020/04/01. 2019;30 Suppl 8:viii5–15.
11. Marino FZ, Pagliuca F, Ronchi A, Cozzolino I, Montella M, Berretta M, et al. Ntrk fusions, from the diagnostic algorithm to innovative treatment in the era of precision medicine. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10).
12. Roviello G, D'Angelo A, Sciortino M, Mini E, Nobili S, De Logu F, et al. TRK fusion positive cancers: From first clinical data of a TRK inhibitor to future directions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;152.
13. Regua AT, Doheny D, Arrigo A, Lo HW. Trk receptor tyrosine kinases in metastasis and cancer therapy. *Drug Res (Stuttg).* 2020/01/14. 2019;28(154):195–203.
14. NTRK Gene Fusions in Oncology | NTRK Testing.
15. World Health Organization (WHO). Cancer - Key Facts. 2018. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: 19 de setembro de 2020.
16. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estatísticas de câncer. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em 19 de setembro de 2020.
17. Oliveira MM de, Malta DC, Guauche H, Moura L de, Silva GA e. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013 . Vol. 18, *Revista Brasileira de Epidemiologia* . scielo ; 2015. p. 146–57.
18. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D, et al. NTRK

- fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc.* 2020 Jan;33(1):38–46.
19. Estimativa 2020 - Síntese de Resultados e Comentários | INCA - Instituto Nacional de Câncer.
  20. Hadas TC, Gaete AEG, Pianovski MAD. Câncer pediátrico: Perfil epidemiológico dos pacientes atendidos no serviço de oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR. *Rev Médica da UFPR.* 2014 Dec;1(4):141.
  21. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol.* 2018/11/15. 2018;2018:10.1200/PO.18.00183.
  22. Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, Fellous M, Korei M, Keating K. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol.* 2020 Dec;12:1758835920975613–1758835920975613.
  23. Oliveira Friestino JK, Francisco PMSB, Moreira Filho D de C. Incidence Profile of Leukemias, Lymphomas, Central Nervous System Tumors and Soft-Tissue Sarcomas in Children and Adolescents in a Brazilian City. *Int Arch Med Vol 9 (2016)DO - 103823/2023 .* 2016 Jul;
  24. Orbach D, Rey A, Oberlin O, Sanchez de Toledo J, Terrier-Lacombe MJ, van Unnik A, et al. Soft Tissue Sarcoma or Malignant Mesenchymal Tumors in the First Year of Life: Experience of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Malignant Mesenchymal Tumor Committee. *J Clin Oncol.* 2005 Jul;23(19):4363–71.
  25. Khashu M, Osiovich H, Sargent MA. Congenital Mesoblastic Nephroma Presenting with Neonatal Hypertension. *J Perinatol.* 2005;25(6):433–5.
  26. Khalele BA. Systematic review of mammary analog secretory carcinoma of salivary glands at 7 years after description. *Head Neck.* 2017 Jun;39(6):1243–8.
  27. Del Castillo M, Chibon F, Arnould L, Croce S, Ribeiro A, Perot G, et al. Secretory Breast Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(11):1458–67.
  28. Ross JS, Chung J, Elvin JE, Vergilio J-A, Ramkissoon S, Suh J, et al. Abstract P2-09-15: &em&NTRK&em& fusions in breast cancer: Clinical, pathologic and genomic findings. *Cancer Res.* 2018 Feb;78(4 Supplement):P2-09-15 LP-P2-09–15.
  29. Ross DS, Liu B, Schram AM, Razavi P, Lagana SM, Zhang Y, et al. Enrichment of kinase fusions in <em>ESR1</em> wild-type, metastatic breast cancer revealed by a systematic analysis of 4854 patients. *Ann Oncol.* 2020 Aug;31(8):991–1000.
  30. Rosen EY, Goldman DA, Hechtman JF, Benayed R, Schram AM, Cocco E, et al. TRK Fusions Are Enriched in Cancers with Uncommon Histologies and the Absence of Canonical Driver Mutations. *Clin Cancer Res.* 2020 Apr;26(7):1624 LP – 1632.
  31. Yeh YA, Yang S, Constantinescu M, Chaudoir C, Tanner A, Henry M, et al. Prostatic adenocarcinoma with novel NTRK3 gene fusion: a case report. *Am J Clin Exp Urol.* 2019 Oct;7(5):341–5.
  32. Ling Q, Li B, Wu X, Wang H, Shen Y, Xiao M, et al. The landscape of NTRK fusions in Chinese patients with solid tumor. *Ann Oncol.* 2018 Oct;29:viii22–3.
  33. Albert CM, Davis JL, Federman N, Casanova M, Laetsch TW. TRK fusion cancers

- in children: A clinical review and recommendations for screening. *J Clin Oncol*. 2019;37(6):513–24.
34. Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, Drilon A, Zehir A, Frosina D, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol*. 2017 Nov;41(11):1547–51.
  35. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc*. 2019 Jan;32(1):147–53.
  36. Roche Diagnóstica Brasil LTDA. VENTANA pan-TRK (EPR17341). Imunohistoquímica - Marcadores de carcinomas em geral.
  37. Zito Marino F, Pagliuca F, Ronchi A, Cozzolino I, Montella M, Berretta M, et al. NTRK Fusions, from the Diagnostic Algorithm to Innovative Treatment in the Era of Precision Medicine. *Int J Mol Sci*. 2020 May;21(10):3718.
  38. Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, Overman MJ, Yeh KH, Baba E, et al. JSCO—ESMO—ASCO—JSMO—TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol*. 2020;31(7):861–72.
  39. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019 Sep;30(9):1417–27.
  40. Hsiao SJ, Zehir A, Sireci AN, Aisner DL. Detection of Tumor NTRK Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy. *J Mol Diagn*. 2019/05/07. 2019 Jul;21(4):553–71.
  41. Garrido P, Hladun R, de Álava E, Álvarez R, Bautista F, López-Ríos F, et al. Multidisciplinary consensus on optimising the detection of NTRK gene alterations in tumours. *Clin Transl Oncol [Internet]*. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02558-0>
  42. Bebb DG, Banerji S, Blais N, Desmeules P, Gill S, Grin A, et al. Canadian Consensus for Biomarker Testing and Treatment of TRK Fusion Cancer in Adults. Vol. 28, *Current Oncology* . 2021.
  43. MOC - Manual de Oncologia Clínica do Brasil. Tumores Sólidos - 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://mocbrasil.com/>
  44. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO open*. 2016;1(2):e000023.
  45. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol*. 2019;72(7):460–7.
  46. Kheder E, Hong DS. Emerging targeted therapy for tumors with NTRK fusion proteins. *Clin Cancer Res*. 2018;24(23):5807–14.
  47. National Cancer Institute. Targeted Cancer Therapies Fact Sheet.
  48. Gambella A, Senetta R, Collemi G, Vallero SG, Monticelli M, Cofano F, et al. NTRK Fusions in Central Nervous System Tumors: A Rare, but Worthy Target. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan;21(3):753.
  49. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas - medicamentos: Vitrakvi (solução). Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351566250201896/?substancia=26504>>. Acesso em: 21 de setembro de 2020.

50. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas - medicamentos: Vitrakvi (cápsula). Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351566346201854/?substancia=26504>>. Acesso em: 21 de setembro de 2020.
51. Lassen U. How I treat NTRK gene fusion-positive cancers. *ESMO Open*. 2019/12/10. 2019;4(Suppl 2):e000612.
52. Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, Robison LL. Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: What are the long-term implications? Vol. 20, *Journal of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*; 2002. p. 4493–501.
53. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Aug;377(9):829–38.
54. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014 Nov;371(21):1963–71.
55. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced <em>ALK</em>-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020 Aug;31(8):1056–64.
56. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr;362(14):1273–81.
57. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, Taieb J, Heinemann V, Ricke J, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1159–71.
58. Hong MH, Kim CG, Koh YW, Choi EC, Kim J, Yoon SO, et al. Efficacy and safety of vinorelbine plus cisplatin chemotherapy for patients with recurrent and/or metastatic salivary gland cancer of the head and neck. *Head Neck*. 2018 Jan;40(1):55–62.
59. Schachter J, Ribas A, Long G V, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet (London, England)*. 2017 Oct;390(10105):1853–62.
60. Seidman AD, Chan S, Wang J, Zhu C, Xu C, Xu B. A pooled analysis of gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2014/04/04. 2014 May;19(5):443–52.
61. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2011 May;364(19):1817–25.
62. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2002 Oct;13(10):1539–49.
63. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay J-Y, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line

- treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):415–23.
64. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol.* 2010 Mar;28(7):1247–53.
  65. Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld PP, Walterhouse DO, Donaldson SS, Paidas CN, et al. Randomized phase II window trial of two schedules of irinotecan with vincristine in patients with first relapse or progression of rhabdomyosarcoma: a report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010 Oct;28(30):4658–63.
  66. Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010 Oct;28(30):4601–8.
  67. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319–28.
  68. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014 May;311(19):1998–2006.
  69. Saletta F, Seng MS, Lau LMS. Advances in paediatric cancer treatment. *Transl Pediatr.* 2014 Apr;3(2):156–82.
  70. Nicolussi AC, Sawada NO, Cardozo FMC, Andrade V, de Paula JM. Health-related quality of life of cancer patients undergoing chemotherapy. *Rev da Rede Enferm do Nord [Internet].* 2014;15(1). Available from: <http://periodicos.ufc.br/rene/article/view/3099#:~:text=The general Quality of Life,patients who underwent surgery and%2F>
  71. Mansano-Schlosser TC, Ceolim MF. Qualidade de vida de pacientes com câncer no período de quimioterapia. *Texto Context - Enferm [Internet].* 2012;21:600–7. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072012000300015&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072012000300015&nrm=iso)
  72. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):705–14.
  73. Freire MEM, Costa SFG da, Lima RAG de, Sawada NO. QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE DE PACIENTES COM CÂNCER EM CUIDADOS PALIATIVOS. *Texto Context - Enferm [Internet].* 2018;27. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072018000200318&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072018000200318&nrm=iso)
  74. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
  75. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1–118 p.
  76. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de

- graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
77. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
  78. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(6):377–84.
  79. Deeks JJ, Dinnes J, D’Amico R, Sowden AJ, Sakarovich C, Song F, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. Vol. 7, *Health Technology Assessment*. NIHR Journals Library; 2003.
  80. McDermott R, et al. Survival benefits of larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer. Presented at the ESMO Virtual Congress 2020, 19–21 September 2020.
  81. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):531–40.
  82. Chu P, Batson S, Hodgson M, Mitchell CR. Systematic review of neurotrophic tropomyosin-related kinase inhibition as a tumor-agnostic management strategy. 2020;16(4):61–74.
  83. McDermott R, van Tilburg CM, Farago AF, Kummar S, Tan DSW, Albert CM, et al. 1955P Survival benefits of larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer. *Ann Oncol*. 2020;
  84. Italiano A, Nanda S, Briggs A, Garcia-Foncillas J, Lassen U, Vassal G, et al. Larotrectinib versus Prior Therapies in Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer: An Intra-Patient Comparative Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov;12(11).
  85. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, Dubois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731–9.
  86. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, Dowlati A, Brose MS, Farago AF, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: A multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol*. 2019;30(2):325–31.
  87. Cardona AF, Arrieta O, Ruiz-Patiño A, Sotelo C, Zamudio-Molano N, Zatarain-Barrón ZL, et al. Precision medicine and its implementation in patients with NTRK fusion genes: perspective from developing countries. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14.
  88. Park JJH, Hsu G, Siden EG, Thorlund K, Mills EJ. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2020 Mar;70(2):125–37.
  89. Said R, Tsimberidou A-M. Basket Trials and the MD Anderson Precision Medicine Clinical Trials Platform. *Cancer J*. 2019;25(4):282–6.
  90. Qin B-D, Jiao X-D, Liu K, Wu Y, He X, Liu J, et al. Basket Trials for Intractable Cancer. *Front Oncol*. 2019 Apr;9:229.
  91. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay J-Y, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015 Aug;373(8):726–36.

92. Hyman DM, Smyth LM, Donoghue MTA, Westin SN, Bedard PL, Dean EJ, et al. AKT Inhibition in Solid Tumors With AKT1 Mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Jul;35(20):2251–9.
93. Drilon A, Siena S, Ou S-HI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, 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*. 2017 Apr;7(4):400–9.
94. Trigo J, Subbiah V, Besse B, Moreno V, López R, Sala MA, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol*. 2020 May;21(5):645–54.
95. Hasegawa K, Kagabu M, Mizuno M, Oda K, Aoki D, Mabuchi S, et al. Phase II basket trial of perifosine monotherapy for recurrent gynecologic cancer with or without PIK3CA mutations. *Invest New Drugs*. 2017 Dec;35(6):800–12.
96. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol*. 2019/03/08. 2019 Apr;20(4):518–30.
97. Li BT, Shen R, Buonocore D, Olah ZT, Ni A, Ginsberg MS, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With HER2-Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Aug;36(24):2532–7.
98. Pestana RC, Sen S, Hobbs BP, Hong DS. Histology-agnostic drug development — considering issues beyond the tissue. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(9):555–68.
99. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002 Aug;347(7):472–80.
100. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov;378(2):113–25.
101. Medicines Agency E. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
102. Bonetti A, Zaninelli M, Leone R, Franceschi T, Fraccon AP, Pasini F, et al. Use of the ratio of time to progression following first- and second-line therapy to document the activity of the combination of oxaliplatin with 5-fluorouracil in the treatment of colorectal carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2001 Feb;12(2):187–91.
103. Comella P, Casaretti R, Crucitta E, De Vita F, Palmeri S, Avallone A, et al. Oxaliplatin plus raltitrexed and leucovorin-modulated 5-fluorouracil i.v. bolus: a salvage regimen for colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2002 Jun;86(12):1871–5.
104. Cousin S, Blay JY, Bertucci F, Isambert N, Italiano A, Bompas E, et al. Correlation between overall survival and growth modulation index in pre-treated sarcoma patients: a study from the French Sarcoma Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Oct;24(10):2681–5.
105. Penel N, Demetri GD, Blay JY, Cousin S, Maki RG, Chawla SP, et al. Growth modulation index as metric of clinical benefit assessment among advanced soft tissue sarcoma patients receiving trabectedin as a salvage therapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Feb;24(2):537–42.



106. Bachet J-B, Mitry E, Lièvre A, Lepère C, Vaillant J-N, Declety G, et al. Second- and third-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: feasibility and potential benefits in a retrospective series of 117 patients. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33(10–11):1036–44.
107. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Sep;27(25):4188–96.
108. Von Hoff DD. There are no bad anticancer agents, only bad clinical trial designs--twenty-first Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Clin Cancer Res*. 1998;4(5).
109. Drilon AE, Farago AF, Tan DS-W, Kummar S, McDermott RS, Berlin J, et al. Activity and safety of larotrectinib in adult patients with TRK fusion cancer: An expanded data set. *J Clin Oncol*. 2020 May;38(15\_suppl):3610.
110. Mascarenhas E, et al. Larotrectinib Demonstrates Durable Efficacy And Safety In An Expanded Dataset Of Paediatric Patients With Trk Fusion Cancer. *SIOP ABSTRACTS. Pediatr Blood Cancer*. 2020 Dec;67(S4):e28742.
111. Perreault S, Doz F, Drilon A, Geoerger B, Boni V, Chisholm J, et al. CTNI-67. EFFICACY AND SAFETY OF LAROTRECTINIB IN PATIENTS WITH TROPOMYOSIN RECEPTOR KINASE (TRK) FUSION PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) TUMORS: AN EXPANDED DATASET. *Neuro Oncol*. 2020 Nov;22(Supplement\_2):ii58–ii58.
112. Cabanillas ME, et al. Larotrectinib treatment of advanced TRK fusion thyroid cancer. Presented at the ESMO Virtual Congress 2020, 19–21 September 2020.
113. Drilon A, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion lung cancer. Presented at the ESMO Virtual Congress 2020, 19–21 September 2020.
114. Kummar S, Van Tilburg CM, Albert CM, Berlin J, Farago AF, McDermott RS, et al. Quality of life of adults and children with TRK fusion cancer treated with larotrectinib compared to the general population. *J Clin Oncol*. 2020 May;38(15\_suppl):3614.
115. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro GJ, Martyn St-James M, Fayers PM, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer*. 2012 Jul;48(11):1713–21.
116. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):139–44.
117. Varni JW, Limbers C, Burwinkle TM. Literature Review: Health-related Quality of Life Measurement in Pediatric Oncology: Hearing the Voices of the Children. *J Pediatr Psychol*. 2007 Oct;32(9):1151–63.
118. Caran EM, Romagnol FT, Cavalheiro S, Petrilli M de T, Lederman HM, de Lima FT, et al. Targeted Therapy Using the Selective Tropomyosin Kinase Receptor Inhibitor Larotrectinib in an Infant with Infantile Fibrosarcoma with a TPM3–NTRK1 Gene Fusion with Lung and Central Nervous System Metastases: Case Report. *Clin Oncol Research [Internet]*. 2021; Available from: <https://www.sciencerepository.org/abstract?doi=10.31487/j.COR.2021.03.03>
119. Shukla N, Roberts SS, Baki MO, Mushtaq Q, Goss PE, Park BH, et al. Successful

- Targeted Therapy of Refractory Pediatric ETV6-NTRK3 Fusion-Positive Secretory Breast Carcinoma. *JCO Precis Oncol.* 2017 Nov;1(1):11.
120. Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A, Le AT, Estrada-Bernal A, Keysar S, et al. An Oncogenic NTRK Fusion in a Patient with Soft-Tissue Sarcoma with Response to the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov.* 2015 Oct;5(10):1049–57.
  121. DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, Turpin BK, Albert CM, Nagasubramanian R, et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer.* 2018 Nov;124(21):4241–7.
  122. Nagasubramanian R, Wei J, Gordon P, Rastatter JC, Cox MC, Pappo A. Infantile Fibrosarcoma With NTRK3-ETV6 Fusion Successfully Treated With the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Aug;63(8):1468–70.
  123. Hochmair MJ, Setinek U, Krenbek D, Fazekas A, Illini O, Weinlinger C, et al. Rapid Clinical and Radiologic Responses With Larotrectinib Treatment in a Patient With TRK-Fusion-Positive Metastatic Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2020;21(2):e49–53.
  124. Bielack SS, Cox MC, Nathrath M, Apel K, Blattmann C, Holl T, et al. Rapid, complete and sustained tumour response to the TRK inhibitor larotrectinib in an infant with recurrent, chemotherapy-refractory infantile fibrosarcoma carrying the characteristic ETV6-NTRK3 gene fusion. *Ann Oncol.* 2019;30(Supplement 8):VIII31–5.
  125. Caldwell KJ, De La Cuesta E, Morin C, Pappo A, Helmig S. A newborn with a large NTRK fusion positive infantile fibrosarcoma successfully treated with larotrectinib. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;(March):1–3.
  126. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília - DF; 2014.
  127. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. OUP Oxford; 2006. 256 p.
  128. Stahl JE. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(2):131–48.
  129. Orbach D, Brennan B, De Paoli A, Gallego S, Mudry P, Francotte N, et al. Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: The European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group experience. *Eur J Cancer.* 2016 Apr;57:1–9.
  130. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Relatório de Recomendação - Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. 2020.
  131. Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics.* 2013 Aug;31(8):663–75.
  132. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade. 2018.
  133. Chan S, Romieu G, Huober J, Delozier T, Tubiana-Hulin M, Schneeweiss A, et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J*

- Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009 Apr;27(11):1753–60.
134. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):626–32.
  135. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*. 2000;83(5):588–93.
  136. Leung HWC, Liu C-F, Chan ALF. Cost-effectiveness of sorafenib versus SBRT for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol*. 2016;11(1):69.
  137. Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, Howard DH, Lipscomb J, Harvey RD, et al. Cost Effectiveness Analysis of Pharmacokinetically-Guided 5-Fluorouracil in FOLFOX Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2014;13(4):219–25.
  138. Delea TE, Amdahl J, Nakhaipour HR, Manson SC, Wang A, Fedor N, et al. Cost-effectiveness of pazopanib in advanced soft-tissue sarcoma in Canada. *Curr Oncol*. 2014 Dec;21(6):e748–59.
  139. Liberato NL, Rognoni C, Rubrichi S, Quaglini S, Marchetti M, Gorlia T, et al. Adding docetaxel to cisplatin and fluorouracil in patients with unresectable head and neck cancer: a cost-utility analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012 Jul;23(7):1825–32.
  140. Verma S, Maraninchi D, O’Shaughnessy J, Jamieson C, Jones S, Martín M, et al. Capecitabine plus docetaxel combination therapy. *Cancer*. 2005 Jun;103(12):2455–65.
  141. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):908–18.
  142. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab Technology appraisal guidance [TA357]. 2017.
  143. Attard CL, Brown S, Alloul K, Moore MJ. Cost-effectiveness of folfirinox for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol*. 2014 Feb;21(1):e41–51.
  144. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct;6:84.
  145. Reichardt P, Leahy M, Garcia del Muro X, Ferrari S, Martin J, Gelderblom H, et al. Quality of Life and Utility in Patients with Metastatic Soft Tissue and Bone Sarcoma: The Sarcoma Treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) Study. Scoggins C, editor. *Sarcoma*. 2012;2012:740279.
  146. Garside R, Pitt M, Anderson R, Rogers G, Dyer M, Mealing S, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007 Nov;11(45):iii–iv, ix–221.
  147. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine: Technology appraisal guidance [TA535]. 2018.

148. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer*. 2009 Aug;101(3):387–9.
149. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). *Ovarian Cancer: Final Evidence Report and Meeting Summary*. 2017.
150. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006 Sep;95(6):683–90.
151. Doyle N. Cancer survivorship: evolutionary concept analysis. *J Adv Nurs*. 2008 May;62(4):499–509.
152. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017 Oct;13(5):e195–203.
153. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O’Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 May;8:50.
154. Tabberer M, Stamuli E, Walker M, Summerhayes M, Lees M. PCN74 UTILITIES ASSOCIATED WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC): A COMMUNITY STUDY. *Value Heal*. 2006 Nov;9(6):A298.
155. Departamento BM da SS de A à S, Informação RA e CG de S de. *ONCOLOGIA - MANUAL DE BASES TÉCNICAS*. Brasília - DF; 2019.
156. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Regorafenib for previously treated unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours - Technology appraisal guidance [TA488]. 2017.
157. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trifluridine–tipiracil for previously treated metastatic colorectal cancer - Technology appraisal guidance [TA405]. 2016.
158. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy - Technology appraisal guidance [TA490]. 2017.
159. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Erlotinib and gefitinib for treating non-small-cell lung cancer that has progressed after prior chemotherapy - Technology appraisal guidance [TA374]. 2015;
160. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 2 or more chemotherapy regimens Technology appraisal guidance [TA423]. 2016.
161. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma - Technology appraisal guidance [TA268]. 2012.
162. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pegylated liposomal irinotecan for treating pancreatic cancer after gemcitabine: Technology appraisal guidance [TA440]. 2017.
163. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guidance on the use of temozolomide for the treatment of recurrent malignant glioma (brain cancer) - Technology appraisal guidance [TA23]. 2016.
164. Canadian Cancer Society. *Follow-up after treatment for brain and spinal cord tumours*.

165. American Cancer Society. Living as a Soft Tissue Sarcoma Survivor.
166. Rozman LM. Estimativa de custos de pacientes com câncer em unidade de cuidados paliativos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2018.
167. SIGTAP/DATASUS. Tabela Unificada.
168. Feng J, Ebata K, Hansen F, Kivi L, Kriegshauser C, Morosini D, et al. TRK wild-type and fusion protein expression in solid tumors: Characterization by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Ann Oncol*. 2018 Sep;29:vi27.
169. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Relatório de recomendação - Sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada. 2019.
170. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil . Vol. 28, *Cadernos de Saúde Pública* . scielo ; 2012. p. 1223–38.
171. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2020.
172. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. 2020.
173. Pohlodek K, Mečiarová I, Grossmann P, Martínek P, Kinkor Z. Secretory carcinoma of the breast: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019;56:74–7.
174. Mendes G, Ongaratti B, Pereira Lima J. Epidemiologia de uma série de tumores primários do sistema nervoso central. *Arq Bras Neurocir Brazilian Neurosurg*. 2014 Dec;33:279–83.
175. Frade Gonzalez C, Lozano Ramirez A, Garcia Caballero T, Labella Caballero T. Epidemiological study of salivary gland tumours. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 1999;120(5):331–6.
176. Luk PP, Selinger CI, Eviston TJ, Lum T, Yu B, O'Toole SA, et al. Mammary analogue secretory carcinoma: an evaluation of its clinicopathological and genetic characteristics. *Pathology*. 2015;47(7):659–66.
177. Li J, Thompson TD, Miller JW, Pollack LA, Stewart SL. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001-2003. *Pediatrics*. 2008 Jun;121(6):e1470-7.
178. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2007;369(9574):1731–41.
179. Mastrangelo G, Coindre J-M, Ducimetière F, Dei Tos AP, Fadda E, Blay J-Y, et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond. *Cancer*. 2012 Nov;118(21):5339–48.
180. Balmant NV, Reis R de S, Santos M de O, Maschietto M, Camargo B de. Incidence and mortality of bone cancer among children, adolescents and young adults of Brazil . Vol. 74, *Clinics* . scielo ; 2019.
181. Patel N, Benipal B. Incidence of Cholangiocarcinoma in the USA from 2001 to 2015: A US Cancer Statistics Analysis of 50 States. *Cureus*. 2019 Jan;11(1):e3962–e3962.
182. Nardi AC, Reis RB dos, Zequi S de C, Nardozza Junior A. Comparison of the epidemiologic features and patterns of initial care for prostate cancer between public and private institutions: a survey by the Brazilian Society of Urology . Vol. 38, *International braz j urol* . scielo ; 2012. p. 155–66.

183. Werutsky G, Nunes P, Barrios C. Locally advanced breast cancer in Brazil: current status and future perspectives. *Ecancermedicalscience*. 2019 Jan;13:895.
184. Carneiro SR, Fagundes M de A, do Rosário P de JO, Neves LMT, Souza G da S, Pinheiro M da CN. Five-year survival and associated factors in women treated for cervical cancer at a reference hospital in the Brazilian Amazon. *PLoS One*. 2017 Nov;12(11):e0187579.
185. Westphal FL, Lima LC de, Andrade EO, Lima Netto JC, Silva AS da, Carvalho BCN de. Características de pacientes com câncer de pulmão na cidade de Manaus . Vol. 35, *Jornal Brasileiro de Pneumologia* . scielo ; 2009. p. 157–63.
186. National Institutes of Health (NIH). National Cancer Institute - SEER Explorer.
187. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget*. 2016 Aug;7(32):52307–16.
188. Paraguassu E, Ramos P, Oliveira L, Gentil L, Santos A, Silva S. Systematic review of the epidemiology of oral cancer in Brazil. *Int J Innov Educ Res*. 2019 Apr;7:366–74.
189. Pisani P, Airoidi M, Allais A, Aluffi Valletti P, Battista M, Benazzo M, et al. Metastatic disease in head & neck oncology. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2020 Apr;40(SUPPL. 1):S1–86.
190. Cancer.Net (ASCO). Bladder Cancer: Statistics.
191. Quint LE, Hepburn LM, Francis IR, Whyte RI, Orringer MB. Incidence and distribution of distant metastases from newly diagnosed esophageal carcinoma. *Cancer*. 1995 Oct;76(7):1120–5.
192. Maringe C, Walters S, Butler J, Coleman MP, Hacker N, Hanna L, et al. Stage at diagnosis and ovarian cancer survival: Evidence from the International Cancer Benchmarking Partnership. *Gynecol Oncol*. 2012;127(1):75–82.
193. Borges AK da M, Ferreira JD, Koifman S, Koifman RJ. Câncer de tireoide no Brasil: estudo descritivo dos casos informados pelos registros hospitalares de câncer, 2000-2016 . Vol. 29, *Epidemiologia e Serviços de Saúde* . scielo ; 2020.
194. Werneck de Carvalho LE, Sarraf JS, Semblano AAP, Moreira MA, de Lemos MN, de Mello VJ, et al. Central nervous system tumours profile at a referral center in the Brazilian Amazon region, 1997–2014. *PLoS One*. 2017 Apr;12(4):e0174439.
195. Nogueira-Rodrigues A, Ferreira CG, Bergmann A, de Aguiar SS, Thuler LCS. Comparison of adenocarcinoma (ACA) and squamous cell carcinoma (SCC) of the uterine cervix in a sub-optimally screened cohort: A population-based epidemiologic study of 51,842 women in Brazil. *Gynecol Oncol*. 2014;135(2):292–6.
196. de Melo AC, Wainstein AJA, Buzaid AC, Thuler LCS. Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed population country in the past 15 years. *Melanoma Res*. 2018;28(6).
197. Youlden DR, Frazier AL, Gupta S, Pritchard-Jones K, Kirby ML, Baade PD, et al. Stage at diagnosis for childhood solid cancers in Australia: A population-based study. *Cancer Epidemiol*. 2019;59:208–14.
198. Mariano F V, da Silva SD, Chulan TC, de Almeida OP, Kowalski LP. Clinicopathological factors are predictors of distant metastasis from major salivary gland carcinomas. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40(5):504–9.
199. Soule EH, Pritchard DJ. Fibrosarcoma in infants and children. A review of 110 cases. *Cancer*. 1977 Oct;40(4):1711–21.

200. Landim ERP, de Barros Jaqueta C, Chojniak R, Coimbra FJF, de Mello CAL, Oriani P, et al. Gastrointestinal stromal tumors treated at a Brazilian Cancer Center: evaluation of clinical, epidemiological, and therapeutic profiles. *Appl Cancer Res.* 2017;37(1):21.
201. Gutierrez JC, Perez EA, Franceschi D, Moffat FL, Livingstone AS, Koniaris LG. Outcomes for Soft-Tissue Sarcoma in 8249 Cases from a Large State Cancer Registry. *J Surg Res.* 2007;141(1):105–14.
202. Perez EA, Kassira N, Cheung MC, Koniaris LG, Neville HL, Sola JE. Rhabdomyosarcoma in Children: A SEER Population Based Study. *J Surg Res.* 2011;170(2):e243–51.
203. Duong LM, Richardson LC. Descriptive epidemiology of malignant primary osteosarcoma using population-based registries, United States, 1999-2008. *J Registry Manag.* 2013;40(2):59–64.
204. Sathornsumetee S, Rich JN, Reardon DA. Diagnosis and Treatment of High-Grade Astrocytoma. *Neurol Clin.* 2007;25(4):1111–39.
205. Li L, Wu N, Li F, Li L, Wei L, Liu J. Clinicopathologic and molecular characteristics of 44 patients with pure secretory breast carcinoma. *Cancer Biol Med.* 2019 Feb;16(1):139–46.
206. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours - Technology appraisal guidance [TA630]. 2020;
207. CADTH. Larotrectinib for Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) Locally Advanced or Metastatic Solid Tumours [Internet]. 2019. Available from: <https://cadth.ca/larotrectinib-neurotrophic-tyrosine-receptor-kinase-ntrk-locally-advanced-or-metastatic-solid>
208. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Larotrectinib (Solide Tumore, neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, histologieunabhängig) [Internet]. 2020. Available from: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Larotrectinib (Solide Tumore, neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, histologieunabhängig)
209. HAS. Vitrakvi. 2020; Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3193768/en/vitrakvi](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3193768/en/vitrakvi)
210. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE: SCALE EVALUATION FORMS V1.0 & V1.1.
211. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010 Apr;28(11):1963–72.
212. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228–47.
213. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec;5(6):649–55.
214. Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer.* 1987 Oct;60(7):1651–6.





## APÊNDICES

---

### Apêndice I: Estratégias de buscas utilizadas

Medline (via Pubmed) (180 registros)

"larotrectinib"[Supplementary Concept] OR "larotrectinib"[Title/Abstract] OR "Vitrakvi"[Title/Abstract]

Scopus (157 registros)

( TITLE-ABS-KEY ( "larotrectinib" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Vitrakvi" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) )

Cochrane (03 registros)

#1 larotrectinib

#2 vitrakvi

#3 #1 OR #2

Lilacs (01 registros)

larotrectinib [Palavras] or larotrectinibe [Palavras]

## Apêndice II: Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Medicamentos	Desfechos	Outros
	2016	TRK Inhibitor Shows Early Promise	Cancer Discov	6	1	Of4	X				
	2017	Dramatic Responses Seen with TRK Inhibitor	Cancer discovery	7	8	787	X				
Alharbi, M., Mobark, N. A., Balbaid, A. A. O., Alanazi, F. A., Abdel Rahman Aljabarat, W., Bakhsh, E. A., Ramkissoon, S. H. and Abedalthagafi, M.	2020	Regression of ETV6-NTRK3 infantile glioblastoma after first-line treatment with larotrectinib	JCO Precision Oncology	4		786-800	X				
Drilon, A., Nagasubramanian, R., Blake, J. F., Ku, N., Tuch, B. B., Ebata, K., Smith, S., Lauriault, V., Kolakowski, G. R., Brandhuber, B. J., Larsen, P. D., et al.	2017	A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior trk kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors	Cancer Discovery	7	9	963-972	X				
DuBois, S. G., Laetsch, T. W., Federman, N., Turpin, B. K., Albert, C. M., Nagasubramanian, R., Anderson, M. E., Davis, J. L., Qamoos, H. E., Reynolds, M. E., Cruickshank, S., Cox, M. C., Hawkins, D. S., Mascarenhas, L. and Pappo, A. S.	2018	The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas	Cancer	12 4	21	4241-4247	X				
Federman, N., Albert, C. M., Turpin, B., Mascarenhas, L., Nagasubramanian, R., Geoerger, B., Casanova, M., Melcon, M. S. G., Chisholm, J., Van Tilburg, C. M. and et al.	2017	Phase 1/2 study of the selective TRK inhibitor larotrectinib in pediatric patients with cancer	Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual society of clinical oncology, ASCO. United states	35	15	Supplement 1) (no pagination	X				
Roth, J. A., Carlson, J. J., Xia, F., Williamson, T. and Sullivan, S. D.	2020	The potential long-term comparative effectiveness of larotrectinib and entrectinib for second-line treatment of TRK fusion-positive metastatic lung cancer	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy	26	8	981-986	X				
Drilon A	2019	TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers	Annals of Oncology	30	Suppl 8	viii23-viii30	X				
Smolle, M.A.; Szkandera, J.; Andreou, D.; Palmerini, E.; Bergovec, M.; Leithner, A.	2020	Treatment options in unresectable soft tissue and bone sarcoma of the extremities and pelvis – a systematic literature review	EFORT Open Reviews	5	11	799-814		X			

### Apêndice III: qualidade dos estudos incluídos

Checklist desenvolvido por Downs e Black (1998) (78)

#### Relato

1) A hipótese/objetivo do estudo foi claramente descrito?

Estudo	Sim (1)	Não (0)
NCT02122913	X	
NAVIGATE	X	
SCOUT	X	

2) Os principais resultados a serem medidos estão claramente descritos na seção Introdução ou Métodos? Se os principais resultados forem mencionados pela primeira vez na seção Resultados, a pergunta deve ser respondida com “não”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)
NCT02122913	X	
NAVIGATE	X	
SCOUT	X	

3) As características dos pacientes incluídos no estudo estão claramente descritas? Em estudos de coorte e ensaios clínicos, os critérios de inclusão e/ou exclusão devem ser fornecidos. Em estudos de caso-controle, uma definição de caso e a fonte dos controles deve ser fornecida.

Estudo	Sim (1)	Não (0)
NCT02122913	X	
NAVIGATE	X	
SCOUT	X	

4) As intervenções de interesse estão claramente descritas? Os tratamentos e o placebo (quando relevante) que foram comparados devem ser claramente descritos.

Estudo	Sim (1)	Não (0)
NCT02122913	X	
NAVIGATE	X	
SCOUT	X	

5) As distribuições dos principais fatores de confusão em cada grupo de indivíduos a serem comparados estão claramente descritas? Uma lista dos principais fatores de confusão é fornecida

Estudo	Sim (1)	Parcialmente (1)	Não (0)
NCT02122913			X
NAVIGATE			X
SCOUT			X

- 6) As principais conclusões do estudo estão claramente descritas? Dados de resultados simples (incluindo denominadores e numeradores) devem ser relatados para todas as principais descobertas, para que o leitor possa verificar as principais análises e conclusões.

Estudo	Sim (1)	Não (0)
NCT02122913	X	
NAVIGATE	X	
SCOUT	X	

- 7) O estudo fornece estimativas da variabilidade aleatória dos dados para os resultados principais? Em dados com distribuição não normal, a faixa interquartil de resultados deve ser relatada. Em dados com distribuição normal, o erro padrão, o desvio padrão ou os intervalos de confiança devem ser relatados. Se a distribuição dos dados não for descrita, deve-se presumir que as estimativas utilizadas foram adequadas e a pergunta deve ser respondida sim.

Estudo	Sim (1)	Não (0)
NCT02122913	X	
NAVIGATE	X	
SCOUT	X	

- 8) Todos os eventos adversos importantes que podem ser uma consequência da intervenção foram relatados? A resposta deve ser “sim” se o estudo demonstrar que houve uma tentativa abrangente de medir os eventos adversos. (Uma lista de possíveis eventos adversos é fornecida)

Estudo	Sim (1)	Não (0)
NCT02122913	X	
NAVIGATE	X	
SCOUT	X	

- 9) As características dos pacientes perdidos foram descritas? Deve-se responder “sim” quando não houver perdas de acompanhamento ou quando as perdas de acompanhamento forem tão pequenas que os achados do estudo não serão afetados por sua inclusão. Deve ser respondido “não” quando um estudo não relata o número de pacientes perdidos para o acompanhamento.

Estudo	Sim (1)	Não (0)
NCT02122913	X	
NAVIGATE	X	
SCOUT	X	

10) Os valores reais de probabilidade foram relatados (por exemplo, 0,035 em vez de <0,05) para os resultados principais, exceto quando o valor de probabilidade for inferior a 0,001?

Estudo	Sim (1)	Não (0)
NCT02122913		X
NAVIGATE		X
SCOUT		X

#### Validade externa

Todos os critérios a seguir tentam abordar a representatividade dos achados do estudo e se eles podem ser generalizados para a população da qual os sujeitos do estudo foram derivados.

11) Pode-se considerar que os sujeitos do estudo são representativos de toda a população da qual foram recrutados? O estudo deve identificar a população de origem dos pacientes e descrever como os pacientes foram selecionados. Os pacientes seriam representativos se compreendessem toda a população de origem, uma amostra não selecionada de pacientes consecutivos ou uma amostra aleatória. A amostragem aleatória só é viável quando existe uma lista de todos os membros da população relevante. Quando um estudo não relata a proporção da população de origem da qual os pacientes são derivados, a pergunta deve ser respondida como "incerto".

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
NCT02122913	X		
NAVIGATE	X		
SCOUT	X		

12) Os indivíduos que foram triados para participar foram representativos de toda a população da qual foram recrutados? Deve ser indicada a proporção dos pacientes convidados que concordaram. A validação de que a amostra era representativa incluiria a demonstração de que a distribuição dos principais fatores de confusão era a mesma na amostra do estudo e na população de origem.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
NCT02122913			X
NAVIGATE			X
SCOUT			X

13) A equipe, os locais e as instalações onde os pacientes foram tratados eram representativos do tratamento que a maioria dos pacientes recebe? Para que a pergunta seja respondida “sim”, o estudo deve demonstrar que a intervenção foi representativa daquela em uso na população de origem. A pergunta deve ser respondida “não” se, por exemplo, a intervenção foi realizada em um centro especializado não representativo dos hospitais que a maioria da população de origem iria frequentar

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
NCT02122913	X		
NAVIGATE	X		
SCOUT	X		

Validade interna – viés

14) Foi feita uma tentativa de cegar os sujeitos do estudo para a intervenção que receberam? Para estudos em que os pacientes não teriam como saber qual intervenção receberam, a resposta deve ser “sim”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
NCT02122913		X	
NAVIGATE		X	
SCOUT		X	

15) Houve uma tentativa de cegar aqueles que medem os principais resultados da intervenção?

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
NCT02122913		X	
NAVIGATE		X	
SCOUT	X		

16) Se algum dos resultados do estudo foi baseado em “dragagem de dados”, isso ficou claro? Quaisquer análises que não tenham sido planejadas no início do estudo devem ser claramente indicadas. Se nenhuma análise retrospectiva de subgrupo não planejada foi relatada, responda “sim”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
NCT02122913			X

NAVIGATE			X
SCOUT			X

17) Em ensaios clínicos e estudos de coorte, as análises se ajustam a durações divergentes de acompanhamento de pacientes ou, em estudos de caso-controle, o período de tempo entre a intervenção e o desfecho é o mesmo para casos e controles? Quando o acompanhamento foi o mesmo para todos os pacientes do estudo, a resposta deveria ser “sim”. Se diferentes durações de acompanhamento foram ajustadas por, por exemplo, análise de sobrevivência, a resposta deveria ser “sim”. Os estudos em que as divergências no acompanhamento são ignoradas devem ser respondidos como “não”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
NCT02122913		X	
NAVIGATE		X	
SCOUT		X	

18) Os testes estatísticos utilizados para avaliar os principais resultados foram adequados? As técnicas estatísticas utilizadas devem ser adequadas aos dados. Por exemplo, métodos não paramétricos devem ser usados para tamanhos de amostra pequenos. Quando pouca análise estatística foi realizada, mas não há evidência de viés, a pergunta deve ser respondida “sim”. Se a distribuição dos dados (normais ou não) não for descrita, deve-se presumir que as estimativas utilizadas foram adequadas e a pergunta deve ser respondida “sim”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
NCT02122913	X		
NAVIGATE	X		
SCOUT	X		

19) O cumprimento do protocolo das intervenções foi confiável? Onde houve não conformidade com o tratamento alocado ou onde houve contaminação de um grupo, a pergunta deve ser respondida “não”. Para estudos em que o efeito de qualquer classificação incorreta provavelmente causaria um viés em qualquer associação com o valor nulo, a pergunta deve ser respondida “sim”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
NCT02122913	X		
NAVIGATE	X		
SCOUT	X		

20) As principais medidas de desfecho utilizadas foram precisas (válidas e confiáveis)? Para estudos nos quais as medidas de resultado são claramente descritas, a pergunta deve ser respondida “sim”. Para estudos que se referem a outro trabalho ou que demonstram que as medidas de resultados são precisas, a pergunta deve ser respondida como “sim”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
NCT02122913	X		
NAVIGATE	X		
SCOUT	X		

Validade interna – confundidores (viés de seleção)

21) Os pacientes foram de grupos de intervenção diferentes (ensaios clínicos e estudos de coorte) ou os casos e controles (estudos de caso-controle) foram recrutados na mesma população? Por exemplo, os pacientes de todos os grupos de comparação foram selecionados do mesmo hospital. A pergunta deve ser respondida como “incerto” para estudos de coorte e caso-controle onde não há informações sobre a origem dos pacientes incluídos no estudo.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
NCT02122913			X
NAVIGATE			X
SCOUT			X

22) Os sujeitos do estudo foram incluídos em diferentes grupos de intervenção (ensaios clínicos e estudos de coorte) ou os casos e controles (estudos de caso-controle) foram recrutados no mesmo período de tempo? Para um estudo que não especifica o período de tempo durante o qual os pacientes foram recrutados, a pergunta deve ser respondida como “incerto”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
NCT02122913	X		
NAVIGATE	X		
SCOUT	X		

23) Os sujeitos do estudo foram randomizados para grupos de intervenção? Os estudos que afirmam que os indivíduos foram randomizados devem ser respondidos “sim”, exceto quando o método de randomização não garantir a alocação aleatória. Por exemplo, a alocação alternativa teria pontuação negativa porque é previsível.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
--------	---------	---------	-------------



NCT02122913		X	
NAVIGATE		X	
SCOUT		X	

24) A atribuição de intervenção randomizada foi ocultada dos pacientes e da equipe de saúde até que o recrutamento fosse completo e irrevogável? Todos os estudos não randomizados devem ser respondidos “não”. Se a atribuição foi ocultada dos pacientes, mas não da equipe, deve ser respondida “não”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
NCT02122913		X	
NAVIGATE		X	
SCOUT		X	

25) Houve ajuste adequado para confusão nas análises das quais os principais resultados foram extraídos? Esta questão deve ser respondida “não” para ensaios se: as principais conclusões do estudo foram baseadas em análises de tratamento e não na intenção de tratar; a distribuição de fatores de confusão conhecidos nos diferentes grupos de tratamento não foi descrita; ou a distribuição de fatores de confusão conhecidos diferiu entre os grupos de tratamento, mas não foi levada em consideração nas análises. Em estudos não randomizados, se o efeito dos principais fatores de confusão não foi investigado ou se o fator de confusão foi demonstrado, mas nenhum ajuste foi feito nas análises finais, a pergunta deve ser respondida como “não”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
NCT02122913			X
NAVIGATE			X
SCOUT			X

26) As perdas de pacientes foram levadas em consideração? Se o número de pacientes perdidos não for relatado, a pergunta deve ser respondida como “incerto”. Se a proporção de participantes perdidos foi muito pequena para afetar os resultados principais, a pergunta deve ser respondida “sim”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
NCT02122913		X	
NAVIGATE		X	
SCOUT		X	

Poder

27) O estudo teve poder suficiente para detectar um efeito clinicamente importante em que o valor da probabilidade de uma diferença ser devida ao acaso é inferior a 5%? Os tamanhos das amostras foram calculados para detectar uma diferença de x% e y%.

Estudo	<n1 (0)	n1-n2 (1)	n3-n4 (3)	n5-n6 (4)	n7-n8 (5)	n8+
NCT02122913	X					
NAVIGATE	X					
SCOUT	X					