

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Agosto/2021

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

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise Crítica

Eduardo Freire de Oliveira - CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT)

Laís Lessa Neiva Pantuzza – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante... 24	24
Tabela 2 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante..... 44	44
Tabela 3 - Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise. 47	47

QUADRO

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia..... 14	14
Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante. 15	15
Quadro 3 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante. 27	27
Quadro 4 – Taxas de resposta objetivas para os tipos tumorais incluídos nos estudos clínicos com larotrectinibe. 30	30
Quadro 5 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. 42	42
Quadro 6 - Medicamentos potenciais para o tratamento de tumores sólidos, localmente avançados ou metastáticos, com fusão NTRK..... 50	50

FIGURA

Figura 1 – Representação esquemática dos receptores quinase da tropomiosina. Fonte: Amatu et al., 2019. 10	10
Figura 2 – Funcionamento da proteína expressa por gene NTRK com fusão (à direita) de forma independente dos ligantes das proteínas TRK (acima à esquerda). Essas proteínas com fusão são ativadas de forma ininterrupta e a sinalização intracelular resultante confere potencial oncogênico às células (proliferação e sobrevida). Fonte: Miao et al., 2019. 12	12
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê 25000.064658/2021-11. 26	26
Figura 4 – Curvas de sobrevida global (acima indicada por OS) e sobrevida livre de progressão (indicada por PFS). A área sob a curva de sobrevida global é particionada pela curva de sobrevida livre de progressão entre os indivíduos sem doença progressiva (azul escuro) e com doença progressiva (azul claro). Eixo y=número de pacientes (%); eixo x= tempo em anos. Fonte: Mitech Access® webinar..... 37	37
Figura 5 - Estados de saúde do modelo submetido pelo demandante. Fonte: dossiê 25000.064658/2021-11..... 38	38
Figura 6 - Esquemas terapêuticos utilizados pelo demandante como comparadores para larotrectinibe, com as respectivas fontes consultadas. Fonte: dossiê 25000.064658/2021-11. 39	39
Figura 7 - Distribuição de pacientes entre os diferentes tipos de tumor segundo estudos de McDermott e colaboradores (2020) ¹⁴ e Perreault e colaboradores (2020) ¹⁵ . Fonte: dossiê 25000.064658/2021-11..... 40	40
Figura 8 - Preços propostos pelo demandante para as apresentações de larotrectinibe. Fonte: dossiê 25000.064658/2021-11. 41	41
Figura 9 - Resultados da análise de sensibilidade probabilística. Fonte: dossiê 25000.064658/2021-11..... 45	45
Figura 10 - Resultados da análise de sensibilidade univariada determinística. Fonte: dossiê 25000.064658/2021-11. 48	48
Figura 11 - Cenários alternativos com variação de parâmetros da análise de impacto orçamentário. Fonte: dossiê 25000.064658/2021-11. 48	48

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	INTRODUÇÃO	10
	4.1 Aspectos moleculares e epidemiológicos das doenças	10
	4.2 Diagnóstico e tratamento recomendado	12
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	14
	5.1 Preço proposto para incorporação	15
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	24
	6.2 Evidência Clínica	28
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	28
	Desfecho 1 – Taxa de resposta objetiva (ORR)	28
	Desfecho 2 – Tempo até a resposta e duração da resposta	30
	Desfecho 3 – Sobrevida livre de progressão	31
	Desfecho 4 – Sobrevida global	31
	Desfecho 5 – Índice de modulação do crescimento (GMI)	31
	Desfecho 6 – Qualidade de vida relacionada à saúde	32
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	34
	Desfecho 1 - Segurança	34
	Desfecho 2 – Resistência primária e adquirida a larotrectinibe	35
	6.3 Certeza geral das evidências	36
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	36
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	36
	7.1 Avaliação econômica	36
	7.2 Impacto orçamentário	46
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	49
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	49
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	51
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	52
13.	REFERÊNCIAS	52
14.	ANEXOS	55

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 10/06/2021 pela empresa Bayer S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de larotrectinibe como terapia alvo para tratamento de tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e positivos para a fusão do gene NTRK, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Larotrectinibe (Vitrakvi®)

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).

Demandante: Bayer®

Introdução: A família de receptores quinase da tropomiosina (ou tirosina) (TRK) TRKA, TRKB e TRKC é constituída por proteínas transmembrana codificadas pelos genes *NTRK1*; *NTRK2* e *NTRK3*, respectivamente. Os receptores têm um sítio catalítico intracelular ativado por neurotrofinas que se acoplam à superfície celular. A ligação das neurotrofinas aos receptores resultam em várias funções, principalmente no sistema nervoso, tais como proliferação e crescimento celulares, sobrevivência celular e prevenção de apoptose. De interesse para a oncologia são as fusões registradas entre a posição 3' do gene *NTRK* e a 5'terminal de outro gene (gene de fusão) por rearranjos intracromossômicos ou intercromossômicos. Receptores resultantes dessa fusão tem o sítio catalítico ininterruptamente ativo e funcionamento independente de ligantes promovendo a proliferação e crescimento celulares de forma aberrante, com potencial oncogênico. As fusões do gene *NTRK* estão presentes em uma ampla gama de tumores sólidos, de diferentes tipos histológicos, com maior ou menor frequência.

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?”

Evidências clínicas: O balanço entre efeitos positivos e negativos é favorável. Observaram-se, em estudos de fases 1 e 2 com braço único e sem comparador, altas magnitude e duração de efeito para o desfecho substituto taxa de resposta objetiva, de acordo com os critérios RECIST, o que significa, entre outros aspectos, que o medicamento diminuiu em pelo menos 30% ou eliminou os tumores (lesões -alvo), sem o surgimento de novas lesões, em tempo de acompanhamento de até 44 meses. O efeito relativo a tratamentos prévios parece ser clinicamente significativo, com GMI maiores que 1,33 para a maior parcela de pequeno grupo de indivíduos avaliados. A qualidade de vida durante o tratamento manteve-se igual à observada na linha de base ou melhorou para a maioria dos tratados. Os benefícios clínicos em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global ainda precisam ser confirmados, mas as medianas para esses desfechos ainda não haviam sido atingidas em tempo médio de 4 anos. Os eventos adversos de grau 3 e 4, como o aumento de transaminases, tontura, náusea, vômitos, diminuição da contagem de neutrófilos precisam ser monitorados, mas são pouco frequentes e, no geral, o medicamento é bem tolerado. Uma desvantagem do medicamento é o desenvolvimento de resistência adquirida durante o tratamento em função de mutações no sítio de ligação do medicamento. Há atualmente outros medicamentos em desenvolvimento que não são sensíveis a essas mutações.

Avaliação econômica: Em estudo de custo-efetividade em que se comparam larotrectinibe e uma série de tratamentos utilizados em tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos a razão de custo-efetividade incremental para o desfecho anos de vida ganhos foi de R\$ 424.250,07 e para o desfecho anos de vida ajustados pela qualidade foi de R\$ 643.159,30.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental da incorporação de larotrectinibe em relação à utilização de outros quimioterápicos para o tratamento de diversos tumores sólidos com fusão do gene NTRK foi de R\$ 14.863.444,22 no primeiro ano e R\$ 269.941.502,17 em cinco anos sem considerar os exames diagnósticos necessários à detecção da fusão do gene NTRK. Considerando acesso universal a ambos os exames diagnósticos o impacto incremental seria de R\$ 1.021.985.213,02 em cinco anos.

Experiências internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* - O larotrectinibe foi recomendado pelo NICE para incorporação ao sistema de saúde do Reino Unido através do *Cancer Drugs Fund* em maio de 2020. *Scottish Medicines Consortium (SMC)* - O larotrectinibe ainda não foi avaliado pela SMC. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* - 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*. *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* e *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)* - O larotrectinibe ainda não foi avaliado pela agência de avaliação de tecnologias em saúde australiana.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificados dois medicamentos para o tratamento de tumores sólidos, localmente avançados ou metastáticos, com fusão NTRK. O primeiro entrectinibe é um antagonista dos receptores TRKA, TRKB e TRKC, inibidor dos receptores ROS1 e inibidor do receptor ALK e já está registrado na *European Medicines Agency (EMA)* e na *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, embora não tenha registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). O segundo taletrectinibe, um antagonista do receptor TRKA e inibidor do receptor ROS1 está em fase 2 de desenvolvimento e não está registrado na Anvisa, FDA ou EMA.

Considerações finais: Tratamento com larotrectinibe em indivíduos diagnosticados com tumores sólidos de diferentes tipos histológicos, localmente avançados ou metastáticos positivos para a fusão do gene NTRK, com bom desempenho funcional e que foram submetidos a um ou mais tratamentos prévios foi associado a diminuição durável de pelo menos 30% em lesões -alvo, sem o surgimento de novas lesões. O efeito parece não ter relação com o tipo histológico do tumor sólido, mas para alguns desses tumores o número de pacientes avaliados foi muito reduzido. As medianas para a sobrevida livre de progressão e sobrevida global não haviam sido atingidas em tempo de acompanhamento de aproximadamente 4 anos. Ainda não existem estudos de comparação direta entre larotrectinibe e outros quimioterápicos, e nos estudos avaliados esse medicamento foi utilizado, para a maior parte da população estudada, após outros tratamentos prévios. Relataram-se casos em que foi empregado como neoadjuvante antes de cirurgias desfigurantes ou que envolveriam a perda de membros com resultados promissores. O tratamento não foi associado a deterioração de qualidade de vida e os eventos adversos são moderados. Há perda de eficácia documentada em função de mutações adquiridas no sítio de ligação do medicamento, fazendo-se necessário avaliar o estágio de desenvolvimento de outros medicamentos com o mesmo mecanismo de ação, mas que não estão sujeitos à perda de eficácia em função dessas mutações. Seria necessário avaliar, também, a necessidade de incorporação dos exames diagnósticos para que o acesso seja universal evitando a inequidade no acesso ao tratamento com larotrectinibe. Da mesma faz-se necessário comparar a custo-efetividade de se

ofertar o diagnóstico em uma etapa para tumores com alta frequência de fusão do gene *NTRK* e, em duas etapas, para tumores com baixa frequência da fusão.

Perspectiva do paciente: A chamada pública para participação na Perspectiva do Paciente ficou aberta de 17/05/2021 a 31/05/2021. Houve três pessoas inscritas, sendo que as representantes titular e suplente foram definidas por meio de consenso do grupo. Para este tema, o espaço da Perspectiva do Paciente foi compartilhado entre as duas participantes, que apresentaram experiências de pacientes adulto e pediátrico com a tecnologia demandada, respectivamente. Na condição de paciente diagnosticada com tumor raro de pulmão com metástase óssea e mutação genética *NTRK1*, que fez uso do medicamento avaliado, a representante titular destacou ter realizado tratamento com radioterapia, quimioterapia e, posteriormente, com o larotrectinibe durante dezesseis meses no contexto de um estudo clínico desenvolvido em Portugal. Já a representante suplente relatou ao Plenário a sua experiência como mãe de paciente pediátrico diagnosticado com tumor de face inoperável aos três meses de vida.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 100ª Reunião Ordinária, no dia 04 de agosto de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de larotrectinibe para o tratamento de adultos e crianças com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e que apresentam a fusão do gene *NTRK* (independentemente da histologia) ao SUS. Os membros da Conitec consideraram que os estudos primários de eficácia e segurança são de fases 1 e 2, ainda em andamento, em que se utiliza um desfecho primário substituto e que, para determinados tipos de tumor, o número de pacientes é bastante reduzido. Entendeu-se assim que os dados ainda são incipientes para subsidiar uma incorporação ao SUS.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos moleculares e epidemiológicos das doenças

A família de receptores quinase da tropomiosina (ou tirosina) (TRK) TRKA, TRKB e TRKC é constituída por proteínas transmembrana codificadas pelos genes NTRK1 (localizado no cromossomo 1q21-q22); NTRK2 (9q22.1) e NTRK3 (15q25), respectivamente. Cada um dos receptores consiste em um domínio extracelular, uma região transmembrana e uma intracelular que contém o domínio da tirosina quinase. O domínio extracelular contém uma região rica em cisteína (C1), seguida por três regiões ricas em leucina consecutivas com 24 resíduos de aminoácidos (LRR1-3), outra região rica em cisteína (C2) e dois domínios semelhantes a imunoglobulinas (Ig1 e Ig2). As regiões LRR1-3 são específicas das proteínas TRK e não são encontradas em outros receptores. A região intracelular contém cinco resíduos de tirosina, dos quais três na alça de ativação do domínio da quinase, que são necessários à atividade da enzima (atividade catalítica), e dois outros, dispostos lateralmente no domínio da quinase, que servem como sítios de acoplamento dependentes de fosforilação para enzimas e adaptadores citoplasmáticos¹ (**Figura 1**).

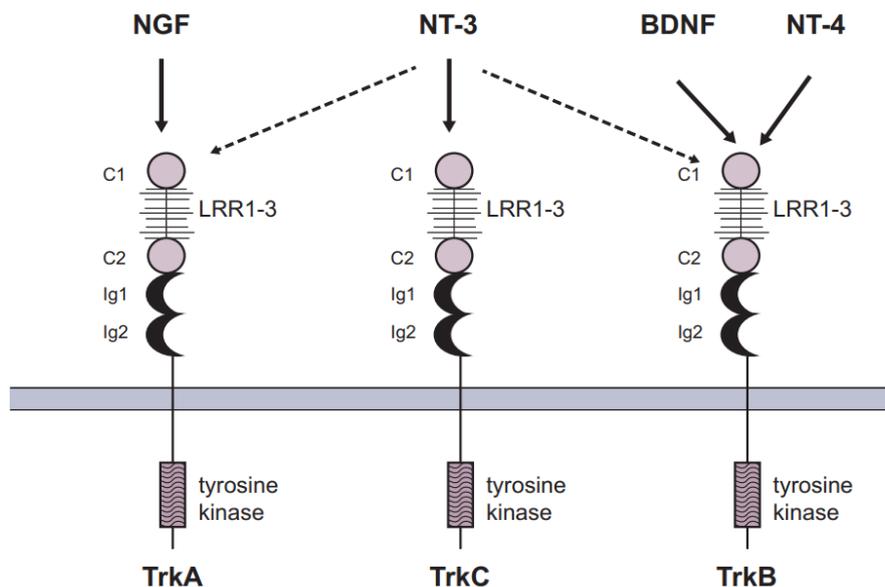


Figura 1 – Representação esquemática dos receptores quinase da tropomiosina. Fonte: Amatu *et al.*, 2019.

Os receptores são ativados por quatro famílias de proteínas denominadas neurotrofinas que se ligam com altas especificidade e afinidade a determinado subtipo de receptor da família TRK (A, B ou C). As neurotrofinas estão envolvidas no desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso. A principal neurotrofina que se liga ao receptor TRKA é o fator de crescimento nervoso (NGF); ao receptor TRKB se ligam principalmente o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)

e a neurotrofina 4 e ao NRTKC se liga com maior afinidade a neurotrofina 3, que também tem menor afinidade pelos receptores NTRKA e NTRKB (**Figura 1**)¹.

A ligação de NGF ao receptor TRKA causa, após processos de dimerização proteica, ativação catalítica e sinalização intracelular, proliferação e crescimento celulares. A ligação de neurotrofinas ao receptor TRKB resulta em diferenciação neuronal e está envolvida em mecanismos de sobrevivência celular. A ligação a TRKC resulta em mecanismos de prevenção de apoptose e aumento da sobrevivência celular¹.

Os receptores da família TRK são expressos predominantemente no tecido neuronal e desempenham funções no desenvolvimento embrionário assim como na homeostase do sistema nervoso. Os principais eventos associados à ativação dos receptores NTRK são: diferenciação, sobrevivência e proliferação celulares, formação e plasticidade das sinapses, trânsito de moléculas pela membrana celular e formação dos dendritos e axônios. São também associados à sobrevivência e diferenciação de gânglios sensoriais (são expressos nos neurônios nociceptivos e na raiz dorsal e nos gânglios do trigêmeo). Além disso, participam na formação e retenção da memória, nocicepção e propriocepção e desempenham funções em tecidos não neuronais incluindo o vascular, do ovário e do sistema imune. Mutações nesses receptores estão implicadas na causa de várias doenças sensoriais, autonômicas, perda do controle do apetite, obesidade, dificuldade de aprendizagem, problemas de memória e com a nocicepção¹.

Os processos de ativação e sinalização intracelular dos receptores TRK também ocorrem em células cancerosas quando ocorrem alterações nos genes NTRK dessas células. Em geral há três tipos de alterações genéticas associadas a essa família de genes e a mais comum em oncologia é a fusão do gene NTRK. A fusão do gene NTRK ocorre quando a posição 3´do gene NTRK se funde com a posição 5´terminal de outro gene (gene de fusão) por rearranjos intracromossômicos ou intercromossômicos. O gene de fusão resultante codifica uma proteína que contém a porção N-terminal de outro gene (o de fusão) em conjunto com a porção C-terminal da proteína TRK, incluindo o domínio tirosina quinase catalítico. A maioria dos genes de fusão caracterizados contém uma porção 5´que codifica um ou mais domínios de dimerização que medeiam a atividade da tirosina quinase constitutiva. Dessa forma a tirosina quinase é ativada de forma independente dos ligantes naturais das proteínas TRK, o que confere potencial oncogênico às células cujos mecanismos de sinalização intracelular ficam ininterruptamente ativos promovendo a proliferação e aumentando a sobrevivência celular (**Figura 2**)^{1,2}.

As fusões do gene NTRK estão amplamente distribuídas entre diversos tipos de tumores sólidos com diferentes aspectos histológicos. Os tipos nos quais são mais frequentes são o carcinoma secretor análogo mamário e o fibrossarcoma congênito. Sugere-se que sejam os principais promotores em determinados tipos de leucemia aguda e outros tipos de câncer como adenocarcinoma de pulmão e câncer colorretal, entre outros. Foram identificados aproximadamente 80 diferentes tipos de genes de fusão, mas a fusão mais estudada é a ETV6-NTRK3 que ocorre em mais de 95% dos carcinomas secretores análogos mamários^{2,3}.

A frequência das fusões do gene NTRK é baixa em tumores sólidos mais prevalentes (colorretal, bexiga, mama e pulmão não pequenas células), mas é alta em uma série de tumores sólidos menos prevalentes ou raros, tais como

carcinomas secretores análogos mamários (mama e glândulas salivares) e nefroma mesoblástico congênito e em alguns tumores sólidos em pacientes pediátricos⁴.

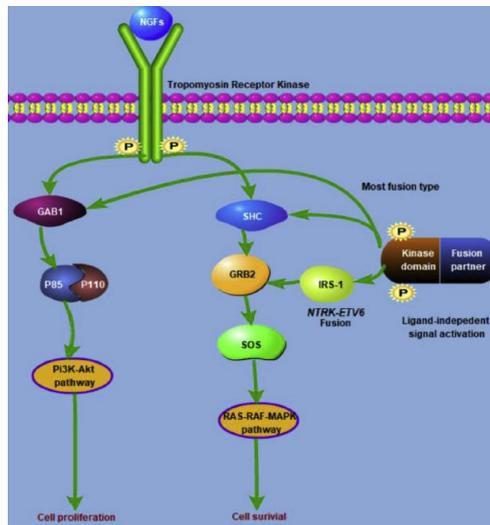


Figura 2 – Funcionamento da proteína expressa por gene NTRK com fusão (à direita) de forma independente dos ligantes das proteínas TRK (acima à esquerda). Essas proteínas com fusão são ativadas de forma ininterrupta e a sinalização intracelular resultante confere potencial oncogênico às células (proliferação e sobrevivência). Fonte: Miao *et al.*, 2019.

De maneira geral a incidência e prevalência (em 5 anos) de fusão do gene NTRK em diversos tumores sólidos são de 0,52 e 1,52 por 100.000 pessoas, respectivamente. Em metanálise na qual foram incluídos estudos sobre a frequência de fusões NTRK em tumores sólidos, 98 diferentes tipos histológicos de tumores sólidos puderam ser avaliados. Desses 12 apresentaram frequência maior que 10%, com as maiores identificadas para fibrossarcoma congênito (infantil) (90,56%) e carcinomas secretores análogos mamários (glândula salivar – 79,68% e mama - 92,87%) e nefroma mesoblástico congênito (21,52%). Identificaram-se frequências menores para tipos histológicos mais comuns como carcinoma cervical (0,36%), sarcoma de partes moles (uterino) (0,34%), melanoma (0,31%), adenocarcinoma pancreático (0,31%) e colorretal (0,26%), tumores neuroendócrinos (0,26%), câncer de pulmão não pequenas células (0,17%), carcinoma de mama não-secretor, e alguns tumores primários intracranianos (glioma, gliomas de baixo e alto grau (3,28%), ependioma (3,28%) e tumor neuroepitelial disembrionário (3,03%). Os tumores intracranianos, compreendendo múltiplos tipos histológicos, foram associados a frequências entre 0 e 20%⁴.

4.2 Diagnóstico e tratamento recomendado

Segundo recomendações elaboradas por painel de especialistas o algoritmo diagnóstico varia de acordo com a frequência da fusão do gene NTRK em determinado tipo histológico de tumor sólido. Para tumores associados a alta

frequência recomenda-se a utilização de sequenciamento de nova geração (NGS) em uma etapa e para tumores com menor frequência de fusões do gene NTRK é possível que se faça uma triagem com exame de imuno-histoquímica e confirmação com sequenciamento de nova geração, em duas etapas³.

Recomenda-se que devem ser testados para fusão do gene NTRK os seguintes grupos:

1. Pacientes diagnosticados com tumores sólidos irresssecáveis ou metastáticos sem a presença de mutações/fusões/amplificações pró-oncogênicas e que são alvos de tratamentos clinicamente disponíveis;
2. Pacientes diagnosticados com tumores sólidos irresssecáveis ou metastáticos que estão associados a alta incidência de fusões NTRK, especialmente para a fusão ETV6-NTRK3.
3. Pacientes com tumores sólidos localmente avançados associados a alta incidência de fusões NTRK, quando se considera tratamento neoadjuvante antes da ressecção.

Considerou-se que não há informações publicadas que respaldem a coexistência de fusões NTRK com mutações/fusões/amplificações pró-oncogênicas e que são alvos de tratamentos clinicamente disponíveis (EGFR, ALK e ROS1 em câncer de pulmão não pequenas células, KIT em tumor estromal gastrointestinal e BRAF em câncer de pulmão não pequenas células e melanoma). Considerou-se que, em função da eficácia dos inibidores da porção quinase do receptor de tropomiosina (TRK), deve-se **considerar** que todos os pacientes com tumores sólidos irresssecáveis ou metastáticos que não os especificados nas recomendações 1 e 2 devem ser testados para a fusão do gene NTRK³.

Sobre o melhor momento para se realizarem os exames diagnósticos recomendou-se que devem ser realizados antes ou durante os tratamentos considerados padrão para a primeira linha ou linhas subsequentes para tumores sólidos avançados associados a alta frequência para a fusão do gene NTRK e de outra forma somente quando há a possibilidade de se testar para um painel mais amplo de mutações, além da fusão do gene NTRK³.

A respeito do tratamento a ser instituído para indivíduos diagnosticados com tumores sólidos e fusão do gene NTRK, recomendou-se que, apesar de não haver estudos em que se comparem a eficácia dos inibidores da porção quinase do receptor de tropomiosina (TRK) em relação aos tratamentos quimioterápicos considerados padrão, a eficácia dos primeiros justificaria a sua indicação em indivíduos com tumores sólidos já diagnosticados com a fusão do gene NTRK³.

Em relação ao algoritmo de tratamento de indivíduos diagnosticados com tumores sólidos com fusão do gene NTRK, recomendou-se que se utilizem inibidores da porção quinase do receptor de tropomiosina (TRK) quando, durante o curso do tratamento, não se disponham de tratamentos alternativos satisfatórios dependendo do contexto clínico. Considerou-se que essa recomendação deve ser aplicada somente para indivíduos diagnosticados com tumores sólidos associados a alta frequência para fusão do gene NTRK, para os quais não exista outros tratamentos efetivos em primeira linha. NO caso de haver tratamentos efetivos em primeira linha, deve-se considerar a utilização dos inibidores em momento posterior no algoritmo de tratamento porque não existem estudos de comparação direta³.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O larotrectinibe é um inibidor potente e altamente seletivo da porção quinase do receptor de tropomiosina (TRK), biodisponível por via oral e competitivo da adenosina trifosfato (ATP), que foi racionalmente desenvolvido para evitar a atividade com quinase fora de alvo. O alvo do larotrectinibe é a família TRK de proteínas, inclusive TRKA, TRKB e TRKC, que são codificadas pelos genes NTRK1, NTRK2 e NTRK3, respectivamente. Eventos de fusão de genes incorporados, a partir de rearranjos cromossômicos envolvendo os genes NTRK1, NTRK2 e NTRK3, resultam no surgimento de proteínas oncogênicas de fusão TRK. As novas proteínas oncogênicas quiméricas resultantes são aberrantemente expressadas, direcionando a atividade constitutiva da quinase, ativando as vias de sinalização subsequentes das células envolvidas na sobrevivência e proliferação celular, levando a um câncer com fusão TRK. O larotrectinibe demonstrou potente atividade inibidora das proteínas TRK e atividade inibidora da proliferação das células tumorais, dependente da concentração. Em modelos de xenoinxerto de camundongo abrigando tumores com proteínas de fusão TRK, o larotrectinibe induziu significativa inibição de crescimento do tumor.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Larotrectinibe
Nome comercial	Vitrakvi®
Apresentação	Cápsulas duras com 25 mg ou 100 mg de larotrectinibe em cartucho com frascos com 60 cápsulas.
Fabricante	Penn Pharmaceutical Services Limited Tredegar® – Reino Unido
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos que apresentam fusão do gene NTRK.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e que apresentam a fusão do gene <i>NTRK</i> (independentemente da histologia).
Posologia e Forma de Administração	Adultos: a dose recomendada de Vitrakvi® (larotrectinibe) é de 100 mg, por via oral, duas vezes ao dia, até que o paciente não esteja mais clinicamente se beneficiando da terapia ou até que ocorra toxicidade inaceitável. - Pacientes pediátricos: a posologia baseia-se na área de superfície corporal (ASC). A dose recomendada de Vitrakvi® (larotrectinibe) em pacientes pediátricos (de 1 mês a 18 anos) é de 100 mg/m ² , por via oral, duas vezes ao dia (dose máxima de 100 mg por dose) até que o paciente não esteja mais clinicamente se beneficiando da terapia ou até que ocorra toxicidade inaceitável. Vitrakvi® (larotrectinibe) pode ser administrado com ou sem alimentos.

Fonte: Bula do medicamento.

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa (larotrectinibe).

Cuidados e Precauções: Reações neurológicas: foram observadas reações neurológicas, incluindo tontura, distúrbio da marcha e parestesia, em pacientes recebendo larotrectinibe. **Elevações de transaminases:** foram relatados aumentos de ALT e AST em pacientes recebendo larotrectinibe. A maioria dos aumentos de ALT e AST ocorreu nos primeiros 3 meses

de tratamento. Os pacientes devem ter a função hepática monitorada, incluindo avaliações de ALT e AST, antes da primeira dose e mensalmente nos primeiros 3 meses de tratamento e periodicamente durante o tratamento, com exames mais frequentes em pacientes que desenvolverem elevações de transaminases. **Gravidez, lactação e fertilidade – contracepção:** considerando o mecanismo de ação do larotrectinibe, dano fetal não pode ser excluído quando o medicamento é administrado à gestante. Mulheres em idade reprodutiva devem realizar teste de gravidez antes de iniciar o tratamento.

Eventos adversos: As reações adversas mais comuns (>20%) reportadas com larotrectinibe foram fadiga, ALT aumentado, constipação, tontura, anemia, AST aumentado, vômito e náusea. A maioria das reações adversas foram de grau 1 ou 2. Os maiores graus reportados com larotrectinibe foram de grau 4, contagem de neutrófilos diminuída, ALT e AST aumentados; e de grau 3, anemia, aumento de peso, fadiga, mialgia, distúrbio da marcha, tontura, náusea, vômito, fraqueza muscular, parestesia, constipação, contagem de leucócitos diminuída e fosfatase alcalina sanguínea aumentada. Não houve reações adversas fatais.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³ em 02/07/2021
Cápsulas duras na concentração de 100 mg em embalagem com 60 cápsulas	R\$ 43.101,19	R\$ 49.379,57	R\$ 58.926,60
Cápsulas duras na concentração de 25 mg em embalagem com 60 cápsulas	R\$ 10.775,45	R\$12.344,89	R\$14.731,20
Solução oral na concentração de 20 mg/mL em frasco com 100 mL	R\$ 14.367,29	R\$ 16.459,85	R\$14.851,66

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED);

³ Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Bayer S.A.[®] sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do larotrectinibe como terapia alvo para tratamento de tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e positivos para a fusão do gene NTRK, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes diagnosticados com tumores sólidos positivos para a fusão do gene <i>NTRK</i> com doença localmente avançada ou metastática
Intervenção (tecnologia)	Larotrectinibe
Comparador	Controle ativo, não ativo ou ausência de comparador
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Sobrevida global; sobrevida livre de progressão; taxa de resposta objetiva; duração da resposta; segurança; qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com e sem metanálise, 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?”

O demandante apresentou as evidências científicas em forma de revisão sistemática. A pergunta de pesquisa elaborada e os critérios de inclusão incluíram os componentes da estratégia PICOS apresentada. Foram Realizadas buscas em quatro bases de dados da literatura médica em 14/04/2021, sem restrição de ano de publicação ou idioma. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: *Cochrane Library*, Pubmed (*United States National Library of Medicine*), Scopus[®] (Elsevier[®]) e Biblioteca Cochrane e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde). O demandante declarou que foi conduzida busca suplementar em outras fontes, aqui citadas: 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*. Foram apresentadas as estratégias de busca elaboradas para cada base de dados consultada (**ANEXO 1**). As estratégias foram formuladas pela utilização combinada de descritores recuperados de tesouros específicos para as bases de dados, no caso da base Pubmed, e vocábulos livres.

O demandante apresentou os critérios de inclusão e exclusão utilizados, em conjunto com os componentes da estratégia PICOS, para a seleção e inclusão de estudos na revisão sistemática. Os critérios de inclusão apresentados foram os seguintes: **1. Em relação ao delineamento dos estudos e à população neles incluída:** ensaios clínicos, estudos

observacionais do tipo coorte e revisões sistemáticas com ou sem metanálise, nos quais se avaliou o uso de larotrectinibe no tratamento de tumores sólidos positivos para a fusão do gene *NTRK* em pacientes com doença avançada ou metastática. **2. Em relação aos desfechos:** os desfechos avaliados foram aqueles relacionados à eficácia (sobrevida global, sobrevivida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, duração da resposta) e desfechos de segurança/tolerabilidade (eventos adversos, descontinuação por eventos adversos). Os critérios de exclusão apresentados foram os seguintes: estudos em que se avaliaram medicamentos ou desfechos que não eram de interesse para a revisão, bem como os estudos que avaliaram pacientes sem fusão do gene *NTRK* ou com outras doenças.

Relata-se, de forma detalhada, o processo de seleção de artigos de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos para inclusão na revisão sem mencionar, entretanto, se foi realizada em pares. O processo de seleção foi apresentado também na forma de fluxograma (**Figura 3**). Uma lista de estudos excluídos após leitura na íntegra foi apresentada na forma de tabela, assim como as justificativas para as exclusões.

O demandante não relata se a extração de dados dos estudos foi conduzida de forma pareada, mencionando que os seguintes dados foram extraídos: 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. Os dados extraídos foram apresentados na forma de tabelas.

A avaliação do risco de viés dos estudos foi avaliada por meio de ferramenta proposta por Downs e Black⁵. A qualidade da evidência foi avaliada por meio do sistema GRADE.

Em relação ao registro do processo de seleção de artigos as informações constantes no texto e aquelas registradas no fluxograma (**Figura 3**) não têm correspondência. Cita-se aqui o processo registrado no fluxograma. Como resultado das buscas foram recuperados 341 documentos dos quais 257 foram selecionados para leitura de título e resumo. Desses 242 foram excluídos e 15 foram selecionados para leitura na íntegra. Após leitura completa foram excluídos 9 estudos, restando 6 para inclusão no relatório. Além disso, foram incluídos 15 documentos por busca manual, totalizando 21 documentos ao total.

Foram identificados no texto sete estudos **publicados na íntegra**, entre um estudo clínico de fase 1⁶; um estudo clínico de fase 1/2⁷; uma análise agrupada pré-programada em 07/2017⁸; uma análise agrupada pré-programada em 02/2019⁹; uma análise agrupada de qualidade de vida em 07/2018¹⁰; uma revisão sistemática¹¹ e um estudo retrospectivo exploratório¹². Foram identificados seis resumos de congressos e oito estudos de caso. Quinze desses estudos foram considerados como evidência adicional, incluindo a análise agrupada de qualidade de vida, os resumos e os relatos de caso.

A Secretaria Executiva da Conitec conduziu uma busca estruturada na literatura utilizando os mesmos critérios empregados pelo demandante, quais sejam, questão de pesquisa, componentes da estratégia PICO e critérios de inclusão e exclusão de estudos, sem limites para período de publicação. Foram selecionados somente estudos publicados em inglês, espanhol e português. As buscas foram realizadas 23/06/2021 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*), EMBASE® (Elsevier®), Biblioteca Cochrane, CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca

Virtual em Saúde) e ClicalTrials.gov (*U.S. National Library of Medicine*). As estratégias de busca para cada base consultada foram elaboradas pela combinação de descritores provenientes de tesouros específicos para cada base e de termos livres, extraídos da literatura médica sobre o tema (**ANEXO 1**).

O processo de seleção dos estudos recuperados desenvolveu-se de acordo com as seguintes etapas: identificação e exclusão de duplicatas; primeira seleção dos estudos remanescentes, de acordo com critérios de inclusão e exclusão, por leitura de título e resumo e segunda seleção por leitura completa. A exclusão de estudos na última etapa foi justificada.

Os estudos elegíveis após a segunda seleção de acordo com a estratégia PICO e com os critérios de inclusão e exclusão foram apresentados segundo as suas características em quadro (**ANEXO 2**) contendo a identificação do estudo; identificação das principais características de base da população incluída; identificação detalhada das tecnologias avaliadas no estudo; aspectos metodológicos e apresentação dos desfechos avaliados e da magnitude dos efeitos das intervenções. A avaliação do risco de viés dos estudos clínicos e a de qualidade não foram realizadas por se tratar de estudos clínicos de fase 1 e análises grupadas, para os quais não há ferramentas disponíveis.

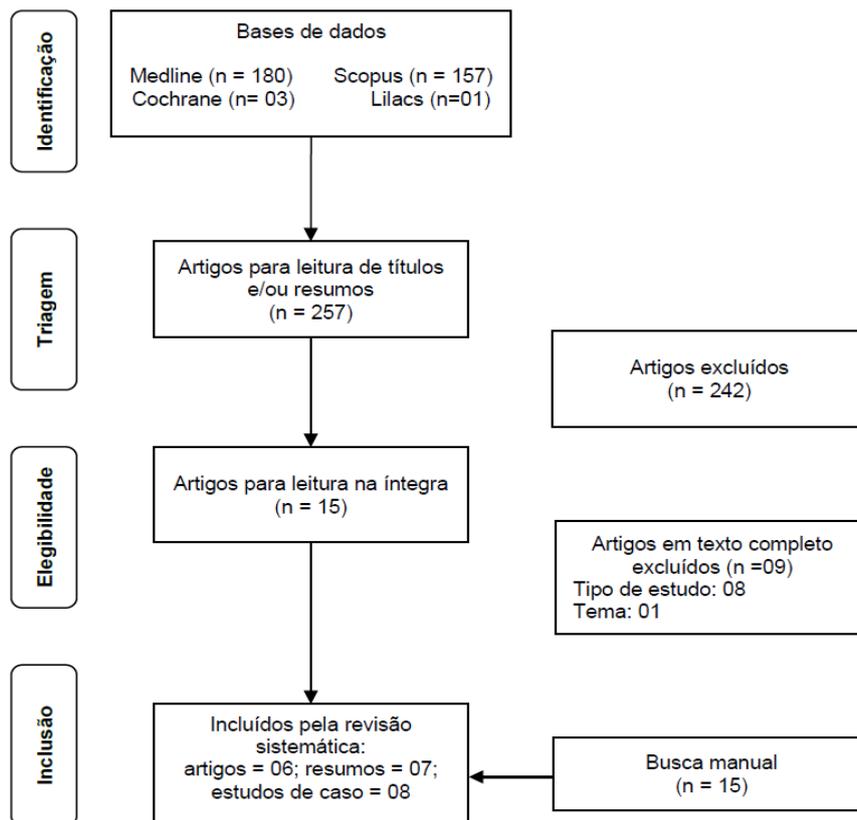


Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê 25000.064658/2021-11.

Foram recuperados 433 documentos dos quais 121 eram duplicatas. Foram selecionados para triagem pela leitura do título e resumo 312 documentos, dos quais 296 foram eliminados, restando 16 para etapa final de leitura completa. Desses 16, nove foram excluídos de acordo com a pergunta de pesquisa e os critérios de inclusão e exclusão apresentados pelo demandante. Dessa foram sete estudos foram incluídos para análise no parecer⁶⁻¹².

Os estudos selecionados pelo demandante foram avaliados segundo os componentes da pergunta PICOS e os critérios de inclusão e exclusão apresentados pelo demandante segundo **Quadro 3**. Foram somente considerados para inclusão estudos publicados na íntegra, excluindo-se resumos de congressos. Os relatos de caso foram considerados como literatura complementar pelo demandante, não estavam previstos na estratégia PICOS e não foram considerados para análise principal.

Quadro 3 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Huong <i>et al.</i> , 2019 (NCT02122913) ⁶	X	
Laetsch <i>et al.</i> , 2018 – SCOUT - (NCT02637687) ⁷	X	
Drilon <i>et al.</i> , 2018 ⁸	X	
Hong <i>et al.</i> , 2020 ⁹	X	
Kummar <i>et al.</i> , 2021 ¹⁰	X	
Chu <i>et al.</i> , 2020 ¹¹	X	
Italiano <i>et al.</i> , 2020 ¹²	X	

O estudo de Kummar e colaboradores (2021)¹⁰ foi considerado para inclusão na análise principal porque trata-se de publicação na íntegra de análise interina pré-programada de desfecho importante nesse contexto, a qualidade de vida, extraído dos principais estudos clínicos com larotrectinibe.

6.2 Evidência Clínica

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

O principal efeito desejável da tecnologia foi associado à diminuição de alguns tipos de tumores sólidos em pelo menos 30% (lesões-alvo), de acordo com os critérios RECIST, sem o aparecimento de novas lesões em parcela da população estimada entre 72 e 85% dos tratados com diagnóstico positivo para fusão do gene NTRK. Em alguns casos observou-se desaparecimento das lesões-alvo por pelo menos um mês, sem surgimento de novas lesões. Esse efeito foi durável e não foi acompanhado por perda da qualidade de vida em parcela da população tratada.

Desfecho 1 – Taxa de resposta objetiva (ORR)

A taxa de resposta objetiva (ORR – da sigla em inglês) é, nesse contexto, desfecho substituto definido como a proporção de pacientes que apresentaram, por um período, redução, de magnitude previamente definida, no tamanho dos tumores. É a soma das respostas parciais e respostas completas a um tratamento e uma medida direta da atividade antitumoral de um medicamento. As respostas podem ser avaliadas por meio de critérios objetivos validados, quando disponíveis, tais como RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology criteria*) ou ainda critérios INRC (*International Neuroblastoma Response Criteria*). Não foram identificados estudos em que se avaliassem a correlação, nesse contexto, entre a taxa de resposta objetiva e os desfechos clínicos sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG), bem como a correlação entre os efeitos de larotrectinibe na ORR e os efeitos na SLP e SG.

Foram identificados três estudos clínicos de braço único, multicêntricos, em que se avalia a taxa de resposta objetiva durante tratamento com larotrectinibe em crianças e adultos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e positivos para fusão do gene NTRK. Um estudo de fase 1⁶, um estudo de fases 1/2⁷, para o qual há resultados para a fase 1, e um estudo de fase 2 não publicado. Os estudos de fase 2 estão em andamento. Nos estudos de fase 1 a taxa de resposta objetiva foi selecionada como desfecho secundário e no de fase 2, como desfecho primário. Os resultados desses três estudos foram avaliados de forma agregada, publicando-se, na íntegra, duas análises referentes a dois momentos, em 07/2017⁸ e 02/2019⁹. Aqui reportam-se os principais resultados dessas duas análises agregadas, apresentadas de forma detalhada no **ANEXO 2**.

Na primeira análise agregada⁸ foram incluídos 55 participantes com mediana de idade de 45,0 anos (amplitude 0,3 a 76,0), de ambos os sexos (53% do sexo masculino), com pontuação na escala ECOG entre 0 e 1 (93%) e submetidos a 1 ou mais de 3 tratamentos quimioterápicos sistêmicos prévios, quando disponíveis. Entre os participantes 2% foram diagnosticados com metástases no sistema nervoso central. Os tipos de câncer de acordo com a histologia foram os seguintes: **1. carcinoma da glândula salivar análogo ao carcinoma mamário secretório (em 12 pacientes), 2. fibrossarcoma**

infantil (em 7), **3.** câncer da tireoide (em 5), **4.** câncer de cólon (em 4), **5.** câncer de pulmão (em 4), **6.** melanoma (em 4), **7.** tumor estromal gastrointestinal (em 3), e **7.** outros tipos de câncer (em 16). As fusões do gene NTRK identificadas foram nas proteínas TRKA (*NTRK1*) (em 45%); TRKB (*NTRK2*) (em 2%) e TRKC (*NTRK3*) (em 53%).

Uma modificação no protocolo do estudo de fase 2 proibiu a entrada de participantes tratados previamente com inibidores de quinase com atividade anti-TRK. A presença de fusão do gene NTRK foi mandatória para admissão no estudo de fase 2, mas não para os estudos de fase 1. As fusões do gene NTRK foram diagnosticadas por meio de sequenciamento de nova geração ou por hibridização *in situ* fluorescente em cada centro.

Todos os participantes admitidos nos estudos de fase 1, dos quais participaram crianças e adultos, foram submetidos a esquemas de escalonamento de doses, com doses até 100 mg/m², duas vezes ao dia, ou de até 200 mg, uma ou duas vezes ao dia de larotrectinibe. No estudo de fase 2 adultos e adolescentes receberam doses de 100 mg, duas vezes ao dia em cápsulas ou solução oral, de forma contínua em ciclos de 28 dias.

Nessa análise agregada foram incluídas somente informações de indivíduos com fusões do gene NTRK. Os tumores foram analisados por meio de tomografia computadorizada e imagem por ressonância magnética. As avaliações dos resultados foram conduzidas localmente em cada centro e por um comitê independente segundo os critérios RECIST versão 1.1. No caso de lesões cutâneas realizou-se avaliação por meio de paquímetros eletrônicos. A periodicidade das avaliações após a análise na linha de base foi a cada 8 semanas por um ano e depois a cada 12 semanas até progressão da doença.

Observa-se aqui antes de apresentar os resultados da análise agregada que as taxas de resposta objetiva em população mista, incluindo indivíduos não diagnosticados com a fusão do gene NTRK são de menor magnitude em relação às obtidas para a população com a fusão do gene NTRK. Os resultados parciais dos estudos de fase 1 e do de fases 1/2 foram de ORR 12% (n=67), em todos os participantes, e de ORR 88% (IC 95% 47 a 100; n=8), em indivíduos com fusão TRK confirmada em avaliação por investigador local e de ORR 100% (IC 95% 63 a 100; n=8) em avaliação por avaliador central independente, no estudo de fase 1, e de ORR 64% (IC 95% 41 a 83; n=22) na população total e ORR 93% (IC 95% 68 a 100; RC n=4; RP n=10) em indivíduos com fusão TRK confirmada, no estudo de fases 1/2.

Para a primeira análise agregada, somente em indivíduos com a fusão do gene NTRK, a taxa de resposta objetiva de acordo com a análise do comitê independente foi de ORR 75% (IC 95% 61 a 85); com 13% resposta completa (CR) e 62% resposta parcial (PR) e a ORR calculada localmente foi de 80% (IC 95% 67 a 90).

Na segunda análise agregada⁹ o número de participantes foi expandido para 169, excluindo-se aqueles com tumores primários (sistema nervoso central). Aqueles com metástases cerebrais tratadas ou não foram incluídos na análise agrupada, contanto que não fossem sintomáticos. Os principais tipos de câncer segundo a histologia eram: **1.** Sarcoma de tecidos mole: outros tipos de sarcoma de tecidos moles (36 indivíduos – 23%); fibrossarcoma infantil (29 – 18%); tumor estromal gastrointestinal GIST (4 – 3%). **2.** Tireoide (26 – 16%); **3.** Glândulas salivares (21 – 13%); **4.** Pulmão (12 – 8%) **5.** Cólon (8 – 5%) **6.** Melanoma (7 – 4%) **7.** Mama (5 – 3%); **8.** Sarcoma ósseo (2 – 1%); **9.** Colangiossarcoma (2 – 1%); **10.** Pâncreas (2 – 1%).

Na análise do desfecho por intenção de tratar foram incluídas somente informações de indivíduos com fusões do gene NTRK, considerados avaliáveis por meio dos critérios RECIST. A taxa de resposta objetiva (ORR) foi de 79% (IC 95% 72 a 85; n=153); com 24 (16%) respostas completas (CR) e 97 (63%) respostas parciais (PR). As respostas objetivas por tipo de tumor são apresentadas no **Quadro 4**.

Respostas objetivas foram observadas em adultos e crianças, 74 de 102 (73%) e 47 de 51 (92%), respectivamente. Treze participantes (8%) foram admitidos no estudo com histórico de metástases cerebrais. Os tipos tumorais nesses participantes foram câncer de pulmão; (n=6), câncer de tireoide (n=4); melanoma (n=2), e câncer de mama (n=1). Entre 12 desses pacientes, nove deles (75%) apresentaram uma resposta objetiva.

Quadro 4 – Taxas de resposta objetivas para os tipos tumorais incluídos nos estudos clínicos com larotrectinibe.

Tipo de câncer/Número de participantes		Participantes com resposta objetiva n (%; IC 95%)	Duração da resposta em meses mediana (IC 95%)
Toda a população		153	121 (79%, 72–85)
Sarcoma de tecidos moles			
Fibrossarcoma infantil	28	27 (96%, 82–100)	NE (NE–NE)
Tumor estromal gastrointestinal	4	4 (100%, 40–100)	26,3 (7,6–26,3)
Outros	36	29 (81%, 64–92)	NE (10,1–NE)
Tireoide	24	19 (79%, 58–93)	NE (14,8–NE)
Glândula salivar	20	18 (90%, 68–99)	35,2 (13,3–NE)
Pulmão	12	9 (75%, 43–95)	NE (NE–NE)
Cólon	8	4 (50%, 16–84)	3,7 (3,7–NE)
Melanoma	7	3 (43%, 10–82)	NE (3,7–NE)
Mama	4	3 (75%, 19–99)	NE (NE–NE)
Sarcoma ósseo	2	1 (50%, 1–99)	7,7 (NE–NE)
Colangiocarcinoma	2	1 (50%, 1–99)	7,3 (NE–NE)
Pâncreas	2	1 (50%, 1–99)	3,5 (NE–NE)
Apêndice	1	0 (NC)	
Nefroma mesoblástico congênito	1	1 (100%, 3–100)	NE (NE–NE)
Hepatocelular	1	0 (NC)	
Não determinado	1	1 (100%, 3–100)	NE (NE–NE)

Legenda: NE – não estimável; NC – não calculável. **Fonte:** Hong *et al.*, 2020.

Desfecho 2 – Tempo até a resposta e duração da resposta

A mediana do tempo até a resposta foi semelhante em ambas as análises integradas e consistente com o período pré-programado para a primeira análise após a linha de base de 8 semanas. As medianas dos tempos até a resposta foram de 1,8 meses com amplitudes que variaram entre 0,9 e 9,4, na primeira análise agregada⁸, e 0,9 e 6,1 meses, na segunda⁹.

A duração de resposta é normalmente considerada como o período entre a primeira resposta até a progressão tumoral ou morte. A mediana da duração da resposta não foi atingida nas análises agregadas pré-programadas, com

medianas dos tempos de acompanhamento de 8,3 meses (amplitude de 0,03 a 24,9+) e 35,2 meses (amplitude 22,8 a não estimável), para a primeira e segunda análises agregadas, respectivamente.

Após um ano de seguimento 71% e 80% dos participantes mantinham a resposta ao tratamento, na primeira e segunda análises agregadas, respectivamente.

Desfecho 3 – Sobrevida livre de progressão

A sobrevida livre de progressão foi desfecho secundário nos estudos de fase 2. A mediana da sobrevida livre de progressão não foi atingida em ambas as análises agregadas em 2017⁸ e 2019⁹. Na primeira após mediana de acompanhamento de 9,9 meses (amplitude 0,7 a 25,9+) e, na segunda, após mediana de acompanhamento de 28,3 meses (IC 95% 22,1 a não estimável). Após um ano de seguimento em cada análise, 55% e 67% dos pacientes permaneciam sem progressão nas primeira e segunda análises, respectivamente.

Desfecho 4 – Sobrevida global

A sobrevida global foi desfecho secundário no estudo NAVIGATE de fase 2. A sobrevida global foi avaliada somente na análise agregada de 2019⁹. A mediana da sobrevida global não foi atingida em mediana de tempo de acompanhamento de 44,4 meses (IC 95% 36,5 a não estimável - NE). A proporção de participantes vivos após um ano de seguimento da análise agregada foi de 88% (IC 95% 83 a 94).

Desfecho 5 – Índice de modulação do crescimento (GMI)

O índice de modulação do crescimento (*Growth modulation index - GMI*) pode ser definido como a razão entre a tempo até a progressão com a enésima linha de tratamento (TTP_n) e o tempo até a progressão da doença com a linha de tratamento n-1 (TTP_{n-1}), para um determinado paciente. Foi originalmente proposto para avaliação de tratamentos citostáticos. Um GMI $\geq 1,33$ é considerado um limite de atividade clínica significativa.

O GMI foi um desfecho exploratório avaliado de forma retrospectiva no estudo de Italiano e colaboradores (2020)¹², no qual foram utilizadas as informações dos estudos de fase 2.

Foram incluídos na análise informações de 72 participantes considerados elegíveis, inclusive 53 com doença metastática. Entre os participantes, 50% eram do sexo feminino, com 21 pacientes pediátricos (29%) com idade menor que 18 anos e 10 (14%) com idade inferior a 5 anos e ECOG entre 0 e 1 (83%). Foram incluídas informações para 12 tipos de tumores sólidos, de forma que os mais comuns foram classificados como sarcoma de tecidos moles (n=26, 36%) e tumor das glândulas salivares (n=9, 13%). Quarenta e seis (64%) receberam dois ou mais tratamentos sistêmicos prévios e as fusões do gene NTRK puderam ser distribuídas da seguinte maneira: NTRK1 (49%), NTRK2 (3%), e NTRK3 (49%). Dos 53 participantes com doença metastática 11 eram pacientes pediátricos (21%), com um deles de idade inferior a cinco

anos (2%). Os dois tipos de tumores mais comuns em pacientes com metástases foram sarcoma de tecidos moles (n = 15, 29%) e câncer de pulmão (n = 7, 13%).

Entre todos os participantes da análise (n=72) a mediana do TTP do tratamento prévio a larotrectinibe foi de 3,0 meses (IC 95% 2,6 a 4,4) e a mediana do TTP (estimado como sobrevida livre de progressão) não foi estimável (*Hazard ratio* (HR) 0,220; IC 95% 0,146 a 0,332). Um total de 45 pacientes foram censurados para sobrevida livre de progressão. Entre os participantes com doença metastática (n=53) a mediana do TTP do tratamento prévio a larotrectinibe foi de 4,4 meses (IC 95% 2,8 a 6,1) e a mediana do TTP (estimado como sobrevida livre de progressão) não foi estimável em mediana de tempo de acompanhamento de 19,3 meses (IC 95% 10,9–não estimável – NE; HR 0,228 (IC 95% 0,146 a 0,357).

Para todo o grupo (n=72) a mediana do GMI foi de 2,68 (amplitude 0,01 a 48,75). No total, 47 pacientes (65%) foram atribuídos com GMI de 1,33; 42 (58%) um GMI de 2 e 19 (26%) um GMI de 5. Atribuiu-se para 25 (35%) pacientes GMI < 1,33. Considerando os indivíduos censurados a probabilidade de se atingir um GMI > 1,33 foi de 0,75 (IC 95% 0,65 a 0,85).

Entre indivíduos com doença metastática (n=53) a mediana do GMI foi de 2,87 (amplitude 0,01 a 48,75), dos quais 35 (66%) receberam atribuição de GMI ≥ 1,33; 32 (60%) >2 e 16 (30%) ≥ 5. A probabilidade de se atingir um GMI ≥ 1,33 foi de 0,68 (IC 95% 0,55 a 0,8).

Desfecho 6 – Qualidade de vida relacionada à saúde

A qualidade de vida relacionada à saúde durante o tratamento com larotrectinibe foi avaliada como desfecho exploratório em análise agregada conduzida pelo grupo de Kummar e colaboradores (2021)¹⁰, a partir de informações dos estudos SCOUT (fases 1/2) e NAVIGATE (fase 2). A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada por meio de questionários validados e que estão disponíveis em vários idiomas.

Para adultos foi utilizado um questionário específico para câncer, o *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)* e um questionário genérico, o EQ-5D-5L. Para participantes entre 2 e 19 anos utilizou-se o questionário genérico *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)*. Para crianças entre 1 e 24 meses o questionário *PedsQL Infant questionnaire* foi preenchido pelos pais ou cuidadores.

No estudo NAVIGATE a qualidade de vida foi avaliada na linha de base e no primeiro dia dos ciclos 3, 5, 7, 9, 11 e 13, e depois a cada três ciclos ou 3 meses até a progressão da doença. No estudo SCOUT as avaliações foram conduzidas na linha de base e a cada ciclo. As melhores variações em relação à linha de base foram calculadas pela diferença entre a melhor pontuação obtida durante o tratamento e a pontuação na linha de base. As variações na qualidade de vida em relação à linha de base foram consideradas minimamente significativas de acordo os cálculos descritos abaixo.

Entre março de 2015 e julho de 2018, 56 adultos receberam tratamento com larotrectinibe, dos quais 40 completaram os questionários EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L na linha de base e em mais de um momento durante o acompanhamento. Um total de 17 pacientes pediátricos com idade maior ou igual a 2 preencheram o questionário PedsQL

na linha de base e em mais de um momento durante o acompanhamento. Dessas, 11 com menos de 2 anos preencheram o questionário na linha de base e no acompanhamento.

Na linha de base a avaliação dos escores para os questionários EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L sugeriram que a população adulta tinha a qualidade de vida relativamente preservada, principalmente, para o questionário EORTC QLQ-C30, nas escalas de funcionamento cognitivo e emocional (média de 87,2 [desvio padrão (DP) 18,6] e 80,4 [DP 17,0], respectivamente, em uma escala de 0 a 100), e, para o questionário EQ-5D-5L, em relação ao autocuidado e ansiedade/depressão (média de 1,3 [DP 0,6] e 1.5 [DP 0,7], respectivamente, em uma escala reversa de 1 a 5). Entretanto, os resultados para saúde global no questionário EORTC QLQ-C30 foram relativamente baixos (média 64,9 [DP 23,1]), assim como os obtidos pela escala visual analógica para o questionário EQ-5D-5L (EQ- VAS) (média de 67,9 [DP 20,0], em uma escala de 0 a 100).

As crianças, segundo o questionário PedsQL, também tinham a qualidade de vida relativamente preservada na linha de base. Para aquelas com idade maior ou igual a dois anos os escores foram altos para funcionamento social (média de 80,9 [DP 18,5], em uma escala de 0 a 100), mas baixos para funcionamento físico e emocional (médias de 65,4 [DP 26,4] e 69,7 [DP 24,9], respectivamente). Para crianças com idade inferior a dois anos os escores foram altos para funcionamento social e cognitivo (médias de 94,9 [DP 8,8] e 91,0 [DP 21,6], respectivamente), mas baixos para funcionamento emocional (média 73,7 [DP 19,7]).

De maneira geral os escores para adultos e crianças melhoraram durante o tratamento, mas não de forma homogênea entre os diferentes domínios avaliados nos questionários. Para o questionário EORTC QLQ-C30 observaram-se melhorias mais expressivas nas capacidades de trabalho e social, enquanto menores no funcionamento cognitivo e emocional. Em relação às pontuações na escala de sintomas, observou-se que, em média, houve melhoria, mas com resultados menos expressivos para constipação, diarreia, náuseas e vômitos. Em geral os escores dos questionários EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L melhoraram ou apresentaram pequena modificação durante todos os ciclos de tratamento até o 16º em relação aos sintomas e funcionamento. A partir do 16º ciclo houve pequena deterioração. Para crianças < 2 anos de idade a maior variação foi observada no funcionamento físico e a menor para funcionamento cognitivo. Para os maiores que dois anos, essas variações ocorreram para funcionamento emocional e físico e desempenho escolar, respectivamente.

Utilizou-se a média do escore de saúde global no questionário EORTC QLQ-C30 para a população adulta do Estado Unidos (63,9) menos 10 pontos (variação significativa entre pacientes) para categorizar os escores em normal ou acima do normal ($\geq 53,9$) e abaixo do normal ($< 53,9$). Na linha de base 80% (32/40) dos adultos foram classificados na categoria normal ou acima do normal, enquanto 20% (8/40) foram classificados como abaixo do normal. Dos classificados na categoria normal ou acima do normal, 97% (31/32) permaneceram nessa categoria ao longo do estudo enquanto 1% (1/32) mudaram para abaixo do normal. Todos os oito pacientes categorizados em abaixo do normal na linha de base mudaram para normal ou acima do normal durante o tratamento.

Entre as crianças ≥ 2 anos de idade, na linha de base, 35% (6/17) foram categorizadas como normais ou acima do normal em relação à qualidade de vida, enquanto 65% (11/17) receberam escores considerados abaixo do normal.

Todos os 6 pacientes pediátricos permaneceram na categoria normal ou acima do normal após o tratamento e 73% (8/11) dos categorizados como abaixo do normal na linha e base mudaram para normalidade após o tratamento.

Observou-se para 70% dos adultos (26/40) uma melhoria no escore de saúde global (GHS) do questionário EORTC QLQ-C30 em um ou mais períodos, para 60% (24/40) uma mudança significativa (mudanças de pelo menos 10 pontos), e para 7,5% (3/40) uma deterioração como a melhor mudança em relação à linha de base. Resultados similares foram observados para a escala analógica (VAS) do questionário EQ-5D-5L. Em crianças ≥ 2 anos de idade, observaram-se melhoras no escore total do questionário PedsQL em 88% (15/17), das quais 76% (13/17) foram consideradas significativas (mudanças $\geq 4,5$ pontos). Um paciente apresentou deterioração na qualidade de vida como a melhor variação em relação à linha de base.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os efeitos indesejáveis da tecnologia dizem respeito aos eventos adversos de grau 3 ou 4 relacionados ao uso de larotrectinibe, tais como aumento de enzimas hepáticas (AST e ALT), anemia, diminuição da contagem de neutrófilos, náuseas e tontura. Além disso, observou-se que o medicamento não é eficaz em indivíduos que possuem determinados tipos de mutações primárias ou adquiridas, principalmente no sítio de ligação do medicamento.

Desfecho 1 - Segurança

A segurança associada ao tratamento com larotrectinibe também foi avaliada nas duas análises agregadas de Drillon e colaboradores (2018)⁸ e de Hong e colaboradores (2020)⁹, cujas características dos participantes incluídos foi descrita de forma detalhada anteriormente e no **ANEXO 2**. Na primeira análise foram incluídos 55 participantes e na segunda 260, entre adultos e crianças. A duração do tratamento na primeira análise foi de aproximadamente dois anos e da segunda entre 0,03 e 47,2 meses. Os eventos adversos foram monitorados durante todo o estudo e por até 28 dias após o fim dos tratamentos e classificados segundo terminologia do Instituto Nacional do Câncer Norte-Americano (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03*).

Os participantes incluídos na primeira análise agregada (07/2017) foram os de faixa etária com mediana de 45,0 anos (amplitude 0,3 a 76,0), de ambos os sexos (53% do sexo masculino), com pontuação na escala ECOG entre 0 e 1 (93%) e submetidos a 1 ou mais de 3 tratamentos quimioterápicos sistêmicos prévios. Os indivíduos incluídos na segunda análise (02/2019) faziam parte, em sua maioria, do estudo de fase 2 com adolescentes e adultos (61%). Do estudo de fase 1/2 participaram 50 indivíduos, entre crianças e adolescentes (31%), e do de fase 1, 12 adultos (8%). Participaram indivíduos de ambos os sexos (52% do sexo feminino), com mediana de idade de 43 anos (amplitude <1 a 84), com ECOG entre 0 e 1 (86%) e que se submeteram a nenhum ou mais de três tratamentos quimioterápicos sistêmicos prévios.

Os resultados das duas análises foram semelhantes para adultos e crianças. Em relação à primeira os principais eventos adversos de grau 3 identificados foram anemia (em 11); aumento de enzimas hepáticas (AST e ALT) (em 7); aumento de peso corporal (em 7); diminuição da contagem de linfócitos (em 7), fadiga, tontura, náusea, diarreia e pirexia (em 2). Os eventos adversos de grau 3 relacionados ao tratamento foram aumento de enzimas hepáticas (AST e ALT) (em 5); diminuição da contagem de linfócitos, tontura, náusea e anemia (em 2). Na segunda análise foram registrados eventos adversos de grau 3 em 33 participantes (13%) e de grau 4 em 2 (<1%). Os mais comuns foram aumento de enzimas hepáticas (ALT) (3%); anemia (2%) e diminuição da contagem de neutrófilos (2%). Em 13 (5%) dos 260 registraram-se eventos adversos graves dos quais os mais comuns foram aumento de enzimas hepáticas (AST e ALT) e náusea (<1%).

Na primeira análise 8 participantes (15%) foram indicados para redução de dose devido a eventos adversos. Os eventos adversos que levaram à necessidade de redução de doses foram: aumento em enzimas hepáticas (AST ou ALT) (em 4 pacientes); tontura (em 2) e diminuição na contagem de neutrófilos (em 2). Todos esses eventos foram classificados como de graus 2 ou 3.

Na segunda análise houve necessidade de redução de dose em função de eventos adversos em 22 (8%) de 260 participantes e em 13 (8%) de 159 com fusão do gene *NTRK*. A descontinuação do tratamento em função de eventos adversos ocorreu em seis pacientes (2%) de 260, dos quais dois eram positivos para fusão do gene *NTRK*.

Desfecho 2 – Resistência primária e adquirida a larotrectinibe

Na análise agregada de Drillon⁸ também foram registradas perdas de eficácia em função de resistência primária ou adquirida a larotrectinibe em função de mutações, relacionadas principalmente a impedimento estérico no sítio de ligação do medicamento.

No estudo suspeitou-se de resistência primária em 3 participantes, mas foi possível avaliar o material genético de um deles, revelando-se mutações dos tipos *NTRK3* G623R e *NTRK1* G595R, as quais alteram a porção hidrofílica exposta ao solvente da alça de ligação no domínio da quinase. Essa alteração interfere com a ligação de larotrectinibe e reduz o efeito inibitório do fármaco.

A resistência adquirida pode ser definida como a progressão da doença durante o tratamento após resposta objetiva documentada ou doença estável. Foram registrados 10 casos de resistência adquirida a larotrectinibe. Para 9 desses 10 pacientes foram identificados três tipos de mutações no domínio da quinase que causam impedimento estérico: **1.** *NTRK1*G595R ou *NTRK3* G623R em sete pacientes; **2.** *NTRK1* F589L, em dois e **3.** *NTRK1* G667S ou *NTRK3* G696A em dois.

6.3 Certeza geral das evidências

A avaliação do risco de viés dos estudos primários e da qualidade da evidência não foi realizada porque os principais estudos de fase 2 (SCOUT e NAVIGATE) que contribuíram para as análises agregadas não estão publicados na íntegra e ainda estão em andamento. De maneira geral, as principais limitações relacionadas a esses estudos são o delineamento de braço único sem comparador, o não cegamento e para determinados tipos de câncer como de pele, mama e cólon, a existência de poucos participantes (<8). Essas limitações, entretanto, devem ser avaliadas no contexto de doenças raras.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O balanço entre efeitos positivos e negativos é favorável. Observaram-se altas magnitude e duração de efeito para o desfecho substituto taxa de resposta objetiva, de acordo com os critérios RECIST, o que significa, entre outros aspectos, que o medicamento diminuiu em pelo menos 30% ou eliminou os tumores (lesões -alvo), sem o surgimento de novas lesões em tempo de acompanhamento de até 44 meses. O efeito relativo a tratamentos prévios parece ser clinicamente significativo, com GMI maiores que 1,33 para a maior parcela de pequeno grupo de indivíduos avaliados. A qualidade de vida durante o tratamento manteve-se igual à observada na linha de base ou melhorou para a maioria dos tratados. Os benefícios clínicos em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global ainda precisam ser confirmados, mas as medianas para esses desfechos ainda não haviam sido atingidas em tempo médio de 4 anos. Os eventos adversos de grau 3 e 4, como o aumento de transaminases, tontura, náusea, vômitos, diminuição da contagem de neutrófilos precisam ser monitorados. Uma desvantagem do medicamento é o desenvolvimento de resistência adquirida durante o tratamento em função de mutações no sítio de ligação do medicamento. Há atualmente outros medicamentos em desenvolvimento que não são sensíveis a essas mutações¹¹.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma análise de custo-efetividade na perspectiva do Sistema Único de Saúde com o objetivo de comparar a efetividade e os custos de tratamentos com larotrectinibe e outros tratamentos utilizados em diversos tipos de tumor com mutação no gene NTRK, localmente avançados ou metastáticos. A princípio, a utilização de outros tratamentos não específicos para a fusão do gene NTRK para tratar indivíduos com diagnóstico positivo para essa fusão

não parece racional, entretanto, não há atualmente protocolo com algoritmo de tratamento em indivíduos diagnosticados com fusão para o gene NTRK. Yoshino e colaboradores (2020)³ recomendam o uso de inibidores TRK em indivíduos diagnosticados com a fusão do gene NTRK, quando não existir nenhuma outra opção satisfatória de tratamento, a depender do contexto clínico.

Foi utilizado um modelo de partição de sobrevida para a avaliar a custo-efetividade de larotrectinibe em relação aos tratamentos utilizados para cada tipo de tumor com mutação no gene NTRK nos estádios localmente avançado ou metastático.

No modelo de partição de sobrevida a proporção de indivíduos em cada estado de saúde em um determinado momento é definida por curvas de sobrevida, nesse caso, sobrevida global e sobrevida livre de progressão, de forma que a área sob a curva de sobrevida global é particionada pela curva de sobrevida livre de progressão para determinar a proporção de indivíduos com doença progressiva e sem doença progressiva (**Figura 4**).

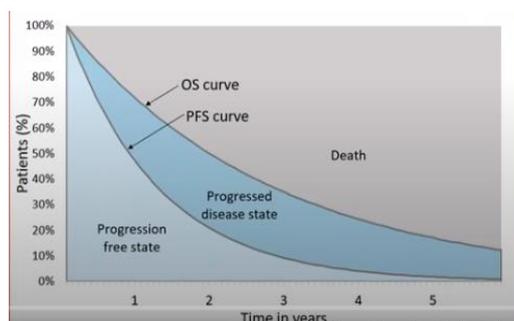


Figura 4 – Curvas de sobrevida global (acima indicada por OS) e sobrevida livre de progressão (indicada por PFS). A área sob a curva de sobrevida global é particionada pela curva de sobrevida livre de progressão entre os indivíduos sem doença progressiva (azul escuro) e com doença progressiva (azul claro). Eixo y=número de pacientes (%); eixo x= tempo em anos. Fonte: Mitech Access® webinar.

Nesse modelo há dependência do tempo porque os riscos de transição variam de acordo com as curvas de sobrevivência ao longo do tempo. Há curvas de sobrevivência para cada estado de saúde que representam o tempo entre a entrada no modelo até a transição para qualquer estado de saúde ao longo da sequência. As curvas de sobrevivência não representam estimativas mutuamente excludentes da proporção de indivíduos em cada estado. Por exemplo, a curva de sobrevivência do último estado de saúde em que os indivíduos ainda estão vivos incluirá todos os indivíduos vivos, incluindo aqueles em estados de saúde menos avançados da sequência¹³.

Nesse tipo de modelo a diferença entre os tratamentos em comparação na análise é determinada pelas diferenças entre as curvas de sobrevivência determinadas para cada tratamento¹³.

Os modelos para o braço com larotrectinibe e para o braço comparador compreendem três estados de saúde: “livre de progressão”; “em progressão” e “morte” (**Figura 5**). O horizonte temporal foi de 20 anos e os ciclos com duração de 7 dias. No modelo de partição de sobrevida não é possível retornar a estados de saúde anteriores, por exemplo, uma vez em progressão, não é possível retornar a livre de progressão.



Figura 5 - Estados de saúde do modelo submetido pelo demandante. Fonte: dossiê 25000.064658/2021-11

A população foi aquela constante na indicação de uso aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ou seja, pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos que apresentam fusão do gene *NTRK*. O tratamento com a intervenção, larotrectinibe, compreende doses de 100 mg para adultos e adolescentes duas vezes ao dia ou 100mg/m² em crianças, com dose máxima de 100 mg duas vezes ao dia. Para os comparadores foram considerados tratamentos para os seguintes tumores sólidos: colangiocarcinoma; colorretal; fibrossarcoma 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) e sarcoma de partes moles – pediátrico.

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. Os esquemas terapêuticos selecionados foram aqueles para os quais existiam dados de eficácia clínica extraíveis publicados em artigos científicos. Os esquemas utilizados para cada tipo de tumor sólido estão apresentados na **Figura 6**.

Câncer	Comparador	Fonte
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)	Doxorubicina	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

Figura 6 - Esquemas terapêuticos utilizados pelo demandante como comparadores para larotrectinibe, com as respectivas fontes consultadas. Fonte: dossiê 25000.064658/2021-11.

As informações para a elaboração das curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global para larotrectinibe foram extraídas dos estudos de McDermott e colaboradores (2020)¹⁴ e Perreault e colaboradores (2020)¹⁵, sendo esse último utilizado para população com tumor primário do sistema nervoso central. São estudos de análise agregada dos estudos clínicos originais com larotrectinibe. Esses estudos não foram incluídos na análise de evidências porque não foram publicados na íntegra, mas na forma de resumos de congresso. A proporção de indivíduos por tipo de tumor é apresentada na **Figura 7**.

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%
Total	199	100,0%

Figura 7 - Distribuição de pacientes entre os diferentes tipos de tumor segundo estudos de McDermott e colaboradores (2020)¹⁴ e Perreault e colaboradores (2020)¹⁵. Fonte: dossiê 25000.064658/2021-11.

Os resultados clínicos e de custo foram ponderados por tipo de tumor de acordo com a distribuição por tipo histológico apresentada na **Figura 7**.

Uma vez que o horizonte temporal é maior do que o tempo de seguimento dos estudos foi utilizada a distribuição de Weibull para fazer as extrapolações das curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global com o objetivo de ajustá-las ao horizonte temporal do estudo de custo-efetividade. Da mesma maneira foram selecionadas curvas de distribuição para extrapolação de dados de sobrevida relativas a cada tipo de tratamento para cada um dos tipos de tumor incluídos no estudo. A inspeção visual juntamente com os critérios de informação de Akaike (AIC) e bayesiano de Schwarz (BIC) foram utilizados para selecionar a distribuição com o melhor ajuste às curvas originais (verossimilhança).

A medida de efetividade foram anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). As curvas de sobrevida global foram ajustadas pela taxa de mortalidade, segundo dados do IBGE, ajustada para idade para cada tipo de tumor quando

excediam a expectativa de vida prevista para a população brasileira. Segundo o demandante as utilidades para os estados de saúde foram estimadas: “com base na média entre os valores de utilidade adotados para os comparadores, ponderada pela proporção de pacientes com cada tumor.” e “as utilidades dos estados de saúde para cada localização de tumor foram derivadas da literatura.”

Foram também utilizadas desutilidades para expressar no modelo o impacto dos eventos adversos de graus 3 e 4. Segundo a metodologia proposta as desutilidades incidem somente no primeiro ciclo de 7 dias. Os valores de desutilidades foram extraídos da literatura e apresentados em um quadro segundo o evento adverso ao qual correspondem.

Os custos foram o da aquisição de larotrectinibe e comparadores; dos estados de saúde; do controle de eventos adversos e do teste diagnóstico de fusão do gene NTRK.

O custo das apresentações de larotrectinibe foram aqueles propostos pelo demandante (**Figura 8**). Sobre o preço do medicamento não incide o coeficiente de adequação de preços (CAP) e não há isenção ICMS e de PIS/COFINS. Observa-se que o demandante apresentou o desconto em relação aos preços máximos na alíquota ICMS 17%, no entanto, a recomendação é a de utilização do ICMS 18%, porque é o que incide sobre a maioria dos estados da federação (R\$ 49.379,57 – lista CMED – 02/07/2021 – 100 mg X 60 cápsulas). Dessa forma há incerteza sobre a manutenção de um desconto no caso de se considerar o ICMS 18%. Em pesquisa ao banco de preços em saúde do Ministério da Saúde em 02/07/2021 não foram identificados preços de compras inferiores aos apresentados na **Figura 8**.

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

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

Figura 8 - Preços propostos pelo demandante para as apresentações de larotrectinibe. Fonte: dossiê 25000.064658/2021-11.

Os custos dos tratamentos foram calculados considerando-se as doses de 200 mg por dia tanto para adultos quanto para crianças e que a população seria composta por 59% de adultos. Esses pressupostos estão de acordo com o estudo de Hong e colaboradores (2020)⁹ uma vez que 67% da população era composta por adultos com idade entre 18 e mais de 65 anos.

Os custos dos tratamentos com os comparadores foram os valores das APACs extraídos do SIGTAP para cada tipo de tumor e linha de tratamento, entretanto, observa-se que esses são valores teto, sugerindo-se que a consulta seja realizada em bases de registros de compras governamentais tais como o banco de preços em saúde do Ministério da Saúde. A APAC em oncologia não se destina somente à aquisição de medicamento, mas compreende todos os procedimentos necessários ao tratamento integral do câncer.

Os custos dos estados de saúde envolveram as consultas, os exames laboratoriais e diagnósticos e medicamentos para controle da dor, além de cuidados de fim de vida. As variações entre os custos para tipo de câncer e larotrectinibe não é grande, com exceção dos tumores do sistema nervoso central cujos custos são maiores com excedente de cerca de R\$ 10.000 em relação aos custos com larotrectinibe. O valor médio atribuído ao braço com larotrectinibe foi de R\$ 25.117,56.

Em relação aos custos com diagnóstico foram realizados cálculos de acordo com o algoritmo diagnóstico para tumores sólidos com baixa e alta incidência para fusão do gene NTRK. Para os de baixa incidência inicia-se com o exame de imuno-histoquímica para detecção da expressão da proteína TRK, seguida da realização do sequenciamento de próxima geração (NGS) para detecção e caracterização da fusão. Já no caso de tumores com alta incidência, ou seja, mais de 75% de taxa de incidência, recomenda-se a realização direta de NGS. O teste de imuno-histoquímica foi valorado em R\$ 131,52, segundo o DATASUS (02.03.02.004-9-IMUNOHISTOQUIMICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS). O custo do teste NGS é estimado em R\$ 2.500,00. Estimou-se que 6,95% dos indivíduos triados no exame de imuno-histoquímica seriam elegíveis para confirmação pelo exame NGS. Os custos de teste de diagnóstico incidem no primeiro ciclo e somente no braço de larotrectinibe na análise. No modelo não foi utilizado o custo do exame NGS, mas somente o custo do exame de imuno-histoquímica com a justificativa de que a empresa financiaria o exame NGS. Entretanto, não parece adequado que o custo do exame, que é um elemento de custo substancial, não seja incluído no estudo, dado que, em longo prazo, espera-se que o Sistema Único de Saúde, caso assim entenda, custei o exame.

Outro aspecto que deve ser avaliado é a comparação entre a custo-efetividade de se diagnosticar indivíduos com tumores sólidos para os quais a fusão do gene NTRK é frequente e a custo-efetividade de se diagnosticar tumores para os quais a frequência da fusão é baixa. Dessa forma ambos os algoritmos para diagnósticos em uma e duas etapas deveriam ser incorporados à análise.

O **Quadro 5** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 5 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado. Os estudos são de braço único e os participantes são, em sua maioria, falhos de tratamentos prévios com outros quimioterápicos. Entretanto, em indivíduos

		diagnosticados com fusão do gene NTRK, não parece racional o uso de quimioterápicos com mecanismo de ação diferente de larotrectinibe.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Larotrectinibe X tratamento quimioterápicos para diversos tipos de tumor.	Parcialmente adequado. Não há algoritmo de tratamento disponível no Brasil para indivíduos com fusões no gene NTRK, dessa forma, indivíduos não são testados para a sua presença. Em indivíduos positivos para fusão do gene NTRK não se indicariam outros tratamentos quimioterápicos além de larotrectinibe, ou medicamentos com o mesmo mecanismo de ação. Dessa forma, os tratamentos não seriam, a princípio, concorrentes em indivíduos diagnosticados com a fusão para o gene NTRK. Os participantes dos estudos são em sua maioria falhos de tratamentos prévios com quimioterápicos.
População em estudo e Subgrupos	Adultos e crianças diagnosticados com tumores sólidos positivos para fusão do gene NTRK	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Sobrevida livre de progressão e sobrevida global	Adequado
Horizonte temporal	20 anos	Adequado
Taxa de desconto	5% para desfechos em saúde e custos	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	As utilidades foram extraídas da literatura para os diferentes tipos tumorais e para larotrectinibe foi realizada uma média das utilidades para os diferentes tipos tumorais.	Idealmente deveriam ser utilizadas utilidades para o tratamento com larotrectinibe e não por meio de evidência indireta.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Os custos foram o da aquisição de larotrectinibe e comparadores; dos estados de saúde; do controle de eventos adversos e do teste diagnóstico de fusão do gene NTRK.	Parcialmente adequado. Os custos dos comparadores foram igualados aos das APACs em oncologia para o tratamento dos tumores, o que pode superestimar os custos da quimioterapia. Os custos do diagnóstico por exame NGS deveria ser incorporado ao modelo.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais	Adequado
Método de modelagem	Modelo de partição de sobrevida	Adequado

Pressupostos do modelo	Os participantes se distribuem entre três estados de saúde de acordo com a sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Não há possibilidade de retorno ao estado de saúde anterior. A proporção de pacientes que muda de estado de saúde não é estática e varia ao longo do tempo no modelo. As curvas de sobrevida foram extrapoladas para se adequarem ao horizonte temporal por meio de distribuições de melhor ajuste.	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análises de sensibilidade determinística e probabilística	Adequado

Os resultados da análise de custo-efetividade para o caso base são apresentados na **Tabela 2**. Tratamentos com larotrectinibe em adultos e crianças diagnosticados com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e com fusão do gene NTRK, segundo os pressupostos utilizados no modelo, estão relacionados a ganhos em anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade, com custo incremental maior.

Tabela 2 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Tecnologia	Custo do tratamento	Anos de vida ganhos	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Comparador	R\$ 35.658,10	2,160			
Intervenção (larotrectinibe)	R\$ 1.720.110,47	6,130	R\$ 1.684.452,36	3,970	R\$ 424.250,07

Tecnologia	Custo do tratamento	Anos de vida ajustados pela qualidade	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Comparador	R\$ 35.658,10	1,323			
Intervenção (larotrectinibe)	R\$ 1.720.110,47	3,942	R\$ 1.684.452,36	2,619	R\$ 643.159,30

De acordo com a análise de sensibilidade univariada realizada os parâmetros que mais afetam a relação de custo-efetividade incremental são os formatos das curvas de Weibull para as extrapolações de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, diretamente relacionadas à eficácia de larotrectinibe.

Para a análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1.000 simulações (de Monte Carlo). Os resultados da análise demonstram um amplo intervalo de confiança (ampla dispersão) sugerindo uma imprecisão sobre os resultados da análise de custo-efetividade (**Figura 9**).

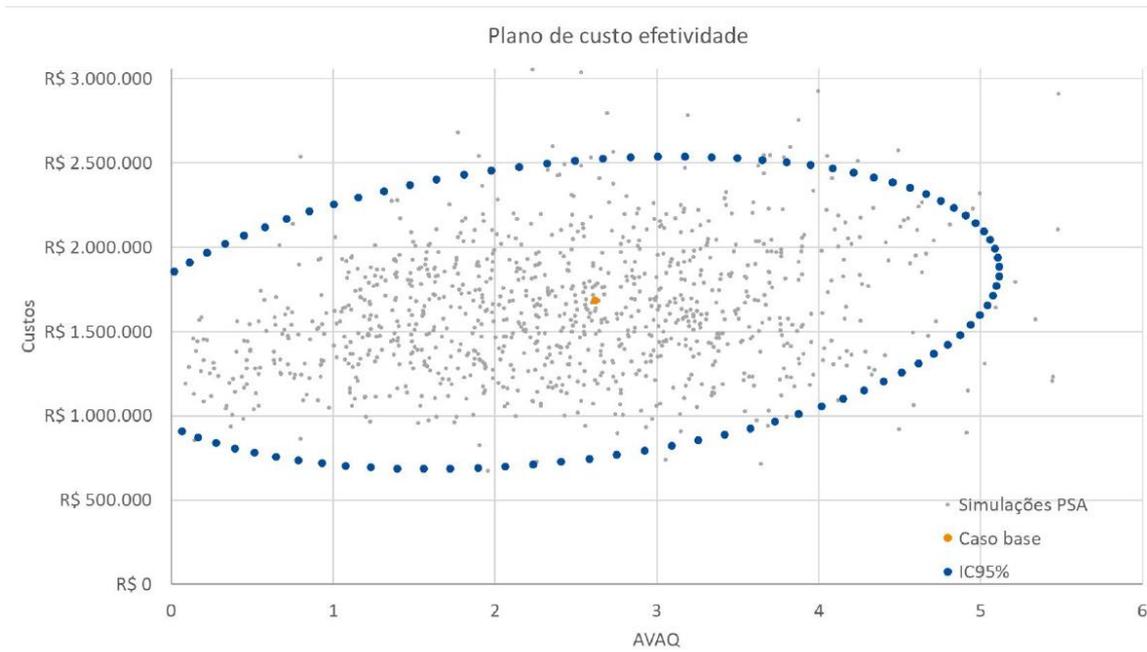


Figura 9 - Resultados da análise de sensibilidade probabilística. Fonte: dossiê 25000.064658/2021-11.

7.2 Impacto orçamentário

Foi apresentada análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde e com horizonte temporal de cinco anos utilizando-se o mesmo modelo empregado na análise de custo-efetividade descrita na seção 7.1 (**Figuras 4 e 5**). Foram considerados dois cenários, o primeiro, atual, sem a incorporação de larotrectinibe e o segundo, projetado, com a incorporação do medicamento.

A população elegível foi calculada a partir do número total de novos casos dos tumores sólidos que mais comumente apresentam fusão do gene NTRK. Os dados foram extraídos do Instituto Nacional do Câncer (INCA), ou quando não disponíveis, da literatura médica, aplicando-se as taxas na população brasileira segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Segundo essa metodologia foram identificados 419.914 novos casos de tumores sólidos com os tipos histológicos que mais comumente apresentam fusão do gene NTRK. A esse valor foram aplicadas taxas por tipo de câncer para o estágio metastático e depois para a incidência da fusão do gene NTRK. Todas as fontes das quais foram extraídas essas taxas foram apresentadas por tipo de tumor. Para a incidência da fusão do gene NTRK foram utilizados os dados provenientes da metanálise de Forsythe e colaboradores (2020)⁴, de acordo com os tipos de câncer mais frequentes segundo estudo de Hong e colaboradores (2020)⁹: **1.** Sarcoma de tecidos mole: outros tipos de sarcoma de tecidos moles (36 indivíduos – 23%); fibrossarcoma infantil (29 - 18%); tumor estromal gastrintestinal GIST (4 – 3%). **2.** Tireoide (26 – 16%); **3** Glândulas salivares (21 – 13%); **4.** Pulmão (12 – 8%) **5.** Cólon (8 – 5%) **6.** Melanoma (7 – 4%) **7.** Mama (5 – 3%); **8.** Sarcoma ósseo (2 – 1%); **9.** Colangiossarcoma (2 – 1%); **10.** Pâncreas (2 – 1%). Foram utilizados os valores de frequência agregados para cada tipo de câncer porque, apesar de descreverem-se na análise de Forsythe e colaboradores (2020) incidências mais altas para os subtipos de câncer, as informações desagregadas não estão disponíveis no estudo de Hong e colaboradores (2020). Por exemplo, para o câncer de tireoide a frequência de fusão do gene NTRK é de 2,60, mas há subtipos como o carcinoma papilar da tireoide infantil associados a uma maior frequência da fusão, de 25,93.

Aplicando-se as taxas estimou-se que a cada ano 213 pacientes seriam elegíveis a receber tratamento com larotrectinibe porque possuiriam tumores sólidos metastáticos **com a fusão do gene NTRK**.

De forma retrospectiva a proporção de pacientes que teriam que ser submetidos aos exames de imunohistoquímica e NGS para e atingir um número de casos diagnosticados com a fusão do gene NTRK de 213 seria de 71.689 e 5.049, respectivamente. Entretanto o demandante considera que nem toda a população elegível receberia o diagnóstico, aplicando taxas de acesso aos exames diagnósticos crescentes que variam entre 25% em 2022 e 45% em 2026. E assim fazendo o número de elegíveis diminui para 54 em 2022 e 96 em 2026. Para essas estimativas o número que deveria ser submetido ao exame de imunohistoquímica diminui para 18.044 em 2022 e 32,450 em 2026, e ao exame NGS de 1.270 e 2.285, respectivamente. Seria importante considerar que todos os elegíveis seriam submetidos ao diagnóstico e apresentar justificativas do porquê se aplicou taxas entre 25% e 45% para acesso ao diagnóstico. Esse aspecto foi abordado em análise de cenários alternativos.

Os custos foram o da aquisição de larotrectinibe e comparadores; dos estados de saúde; do controle de eventos adversos e do teste diagnóstico de fusão do gene NTRK. No caso base considerou-se somente os custos do diagnóstico por imuno-histoquímica e em um cenário alternativo incorporou-se os custos com o exame NGS.

Os resultados do caso base são apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base)	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador e a intervenção	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2022	54	R\$ 1.003.283,72	56%	R\$ 15.866.727,94	R\$ 14.863.444,22
2023	64	R\$ 1.670.874,43	61%	R\$ 32.991.688,56	R\$ 31.320.814,13
2024	75	R\$ 2.184.475,33	66%	R\$ 53.209.957,57	R\$ 51.025.482,25
2025	86	R\$ 2.643.380,15	71%	R\$ 76.323.924,78	R\$ 73.680.544,63
2026	96	R\$ 3.073.709,90	76%	R\$ 102.124.926,84	R\$ 99.051.216,94
Total em 5 anos	375	R\$ 10.575.723,52	-	R\$ 280.517.225,69	R\$ 269.941.502,17

Em análise de sensibilidade determinística (**Figura 10**) os parâmetros que mais influenciaram na projeção de impacto orçamentário foram A porcentagem anual de aumento de diagnóstico, o custo de larotrectinibe (100 mg), a sensibilidade do exame de imuno-histoquímica e a taxa de difusão do medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS).

Foram elaborados quatro cenários alternativos variando-se as taxas de acesso ao diagnóstico e incorporando o valor do exame de NGS, as taxas de difusão do diagnóstico e a difusão de larotrectinibe no SUS (**Figura 11**).

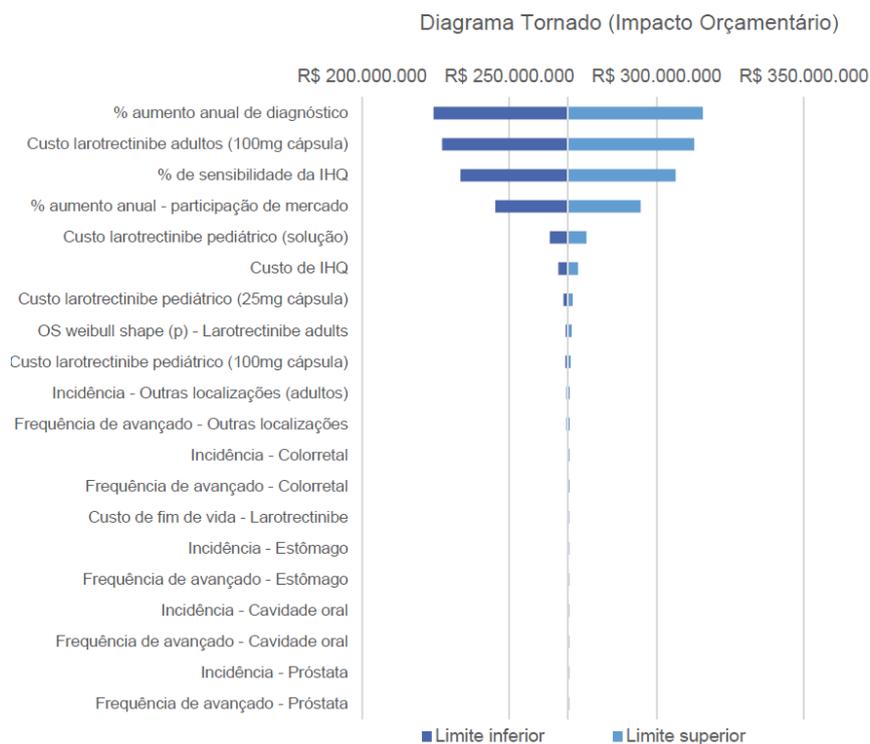


Figura 10 - Resultados da análise de sensibilidade univariada determinística. Fonte: dossiê 25000.064658/2021-11.

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	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

Figura 11 - Cenários alternativos com variação de parâmetros da análise de impacto orçamentário. Fonte: dossiê 25000.064658/2021-11.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* - O larotrectinibe foi recomendado pelo NICE para incorporação ao sistema de saúde do Reino Unido através do *Cancer Drugs Fund* em maio de 2020.
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* - O larotrectinibe ainda não foi avaliado pela SMC.
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* - 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*.
- *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* e *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)* - O larotrectinibe ainda não foi avaliado pela agência de avaliação de tecnologias em saúde australiana.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção realizaram-se buscas estruturadas nas bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis®, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos, localmente avançados ou metastáticos, que apresentam a fusão do gene NTRK (independentemente da histologia). As buscas foram realizadas no dia 15/07/2021, utilizando-se as seguintes estratégias:

- (i) ClinicalTrials: *Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Solid Tumor AND NTRK fusion | Phase 2, 3, 4;*
- (ii) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Solid tumor) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) AND Any Text ("NTRK AND fusion").*

Foram considerados estudos clínicos de fase 2 ou superior, inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. As tecnologias com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency (EMA)* ou *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* não foram consideradas.

Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados os sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **duas** tecnologias para compor o esquema terapêutico de tumores sólidos, localmente avançados ou metastáticos, com fusão NTRK (**Quadro 6**).

Quadro 6 - Medicamentos potenciais para o tratamento de tumores sólidos, localmente avançados ou metastáticos, com fusão NTRK.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para tumor sólido, localmente avançado ou metastático, com fusão NTRK
Entrectinib	-Antagonista dos receptores TRKA, TRKB e TRKC -Inibidor dos receptores ROS1 -Inibidor do receptor ALK	Oral	Fase 2 ^a	ANVISA Sem registro FDA Sim, 2019 EMA Sim, 2020
Taletrectinib	-Antagonista do receptor TRKA -Inibidor do receptor ROS1	Oral	Fase 2 ^a	ANVISA/FDA/EMA Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em julho de 2021.

Legenda: ALK: linfoma quinase anaplásico; Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; TRK: tropomiosina quinase

^a Recrutando

Entrectinib é um inibidor seletivo dos receptores de tirosina quinase TRK (tropomiosina quinase) A, B e C, ROS1 e ALK (linfoma quinase anaplásico)¹. Possui registro no FDA e na EMA para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos (≥12 anos) com tumores sólidos, localmente avançados, metastáticos ou irrissecáveis, positivos para fusão NTRK, que progrediram após tratamento ou que não tenham outra opção terapêutica satisfatória^{2,3}. No FDA, foi autorizado por meio de aprovação acelerada, sujeita a modificação de acordo com a comprovação de benefício clínico em estudos confirmatórios. Em 2017, a Agência concebeu ao medicamento designação de terapia inovadora para tumores sólidos, localmente avançados ou metastáticos, com fusão NTRK². Entrectinib não tem registro para qualquer indicação na Anvisa⁴. Em agosto de 2020, o NICE concedeu recomendação favorável, para uso no âmbito da *Cancer Drugs Fund*, como opção no tratamento de tumores sólidos positivos para NTRK, metastáticos irrissecáveis ou localmente avançados, não tratados previamente com outro inibidor NTRK e sem opções terapêuticas favoráveis. O uso deve ocorrer mediante atendimento das condições do *Managed Access Agreement*⁵. Em 2019, a tecnologia foi submetida para o CADTH, mas a avaliação foi retirada no mesmo ano⁶.

Taletrectinib é um inibidor dos receptores de tirosina quinase TRKA e ROS1¹. Não possui registro para qualquer indicação na Anvisa, FDA e EMA²⁻⁴. Está em desenvolvimento para o tratamento de tumores sólidos, com progressão local ou metástases sistêmicas, e fusão NTRK em adultos (>18 anos). No ensaio clínico, está sendo administrado na dose diária de 600 mg em ciclos de 21 dias. A previsão de término do estudo é para dezembro de 2026⁷.

Além das tecnologias apresentadas no **Quadro 6** também foram identificados outros cinco medicamentos em fase 1/2 de desenvolvimento para a indicação em questão: ICP-723, PBI-200, repotrectinib, selitrectinib e VC-004. Todos são inibidores do receptor TRK, exceto por VC-004, que tem alvo inespecífico.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tratamento com larotrectinibe em indivíduos diagnosticados com tumores sólidos de diferentes tipos histológicos, localmente avançados ou metastáticos positivos para a fusão do gene NTRK, com bom desempenho funcional e que foram submetidos a um ou mais tratamentos prévios foi associado a diminuição durável de pelo menos 30% em lesões -alvo, sem o surgimento de novas lesões. O efeito parece não ter relação com o tipo histológico do tumor sólido, mas para alguns desses tumores o número de pacientes avaliados foi muito reduzido. As medianas para a sobrevida livre de progressão e sobrevida global não haviam sido atingidas em tempo de acompanhamento de aproximadamente 4 anos. Ainda não existem estudos de comparação direta entre larotrectinibe e outros quimioterápicos, e nos estudos avaliados esse medicamento foi utilizado, para a maior parte da população estudada, após outros tratamentos prévios. Relataram-se casos em que foi empregado como neoadjuvante antes de cirurgias desfigurantes ou que envolveriam a perda de membros com resultados promissores. O tratamento não foi associado a deterioração de qualidade de vida e os eventos adversos são moderados. Há perda de eficácia documentada em função de mutações adquiridas no sítio de ligação do medicamento, fazendo-se necessário avaliar o estágio de desenvolvimento de outros medicamentos com o mesmo mecanismo de ação, mas que não estão sujeitos à perda de eficácia em função dessas mutações¹¹. Seria necessário avaliar, também, a necessidade de incorporação dos exames diagnósticos para que o acesso seja universal evitando a inequidade no acesso ao tratamento com larotrectinibe. Da mesma faz-se necessário comparar a custo-efetividade de se ofertar o diagnóstico em uma etapa para tumores com alta frequência de fusão do gene NTRK e, em duas etapas, para tumores com baixa frequência da fusão.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A chamada pública para participação na Perspectiva do Paciente ficou aberta de 17/05/2021 a 31/05/2021. Houve três pessoas inscritas, sendo que as representantes titular e suplente foram definidas por meio de consenso do grupo. Para este tema, o espaço da Perspectiva do Paciente foi compartilhado entre as duas participantes, que apresentaram experiências de pacientes adulto e pediátrico com a tecnologia demandada, respectivamente.

Durante a apreciação inicial do tema na 100ª Reunião da Conitec, realizada no dia 04/08/2021, na condição de paciente diagnosticada com tumor raro de pulmão com metástase óssea e mutação genética NTRK1, que fez uso do medicamento avaliado, a representante titular destacou ter realizado tratamento com radioterapia, quimioterapia e, posteriormente, com o larotrectinibe durante dezesseis meses no contexto de um estudo clínico desenvolvido em Portugal. Ela relatou a ocorrência de efeitos adversos desses tratamentos, ressaltando que no seu caso as reações indesejáveis da quimioterapia (problemas dermatológicos, cardíacos, fraqueza, sangramento nasal e bucal, perda de cabelo, entre outros) foram mais graves e acarretaram impactos emocionais e limitações à vida cotidiana,

comparativamente às do larotrectinibe (dores no estômago, enjoo, dor de cabeça e dor no corpo). Sobre as vantagens da tecnologia avaliada, a paciente destacou redução e estabilização dos tumores e melhoras na qualidade de vida durante o uso do medicamento, que foi interrompido em dezembro de 2020, em virtude do surgimento de novos pontos de metástase. Ela também fez referência aos impactos emocionais e sociais da experiência com a condição de saúde e às dificuldades enfrentadas durante a sua participação no estudo clínico no exterior, sobretudo, aquelas relativas ao desgaste físico e mental decorrente das viagens periódicas.

Já a representante suplente relatou ao Plenário a sua experiência como mãe de paciente pediátrico diagnosticado com tumor de face inoperável aos três meses de vida. Ela relatou que o filho foi submetido à quimioterapia, não obteve resposta terapêutica adequada e apresentou complicações no quadro de saúde em decorrência dos efeitos adversos graves do tratamento, a exemplo de falência hepática, o que demandou cuidados hospitalares prolongados e de elevado custo financeiro para a família. Segundo a participante, a situação de saúde da criança motivou os pais a buscarem alternativas de tratamento fora do país. O paciente começou a participar de um estudo clínico do larotrectinibe nos Estados Unidos, o que resultou na diminuição das internações hospitalares, remoção do cateter venoso do corpo da criança e redução do tumor em 70%, destacando ainda a vantagem da forma de administração do medicamento por via oral, sem a necessidade de suporte do serviço de saúde. De acordo com a participante, além dos benefícios clínicos, o uso da tecnologia avaliada melhorou a qualidade de vida do paciente e da sua família, restabelecendo a vida cotidiana. Ademais, ela informou que o paciente não teve reações indesejáveis ao medicamento e, atualmente, observou-se o desaparecimento do tumor. Assim como a representante titular, a suplente também registrou as viagens para o exterior como um aspecto negativo.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 100ª Reunião Ordinária, no dia 04 de agosto de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de larotrectinibe para o tratamento de adultos e crianças com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e que apresentam a fusão do gene *NTRK* (independentemente da histologia) ao SUS. Os membros da Conitec consideraram que os estudos primários de eficácia e segurança são de fases 1 e 2, ainda em andamento, nos quais se utiliza um desfecho primário substituto e que, para determinados tipos de tumor, o número de pacientes é bastante reduzido. Entendeu-se assim que os dados ainda são incipientes para subsidiar uma incorporação ao SUS.

13. REFERÊNCIAS

1. 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.* 2019 Nov 1;30(Suppl_8):viii5-viii15. doi: 10.1093/annonc/mdz383. PMID: 31738427; PMCID: PMC6859819.
2. Miao Q, Ma K, Chen D, Wu X, Jiang S. Targeting tropomyosin receptor kinase for cancer therapy. *Eur J Med Chem.* 2019 Aug 1;175:129-148. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.04.053. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31077998.
3. Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, Overman MJ, Yeh KH, Baba E, Naito Y, Calvo F, Saxena A, Chen LT, Takeda M, Cervantes A, Taniguchi H, Yoshida K, Kodaera Y, Kitagawa Y, Tabernero J, Burris H, Douillard JY. 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 Jul;31(7):861-872. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.299. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32272210.
4. 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 21;12:1758835920975613. doi: 10.1177/1758835920975613. PMID: 33425024; PMCID: PMC7758559.
5. 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.
6. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, Dowlati A, Brose MS, Farago AF, Taylor M, Shaw AT, Montez S, Meric-Bernstam F, Smith S, Tuch BB, Ebata K, Cruickshank S, Cox MC, Burris HA 3rd, Doebele RC. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol.* 2019 Feb 1;30(2):325-331. doi: 10.1093/annonc/mdy539. PMID: 30624546; PMCID: PMC6386027.
7. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, Nagasubramanian R, Davis JL, Rudzinski E, Feraco AM, Tuch BB, Ebata KT, Reynolds M, Smith S, Cruickshank S, Cox MC, Pappo AS, Hawkins DS. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):705-714. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30119-0. Epub 2018 Mar 29. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):e229. PMID: 29606586; PMCID: PMC5949072.
8. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, Nathenson M, Doebele RC, Farago AF, Pappo AS, Turpin B, Dowlati A, Brose MS, Mascarenhas L, Federman N, Berlin J, El-Deiry WS, Baik C, Deeken J, Boni V, Nagasubramanian R, Taylor M, Rudzinski ER, Meric-Bernstam F, Sohal DPS, Ma PC, Raez LE, Hechtman JF, Benayed R, Ladanyi M, Tuch BB, Ebata K, Cruickshank S, Ku NC, Cox MC, Hawkins DS, Hong DS, Hyman DM. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):731-739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448. PMID: 29466156; PMCID: PMC5857389.

9. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, van Tilburg CM, Nagasubramanian R, Berlin JD, Federman N, Mascarenhas L, Geoerger B, Dowlati A, Pappo AS, Bielack S, Doz F, McDermott R, Patel JD, Schilder RJ, Tahara M, Pfister SM, Witt O, Ladanyi M, Rudzinski ER, Nanda S, Childs BH, Laetsch TW, Hyman DM, Drilon A. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):531-540. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105622; PMCID: PMC7497841.
10. Kummar S, Berlin J, Mascarenhas L, van Tilburg CM, Geoerger B, Lassen UN, Schilder RJ, Turpin B, Nanda S, Keating K, Childs BH, Chirila C, Laetsch TW, Hyman DM, Drilon A, Hong DS. Quality of Life in Adult and Pediatric Patients with Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer Receiving Larotrectinib. *Curr Probl Cancer.* 2021 Apr 2:100734. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2021.100734. Epub ahead of print. PMID: 33865615.
11. Chu P, Batson S, Hodgson M, Mitchell CR, Steenrod A. Systematic review of neurotrophic tropomyosin-related kinase inhibition as a tumor-agnostic management strategy. *Future Oncol.* 2020 Feb;16(4):61-74. doi: 10.2217/fon-2019-0534. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31942815.
12. Italiano A, Nanda S, Briggs A, Garcia-Foncillas J, Lassen U, Vassal G, Kummar S, van Tilburg CM, Hong DS, Laetsch TW, Keating K, Reeves JA, Fellous M, Childs BH, Drilon A, Hyman DM. Larotrectinib versus Prior Therapies in Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer: An Intra-Patient Comparative Analysis. *Cancers (Basel).* 2020 Nov 4;12(11):3246. doi: 10.3390/cancers12113246. PMID: 33158040; PMCID: PMC7692104.
13. Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU Technical Support Document 19. Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A Critical Review. 2017 [Available from <http://www.nicedsu.org.uk>
14. 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.
15. 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.

REFERÊNCIAS DA SEÇÃO DE MHT

1. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em julho de 2021. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>
2. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em julho de 2021. Disponível em: www.fda.gov.
3. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em julho de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
4. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em julho de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

5. Página Inicial do NICE – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em julho de 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
6. Página Inicial do CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em julho de 2021. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>
7. Página Inicial do ClínicaTrials.gov [Internet]. Acessado em julho de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.

14. ANEXOS

ANEXO 1 – Bases de dados consultadas e estratégias de busca

Tabela 4- Bases de dados consultadas e estratégias de busca apresentadas pelo demandante.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de registros recuperados em 14/04/2021
Medline (via Pubmed)	"larotrectinib"[Supplementary Concept] OR "larotrectinib"[Title/Abstract] OR "Vitrakvi"[Title/Abstract]	180 registros
Scopus® (Elsevier®)	(TITLE-ABS-KEY ("larotrectinib") OR TITLE-ABS-KEY ("Vitrakvi")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar"))	157 registros
Biblioteca Cochrane	#1 larotrectinib #2 vitrakvi #3 #1 OR #2	3 registros
Lilacs	larotrectinib [Palavras] or larotrectinibe [Palavras]	1 registro

Tabela 5- Bases de dados consultadas e estratégias de busca utilizadas pela Secretaria Executiva da Conitec.

Base de Dados	Estratégia de Busca	Número de registros recuperados em 23/06/2021
Pubmed (United States National Library of Medicine)	("larotrectinib" [Supplementary Concept] or larotrectinib or vitrakvi or "ARRY-470" or "ARRY470" or "ARRY 470" or "LOXO-101" or "LOXO101" or "s5860" or "BAY2757556" or "BAY-2757556" or "D11137")	205 em 23/06/2021. Sem filtro.
EMBASE® (Elsevier®)	('larotrectinib'/exp OR larotrectinib OR vitrakvi OR 'arry-470' OR 'arry470' OR 'arry 470' OR 'loxo-101' OR 'loxo101' OR 's5860' OR 'bay2757556' OR 'bay-2757556' OR 'd11137') AND ('article'/it OR 'article in press'/it)	211 em 23/06/2021. Filtro para artigos completos.
CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	larotrectinib or vitrakvi or "ARRY-470" or "ARRY470" or "ARRY 470" or "LOXO-101" or "LOXO101" or "s5860" or "BAY2757556" or "BAY-2757556" or "D11137"	5 em 23/06/2021. Sem filtro.
Biblioteca Cochrane	larotrectinib or vitrakvi	0 em 23/06/2021. Sem filtro.
ClicalTrials.gov (U.S. National Library of Medicine)	larotrectinib or vitrakvi or "ARRY-470" or "ARRY470" or "ARRY 470" or "LOXO-101" or "LOXO101" or "s5860" or "BAY2757556" or "BAY-2757556" or "D11137"	11 em 23/06-2021. Sem filtro.
LILACS	larotrectinibe or larotrectinib or vitrakvi	1 em 23/06/2021. Sem filtro.



ANEXO 2 – DESCRIÇÃO DETALHADA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NO PARECER

Estudo	População	Braços (intervenções)	Desfechos	Resultados
<p>Laetsch <i>et al.</i>, 2018. Estudo clínico multicêntrico, aberto, de grupos paralelos, não-randomizado, de fases 1/2. Fase 1 finalizada e fase 2 estava em andamento na época da publicação. Realizado em oito centros nos Estados Unidos. (SCOUT). (n=24 em 07/2017). (NCT02637687)⁷</p>	<p>Pacientes elegíveis foram aqueles com idade entre 1 mês e 21 anos diagnosticados com qualquer tumor sólido localmente avançado ou metastático ou tumor primário (sistema nervoso central) que progrediram ou sofreram relapso ou resposta inadequada a tratamentos prévios ou para os quais não há tratamento sistêmico curativo disponível, independentemente da histologia. A presença de uma fusão TRK não foi mandatória, com exceção de crianças com idade entre 1 mês e menos de 1 ano. Entretanto, o exame para a detecção da fusão foi realizado em todos os participantes nos centros de forma individualizada e antes da admissão no estudo. Indivíduos diagnosticados com fibrossarcoma infantil localmente avançado, elegíveis para ressecções cirúrgicas desfigurantes ou que envolveriam a amputação de membros também foram incluídos. Os participantes deveriam ser diagnosticados com doença avaliável ou mensurável de acordo com os critérios RECIST ou os critérios RANO (<i>Response Assessment in Neuro-Oncology criteria</i>) ou ainda critérios INRC (<i>International Neuroblastoma Response Criteria</i>). A pontuação nas escalas de Karnofsky (para maiores de 16 anos de idade) ou Lansky (para menores de 16 anos) deveria ser ≥ 50. Os parâmetros</p>	<p>Os participantes poderiam ser alocados em três grupos de acordo com o delineamento “rolling six”.</p> <p>Grupo 1 (escalonamento de doses) (n=4): Participantes com idade acima de 6 anos: doses de larotrectinibe equivalentes a 100 mg duas vezes ao dia (em líquido ou cápsulas) de acordo com idade e peso em ciclos de 28 dias. Participantes com idade abaixo de 6 anos: doses variam entre 17 e 96% da dose de 100 mg duas vezes ao dia, de acordo com área de superfície corporal, em ciclos de 28 dias.</p> <p>Grupo 2 (escalonamento de doses) (n=11): Participantes com idade acima de 6 anos: doses equivalentes a 150 mg duas vezes ao dia de acordo com idade e peso, em ciclos de 28 dias. Participantes com idade abaixo de 6 anos: doses variam entre 30 e 208% da dose de 100 mg duas vezes ao dia, de acordo com área de superfície corporal, em ciclos de 28 dias.</p> <p>Grupo 3 (expansão de dose) (n=9): Dose de 100 mg/m² duas vezes ao dia, independentemente da idade, até um máximo de 173% da dose de 100 mg duas vezes ao dia, em ciclos de 28 dias.</p>	<p>O desfecho primário da fase 1 foi a segurança de larotrectinibe, avaliada pelo número de participantes com eventos adversos, pela severidade desses eventos e pela dose limite de toxicidade (DLT). Todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose foram incluídos na análise de segurança. Os desfechos secundários da fase 1 foram: 1. Determinação da concentração máxima de larotrectinibe no plasma (C_{máx}); 2. Área sob a curva de concentração de larotrectinibe por tempo no plasma. 3. Clearance oral; 4. Partição entre plasma e fluido cefalorraquidiano; 5. Dose máxima tolerada; 6. Dose recomendada para a fase 2; 7. Taxa de resposta global; 8. Tempo até a resposta; 9. Dor (escala Wong-Baker) e 10. Qualidade de vida relacionada à saúde (PedsQL-Core).</p> <p>A avaliação da progressão da doença foi realizada pelos investigadores de acordo com os critérios RECIST, RANO ou INRC na linha de base e no primeiro dia de cada dois ciclos, por meio de tomografia computadorizada, imagem por ressonância magnética ou tomografia por emissão de pósitrons de tórax, abdome, pelve ou de quaisquer outras áreas julgadas relevantes pelos investigadores. Participantes diagnosticados com fibrossarcoma</p>	<p>Participaram dessa análise 24 indivíduos (12 do sexo feminino), com mediana de idade de 4,5 anos (intervalo interquartil 1,3 a 13,3), dos quais 17 foram diagnosticados com fusões NTRK (NTRK1 (n=9), NTRK2 (n=1) ou NTRK3 (n=7)). Pacientes com fusão TRK foram diagnosticados com fibrossarcoma infantil (n=8); outros sarcomas de tecido mole (n=7); e carcinoma papilar de tireoide (n=2). Onze foram diagnosticados com doença localmente avançada.</p> <p>Segurança: 1. Em todos os participantes foram registrados 5 eventos adversos de grau 3 em 4 participantes (17%): aumento de alanina aminotransferase (ALT); diminuição da contagem de neutrófilos; náusea; diminuição da fração de ejeção e aumento de peso. 2. Não foram registrados eventos adversos de graus 4 e 5. 3. Ocorreu dose limite de toxicidade no participante com aumento de ALT, que foi retirado do estudo.</p> <p>Partição entre plasma e fluido cefalorraquidiano: Larotrectinibe foi detectado no líquido cefalorraquidiano (LCR) com concentrações entre LCR/plasma de 28% (reservatório de Ommaya) e 123% (punção lombar).</p>

	<p>bioquímicos exigidos foram os seguintes: contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9$ /L; contagem de plaquetas $\geq 100,0 \times 10^9$ /L; hemoglobina $\geq 8,0$ g/dL; bilirrubina $\leq 1,5 \times$ o limite superior para a idade; alanina aminotransferase ≤ 135 U/L; uma taxa de filtração glomerular estimada ≥ 30 mL/minuto ou valor de creatinina sérica menor que o previsto para idade e sexo. Os participantes deveriam estar plenamente recuperados de potenciais efeitos tóxicos de quimioterapia prévia, com período de no mínimo 21 dias após quimioterapia mielossupressiva (42 dias para nitrosureia), 14 dias após utilização de fatores de crescimento hematopoiéticos e radioterapia paliativa local, 42 dias após radioterapia da medula óssea, 56 dias após infusão de células-tronco e duas semanas ou cinco meias-vidas após a utilização de medicamentos em investigação.</p>		<p>infantil localmente avançado poderiam ser avaliados por meio de radiografia de tórax ao invés de tomografia computadorizada. Pacientes diagnosticados com neuroblastoma foram submetidos a aspiração bilateral e biópsia de medula óssea. Os eventos adversos foram monitorados durante todo o estudo e por até 28 dias após o fim dos tratamentos e classificados segundo terminologia do Instituto Nacional do Câncer Norte-Americano (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03</i>).</p>	<p>Taxa de resposta objetiva: ORR 64% (IC 95% 41 a 83; n=22). Em indivíduos com fusão TRK confirmada - ORR 93% (IC 95% 68 a 100; RC n=4; RP n=10). Em indivíduos sem o diagnóstico da fusão TRK houve progressão da doença (PD).</p> <p>Tempo até a resposta: Mediana de 1,7 meses (intervalo interquartil 1,0 a 2,9).</p> <p>Dor: Decréscimo de 8 para 2 na escala Wong-Baker (n=1).</p> <p>Qualidade de vida: Sem evidência de piora da qualidade de vida no início do ciclo 6 (n=14).</p>
<p>Huong <i>et al.</i>, 2019. Estudo clínico randomizado, multicêntrico, aberto, de alocação sequencial, de fase 1. Realizado em oito centros nos Estados Unidos. (n=70) (NCT02122913)⁶.</p>	<p>Os pacientes elegíveis eram adultos (≥ 18 anos de idade) diagnosticados com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e não responsivos a tratamentos prévios. Deveriam pontuar entre 0 e 2 graus na escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); ter expectativa de vida de pelo menos 3 meses e adequado funcionamento dos órgãos. Os valores para os parâmetros bioquímicos exigidos foram os seguintes: contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9$/L independentemente do uso de fatores de crescimento por pelo menos 7 dias anteriores à avaliação para</p>	<p>Os participantes poderiam ser alocados em seis grupos de acordo com o delineamento "3+3". As doses poderiam ser aumentadas até a dose máxima tolerada ou a critério do investigador (grupo de expansão).</p> <p>Grupo 1 (escalonamento de doses) (n=4): Doses de larotrectinibe na concentração de 50 mg uma vez ao dia por via oral na forma líquida ou em capsulas, em ciclos de 28 dias.</p> <p>Grupo 2 (escalonamento de doses) (n=5): Doses de larotrectinibe na concentração de 100 mg uma vez ao dia por via oral na forma líquida ou em capsulas, em ciclos de 28 dias.</p>	<p>O desfecho primário foi a segurança de larotrectinibe, avaliada pelo número de participantes com eventos adversos, pela severidade desses eventos e pela dose limite de toxicidade (DLT). Além disso, investigou-se a melhor dose a ser recomendada para a investigações clínicas futuras. Todos os participantes que receberam pelo menos uma dose de larotrectinibe foram incluídos na análise. Os desfechos secundários foram os seguintes: 1. Determinação da concentração máxima de</p>	<p>Participaram dessa análise 70 indivíduos (02/2018) (35 do sexo feminino), com mediana de idade de 59,5 anos (intervalo interquartil 50 a 66), com ECOG graus 0 e 1 (97%), que realizaram 1 a 3 terapias sistêmicas (97%) cirurgia (87%) ou radioterapia (57%) prévias. Os tipos de câncer identificados segundo a histologia foram principalmente de pulmão (16%); sarcoma de tecidos moles (13%); cólon (11%); glândula salivar (7%); mama (6%); pâncreas (6%) e timo (6%).</p>

admissão; contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ independentemente de suporte transfusional; alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase $< 2,5 \times$ o limite superior da normalidade (LSN) ou $< 5 \times$ LSN com metástases hepáticas documentadas; bilirrubina total $< 1,5 \times$ LSN e uma taxa de filtração glomerular ≥ 30 mL/minuto de acordo com a fórmula de Cockcroft-Gault. O diagnóstico de presença de fusão nos genes NTRK não foi considerado mandatório para a admissão. Foi admitida a inclusão de participantes diagnosticados com tumores primários ou metástases no sistema nervoso central, estáveis, e que não necessitassem de tratamento com esteroides nas duas semanas anteriores à avaliação para admissão.

Grupo 3 (escalonamento de doses) (n=43): Doses de larotrectinibe na concentração de 100 mg duas vezes ao dia por via oral na forma líquida ou em capsulas, em ciclos de 28 dias.

Grupo 4 (escalonamento de doses) (n=5): Doses de larotrectinibe na concentração de 200 mg uma vez ao dia por via oral na forma líquida ou em capsulas, em ciclos de 28 dias.

Grupo 5 (escalonamento de doses) (n=7): Doses de larotrectinibe na concentração de 150 mg duas vezes ao dia por via oral na forma líquida ou em capsulas, em ciclos de 28 dias.

Grupo 6 (escalonamento de doses) (n=6): Doses de larotrectinibe na concentração de 200 mg duas vezes ao dia por via oral na forma líquida ou em capsulas, em ciclos de 28 dias.

larotrectinibe no plasma (C_{máx}); 2. Tempo até a concentração máxima de larotrectinibe no plasma (T_{máx}); 3. Meia-vida de larotrectinibe no plasma (t_{1/2}); 4. Área sob a curva de concentração de larotrectinibe por tempo no plasma; 5. Taxa de resposta global e 6. Duração da resposta.

A avaliação dos tumores foi realizada por meio dos critérios RECIST versão 1.1 na linha de base e depois no primeiro dia de cada ciclo a cada dois ciclos. Participantes com histórico de metástases no sistema nervoso central foram submetidos adicionalmente à tomografia computadorizada ou imagem por ressonância magnética de crânio.

Os eventos adversos foram monitorados durante todo o estudo e por até 28 dias após o fim dos tratamentos e classificados segundo terminologia do Instituto Nacional do Câncer Norte-Americano (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03*).

O monitoramento para a avaliação de toxicidade neurológica foi realizado com periodicidade semanal no primeiro ciclo e depois a cada 4 semanas.

Segurança: 1. Entre todos os participantes foram registrados 42 eventos adversos de grau 3 ou superior: **eventos de grau 3:** os principais foram: anemia 10 (14%); fadiga 5 (7%); aumento de alanina aminotransferase (ALT) 4 (6%); dispneia 3 (4%); diminuição de apetite 3 (4%); dor abdominal 2 (3%) e hipertensão 2 (3%). 2. Ocorreram eventos adversos de grau 3 associados ao medicamento em 17 (19%) participantes e o mais comum foi anemia (6%). 3. Ocorreu dose limite de toxicidade em três pacientes: um, na dose de 100 mg duas vezes ao dia, sentiu tontura grau 3, no segundo, na dose de 150 mg duas vezes ao dia, observou-se aumento de AST e ALT grau 3 e no terceiro, na dose de 200 mg duas vezes ao dia, tontura grau 3.

Taxa de resposta objetiva: Em todos os pacientes: ORR 12% (n=67). Em indivíduos com fusão TRK confirmada – avaliação por investigador local - ORR 88% (IC 95% 47 a 100; n=8); avaliação por avaliador central independente - ORR 100% (IC 95% 63 a 100; n=8)

Tempo até a resposta: avaliação por investigador local – mediana de 1,8 meses (min 1,0, máx. 3,7); n=8; avaliação por avaliador central independente – mediana de 1,9 meses (min. 1,0, máx. 14,5); n=8.

Duração da resposta: avaliação por investigador local – mediana em

				<p>meses não atingida (amplitude 14,7+ a 33,2+); n=8; avaliação por avaliador central independente – mediana em meses não atingida (amplitude 8,2 a 33,1+); n=8.</p>
<p>Drilon <i>et al.</i>, 2018. Análise agrupada dos estudos clínicos SCOUT - NCT02637687 (resultados para fase 1); NCT02122913 (fase 1) e NAVIGATE - NCT02576431 (fase 2 - não publicado). (n=55)⁸.</p>	<p>Os participantes deveriam ter diagnóstico de tumor sólido localmente avançado ou metastático e ter recebido tratamento prévio, quando disponível. Deveriam pontuar entre 0 e 3 na escala ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) e ter funcionamento adequado dos órgãos. Uma modificação no protocolo do estudo de fase 2 proibiu a entrada de participantes tratados previamente com inibidores de quinase com atividade anti-TRK. A presença de fusão TRK foi mandatória para admissão no estudo de fase 2, mas não para os estudos de fase 1. As fusões TRK foram diagnosticadas por meio de sequenciamento de nova geração ou por hibridização <i>in situ</i> fluorescente em cada centro.</p>	<p>Todos os participantes admitidos nos estudos de fase 1, dos quais participaram crianças e adultos, foram submetidos a esquemas de escalonamento de doses, com doses até 100 mg/m², duas vezes ao dia, ou de até 200 mg, uma ou duas vezes ao dia de larotrectinibe. No estudo de fase 2 adultos e adolescentes receberam doses de 100 mg, duas vezes ao dia em cápsulas ou solução oral, de forma contínua. O medicamento foi administrado até a progressão da doença, retirada do paciente do estudo ou ocorrência de evento adverso inaceitável.</p>	<p>Nessa análise agregada foram incluídas somente informações de indivíduos com fusões TRK, mais especificamente dos primeiros 55 participantes, entre crianças, adolescentes e adultos, admitidos nos três estudos e diagnosticados com fusões TRK.</p> <p>O desfecho primário foi taxa de resposta global. As avaliações dos tumores foram conduzidas por um comitê independente segundo os critérios RECIST versão 1.1. As avaliações foram realizadas por meio de tomografia computadorizada e imagem por ressonância magnética. No caso de lesões cutâneas realizou-se avaliação por meio de paquímetros eletrônicos. A periodicidade das avaliações após a análise na linha de base foi a cada 8 semanas por um ano e depois a cada 12 semanas até progressão da doença.</p> <p>Desfechos secundários foram os seguintes: 1. taxa de resposta global avaliada por investigadores locais; 2. duração da resposta; 3. sobrevida livre de progressão; 4. Segurança e 5. Resistência primária e adquirida.</p>	<p>Os participantes incluídos na análise agregada (07/2017) foram os de faixa etária com mediana de 45,0 anos (amplitude 0,3 a 76,0), de ambos os sexos (53% do sexo masculino), com pontuação na escala ECOG entre 0 e 1 (93%) e submetidos a 1 ou mais de 3 tratamentos quimioterápicos sistêmicos prévios. Entre os participantes 2% foram diagnosticados com metástases no sistema nervoso central.</p> <p>Os tipos de câncer de acordo com a histologia foram os seguintes: 1. carcinoma da glândula salivar análogo ao carcinoma mamário secretório (em 12 pacientes), 2. fibrossarcoma infantil (em 7), 3. câncer da tireoide (em 5), 4. câncer de cólon (em 4), 5. câncer de pulmão (in 4), 6. melanoma (em 4), 7. Gastrointestinal tumor estromal gastrointestinal, ou GIST, (em 3), e 7. outros tipos de câncer (em 16).</p> <p>As fusões TRK identificadas foram nas proteínas TRKA (<i>NTRK1</i>) (em 45%); TRKB (<i>NTRK2</i>) (em 2%) e TRKC (<i>NTRK3</i>) (em 53%).</p> <p>Taxa de resposta objetiva (central) (ITT): ORR 75% (IC 95% 61 a 85);</p>

			<p>13% resposta completa (CR) e 62% resposta parcial (PR).</p> <p>Taxa de resposta objetiva (local): ORR 80% (IC 95% 67 a 90).</p> <p>Tempo até a resposta: mediana de 1,8 meses (amplitude 0,9 a 6,4).</p> <p>Duração da resposta: não atingida até a mediana de acompanhamento de 8,3 meses (amplitude 0,03+ a 24,9+).</p> <p>Sobrevida livre de progressão: não atingida até a mediana de acompanhamento de 9,9 meses (amplitude 0,7 a 25,9+).</p> <p>Segurança: Qualquer evento adverso grau 3: anemia (em 11); aumento de enzimas hepáticas (AST e ALT) (em 7); aumento de peso corporal (em 7); diminuição da contagem de linfócitos (em 7), fadiga, tontura, náusea, diarreia e pirexia (em 2). Relacionados ao tratamento grau 3: aumento de enzimas hepáticas (AST e ALT) (em 5); diminuição da contagem de linfócitos, tontura, náusea e anemia (em 2).</p> <p>Resistência primária e adquirida: primária: identificada em 11% (6 participantes); em um foi identificada a mutação <i>NTRK3</i> G623R que confere resistência e nos outros 3 com material disponível não foram identificadas mutações. Adquirida: identificada em 10 participantes. Foram as seguintes: <i>NTRK1</i> G595R ou <i>NTRK3</i> G623R; em</p>
--	--	--	---

				7 participantes; <i>NTRK1</i> F589L; em 2 e na posição xDFG (<i>NTRK1</i> G667S ou <i>NTRK3</i> G696A; em 2).
<p>Hong <i>et al.</i>, 2020. Análise agrupada dos estudos clínicos SCOUT - NCT02637687 (resultados para fase 1); NCT02122913 (fase 1) e NAVIGATE - NCT02576431 (fase 2 - não publicado). (n=169 - eficácia e n=260 - segurança)⁹.</p>	<p>Idem ao estudo de Drilon <i>et al.</i>, 2018. Nessa análise pacientes com tumores primários (sistema nervoso central) foram excluídos. Pacientes com metástases cerebrais tratadas ou não foram incluídos na análise agrupada, contanto que não fossem pacientes sintomáticos. Pacientes com doença progressiva puderam continuar recebendo larotrectinibe se, na descrição do investigador, quando o benefício do tratamento fosse mantido e se aprovado pelo financiador do estudo. Aos participantes que foram retirados do estudo e se submeteram a ressecção cirúrgica para controle de câncer localmente avançado, no caso de a cirurgia ter resultado em margens negativas, foi concedida a oportunidade de recomeçar o tratamento com larotrectinibe após consentimento do médico avaliador local.</p>	<p>Larotrectinibe foi administrado por via oral em cápsulas ou formulação líquida em ciclos de 28 dias. No estudo de fase 2 todos os adultos e adolescentes receberam dose de 100 mg duas vezes ao dia. Nos estudos de fase 1 os participantes receberam diferentes doses iniciais, com a maioria dos pacientes pediátricos (83%) recebendo a de 100 mg/m² (máximo de 100 mg) duas vezes ao dia e a minoria (16%) recebendo outras doses. O tratamento com larotrectinibe foi continuado até a progressão da doença, retirada do paciente do estudo ou ocorrência de evento adverso inaceitável.</p>	<p>Nessa análise agregada por intenção de tratar foram incluídas somente informações de indivíduos com fusões TRK, considerados avaliáveis por meio dos critérios RECIST, sem tumores primários (sistema nervoso central) e que receberam pelo menos uma dose de larotrectinibe (02/2019). O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva. Os desfechos secundários foram os seguintes: 1. Duração da resposta; 2. Sobrevida livre de progressão; 3. Tempo até a resposta; 4. Sobrevida global; 5. Segurança. Os tumores foram avaliados pelos investigadores por meio de tomografia computadorizada, tomografia por emissão de pósitrons ou imagem por ressonância magnética na linha de base e a cada 8 semanas por um ano e depois a cada 12 semanas. Para pacientes pediátricos a cada 6 meses depois de dois anos, na ausência de doença progressiva. As respostas tumorais foram confirmadas 28 dias após a primeira análise. O monitoramento de parâmetros bioquímicos foi conduzido durante o 1º ciclo de tratamento e a cada dois ciclos. Os eventos adversos foram monitorados durante todo o estudo e por até 28 dias após o fim dos tratamentos e classificados segundo terminologia do Instituto Nacional do</p>	<p>Os indivíduos incluídos nessa análise (02/2019) faziam parte, em sua maioria, do estudo de fase 2 com adolescentes e adultos (61%). Do estudo de fase 1/2 participaram 50 indivíduos, entre crianças e adolescentes (31%), e do de fase 1, 12 adultos (8%). Participaram indivíduos de ambos os sexos (52% do sexo feminino), com mediana de idade de 43 anos (amplitude <1 a 84), com ECOG entre 0 e 1 (86%) e que se submeteram a nenhum ou mais de três tratamentos quimioterápicos sistêmicos prévios. Os principais tipos de câncer segundo a histologia eram: 1. Sarcoma de tecidos mole: outros tipos de sarcoma de tecidos moles (36 indivíduos - 23%); fibrossarcoma infantil (29 - 18%); tumor estromal gastrintestinal GIST (4 - 3%). 2. Tireoide (26 - 16%); 3. Glândulas salivares (21 - 13%); 4. Pulmão (12 - 8%) 5. Cólon (8 - 5%) 6. Melanoma (7 - 4%) 7. Mama (5 - 3%); 8. Sarcoma ósseo (2 - 1%); 9. Colangiossarcoma (2 - 1%); 10. Pâncreas (2 - 1%).</p> <p>Taxa de resposta objetiva: ORR 79% (IC 95% 72 a 85; n=153); resposta completa (CR) 24 - 16% e resposta parcial (PR) 97 (63%).</p> <p>Duração da resposta: mediana de 35,2 meses (22,8 a não atingido).</p>

			<p>Câncer Norte-Americano (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03</i>).</p>	<p>Sobrevida livre de progressão: mediana de 28,3 meses (IC 95% 22,1 a não atingido; n=159). Mediana de tempo de seguimento de 11,1 meses (IIQ 5,5 a 22,1).</p> <p>Tempo até a resposta: mediana de 1,8 meses (IIQ 1,7 a 1,9; amplitude 0,9 a 6,1).</p> <p>Sobrevida global: mediana de 44,4 meses (IC 95% 36,5 a não atingido)</p> <p>Segurança: eventos adversos de graus 3 ou 4 relacionados ao tratamento: na população total (n=260) foram registrados eventos adversos de grau 3 em 33 participantes (13%) e de grau 4 em 2 (<1%). Os mais comuns foram aumento de enzimas hepáticas (ALT) (3%); anemia (2%) e diminuição da contagem de neutrófilos (2%). Em 13 (5%) dos 260 registraram-se eventos adversos graves dos quais os mais comuns foram aumento de enzimas hepáticas (AST e ALT) e náusea (<1%).</p>
<p>Kummar <i>et al.</i>, 2021. Análise agrupada dos estudos clínicos SCOUT - NCT02637687 (resultados para fase 1); NCT02122913 (fase 1) e NAVIGATE - NCT02576431 (fase 2 - não publicado). (n=169)¹⁰.</p>	<p>Idem ao estudo de Drilon <i>et al.</i>, 2018 e Hong <i>et al.</i>, 2020.</p>	<p>Idem ao estudo de Drilon <i>et al.</i>, 2018 e Hong <i>et al.</i>, 2020.</p>	<p>A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada por meio de questionários validados e que estão disponíveis em vários idiomas. Para adultos foi utilizado um questionário específico para câncer, o <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)</i> e um questionário genérico, o EQ-5D-5L. Para participantes entre 2 e 19 anos utilizou-se o questionário genérico</p>	<p>Variações na qualidade de vida em relação à linha de base: Em relação à média das melhores variações para adultos e crianças, todas demonstraram melhoria na qualidade de vida nas seguintes escalas: 1. Para adultos no questionário <i>EORTC QLQ-C30</i> no estado de saúde global, nas escalas de sintomas e funcionais e no EQ-5D, na EQ-VAS (escala visual analógica – estado de saúde em geral) e nas cinco escalas. 2. Para</p>

			<p><i>Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)</i>. Para crianças entre 1 e 24 meses o questionário <i>PedsQL Infant questionnaire</i> foi preenchido pelos pais ou cuidadores.</p> <p>No estudo NAVIGATE a qualidade de vida foi avaliada na linha de base e no primeiro dia dos ciclos 3, 5, 7, 9, 11 e 13, e depois a cada três ciclos ou 3 meses até a progressão da doença. No estudo SCOUT as avaliações foram conduzidas na linha de base e a cada ciclo.</p> <p>As melhores variações em relação à linha de base foram calculadas pela diferença entre a melhor pontuação obtida durante o tratamento e a pontuação na linha de base.</p> <p>As variações na qualidade de vida em relação à linha de base foram consideradas minimamente significativas de acordo com a percepção dos pacientes.</p>	<p>crianças no questionário <i>PedsQL</i> no escore total e na escala funcional.</p> <p><u>Variações minimamente significativas em relação à linha de base:</u> 1. Para adultos (questionário EORTC QLQ-C30): 80% (32/40) foram categorizados como normais ou acima do normal na linha de base. Desses 97% continuaram nessa categoria (31/32). Os 20% categorizados como abaixo do normal na linha de base, evoluíram para normalidade ao final do estudo. 2. Para crianças ≥ 2 anos: 35% (6/17) foram categorizadas como normais ou acima do normal e permaneceram nessa categoria até o fim do estudo. Além disso, 73% (8/11) categorizados como abaixo do normal evoluíram para normalidade ao longo do estudo.</p> <p><u>Melhores variações em relação à linha de base:</u> 1. Para adultos (questionário EORTC QLQ-C30): 70% (28/40) apresentaram melhora na escala de saúde global em um ou mais períodos durante o estudo e 60% (24/40) melhora significativa. Por outro lado, 7,5% (3/40) apresentaram deterioração. Os resultados para o EQ-VAS foram semelhantes. 2. Para crianças ≥ 2 anos: 88% (15/17) apresentaram melhora na pontuação total e 76% (13/17) melhora significativa. Um paciente apresentou deterioração.</p>
--	--	--	--	---

<p>Italiano <i>et al.</i>, 2020. Estudo retrospectivo exploratório dos estudos clínicos SCOUT - NCT02637687 (fases 1/2); NCT02122913 (fase 1) e NAVIGATE - NCT02576431 (fase 2 - não publicado). (n=72)¹².</p>	<p>Idem ao estudo de Drilon <i>et al.</i>, 2018 e Hong <i>et al.</i>, 2020.</p>	<p>Idem ao estudo de Drilon <i>et al.</i>, 2018 e Hong <i>et al.</i>, 2020.</p>	<p>O desfecho avaliado foi o índice de modulação do crescimento (<i>Growth modulation index - GMI</i>), que 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. GMI $\geq 1,33$ é considerado um limite de atividade clínica significativa.</p>	<p>GMI: A mediana do GMI foi de 2,68 (amplitude 0,01 a 48,75). Para 47 participantes (65%) o GMI foi $\geq 1,33$, para 42 (58%) ≥ 2, e para 19 (26%) ≥ 5. Para 25 participantes (35%) o GMI foi menor que 1,33 e desses 13 (52%) não haviam progredido ao final da análise.</p>
---	---	---	---	---

