

DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

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

Autores:

- Neviçolino Pereira de Carvalho Filho – Presidente SOBOPE
- Elvis Terci Valera - Coordenador do Comitê de Medicina de Precisão da SOBOPE
- Gabriela Camargo Vince – Coordenadora Molecular Tumor Board da SOBOPE

Revisão:

- Ricardo Saad - Líder de Acesso Estratégico e Farmacoeconomia
- Victor Rosell - Estagiário de Acesso Estratégico e Farmacoeconomia

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

Outubro/2024

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

Parecer Técnico-Científico – Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica

147 páginas

1. Larotrectinibe.

São Paulo, Brasil

Sumário

Sumário	3
Lista de figuras	5
Lista de tabelas	6
Lista de abreviaturas e siglas	8
1. RESUMO EXECUTIVO	9
2. DESCRIÇÃO CLÍNICA	13
2.1. Características clínicas	13
2.2. Epidemiologia	16
2.3. Diagnóstico	18
2.4. Tratamento	21
2.5. Carga da doença e necessidades não atendidas	23
3. TECNOLOGIA	27
3.1. Indicações e contraindicações (39,40)	27
3.2. Mecanismo de ação, farmacocinética e interações medicamentosas	28
3.3. Comparador	29
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	30
4.1. Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade	30
4.2. Busca de evidências e extração dos dados	31
4.3. Resultado da seleção de estudos	31
4.4. Síntese de evidências	32
4.4.1. <i>Basket trials</i>	38
4.4.2. Critérios de inclusão dos ensaios clínicos de larotrectinibe	42
4.4.3. Estudos clínicos fase 1	44
4.4.3.1. Laetsch <i>et al.</i> , 2018 - Fase 1 de SCOUT (NCT02637687)	44
4.4.3.1.1. DuBois <i>et al.</i> , 2018 - Avaliação do uso de larotrectinibe neoadjuvante em pacientes pediátricos com sarcomas	45
4.4.4. Análise integrada dos estudos NCT02122913, SCOUT e NAVIGATE	46
4.4.4.1. Hong <i>et al.</i> , 2020 - Análise integrada com corte de dados em 19/02/2019	46
4.4.4.2. Doz <i>et al.</i> , 2021 - Resultado de larotrectinibe em tumores primários do sistema nervoso central (corte de dados em 20/07/2020)	55
4.4.5. Kummar <i>et al.</i> , 2021 – Qualidade de vida	59
4.4.6. Pollack <i>et al.</i> , 2021 - Revisão sistemática da Literatura	61
4.4.7. Orbach <i>et al.</i> , 2024 (EPI-VITRAKVI) – Estudo de comparação de coorte histórica 65	
4.4.8. Evidências adicionais	69
4.4.8.1. Federman <i>et al.</i> , 2023 - Eficácia e segurança em pacientes pediátricos	69
4.4.8.2. Albert <i>et al.</i> , 2022 - Resultado de larotrectinibe em sarcomas pediátricos (corte de dados em 20/07/2021)	72
4.4.8.3. Perreault <i>et al.</i> , 2024 - Pacientes pediátricos com tumores primários do sistema nervoso central (SNC)	76
4.4.8.4. Vince <i>et al.</i> , 2024 – Série de casos (SOBOPE)	78
4.5. Avaliação da qualidade metodológica	81
5. ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE	83
5.1. Objetivo do modelo	83
5.2. Principais parâmetros do modelo	84
5.2.1. Perspectiva	84
5.2.2. Tipo de análise econômica	84
5.2.3. Estrutura do modelo	84
5.2.4. Horizonte temporal	85
5.2.5. Duração do ciclo	85
5.2.6. Desconto	86
5.2.7. População	86
5.2.8. Intervenção e comparadores	86
5.3. Inputs	87
5.3.1. Inputs clínicos	87
5.3.1.1. Ensaios clínicos de larotrectinibe	87

5.3.1.2.	Ponderação de resultados	87
5.3.1.3.	Dados de sobrevida - extrapolações.....	88
5.3.1.3.1.	Sobrevida livre de progressão - larotrectinibe	88
5.3.1.3.2.	Sobrevida global - larotrectinibe	89
5.3.1.3.3.	Sobrevida livre de progressão e Sobrevida global – Comparadores.....	90
5.3.1.4.	Mortalidade geral.....	94
5.3.1.5.	Eventos adversos	95
5.3.2.	Qualidade de vida.....	95
5.3.2.1.	Utilidades específicas do tratamento com larotrectinibe	95
5.3.2.2.	Desutilidades relacionadas aos eventos adversos do comparador	96
5.3.3.	Dados de cirurgia e amputação.....	96
5.3.4.	Custos	97
5.3.4.1.	Custos de larotrectinibe e comparador	97
5.3.4.2.	Custeio dos estados de saúde	98
5.3.4.3.	Custeio do controle de eventos adversos	99
5.3.4.4.	Custeio do teste de diagnóstico de fusão <i>NTRK</i>	99
5.4.	Resultados.....	102
5.4.1.	Análises de sensibilidade	103
5.4.1.1.	Análise de sensibilidade univariada	103
5.4.1.2.	Análise de sensibilidade probabilística.....	104
5.4.2	LIMITAÇÕES	106
5.4.3	CONSIDERAÇÕES FINAIS ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	107
5.5	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	108
5.4.1.	Objetivo do estudo.....	108
5.4.2.	Perspectiva.....	108
5.4.3.	Tipo de análise	108
5.4.4.	Estrutura do modelo	109
5.4.5.	Horizonte temporal e taxa de desconto.....	109
5.4.6.	População.....	109
5.4.7.	Intervenção e comparadores.....	109
5.5.	Parâmetros do modelo	110
5.5.1.	Epidemiologia e exames de diagnóstico	110
5.5.2.	Participação de mercado (<i>market share</i>)	113
5.5.3.	Parâmetros clínicos.....	113
5.5.4.	Parâmetros de custos	114
5.6.	Resultados.....	114
5.6.1.	Análise de sensibilidade univariada	115
5.7	CONSIDERAÇÕES FINAIS DA AIO	116
6.	AVALIAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	116
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	120
	REFERÊNCIAS.....	124
	APÊNDICES	133
	Apêndice I: Estratégias de buscas utilizadas	133
	Apêndice II: Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra	134
	Apêndice III: qualidade dos estudos incluídos	139

Lista de Figuras

Figura 1. Mecanismos de ativação oncogênica.....	14
Figura 2. Fusão envolvendo genes da família NTRK, transcrição e expressão da proteína quimérica (oncogênica) e suas consequências.....	15
Figura 3. Algoritmo de detecção de fusão <i>NTRK</i>	21
Figura 4. Mecanismo de ação de larotrectinibe.....	28
Figura 5. Fluxograma da revisão sistemática.	32
Figura 6. <i>Basket trials</i> (A) sem grupo controle, e (B) com grupo controle.....	39
Figura 7. Diagrama CONSORT* dos ensaios clínicos de larotrectinibe (corte de dados em 19/02/2019).....	47
Figura 8. Variação máxima do tamanho tumoral em pacientes pediátricos de acordo com o local do tumor (corte de dados em 19/02/2019)	50
Figura 9. Curva de Kaplan Meier duração da resposta objetiva – pacientes adultos e pediátricos (corte de dados em 19/02/2019)*.....	51
Figura 10. Curva de Kaplan Meier da sobrevida livre de progressão – pacientes adultos e pediátricos (corte de dados em 19/02/2019)*.....	52
Figura 11. Curva de Kaplan Meier da sobrevida global – pacientes adultos e pediátricos (corte de dados em 19/02/2019)*.....	53
Figura 12. Alteração no tamanho de lesão avaliada em pacientes individuais.	57
Figura 13. Duração do tratamento de pacientes com tumores primários do SNC.	58
Figura 14. Variação nos escores de qualidade de vida de pacientes pediátricos.	60
Figura 15. Kaplan Mayer de pacientes sem falha de tratamento médico	67
Figura 16. Gráficos de Kaplan–Meier dos componentes individuais do desfecho composto, consistindo em (A) tratamento sistêmico subsequente, (B) radioterapia, (C) cirurgia mutilante e (D) sobrevida geral	68
Figura 17. Resultados encontrados com o acompanhamento mediano de 26 meses... ..	71
Figura 18. Alteração no tamanho de lesão avaliada em pacientes pediátricos com sarcomas.	73
Figura 19. Respostas de pacientes pediátricos com sarcomas em DdR, SLP e SG.....	75
Figura 20. Kaplan Mayer de duração de resposta (DdR), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG)	77
Figura 21. Gráfico de eventos adversos.....	77
Figura 22.(A) Gráfico de nadador que demonstra diferentes modalidades de tratamento (cirurgia; quimioterapia, radioterapia) e tratamento com larotrectinibe, juntamente com a melhor resposta tumoral alcançada por cada abordagem de tratamento. (B) Melhor resposta a larotrectinibe para cada paciente individual com imagens tumorais revisadas central e independentemente. A resposta está associada ao tipo de tumor, subtipo de fusão NTRK, estado clínico dos pacientes no último acompanhamento e o tempo de observação desde o início da terapia com larotrectinibe em meses.....	80
Figura 23. Diagrama esquemático do modelo.....	85
Figura 24. Curvas extrapoladas de sobrevida livre de progressão de larotrectinibe em pacientes pediátricos	89
Figura 25. Curvas extrapoladas de sobrevida global de larotrectinibe em pacientes pediátricos	90
Figura 26. Curvas de sobrevida livre de progressão - SPMp	91
Figura 27. Curvas de sobrevida global - SPMp.....	92
Figura 28. Curvas de sobrevida livre de progressão - FSI	94
Figura 29. Curvas de sobrevida global - FSI	94
Figura 30 . Diagrama de tornado da análise de sensibilidade univariada.....	104

Figura 31. Plano de custo-efetividade	105
Figura 32. Curva de aceitabilidade – Custo-efetividade	106
Figura 33. Funil de pacientes elegíveis a larotrectinibe – <i>NTRK</i> +	111
Figura 34. Gráfico de resultado de impacto orçamentário	115
Figura 35. Diagrama Tornado da análise de impacto orçamentário	116

Lista de Tabelas

Tabela 1. Terapias alvo disponibilizadas pelo SUS.....	14
Tabela 2. Frequência de fusões do gene <i>NTRK</i> em tipos histológicos selecionados – adultos e pediátricos.....	18
Tabela 3. Exemplos de terapias-alvo que tem indicação para diversos tipos diferentes de câncer (Food and Drug Administration).....	26
Tabela 4. Acrônimo PICOS.....	30
Tabela 5. Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados dos artigos incluídos e do relato dos resultados do corte de dados mais recente (resumo publicado em anais de congresso).....	34
Tabela 6. Critérios de inclusão e exclusão de larotrectinibe.....	43
Tabela 7. Características dos participantes dos ensaios clínicos de larotrectinibe (n=153) (corte de dados em 19/02/2019)	47
Tabela 8. Pacientes com resposta e duração da resposta de acordo com a localização do tumor (corte de dados em 19/02/2019)**	49
Tabela 9. Respostas em pacientes pediátricos (corte de dados em 19/02/2019)	50
Tabela 10. Respostas em pacientes com ou sem metástases cerebrais na linha de base (n=159)* (corte de dados em 19/02/2019)	50
Tabela 11. Eventos adversos que ocorreram em pelo menos 15% dos pacientes, ou grau 3 ou pior em pelo menos 3% dos pacientes (n=260) (corte de dados em 19/02/2019)	54
Tabela 12. Eventos adversos que ocorreram em pelo menos 15% dos pacientes, ou grau 3 ou pior em pelo menos 3% dos pacientes na população pediátrica (n=52) (corte de dados em 19/02/2019)	54
Tabela 13. Característica dos pacientes incluídos com tumores primários do SNC.	55
Tabela 14. Característica dos pacientes incluídos com tumores primários do SNC.*	57
Tabela 15. Melhor mudança da linha de base nos escores de QV.....	60
Tabela 16. Resultados encontrados na RSL por tipo de tumor e linhas de tratamento.	63
Tabela 17. Característica da população do estudo EPI-VITRAKVI	65
Tabela 18. Características dos pacientes	70
Tabela 19. Características dos pacientes pediátricos com sarcomas incluídos na análise.	72
Tabela 20. TRO e melhor resposta alcançada por pacientes pediátricos com sarcomas.	72
Tabela 21. Mediana de SLP, SG e DdR.....	74
Tabela 22. Tabela de resposta dos pacientes.....	76
Tabela 23. Avaliação de desfecho de tratamento com larotrectinibe por paciente	79
Tabela 24. Checklist de Downs e Black para avaliação de ensaios clínicos sem grupo de comparação.....	82

Tabela 25. Avaliação da qualidade da evidência segundo GRADE	82
Tabela 26. Distribuição dos pacientes conforme localização do tumor de acordo com a publicação de Federman <i>et al.</i> (2021).....	87
Tabela 27. Resultados da parametrização das curvas de SLP para larotrectinibe – pacientes pediátricos	88
Tabela 28. Resultados da parametrização das curvas de SG para larotrectinibe – pacientes pediátricos	90
Tabela 29. Resultado da parametrização das curvas de SLP e SG para SPMp	91
Tabela 30. Resultados da parametrização das curvas de SLP e SG para FSI.....	93
Tabela 31. Lista de eventos adversos para larotrectinibe e cada braço comparador por localização do tumor	95
Tabela 32. Valores de utilidade utilizados para larotrectinibe e o comparador	95
Tabela 33. Desutilidades referentes aos eventos adversos graus 3-4 considerados no modelo.....	96
Tabela 34. Preço de larotrectinibe	97
Tabela 35. Custeio do comparador	98
Tabela 36. Custeio dos recursos de saúde utilizados para compor os estados de saúde no modelo de custo-efetividade	98
Tabela 37. Custeio dos eventos adversos considerados no modelo de custo-efetividade	99
Tabela 38. Cálculo do custo de identificação de um paciente <i>NTRK+</i>	102
Tabela 39. Resultados do caso-base do modelo de custo-efetividade	102
Tabela 40. Distribuições de incerteza por tipo de input.....	105
Tabela 42. Número de pacientes elegíveis a cada ano ao tratamento com larotrectinibe no cenário base	112
Tabela 43. Participação de mercado no cenário sem larotrectinibe	113
Tabela 44. Participação de mercado no cenário com larotrectinibe	113
Tabela 45. Custos por braço de tratamento em cada cenário por ano	114
Tabela 46. Impacto orçamentário em 5 anos	114
Tabela 47. ESMO-Magnitude of clinical benefit scale v1.1.....	122

Lista de abreviaturas e siglas

DALY	Anos de vida ajustados por incapacidade (do inglês, <i>disability adjusted life years</i>)
DdR	Duração da resposta
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês, <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EA	Evento adverso
ECNR	Ensaio clínico não randomizado
ECR	Ensaio clínico randomizado
FISH	Hibridização <i>in situ</i> fluorescente (do inglês, <i>fluorescence in situ hybridization</i>)
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
NGS	Sequenciamento de nova geração (do inglês, <i>next-generation sequence</i>)
<i>NTRK</i>	Gene codificador da TRK
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RN	Resolução normativa
RNA	Ácido ribonucleico (do inglês, <i>ribonucleic acid</i>)
RS	Revisão sistemática
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (do inglês, <i>reverse transcriptase polymerase chain reaction</i>)
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TKI	Inibidores de tirosina quinase (do inglês, <i>tyrosine kinase inhibitors</i>)
TRK	Receptor de tropomiosina quinase (do inglês, <i>tropomyosin receptor kinase</i>)
TRO	Taxa de resposta objetiva

1. RESUMO EXECUTIVO

Condição clínica: pacientes pediátricos diagnosticados com tumores sólidos com fusão do gene *NTRK* confirmada.

Medicamento: larotrectinibe.

Comparadores: cuidado padrão.

Introdução: As proteínas codificadas pelos genes da família *NTRK* (do inglês, *neurotrophic tropomyosin receptor kinase*) formam os receptores de tropomiosina quinase (TRK). A ativação desses receptores pelos ligantes naturais leva a ativação de diversas vias de sinalização que resultam no aumento da proliferação e crescimento celular, inibição do apoptose e aumento da sobrevivência celular. As fusões do gene *NTRK* podem levar a formação de uma oncoproteína quimérica que formam um receptor que é ativo constitutivamente. No geral, a fusão do gene *NTRK* acomete cerca de 0,31% e 0,34% dos tumores sólidos em adultos e crianças, respectivamente. Essas fusões não dependem do tipo de tumor, podendo ocorrer em diferentes cânceres com frequências distintas, ocorrendo principalmente em alguns tipos de tumores raros (> 80% dos casos) e sendo menos frequentes em tumores comuns (< 5% dos casos). Apesar da baixa frequência das fusões de TRK, o fato de ocorrerem principalmente em tumores raros que, consequentemente, têm um arsenal terapêutico limitado, a identificação dessa alteração molecular traz a oportunidade de utilizarmos um tratamento de alta efetividade (inibidor de fusão de TRK). Para tanto, há a necessidade não atendida da disponibilização de tratamentos que sejam eficazes no cuidado dos pacientes com a fusão do gene *NTRK*. A oncologia de precisão busca novos tratamentos com alvos moleculares específicos que podem alterar o curso de doenças agressivas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e muitas vezes trazendo a possibilidade de cura da doença em questão. Apesar do reconhecido benefício da utilização de terapias alvo, muitos medicamentos não são disponibilizados para a faixa etária pediátrica. Nesse contexto, o larotrectinibe é um medicamento que atua como potente inibidor altamente seletivo das três proteínas TRK (TRKA, TRKB e TRKC), sendo o único medicamento aprovado pela ANVISA para o tratamento de pacientes com tumores sólidos com a fusão do gene *NTRK* independentemente da histologia e faixa etária.

Objetivo: realizar a avaliação da eficácia e segurança de larotrectinibe no tratamento de pacientes pediátricos com tumores sólidos com confirmação de fusão do gene *NTRK*.

Pergunta de pesquisa: “Larotrectinibe é efetivo e seguro para o tratamento de pacientes pediátricos diagnosticados com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene *NTRK*?”

Avaliação clínica: O programa de ensaios clínicos de larotrectinibe consiste em um conjunto de dados derivados de 3 estudos: um ensaio clínico fase 1 em adultos (NCT02122913), um ensaio clínico fase 1/2 em crianças (SCOUT) e um ensaio clínico fase 2 em adultos e adolescentes (NAVIGATE). Foram incluídos pacientes com doença avançada ou metastática, positivos para fusão do gene *NTRK*, independente da histologia do tumor. Nos estudos SCOUT e NAVIGATE, foram incluídos pacientes a partir de 1 mês de idade. Os estudos foram abertos sem grupo de comparação. Considerando os dados mais recentes desses estudos, mostram uma probabilidade de sobrevida global (SG) elevada, de 90%, 83% e 77% em 12, 24 e 36 meses, respectivamente, o tempo mediano de SG não foi alcançado. Com relação à sobrevida livre de progressão (SLP), em 12, 24 e 36 meses, a probabilidade de não apresentar progressão ou morrer foi de 69%, 61% e 48%, respectivamente, com mediana de SLP de 35,4 meses.

Já para a análise específica de pacientes pediátricos, a taxa de resposta objetiva (TRO) foi de 92% (75% para toda a população). A probabilidade de duração da resposta (DdR) aos 12 e 24 meses foi de, respectivamente, 81% e 66%. Os dados mais recentes demonstram que pacientes pediátricos com tumores sólidos de ocorrência fora do sistema nervoso central apresentaram uma TRO de 88%. Nos desfechos SLP, SG e DdR a mediana de tempo não foi alcançada e a chance de DdR, SLP e SG após 36 meses de tratamento foi de 63%, 60% e 97% respectivamente. Um estudo que avaliou a qualidade de vida de pacientes pediátricos incluídos nos ensaios clínicos de larotrectinibe, demonstrou que cerca de 71% dos pacientes pediátricos tiveram uma melhora rápida nos escores de qualidade de vida, ocorrendo em até dois meses. Nesse mesmo estudo, observou-se uma melhora da qualidade de vida em cerca de 88% dos pacientes e uma melhora clinicamente significativa em 76% dos pacientes pediátricos. Nenhum paciente teve piora na qualidade de vida com o tratamento com larotrectinibe. Uma revisão sistemática da literatura fez a inclusão de estudos de curso natural da doença comparando as respostas de larotrectinibe com o tratamento padrão para sete tipos de tumores. Larotrectinibe demonstrou taxa de resposta superior a tratamentos sem alvo dirigido.

Avaliação Econômica: A análise de custo-efetividade demonstrou que larotrectinibe resulta em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 633.414,65 por anos de vida ganho e R\$ 406.141,76 por anos de vida ajustados pela qualidade em um horizonte temporal de 60 anos. A análise apresenta algumas limitações e fatores que devem ser levados em consideração, como por exemplo a falta de um braço comparador nos ensaios clínicos de larotrectinibe e a necessidade de utilizar como comparador uma análise integrada de publicações de estudos diferentes. Entretanto este tipo de modelo já foi avaliado e aceito por outras agências internacionais de ATS.

Impacto orçamentário: A incorporação de larotrectinibe geraria um impacto orçamentário de R\$ 11,5 milhões no primeiro ano até R\$ 36,1 milhões no quinto ano do modelo, sendo o resultado de R\$ 127,3 milhões acumulados em 5 anos. É importante mencionar que o modelo considerou uma análise conservadora de 100% de participação de mercado para os 26 pacientes elegíveis ao ano, no cenário de incorporação de larotrectinibe, iniciando o tratamento com esta terapia.

Conclusão: O câncer pediátrico é raro, e os tumores sólidos nessa população representam a minoria dos casos. Estudos com grandes bases de dados revelaram prevalência de 0,34 a 3,08% da fusão nos genes *NTRK* nos tumores sólidos pediátricos. O tumor com maior prevalência da fusão é o fibrossarcoma (86-91%), que corresponde a 5% dos sarcomas de partes moles, os quais representam 7% dos cânceres infantis. No contexto de medicina de precisão, as terapias alvo utilizam o reconhecimento da principal via que se relaciona à tumorigênese e, a partir daí, atuam sobre ela inibindo diretamente a ocorrência do câncer. Até a data de registro de larotrectinibe no país, não havia nenhuma outra terapia-alvo regularizada para utilização em crianças com tumores sólidos. Larotrectinibe, aprovado pela ANVISA em 2019, foi o primeiro, e ainda é o único, medicamento aprovado no Brasil como terapia agnóstica e possui como alvo as fusões do gene *NTRK*. Esse medicamento apresenta uma alta taxa de resposta (75% na população geral e 88% em pacientes pediátricos), independentemente da localização, do tipo histológico do tumor e da idade dos pacientes, sendo possível administrar o medicamento em pacientes pediátricos (apresentação em solução e comprimido). Além disso, larotrectinibe demonstrou ter um ganho relevante na qualidade de vida dos pacientes, com 88% dos pacientes apresentando uma melhor resposta quando comparado com a linha de base e 76% dos pacientes apresentando uma melhora na qualidade de vida, considerada estatisticamente significativa. Larotrectinibe é um medicamento de uso oral, de fácil administração, facilitando a

adesão dos pacientes e reduzindo significativamente os custos relacionado a intervenções de suporte, como utilização de cateter venoso central, transfusões de hemocomponentes, suporte de infecções muitas vezes em unidade de terapia intensiva, cirurgias invasivas, amputações, dentre outros. Dessa forma, a inclusão de larotrectinibe para pacientes pediátricos diagnosticados com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos com a fusão *NTRK* cobre uma necessidade não atendida importante, com resultados positivos para os pacientes.

2. DESCRIÇÃO CLÍNICA

2.1. Características clínicas

PONTOS-CHAVE

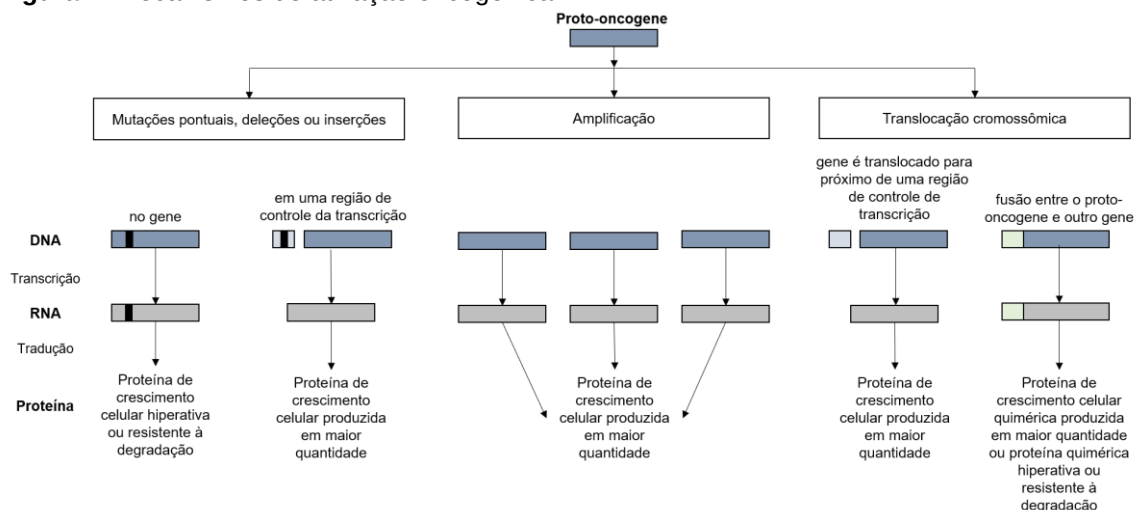
- Diversos genes supressores de tumor e oncogenes são conhecidos e são potenciais alvos para a medicina de precisão.
- O Sistema Único de Saúde (SUS) determina a cobertura de diversas terapias orais alvo por meio das avaliações de tecnologias em saúde feita pela Conitec, por exemplo, sunitinibe, gefitinibe e erlotinibe, destinadas a adultos.
- Para crianças, as terapias orais disponíveis no SUS, imatinibe, desatinibe e nilotinibe são destinadas para casos de Leucemia Mieloide Crônica ou Leucemia Linfoblástica Aguda.
- Em 2019 o larotrectinibe foi aprovado pela Anvisa como terapia alvo para o tratamento de tumores sólidos positivos localmente avançados ou metastáticos para fusão do gene *NTRK*.

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

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

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

Figura 1. Mecanismos de ativação oncogênica.



Fonte: elaboração própria

Diversos biomarcadores são reconhecidos como alvos de terapia antineoplásica, e algumas terapias alvo de uso oral ou intravenoso são cobertas pelo SUS, entretanto, são destinadas a pacientes adultos em sua maioria.

Tabela 1. Terapias alvo disponibilizadas pelo SUS

Histologia	Alvo	Medicamento	Faixa-etária atendida
Pulmão não pequenas células(3)	EGFR	Erlotinibe	Adultos
		Gefitinibe	
	ALK	Crizotinibe	Adultos
Câncer Renal(4)	Células brancas	Sunitinibe	Adultos
Leucemias*(5,6)	Cromossomo Ph+	Imatinibe	Adultos
		Dasatinibe	Crianças (apenas imatinibe)
		Nilotinibe	

Adaptado de Conitec – Tecnologias avaliadas e PCDT's (3)

Legenda: Ph+: Filadélfia; * Imatinibe e dasatinibe possuem cobertura para Leucemia Linfocítica Aguda e Leucemia Mielocítica Crônica, Nilotinibe possui cobertura apenas para Leucemia Mielocítica Crônica;

Nota: medicamentos para o CPNPC e melanoma não possuem indicação para pacientes com idade inferior a 18 anos; Imatinibe possui indicação para crianças acima de 2 anos para LMC e 1 ano para LLA; Dasatinibe e nilotinibe não possuem indicação para pacientes com idade inferior a 18 anos (4).

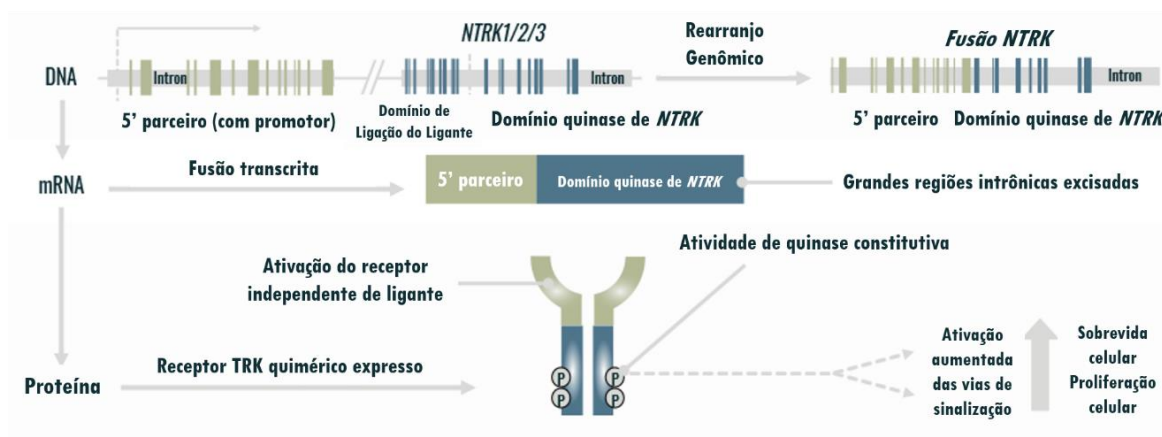
Apesar da disponibilidade de terapias alvo no SUS, ainda existe uma grande necessidade não atendida para pacientes pediátricos, pois os medicamentos, com exceção de imatinibe para cânceres hematológicos, não contemplam esse grupo de pacientes em suas indicações de bula (4).

Em 2019 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o registro do larotrectinibe, uma terapia alvo dirigida a fusões envolvendo genes da família *NTRK* (*neurotrophic tropomyosin receptor kinase*, usualmente pronunciados em inglês como “*n-track*”) (5), uma terapia que não possui restrição de idade para o início de uso.

As proteínas codificadas pelos genes normais da família *NTRK* formam os receptores de tropomiosina quinase (do inglês, *tropomyosin receptor kinase* – TRK), incluindo TRKA, TRKB e TRKC, os quais são codificados pelos genes *NTRK1* (localizado no cromossomo 1q21-q22), *NTRK2* (cromossomo 9q22.1) e *NTRK3* (cromossomo 15q25), respectivamente. Cada receptor TRK consiste em um domínio extracelular, uma região transmembrana e uma região intracelular contendo o domínio tirosina quinase. A ativação dos receptores pelos ligantes naturais, as neurotrofinas, leva à uma variedade de vias de sinalização *downstream* que resultam em aumento da proliferação e crescimento celulares, inibição da apoptose e aumento da sobrevivência celular (10–13)

Os mecanismos mais comuns que geram a ativação oncogênica das proteínas TRK decorrem das fusões envolvendo os genes da família *NTRK*, originando como produto uma oncoproteína quimérica resultando na formação de um receptor ativo constitutivamente. De forma geral, os rearranjos intra- ou intercromossômicos originam genes híbridos, nos quais a sequência 3’ do gene *NTRK1*, *NTRK2* ou *NTRK3* é justaposta à sequência 5’ de um outro gene (10,14). A maioria das fusões caracterizadas contém uma sequência do gene parceiro que codifica um ou mais domínios de dimerização. Esses domínios medeiam a atividade da tirosina quinase constitutiva correspondente, conferindo o potencial oncogênico independente de ligante por meio de mensagens de sinalização *downstream* ininterruptas, promovendo a proliferação descontrolada e sobrevivência celular (**Figura 2**) (11).

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



Adaptado de (15)

2.2. Epidemiologia

PONTOS-CHAVE

- O câncer pediátrico é raro e os tumores sólidos representam menos da metade de todos os casos nesta população.
- Estudos com grandes bases de dados revelaram prevalência de 0,34 a 3,08% da fusão nos genes *NTRK*n nos tumores sólidos pediátricos. O tumor com maior prevalência da fusão é o fibrossarcoma (86-91%), que corresponde a 5% dos sarcomas de partes moles, os quais representam 7% dos cânceres infantis.

Apesar dos avanços científicos ocorridos nas últimas décadas, o câncer ainda é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Estima-se que, somente no ano de 2020, mais de 10 milhões de óbitos ocorreram devido ao câncer, ou aproximadamente um em seis óbitos (16). No ano de 2021, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima que 231 mil mortes por câncer foram registradas no Brasil (17).

O câncer infantil é raro. Com relação ao número de casos novos de câncer infanto-juvenis esperados para o Brasil, o INCA estimou que para cada ano do triênio 2023 a 2025, haverá 4.230 novos casos no sexo masculino e de 3.700 para o sexo feminino. Esses valores correspondem a um risco estimado de 140,50 casos novos por milhão no sexo masculino e de 128,87 por milhão para o sexo feminino (18). Em um estudo com 424 pacientes com até 14 anos assistidos pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, as neoplasias mais frequentes foram as leucemias com 195 casos (46,0%), seguidas pelos linfomas com 55 (13%), retinoblastomas com 33 (7,8%) e tumores de sistema nervoso central (SNC) com 25 (6,0%). Os tumores sólidos em geral

corresponderam a 174 casos (41,0%) (19). Um estudo realizado em um hospital público do Tocantins mostrou predominância de leucemia (47,3%) e linfomas (18,5%) em 146 pacientes com idade entre 0 e 18 anos incompletos (20).

As fusões nos genes *NTRK* podem ocorrer em diferentes tipos de tumores, com frequências distintas, e atingindo tanto pacientes adultos quanto os pediátricos. A fusão do gene *NTRK* ocorre principalmente em alguns tipos de tumores raros (> 80% dos casos), sendo menos frequentes em tumores comuns (< 5% dos casos) (10).

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

Outro estudo conduzido no Hospital Pediátrico da Filadélfia (do inglês, *Children's Hospital of Philadelphia* [CHOP]) demonstrou que em uma coorte de 1.347 tumores consecutivos de 1.217 pacientes pediátricos incluídos no período de 2016 a 2019 obteve uma positividade para a fusão do gene *NTRK* de 3,08% para os tumores sólidos. Alguns tumores especificamente avaliados foram: tumores do sistema nervoso central (SNC) com 2,07% dos casos, tumores sólidos não ocorrendo no SNC e carcinoma papilífero de tireoide (2,0%) e tumores ocorrendo na tireoide (13,7%).

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

As frequências mais altas de fusão do gene *NTRK* foram relatadas em cânceres raros, uma das maiores em um tumor sólido pediátrico, o fibrossarcoma infantil/congênito, com prevalência de 90,56% (Intervalo de Confiança [IC95%] 67,42 a

100,00). Outro exemplo na população pediátrica é o nefroma mesoblástico congênito, com prevalência de 21,52% (IC 95% 13,06 a 32,20) (22).

Dentre os tumores de crianças e adolescentes do registro de base populacional de Campinas, São Paulo, apenas 7% correspondia a sarcomas de partes moles (23). Desses tumores, o mais comum em crianças com até um ano de idade é o rabdomiosarcoma, seguido pelos sarcomas indiferenciados, e pelo fibrossarcoma, representando 5% dos casos (24). O nefroma mesoblástico congênito é extremamente raro com incidência estimada de 8 casos/um milhão de crianças com menos de 15 anos de idade (25).

Tabela 2. Frequência de fusões do gene *NTRK* em tipos histológicos selecionados – adultos e pediátricos

Histologia	Frequência	IC 95%
Carcinoma secretor da mama	92,87%	72,62 a 100,00
Fibrossarcoma infantil	90,56%	67,42 a 100,00
Carcinoma de glândula salivar análogo ao carcinoma secretor de mama	79,68%	62,84 a 96,51
Nevo de células fusiformes pigmentadas de Reed	56,52%	34,49 a 76,81
Adenoma pleomórfico	50,47%	0,00 a 100,00
Carcinoma papilífero da tireóide, pediátrico	25,93%	11,11 a 46,28
Câncer diferenciado de tireoide, pediátrico	22,22%	6,41 a 47,64
Nefroma mesoblástico congênito (todos os subconjuntos)	21,52%	13,06 a 32,20
Glioma de alto grau	21,21%	8,98 a 38,91
Carcinoma mucoepidermóide de baixo grau	20,00%	5,73 a 43,66
Carcinoma de células acínicas de glândula salivar	11,11%	4,19 a 22,63
Tumor glioneuronal difuso leptomeníngeo	10,00%	2,11 a 26,53
Frequência da fusão gênica <i>NTRK</i> em tipos histológicos mais incidentes		
Carcinoma cervical	0,36%	0,00 a 0,81
Sarcoma de partes moles uterinos	0,34%	0,00 a 0,78
Melanoma cutâneo	0,31%	0,07 a 0,55
Adenocarcinoma pancreático	0,31%	0,09 a 0,53
Adenocarcinoma colorretal	0,26%	0,15 a 0,36
Tumores neuroendócrinos	0,26%	0,07 a 0,44
Câncer de pulmão de células não pequenas	0,17%	0,09 a 0,25
Carcinoma de mama invasivo	0,10%	0,03 a 0,18

Adaptado de Forsythe et al., 2020 (22)

2.3. Diagnóstico

Diferentes métodos laboratoriais podem ser utilizados para a detecção e consequente diagnóstico da fusão dos genes *NTRK*, tais como: imuno-histoquímica (IHQ), hibridização fluorescente *in situ* (do inglês, *fluorescence in situ hybridization* – FISH), reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (do inglês, *reverse*

transcriptase polymerase chain reaction – RT-PCR) e sequenciamento em larga escala (do inglês, *next-generation sequencing* – NGS) (12,26).

A imuno-histoquímica é um método bem estabelecido, geralmente mais barato e rápido que os testes moleculares, de forma que pode ser utilizado para triagem dos pacientes para as análises moleculares, como o sequenciamento. Na IHQ pan-TRK a coloração para a expressão de TRK A, B e C é realizada com anticorpo monoclonal pan-TRK. Essa análise apresenta como benefícios: o tempo de resposta rápido, pouco material de biópsia necessário, detecção apenas de fusões transcritas e traduzidas, alta sensibilidade (75%) e especificidade (95,9%) e custo mais baixo que outros métodos (27,28).

O exame FISH detecta rearranjos cromossômicos no DNA que podem gerar um transcrito dessa fusão; porém, possui limitações por necessitar de três ensaios separados, um para cada gene *NTRK*. A análise de RT-PCR é um método baseado em RNA (do inglês, *ribonucleic acid*), no qual é possível detectar transcritos de fusão *NTRK* conhecidos. O RT-PCR é capaz de detectar fusões *NTRK* usando *primers* na sequência de codificação do parceiro de fusão 5' e o domínio quinase de *NTRK*. A principal desvantagem desta técnica inclui a incapacidade de identificar fusões não conhecidas. Além disso, uma vez que vários parceiros de fusão e pontos de interrupção diferentes estão envolvidos nas fusões *NTRK*, o RT-PCR tem aplicabilidade limitada na rotina clínica (29).

Por fim, a técnica NGS detecta fusões em pontos de interrupção arbitrários no DNA e RNA e investiga simultaneamente outros biomarcadores no tumor, bem como as fusões envolvendo os genes *NTRK 1, 2 e 3*, sendo o método de maior sensibilidade e especificidade (12,26).

A testagem de pacientes com tumores sólidos para a fusão do gene *NTRK* é recomendada por protocolos internacionais (30,31) por meio da avaliação de amostras frescas ou de tecido parafinado (fixadas e preservadas de forma adequada), incluindo:

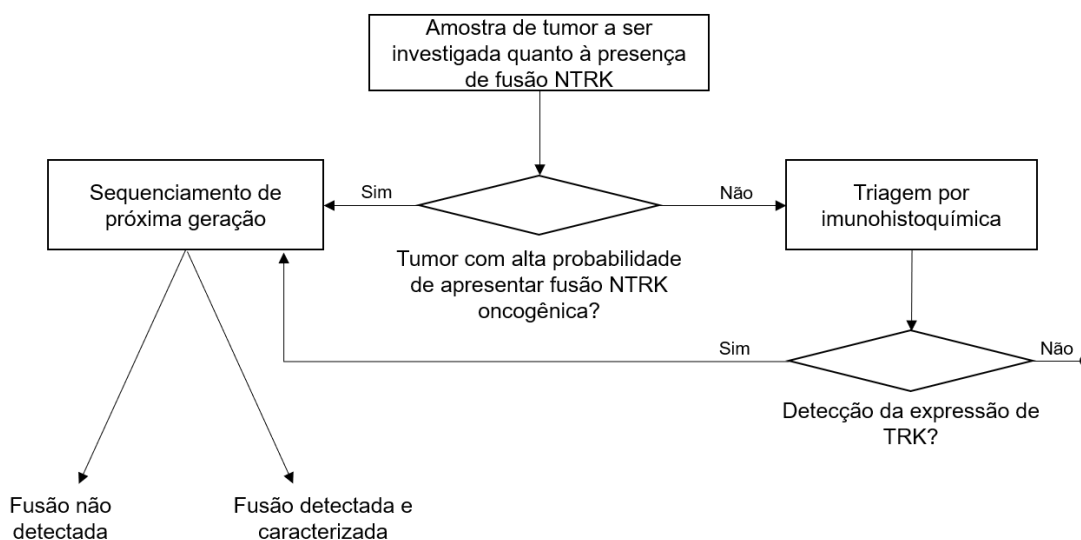
- A testagem para a fusão *NTRK* de pacientes com tumores sólidos avançados (irressecável ou metastático) sem gene *driver* acionável (mutações/fusão/amplificação), bem como daqueles que são altamente propensos a terem esta fusão, antes ou durante o tratamento padrão;

- Pacientes com tumores sólidos localmente avançados e que possuem uma alta incidência de fusão do gene *NTRK*, quando se considerar tratamento antes de ressecção.

Tendo em consideração as recomendações da ESMO quanto a detecção de fusões nos genes da família *NTRK* (31), bem como as especificidades de cada teste diagnóstico que possa ser empregado (12,26,27,29), entende-se que o algoritmo de diagnóstico deva considerar a frequência da fusão nos diversos tipos histológicos de tumor sólido. A ASCO em 2022 realizou uma recomendação sobre testagem genética de tumores sólidos em estadios avançado ou metastático. As recomendações vão de acordo com a reportada anteriormente pela ESMO, onde os pacientes devem ter acesso a testagem genética para a identificação da fusão do gene *NTRK* considerando os tipos de tumores e a prevalência da fusão em cada um deles (32). Entre os tumores apresentados pela ASCO, utilizou-se a base GENIE da Associação Americana de Pesquisa em Câncer que estima os tumores que apresentam uma frequência superior a 1% de fusão *NTRK*: câncer de vesícula biliar (3,9%), câncer de glândula salivar (3,4%) e câncer de tireoide (1,9%). Os outros tumores explorados na recomendação possuem uma frequência inferior a 0,2% (32).

Dessa forma, para pacientes com tumores com alta probabilidade de apresentarem fusão do gene *NTRK*, ou seja, tumores cuja frequência da fusão é igual ou superior a 75%, por exemplo fibrossarcoma infantil e o carcinoma secretor da glândula salivar, o sequenciamento de próxima geração (do inglês, *next generation sequencing*, NGS) pode ser o único teste realizado (detecção em uma etapa). Para pacientes com tumores com baixa probabilidade de apresentarem fusão *NTRK*, pode-se utilizar o teste de imunohistoquímica para triagem e o NGS para confirmação (detecção em duas etapas) (33) (**Figura 3**).

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



Fonte: Adaptado de Marchió *et al.* (2019) (31)

Legenda: IHC: imuno-histoquímica; NGS: sequenciamento de próxima geração, do inglês *Next Generation Sequencing*; CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células.

2.4. Tratamento

PONTOS-CHAVE

- Atualmente o tratamento de tumores sólidos positivos para fusão do gene *NTRK* é baseado na histologia de cada tumor. Pacientes com doença avançada (irresecável ou metastática) usualmente são tratados com terapia sistêmica tradicional (quimioterapia), com ganhos clínicos limitados.
- Para a população pediátrica, poucas são as alternativas de tratamento disponíveis com indicação em bula para tratar a maioria dos tipos de tumores.
- A terapia alvo é uma modalidade de terapia sistêmica que se diferencia da quimioterapia tradicional por interagir com um alvo molecular específico relacionado ao câncer.
- O larotrectinibe é o primeiro medicamento aprovado no mundo para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos (e o único sem restrição de idade) com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos que apresentam a fusão do gene *NTRK* independente da histologia – uma *terapia agnóstica*.

Atualmente, o tratamento de tumores sólidos com fusão do gene *NTRK* positiva é baseado nas recomendações para o manejo adequado dos pacientes de acordo com tipo histológico e o local do tumor (12,34,35). Sendo assim, as recomendações de

tratamento variam consideravelmente de acordo com o estágio e a histologia do câncer. Dentre as opções disponíveis, tanto para os tumores considerados comuns quanto para aqueles raros, estão a realização de procedimentos cirúrgicos, radioterapia e/ou tratamento sistêmico, o qual pode incluir quimioterapia e terapia alvo. Pacientes com doença avançada usualmente são tratados com terapia sistêmica (10,35,36).

As terapias alvo são medicamentos que interagem com moléculas específicas ("alvos moleculares") que estão envolvidas no crescimento, progressão e disseminação do câncer. Diferentemente da quimioterapia tradicional, que age sobre todas as células em rápida multiplicação e tem atividade citotóxica, as terapias alvo foram projetadas para interagir com alvos moleculares específicos associados ao câncer e geralmente têm atividade citostática. São modalidades de terapia alvo a hormonioterapia, os moduladores de expressão gênica, os indutores de apoptose, os inibidores de angiogênese os anticorpos monoclonais que carregam moléculas tóxicas, e os inibidores de transdução do sinal, como os inibidores de tirosina quinase (1).

Na tentativa de se encontrar um tratamento que possa trazer maiores ganhos clínicos aos pacientes com fusões do gene *NTRK*, principalmente para aqueles em estágio avançado ou metastático, diversos inibidores de tirosina quinase (do inglês, *tyrosine kinase inhibitors* – TKI) estão sendo estudados nesses pacientes nos últimos anos. Estes medicamentos podem ser divididos em dois grupos: inibidores multi-quinase, os quais possuem atividade ativa contra diversos alvos (inclusive o TRK), e os inibidores TRK seletivos. Alguns dos inibidores multi-quinase estão aprovados pela Anvisa para outras indicações, como é o caso dos medicamentos crizotinibe e nintedanibe (para câncer de pulmão de célula não pequenas), cabozantinibe (para carcinoma de células renais), ponatinibe (para leucemia mieloide crônica), entre outros (10,35,37). Esses medicamentos têm baixa atividade inibitória contra TRK e não foram desenhados estudos que demonstrem a eficácia destas drogas para o tratamento de tumores que expressem a fusão envolvendo os genes *NTRK* (10).

O larotrectinibe é um potente inibidor seletivo das três proteínas TRK (TRKA, TRKB e TRKC), sendo o único medicamento aprovado pela ANVISA para o tratamento de pacientes com tumores sólidos com a fusão do gene *NTRK* independentemente da histologia e faixa etária (38–40).

Um dos principais tumores sólidos na população pediátrica são os fibrossarcomas. Nesse tipo tumoral, a frequência de fusões do gene *NTRK* é de cerca de 91%. Apesar de ser um tipo tumoral importante nessa faixa etária, foram identificadas apenas dois

guias de prática clínica com recomendações específicas para o tratamento de pacientes diagnosticados com essa condição. A NCCN recomenda em suas diretrizes o uso de larotrectinibe em pacientes com fusão do gene *NTRK* em primeira linha no cenário avançado ou metastático como um regime geral para todos os sarcomas de tecidos moles (incluindo o fibrossarcoma infantil) (41). O *National Cancer institute* do Reino Unido menciona o uso de larotrectinibe em pacientes pediátricos indicando um bom prognóstico dos pacientes sob essa terapia (42). Não foram identificadas diretrizes de tratamento para outros tumores sólidos pediátricos nos quais tenha sido identificada fusão dos genes *NTRK*.

Além das diretrizes médicas nacionais e internacionais com recomendações de larotrectinibe, agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) recomendam o uso do medicamento para pacientes pediátricos com tumores com alterações no gene *NTRK*. O NICE recomenda o uso de larotrectinibe em pacientes pediátricos com fusão do gene *NTRK* (43,44). Na Austrália o PBAC recomendou larotrectinibe para os pacientes com sarcomas de partes moles e câncer de pulmão de células não pequenas (45). Já o HAS (França) recomenda o uso de larotrectinibe para fibrossarcoma infantil e outros sarcomas de partes moles pediátricos (46).

2.5. Carga da doença e necessidades não atendidas

PONTOS-CHAVE

- Historicamente, o câncer avançado apresenta baixas taxas de resposta quando tratados com quimioterapia tradicional. As terapias-alvo têm se apresentado como alternativas importantes nesse contexto.
- Existe uma falta de medicamentos com aprovação em bula para o uso da população pediátrica, aumentando a carga nesta população e salientando a necessidade médica não atendida.
- A aprovação de terapias agnósticas representa uma mudança de paradigma, pois leva em consideração a eficácia do medicamento em tumores classificados molecularmente independente da histologia.

Historicamente, pacientes com câncer avançado têm se beneficiado pouco dos esquemas quimioterápicos tradicionais. Estudos para a avaliação de resposta em pacientes pediátricos são raros. Em casos de cânceres ósseos ou de partes moles, o emprego de amputações e cirurgias mutiladoras pode levar à incapacidade e queda de

qualidade de vida importantes (47). Segundo a revisão sistemática publicada por Pollack et al., 2021 (48) apenas dois estudos foram recuperados sobre o tratamento do fibrossarcoma infantil, no qual as opções terapêuticas avaliadas foram procedimentos cirúrgicos e quimioterapia.

A medicina de precisão tem se apresentado como uma opção importante nesse contexto, uma vez que está relacionada a menor toxicidade e ganhos relevantes em resposta global e sobrevida. Atualmente o imatinibe está incluído no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do SUS para o tratamento de crianças com Leucemia Mieloide Crônica ou Leucemia Linfoblástica Aguda cromossomo Philadelphia positivo, com resultados importantes em resposta ao tratamento e sobrevida (49,50). Outras terapias alvo para as mesmas condições estão disponíveis no Brasil, mas não para crianças e adolescentes, como dasatinibe e nilotinibe. Até o registro de larotrectinibe, não havia terapia alvo para pacientes pediátricos com tumores sólidos no país.

O desenvolvimento de terapias alvo para tumores sólidos pediátricos tem sido dificultado por dois motivos principais. Um deles tem a ver com a natureza muito heterogênea dos tipos de tumores encontrados nessa faixa etária e suas diferenças em relação aos carcinomas comuns em adultos, o que torna difícil o entendimento sobre os biomarcadores acionáveis. Outro fator consiste na relutância da indústria farmacêutica em desenvolver produtos ou ensaios clínicos para essa população (51). Apesar disso, diversas iniciativas, espalhadas pelo mundo, têm trazido luz ao problema e evidenciado a importância do tratamento dirigido para as crianças e adolescentes.

O *Pediatric Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH)* consiste em um estudo de abrangência nacional dos EUA conduzido pelo *National Cancer Institute* e *Children's Oncology Group* que está recrutando crianças e adolescentes com câncer avançado e realizando o estudo genético para a alocação em 10 grupos de tratamento com terapias alvo, dentre elas larotrectinibe. Até o final de 2018, 422 pacientes já haviam sido arrolados, dos quais 71% correspondiam a pacientes com tumores sólidos. O teste do tumor foi concluído para 357 pacientes (92%), e uma mutação acionável para pelo menos um dos 10 braços de tratamento atuais foi identificado em 112 pacientes (29%, IC 95% 24%-33%); 95 pacientes (24%, IC 95% 20%-29%) foram atribuídos a um braço de tratamento com 39 pacientes (10%, IC 95% 7%-13%) inscritos até o momento (52).

O *Zero Childhood Cancer Program* é um programa de medicina de precisão australiano para beneficiar crianças com cânceres raros, de mau prognóstico, recidivados ou refratários. Até junho de 2019, 43 pacientes receberam uma terapia

recomendada por meio da pesquisa molecular, dos quais 38 puderam ser avaliados, com 31% apresentando evidência objetiva de benefício clínico. As melhores respostas gerais incluíram quatro (11,4%) respostas completas, sete (20%) respostas parciais, 14 (40%) doença estável e dez (28,6%) doença progressiva (53).

O registro multinacional INFORM recolhe informação clínica e molecular de pacientes pediátricos com câncer recidivado, progressivo ou de alto risco. Resultados de 2021 revelam aumento de quase duas vezes no tempo mediano de progressão entre pacientes tratados conforme seus biomarcadores em comparação com pacientes cujo tratamento não foi dirigido (204 dias IC95%, 99–não aplicável *versus* 117 dias, IC 95%, 106–143; $P = 0,011$) (54).

A revisão sistemática da literatura conduzida por Pollack et al., 2021 (48) reporta os resultados de comparação entre a terapia padrão com medicamentos inespecíficos em pacientes com mutação acionável, no caso, fusão do gene *NTRK* confirmada. O estudo selecionou diversos tipos de tumores (câncer de pulmão de não pequenas células, câncer colorretal, câncer de tireoide, gliomas, câncer de glândula salivar, sarcomas de tecidos moles não GIST e fibrossarcoma infantil) para comparar os resultados obtidos com o uso de larotrectinibe. No estudo foi possível observar que o tratamento com larotrectinibe demonstrou uma taxa de resposta superior aos pacientes tratados com o regime padrão em estudos históricos. Por exemplo, pacientes com fibrossarcoma infantil apresentaram uma taxa de resposta de 71 a 89% quando utilizados a quimioterapia associada a cirurgia (48). No caso de larotrectinibe, a taxa de resposta foi de 96% em pacientes tratados com fibrossarcoma infantil na data de corte de 19 de fevereiro de 2019. Os valores superiores se mantêm para a maioria dos tumores avaliados.

Muitos biomarcadores relacionados à oncogênese são comuns a diversos tipos de tumores. Tradicionalmente, as terapias alvo são avaliadas nos tumores mais prevalentes e, após a primeira aprovação, a indicação vai sendo ampliada à medida que se percebe que o biomarcador é um bom alvo terapêutico em um novo tipo de tumor e que o medicamento é capaz produzir resultado benéfico. Essa expansão ocorre paulatinamente, pois os medicamentos apresentam diferentes atividades conforme o tipo tumoral, mesmo que o alvo molecular esteja presente, ou seja são *dependentes da histologia* (10). O **Tabela 3** apresenta exemplos de medicamentos que inicialmente foram aprovados para um tipo de câncer, mas que atualmente são indicados para diversos tumores.

Tabela 3. Exemplos de terapias-alvo que tem indicação para diversos tipos diferentes de câncer (Food and Drug Administration).

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

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

Fonte: National Institute of Cancer (55).

Além disso, a maioria dos tratamentos atualmente disponíveis não possui indicação pediátrica, onde esses pacientes possuem uma grande necessidade médica não atendida. Medicamentos como: nivolumabe, alectinibe, gefitinibe, trastuzumabe, carboplatina e outros possuem indicação apenas de uso adulto em bula (8).

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

De acordo com Atun e colaboradores (56), estima-se que, globalmente, haverá 13,7 milhões de novos casos de câncer infantil entre 2020 e 2050. No mesmo período, 11,1 milhões de crianças morrerão de câncer se não forem feitos investimentos adicionais para melhorar o acesso aos serviços de saúde e o tratamento do câncer infantil. Deste

total de casos de câncer infantojuvenil, 9,3 milhões (84,1%) ocorrerão em países de baixa e média-baixa renda. Esse fardo pode ser significativamente reduzido com novos financiamentos para ampliar intervenções custo-efetivas. Uma expansão abrangente e simultânea dessas intervenções poderia evitar 6,2 milhões de mortes de crianças com câncer nesse período, mais da metade (56,1%) do número total de mortes projetadas. Considerando o risco de mortalidade excessiva, essa redução no número de óbitos pode resultar em um ganho de 318 milhões de anos de vida. Além disso, os ganhos globais de produtividade ao longo da vida, estimados em US\$ 2.580 bilhões entre 2020 e 2050, seriam quatro vezes maiores que o custo acumulado dos tratamentos, de US\$ 594 bilhões, gerando um benefício líquido de US\$ 1.986 bilhões no investimento global. Assim, para cada US \$1 investido a mais no tratamento de uma criança com câncer, o retorno líquido seria de US \$3. Em suma, a carga do câncer infantil, que foi historicamente subestimada, pode ser efetivamente reduzida com investimentos de custo-efetividade, gerando enormes benefícios em termos de saúde e economia, além de evitar milhões de mortes desnecessárias.

Propõe-se a incorporação de larotrectinibe no tratamento de crianças diagnosticadas com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos

3. TECNOLOGIA

3.1. Indicações e contraindicações (39,40)

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

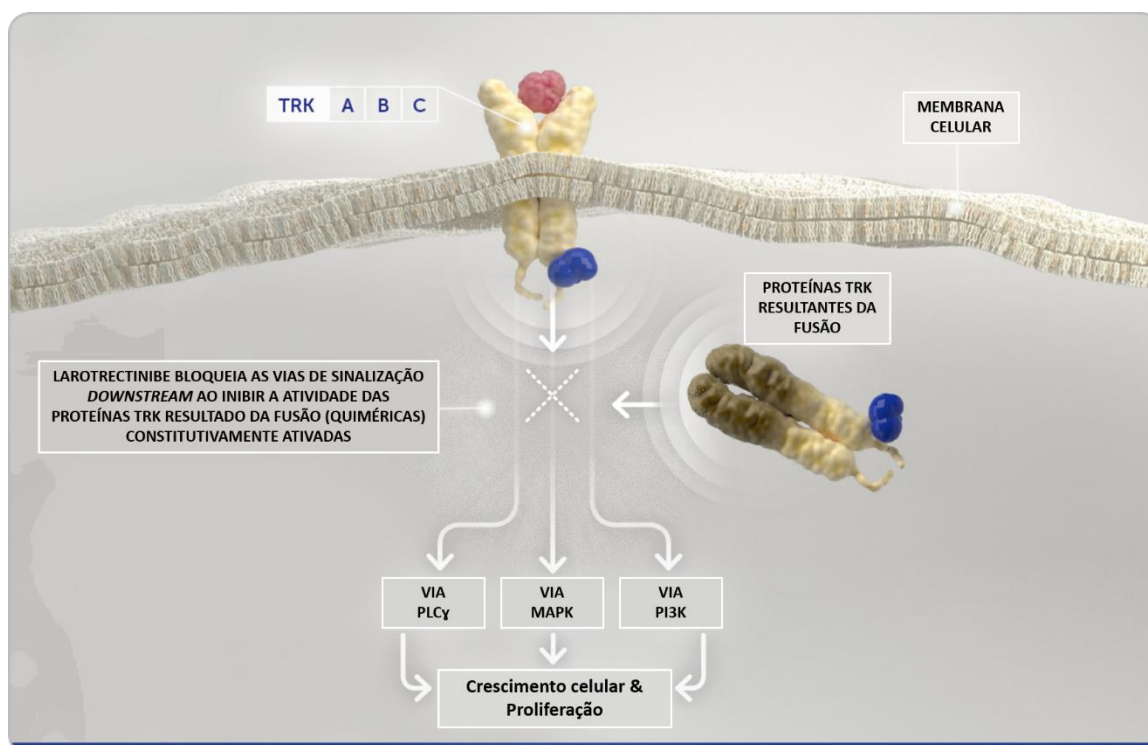
Algumas advertências e precauções devem ser tomadas ao administrar este medicamento, incluindo a possibilidade de reações neurológicas (p.ex. tontura, distúrbio da marcha, parestesia), elevação de transaminases, cautela ao dirigir veículos e cuidados em relação à gravidez, lactação e fertilidade. Especificamente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

Este medicamento está disponível em duas formas farmacêuticas: cápsula (100 mg) e solução oral (20 mg/mL). A dose posológica recomendada para pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos) é de 100 mg/m²/ dose, duas vezes ao dia por via oral (dose máxima: 100 mg duas vezes ao dia). Larotrectinibe deve ser utilizado até que o paciente apresente progressão clínica da doença ou intolerância inaceitável. A dose pode ser ajustada em caso de eventos adversos (EAs) leves ou moderados, porém em caso de EA grau ≥ 3 , pode-se considerar a descontinuação do tratamento e/ou reavaliação do paciente.

3.2. Mecanismo de ação, farmacocinética e interações medicamentosas

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

Figura 4. Mecanismo de ação de larotrectinibe



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

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

A excreção do medicamento ocorre principalmente pelas fezes e urina. Sobre a metabolização, os testes demonstraram que larotrectinibe é metabolizado pela isoenzima CYP3A4 e, por esta razão, compostos inibidores, indutores ou substratos de CYP3A4 devem ser evitados (por exemplo, inibidores: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina ou voriconazol; indutores: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina ou erva de São João; substratos: alfentanil, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanila, pimozida, quinidina, sirolimo ou tacrolimo).

3.3. Comparador

Até o momento não existe uma recomendação terapêutica específica para o tratamento de pacientes com fusão do gene *NTRK* estabelecida no Sistema Único de Saúde e nenhum dos PCDTs ou DDTs aprovados possui indicação para o tratamento de tumores específicos para a população pediátrica. Os PCDTs e DDTs são específicas para os tipos histológicos de tumores e seus alvos moleculares (por exemplo, câncer de pulmão de células não pequenas ALK positivo).

Nesse contexto, os possíveis comparadores de larotrectinibe são os tratamentos atualmente disponíveis no SUS e administrados aos pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos para os tumores pleiteados nesta submissão.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1. Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade

O presente documento foi desenvolvido de acordo com as recomendações estabelecidas pelo Ministério da Saúde (57–60). Para a revisão sistemática da literatura (RSL), a pergunta de pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PICOS, apresentado a seguir:

Tabela 4. Acrônimo PICOS.

Acrônimo		Definição
P	Pacientes (<i>participants</i>)	Pacientes pediátricos (< 18 anos) diagnosticados com tumores sólidos positivos para a fusão do gene <i>NTRK</i> com doença localmente avançada ou metastática
I	Intervenções (<i>interventions</i>)	Larotrectinibe
C	Comparadores (<i>comparisons</i>)	Controle ativo, não ativo ou ausência de comparador
O	Desfechos (<i>outcomes</i>)	Sobrevida global; sobrevida livre de progressão; taxa de resposta objetiva; duração da resposta; segurança; qualidade de vida relacionada à saúde
S	Tipo de estudo (<i>study design</i>)	Revisões sistemáticas da literatura com ou sem meta-análises, estudos clínicos randomizados, estudos clínicos não randomizados, estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos) e estudos de comparação indireta

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

Os critérios de inclusão da RSL foram: estudos clínicos randomizados ou não, estudos observacionais do tipo coorte prospectivos ou retrospectivos, estudos de comparação indireta e RSL com ou sem meta-análise, os quais avaliaram o uso de larotrectinibe no tratamento de tumores sólidos positivos para a fusão do gene *NTRK* em pacientes pediátricos com doença avançada ou metastática. Estudos que avaliaram os desfechos relacionados à eficácia (p.ex. sobrevida global [SG], sobrevida livre de progressão [SLP], taxa de resposta objetiva [TRO], duração da resposta [DdR], qualidade de vida) e segurança/tolerabilidade (p.ex. EA, descontinuação por EA). Os estudos foram selecionados independentemente do ano de publicação e não houve exclusão por idioma.

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

4.2. Busca de evidências e extração dos dados

Para a condução dessa RSL, elaborou-se uma estratégia de busca (baseada nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente) através do uso de descritores que permitissem a identificação dos estudos de interesses em diferentes bases de dados, os quais foram combinados com os operadores lógicos booleanos AND e OR. Dentre os descritores utilizados estão: “*larotrectinib*” e “*Vitrakvi*” (a estratégia de busca completa está disponível no Apêndice I). A referida estratégia foi aplicada em cinco bases de dados distintas: *Medline* (via *PubMed*), *Cochrane Library*, *Embase* e *Lilacs* em 01/07/2024.

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

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

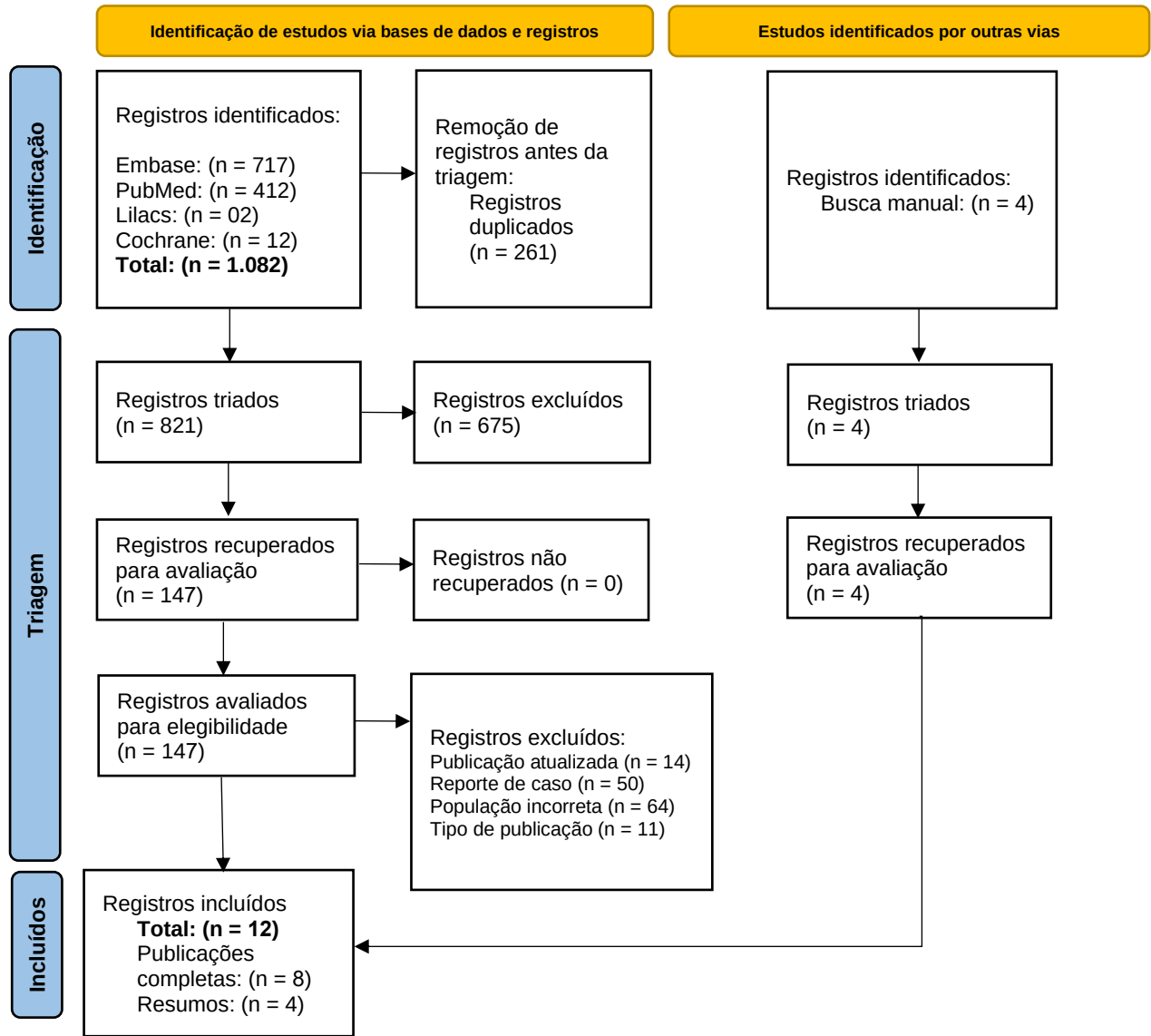
A ferramenta para avaliação de risco de viés utilizada foi o checklist proposto por Downs e Black, considerado um dos melhores instrumentos para avaliar ensaios clínicos sem grupo de comparação pelo *Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme* (61,62). A qualidade da evidência foi avaliada segundo o sistema GRADE (63)

4.3. Resultado da seleção de estudos

As buscas aplicadas nas bases de dados eletrônicas recuperaram 1.082 artigos. Após a retirada das duplicatas, 821 artigos tiveram seus títulos e resumos lidos, dos

quais 147 deles passaram para a etapa de leitura na íntegra. Desses, 139 foram excluídos (Apêndice II). Oito publicações completas foram incluídas ao final da seleção (Figura 5). Quatro estudos foram incluídos como evidências adicionais para complementar a revisão sistemática.

Figura 5. Fluxograma da revisão sistemática.



Adaptado de Page et al., 2021 (64).

4.4. Síntese de evidências

O programa de ensaios clínicos de larotrectinibe inclui um ensaio clínico fase 1 realizado com adultos (LOXO-TRK-14001, NCT02122913), um ensaio clínico fase 1/2

realizado com crianças (LOXO-TRK-15003, NCT02637687, SCOUT) e um ensaio clínico fase 2 realizado com adolescentes e adultos (LOXO-TRK-15002, NCT02576431, NAVIGATE). Todos os estudos foram multicêntricos. Uma descrição geral dos estudos e os principais resultados de cada artigo incluído são apresentados na **Tabela 5**.

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

Tabela 5. Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados dos artigos incluídos e do relato dos resultados do corte de dados mais recente (resumo publicado em anais de congresso).

Autor, ano (referência)	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes incluídos	Características dos pacientes	Principais resultados
Artigos completos capturados na revisão sistemática					
Drilon et al., 2018 (65)	Análise integrada do estudo clínico fase 1 adulto (NCT02122913), SCOUT e NAVIGATE (corte de dados em 17/07/2017)	Larotrectinibe	55	Pacientes adultos e pediátricos.	- TRO de acordo com revisor independente: 75% (IC95% 61 a 85) - TRO de acordo com o investigador: 80% (IC95% 67 a 90). - 71% das respostas continuaram após 1 ano. -Mediana de SLP: não alcançada. - Os eventos adversos foram predominantemente de grau 1, e nenhum evento adverso de grau 3 ou 4 que foi considerado pelos investigadores como relacionado ao larotrectinibe ocorreu em mais de 5% dos pacientes. Nenhum paciente descontinuou por evento adverso.
DuBois et al., 2018 (66)	Análise do estudo clínico fase 1/2 (NCT02637687). (Corte de dados em 19/02/2018)	Larotrectinibe	5	Pacientes pediátricos com IFS (n = 3) ou sarcoma de tecidos moles (n = 2) em tratamento neoadjuvante	- 100% dos pacientes apresentaram resposta parcial após uma mediana de seis ciclos (IC95% 4 a 9) de terapia antes da cirurgia. - 2 pacientes apresentaram resposta completa, - 1 apresentou resposta quase completa (>98%) - 2 pacientes apresentaram estabilização da doença, com cirurgia positiva e tratamento adjuvante de larotrectinibe - Pacientes que tiveram resposta completa, ou quase completa permaneceram fora de terapia com larotrectinibe com um tempo de 7 a 15 meses pós cirurgia.
Laetsch et al., 2018 (67)	Estudo clínico fase 1/2 (NCT02637687). Relata os resultados da fase 1 (corte de dados em 17/07/2017)	Larotrectinibe	17	Pacientes pediátricos.	- Dos 15 pacientes com doença mensurável, 14 alcançaram resposta objetiva, sendo 4 respostas completas e 10 respostas parciais. - 4 pacientes que tiveram resposta parcial realizaram ressecção com 2 pacientes apresentando resposta completa pós cirurgia.
Hong et al., 2020 (68)	Análise integrada do estudo	Larotrectinibe	159	Pacientes adultos	-Nenhum evento adverso grau 4 ou 5 foi reportado. - A TRO de 92% para pacientes pediátricos.

Autor, ano (referência)	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes incluídos	Características dos pacientes	Principais resultados
	clínico fase 1 adulto (NCT02122913), SCOUT e NAVIGATE (corte de dados em 19/02/2019)		(52 pacientes pediátricos)	e pediátricos.	<u>Resultados agrupados de pacientes adultos e pediátricos:</u> -Mediana DdR: 35,2 meses. - SLP e SG medianas: respectivamente 28,3 e 44,4 meses. - Principais eventos adversos grau ≥3: anemia e diminuição contagem de neutrófilos. Descontinuação por evento adverso: 2%.
Doz et al., 2021 (69)	Análise agrupada dos estudos clínicos fase 1/2 (NCT02637687) e fase 2 (NCT02576431) (Corte de dados em julho de 2020)	Larotrectinibe	33 (24 pacientes pediátricos)	Pacientes adultos e pediátricos Pacientes com tumores primários no SNC	- TRO de acordo com o investigador: População geral: 30% (IC95% 16 a 49) População pediátrica: 38% (IC95%, 20 a 59) Gliomas de alto grau (pediátrico): 38% (IC95%, 14 a 68) Gliomas de baixo grau (pediátrico): 43% (IC95%, 10 a 82%) - Controle de doença após 24 semanas de acordo com o revisor: População geral: 73% (IC95% 54 a 87) População pediátrica: 77% (IC95%, 56 a 91) Gliomas de alto grau (pediátrico): 69% (IC95%, 56 a 91) Gliomas de baixo grau (pediátrico): 100% (IC95%, 59 a 100%) <u>Resultados agrupados de pacientes adultos e pediátricos:</u> - O tempo médio de início de resposta foi de 1,9 mês. - DdR, SLP e SG em 12 meses: 75% (IC95%: 45 a 100), 56% (IC95% 38 a 74) e 85% (IC95% 71 a 99) respectivamente. -A média de sobrevivência livre da doença: 18,3 meses (IC95% 6,7 a não estimado) - Apenas 3 pacientes apresentaram eventos adversos de grau 3 ou 4.
Kummar et al., 2021 (70)	Análise conjunta do estudo clínico fase 1/2 (NCT02576431 e NCT02637687). Questionários EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L em PedsQL (pacientes de 2 a 19 anos e cuidadores de	Larotrectinibe	57 (17 pacientes pediátricos)	Pacientes adultos e pediátricos.	- TRO de acordo com o investigador: 72% (IC95% 62 a 81) - TRO de acordo com revisor independente: 81% (IC95% 72 a 81) - Melhoras no escore PedsQL ocorreram rapidamente, sendo 71% dos pacientes pediátricos em dois meses

Autor, ano (referência)	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes incluídos	Características dos pacientes	Principais resultados
	pacientes de 1 a 24 meses) aplicados em diferentes momentos do tratamento.				
	(Corte de dados em 30/07/2018)				
Pollack et al., 2021 (48)	Revisão sistemática da literatura de resultados clínicos de tratamento padrão de câncer comparado com os estudos de larotrectinibe.	Larotrectinibe	Tipos de tumores avaliados: câncer de pulmão de não pequenas células, câncer colorretal, câncer de tireoide, gliomas, câncer de glândula salivar e IFS	Pacientes adultos e pediátricos.	Resultado avaliando os diferentes tipos de tumores onde larotrectinibe apresentou eficácia superior em ORR, SLP e SG.
	(Corte de dados de 30/07/2018 e 19/02/2019)				
Orbach et al., 2024 (71)	População NAVIGATE e SCOUT com fibrossarcoma infantil comparados a um braço controle externo de pacientes com fibrossarcoma infantil de duas bases de dados (CWS e Curie	Larotrectinibe	93 pacientes	Paciente < 21 anos diagnosticados com fibrossarcoma infantil localmente avançado ou metastático	-Larotrectinibe reduziu em 80% a probabilidade de falha no tratamento médico (HR 0.20 IC 95% 0,06 a 0,063, P = 0,0060) - Taxa de resposta global em larotrectinibe foi de 90,2 % (IC 95% 78,6% a 96,7%) - Taxa de controle da doença foi de 100% (IC 95% 93,0% a 100%) no grupo de larotrectinibe - Nenhum paciente descontinuou larotrectinibe por eventos adversos relacionados ao tratamento
Evidências adicionais incluídas					
Federman et al., 2024 (72)	Análise dos estudos SCOUT e NAVIGATE contemplando os resultados de eficácia e segurança mais atualizados da população pediátrica dos pacientes tratados com larotrectinibe – Apresentação oral em congresso	Larotrectinibe	95	Pacientes pediátricos sem tumores do SNC	- 95 pacientes pediátricos sendo 52% com fibrossarcoma infantil e 41% com sarcomas de partes moles - 94 pacientes elegíveis a taxa de resposta objetiva, que atingiu 84% (IC 95%, 75% a 91%) - Mediana de sobrevida livre de progressão: 36,1 meses (IC 95%, 25,5 a 52,5) - Mediana de sobrevida global: não foi alcançada com acompanhamento mediano de 41,3 meses, sendo que 89% dos pacientes ainda estavam vivos em 48 meses - 34% dos pacientes experienciaram eventos adversos de grau 3 e 4, com quatro pacientes descontinuando o tratamento por eventos relacionados ao medicamento
Albert et al., 2022 (73)	Análise dos estudos SCOUT e	Larotrectinibe	88	Pacientes	- 49 pacientes com fibrossarcoma infantil (FSI) e 38 com

Autor, ano (referência)	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes incluídos	Características dos pacientes	Principais resultados
	NAVIGATE contemplando os resultados de eficácia e segurança mais atualizados dos pacientes pediátricos com sarcoma (corte de dados em julho de 2021) – Apresentação oral em congresso			pediátricos com sarcomas	sarcomas de partes moles (SPM) - Taxa de resposta objetiva em pacientes com FSI e SPM: 90% (IC 95%, 78 a 97) - Mediana de DdR: FSI – Não atingida; SPM – 35,5 meses - Mediana de SLP: FSI – Não atingida; SPM – 37,4 meses Mediana de SG: FSI e SPM – Não atingida - Apenas quatro pacientes descontinuaram o tratamento por conta de eventos adversos - 38 pacientes pediátricos com fusão NTRK em tumores do sistema nervoso central
Perreault <i>et al.</i> , 2024 (74)	Análise atualizada de pacientes dos estudos NAVIGATE e SCOUT, com tumor no sistema nervoso central e em tratamento com larotrectinibe – Apresentação oral em congresso	Larotrectinibe	38 pacientes	Paciente <18 anos e que apresentaram fusão do gene NTRK em tumores do sistema nervoso central	- Taxa de resposta global: 37% (IC 95%, 22 a 54) - Mediana de duração de resposta: 17,2 (IC 95%, 6 a NE) - Mediana de sobrevida livre de progressão: 19,8 (IC 95%, 11 a 51) - Mediana de sobrevida global: Não alcançado (IC 95%, 33 a NE) - 4 pacientes apresentaram evento adverso grau 3 ou 4 e nenhum paciente descontinuou o tratamento por evento adverso
Vince <i>et al.</i> , 2024 (75)	Estudo clínico retrospectivo e descritivo de pacientes pediátricos que utilizaram larotrectinibe em alguma etapa do tratamento dos seguintes tumores: sarcoma de partes moles, fibrossarcoma infantil e câncer de sistema nervoso central – Estudo de série de casos	Larotrectinibe	17 pacientes	Pacientes pediátricos com sarcoma de partes moles, fibrossarcoma infantil ou câncer do sistema nervoso central	O estudo de series de casos confirmou os resultados favoráveis de larotrectinibe em pacientes pediátricos

Notas: EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core Module*; EQ-5D-5L: *EuroQoL five dimensions 5- level version*; PedsQL: *Pediatric Quality of Life Inventory*. SNC: Sistema nervoso central; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; DdR: duração da resposta.

4.4.1. *Basket trials*

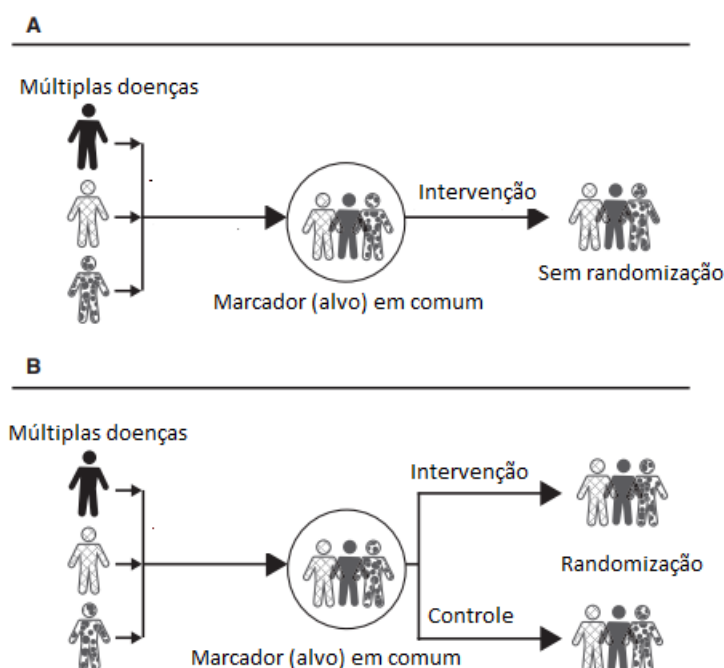
O desenvolvimento das técnicas de biologia molecular e os avanços na área da genética das últimas décadas permitiram a avaliação e estudo de diversas condições clínicas por meio de perfis moleculares e biomarcadores específicos, inclusive na área da oncologia (76). Esse cenário apresenta desafios para a avaliação de novas tecnologias com os modelos de estudos tradicionais. Nos últimos anos, diferentes desenhos de estudos clínicos foram propostos para superar essa limitação e oferecer evidências robustas de forma rápida (76,77).

O conceito de equivoque, que se refere à verdadeira incerteza na comunidade médica sobre qual tratamento é preferido, é essencial em estudos clínicos, especialmente em doenças raras onde não há tratamento padrão. Em contextos semelhantes aos estudos do tipo *basket trials*, onde diferentes tratamentos são testados em subgrupos de pacientes com características específicas, "clinical equipoise" pode ser reinterpretado para refletir essa incerteza real entre especialistas. Essa abordagem é válida, pois permite avançar a pesquisa em um ambiente de debate ativo. Assim, um novo medicamento é avaliado não apenas por seu potencial terapêutico, mas também em comparação com outras alternativas discutidas, garantindo uma pesquisa ética e fundamentada(78). Neste grupo estão os denominados *basket trials*. Este desenho de estudo se torna útil por permitir a análise de pacientes com uma mesma alteração genética e avaliação se determinada tecnologia possui atividade terapêutica neste alvo, independentemente do local de origem, histologia e localização do tumor. Em resumo, este é um ensaio clínico prospectivo que tem por objetivo testar tecnologias em diferentes tipos de doenças que possuem o mesmo alvo em comum, geralmente um fator de risco baseado no mecanismo de ação da tecnologia, e verificar se os pacientes respondem ou não a esta intervenção. Dessa forma, os *basket trials* possibilitam a geração de evidências válidas de eficácia e segurança, sendo bastante úteis na avaliação de perfis pouco frequentes que ocorram em diferentes doenças (76,77,79,80). Diversos *basket trials* já foram publicados na literatura científica ou estão em andamento, incluindo diferentes alvos e intervenções para doenças oncológicas (81–87).

A **Figura 6** ilustra este tipo de estudo. Como é possível observar, além da intervenção em estudo é possível a inclusão de um grupo comparador. Entretanto, em determinadas situações, como para o caso de larotrectinibe, a escolha de um grupo comparador pode ser difícil, considerando que múltiplas doenças estão sendo avaliadas

e essas possuem diferentes alternativas de tratamento, e dessa forma este processo torna-se inviável. Além disso, as doenças de baixa incidência/prevalência ainda possuem a dificuldade em selecionar um número considerável de participantes, o que limita a condução de estudos com mais de uma alternativa e/ou randomizados, e um poder estatístico adequado (77).

Figura 6. *Basket trials* (A) sem grupo controle, e (B) com grupo controle



Fonte: adaptado de Park et al., 2020 (77).

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

de tratamento, e que mesmo quando há essa depende de tratamentos prévios e outras características dos pacientes, a padronização de um tratamento padrão por câncer para utilização como comparador foi considerada inviável.

Além disso, cabe reforçar que não está previsto um ensaio clínico randomizado (ECR) fase 3 de larotrectinibe. Existem inúmeros desafios na condução de estudos que visam populações ultra-raras (descritos abaixo), sendo os estudos de *basket trials* os ideais para a análise de eficácia deste medicamento. Assim, foi considerada esta alternativa para avaliar os benefícios clínicos de uma terapia tumor agnóstica, como o larotrectinibe.

O desfecho principal dos estudos de larotrectinibe é a taxa de resposta objetiva (TRO) utilizando a ferramenta RECIST 1.1, definida como a proporção de pacientes que atingiram resposta parcial (pelo menos 30% de diminuição do tumor) ou resposta completa (desaparecimento da lesão tumoral). Este tipo de desfecho é o padrão em estudos para doenças raras com drogas alvo e biomarcador preditivo de resposta bem definido (88). O desfecho primário usualmente utilizado em estudos de oncologia é a sobrevida global, entretanto este desfecho necessita de um número grande de pacientes com um tempo longo de avaliação. Em casos de estudos com indicações raras e número de pacientes randomizados limitados, a avaliação de sobrevida após a progressão pode ser ainda mais influenciada por tratamentos subsequentes, pois aos pacientes receberem outros tratamentos subsequentes que aumentem sua sobrevida após a progressão da doença, pode não ser possível atribuir benefícios com confiança a um único agente ou projetar um protocolo de estudo viável com pacientes e tempo suficientes de duração do acompanhamento do estudo em casos de indicações ultrarraras.

Assim, o tempo de sobrevida pós-progressão pode dificultar a detecção de uma vantagem de sobrevida, mesmo que essa exista, devido à variação aleatória associada à heterogeneidade dos tipos de tumor por paciente. As respostas definidas pelo RECIST são uma alternativa prática e viável para uma população de câncer definida molecularmente. O órgão regulatório estadunidense FDA (*Food and Drug Administration*) reconhece que a TRO pode predizer de forma razoável a sobrevida do paciente. O órgão aceita desfechos substitutos em situações em que não existam terapias disponíveis ou quando regressões tumorais importantes são esperadas, como no caso de larotrectinibe (89–91)

Em 2018 a ESMO estruturou a classificação de alterações moleculares com base em suas evidências disponíveis, o ESCAT (ESMO Scale For Clinical Actionability Of Molecular Targets). A classificação vai de I a V podendo ser subclassificada em A, B ou C. Larotrectinibe foi utilizado como exemplo da categoria I-C, onde são incluídos os estudos *basket trial* que mostram benefícios clínicos significativos e similares em diferentes tipos de tumores que apresentam uma alteração genética (91).

1. O uso potencial de larotrectinibe em vários tumores, cada um com um padrão diferente de tratamento, torna um desafio definir um braço controle.

- a. A heterogeneidade dos tumores limita a capacidade de definir um braço controle, uma vez que existem diferentes padrões de cuidado dentro e entre histologias de tumor para diferentes segmentos de pacientes (por exemplo, *status* de biomarcador) e diferentes linhas de terapia.
- b. A estratificação por um único tipo de tumor é extremamente difícil, dadas as múltiplas histologias de tumor que podem apresentar fusão do gene *NTRK*.
- c. Dado o grande número de tipos histológicos de tumor primário que podem ter diferentes histórias naturais, pode ser cientificamente desafiador agrupar essas histologias de tumor em um único ensaio randomizado.

2. A raridade dos cânceres com fusão do gene *NTRK* torna difícil recrutar pacientes suficientes para um braço controle.

- a. Ensaios randomizados são desafiadores para terapias tumor agnósticas, uma vez que há poucos pacientes com câncer positivo para fusão do gene *NTRK*, tornando difícil encontrar pacientes com esse marcador suficientes para um braço de controle.
- b. A pré-especificação de um certo número de pacientes necessários para cada tipo histológico para comparar com cada braço também é difícil devido à raridade da condição e provavelmente resultaria em ensaios clínicos com duração de até 20-30 anos.
- c. Falta de equilíbrio em situações nas quais não há terapias disponíveis, ou seja, para parte da população de pacientes que não tem tratamento padronizado (por exemplo, câncer de glândula salivar, carcinoma secretório de mama, nefroma mesoblástico congênito etc.).

3. A viabilidade de conduzir um ECR é baixa devido às limitações científicas e éticas.

- a. A Bayer consultou extensivamente líderes de opinião e pessoal especializado das agências regulatórias a respeito do potencial de aprovação de um ECR pelos comitês de ética em pesquisa e de monitoramento (*"Institutional Review Boards"*). A falta de equilíbrio clínico dentro da indicação atual impediria a randomização de pacientes positivos para fusão do gene *NTRK* para receberem um tratamento ineficaz.
 - b. Pelo risco de serem randomizados para o grupo controle, é improvável que médicos escolhessem inscrever pacientes em um ECR sabendo da eficácia do larotrectinibe (TRO alta já demonstrada).
 - c. Da mesma forma, é improvável que os pacientes optem por se inscrever em um ECR sabendo que larotrectinibe já está aprovado e disponível, visto que os estudos estavam em andamento mesmo após aprovação regulatória.
 - d. O *cross-over* para larotrectinibe no momento da progressão distorceria qualquer análise do resultado de sobrevida em particular, porque a progressão em cuidado padrão em pacientes com larotrectinibe demonstrou ser muito curta (vide resultados do Índice de Modulação de Crescimento (92)).
4. **A Food and Drug Administration e a European Medicines Agency reconheceram que** *"(...) Ensaios randomizados seriam difíceis de conduzir em situações de tratamento agnóstico devido à extrema raridade dos cânceres positivos para fusão do gene NTRK. Além disso, dado o grande número de histologias de tumor primário que têm diferentes histórias naturais, pode não ser cientificamente apropriado "agrupar" essas histologias de tumor em um único ensaio randomizado. Devido ao número limitado de pacientes com tumores sólidos positivos para a fusão do gene NTRK, à falta de equilíbrio em situações sem terapias disponíveis, e às expectativas de cross-over do paciente (se um ensaio clínico randomizado fosse conduzido) não parece viável ou apropriado conduzir um ECR para demonstrar que larotrectinibe melhora a sobrevida global em pacientes com tumores sólidos positivos para fusão do gene NTRK "* (93).

4.4.2. Critérios de inclusão dos ensaios clínicos de larotrectinibe

Os critérios de elegibilidade variaram de acordo com cada estudo. De forma geral, os pacientes que possuíam idade superior a 1 mês, com diagnóstico de tumor sólido

localmente avançado ou metastático e que possuíam as funções cardíaca, hepática e renal adequadas eram elegíveis para os estudos com larotrectinibe. Não houve limitação quando aos tratamentos anteriores: pacientes foram considerados elegíveis independentemente do número prévio de linhas terapêuticas sistêmicas e pacientes virgens de tratamento foram aceitos quando não existia tratamento padrão disponível. Pacientes com metástases cerebrais assintomáticas (tratadas ou não) foram elegíveis; porém, pacientes com tumor primário no sistema nervoso central foram excluídos da análise (apesar de permitido para participação do estudo¹). Outros detalhes estão apresentados na **Tabela 6** de acordo com cada ensaio clínico.

Tabela 6. Critérios de inclusão e exclusão de larotrectinibe.

Estudo fase 1 – pacientes adultos		NCT02122913	
Critérios de inclusão		Critérios de exclusão	
- Pacientes adultos com tumor sólido localmente avançado ou metastático que progrediu ou não respondeu às terapias disponíveis, não estão aptos para quimioterapia padrão ou para os quais não existe terapia curativa padrão ou disponível; - Pontuação do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) de 0, 1 ou 2 e expectativa de vida de pelo menos 3 meses; - Função hematológica, hepática e renal adequada.		- Pacientes com tumores primários ou metástases do sistema nervoso central instáveis; exceções consideradas - Doença cardiovascular ativa clinicamente significativa ou história de infarto do miocárdio; - Infecção ativa não controlada bacteriana, viral ou fúngica; - Tratamento atual com um forte inibidor ou indutor do CYP3A4; - Gravidez ou lactação.	
SCOUT - estudo fase 1/2 – pacientes pediátricos		NCT02637687	
Critérios de inclusão		Critérios de exclusão	
- Fase 1: idade de até 21 anos, com tumor sólido localmente avançado ou metastático, ou tumor primário do SNC que recidivou, progrediu ou não respondeu às terapias disponíveis e para os quais não existe terapia curativa sistêmico padrão ou disponível. Pacientes com diagnóstico de malignidade que progrediu ou não respondeu às terapias disponíveis e para as quais não existe terapia curativa padrão ou disponível. Pacientes com fibrossarcoma infantil localmente avançado que exigiram, na opinião do investigador, cirurgia ou amputação de membro para obter uma ressecção cirúrgica completa. Para pacientes entre 1 mês de vida e um ano incompleto foi requerido que o tumor fosse positivo para fusão NTRK. - Fase 2: pacientes com fibrossarcoma infantil localmente avançado ou metastático, ou que necessitava de cirurgia ou amputação de membro para obter uma ressecção cirúrgica completa. - Pacientes com até 21 anos de idade com um tumor sólido localmente avançado ou metastático, ou tumor primário do SNC que recidivou, progrediu ou não respondeu às terapias disponíveis e para as quais não existe terapia curativa sistêmico padrão ou disponível		- Cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias; - Doença cardiovascular ativa clinicamente significativa ou história de infarto do miocárdio nos 6 meses anteriores, cardiomiopatia em andamento; intervalo QTc prolongado atual maior que 480 milissegundos; - Infecção ativa não controlada bacteriana, viral ou fúngica; - Tratamento atual com um forte inibidor ou indutor do CYP3A4; foram permitidos medicamentos antiepilépticos indutores de enzimas e dexametasona para tumores ou metástases do SNC, em dose estável; - Progressão durante o tratamento com inibidores de tirosina quinase (aprovados ou em estudo) tendo como alvo TRK, incluindo entrectinibe, crizotinibe e lestaurnitibe. Os pacientes que receberam um inibidor de TRK por até 28 dias de tratamento e descontinuaram por intolerância permaneceram elegíveis (fase 2).	

¹ A resposta à ação de drogas em pacientes com tumor de sistema nervoso central primário é avaliada por RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*) já que estes tumores apresentam bordas e margens irregulares necessitando de uma avaliação bidimensional. O critério de avaliação para outros tumores sólidos é RECIST (*Response evaluation criteria in solid tumors*) que se baseia em uma avaliação unidimensional. Desta forma, os pacientes com tumores primários de sistema nervoso central eram permitidos, porém avaliados em uma coorte separada.

com uma fusão do gene NTRK documentada. Os pacientes com tumores benignos positivos para a fusão NTRK também foram elegíveis. Pacientes potenciais com mais de 21 anos de idade com diagnóstico de tumor com histologia típica de um paciente pediátrico e uma fusão NTRK poderiam ser considerados para inscrição após discussão entre as partes envolvidas; • Pacientes com tumores primários do SNC ou metástases cerebrais; • Função hematológica, hepática e renal adequada; • Escore Karnofsky (pacientes com 16 anos ou mais) ou Lansky (pacientes com menos de 16 anos) de pelo menos 50.	
NAVIGATE - estudo fase 2 – adultos e adolescentes	
NCT02576431	
Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
• Câncer localmente avançado ou metastático com uma fusão em <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i> ou <i>NTRK3</i>; • Os indivíduos deveriam ter recebido terapia padrão anterior apropriada para o tipo de tumor e estágio da doença. Ou pacientes possivelmente intolerantes ou que não alcançariam benefícios clínicos, na opinião do investigador; • Os indivíduos deveriam ter pelo menos uma lesão mensurável, conforme RECIST v1.1.	• Progressão durante o tratamento com inibidores de tirosina quinase (aprovados ou em estudo) tendo como alvo TRK. Os pacientes que receberam um inibidor de TRK por até 28 dias de tratamento e descontinuaram por intolerância permaneceram elegíveis; • Metástases cerebrais sintomáticas ou instáveis; • Infecção não controlada ativa bacteriana, viral ou fúngica sistêmica; doença cardiovascular instável ou outra doença sistêmica que limitaria impossibilitaria os procedimentos do estudo.

4.4.3. Estudos clínicos fase 1

4.4.3.1. Laetsch *et al.*, 2018 - Fase 1 de SCOUT (NCT02637687)

Laetsch *et al.*, 2018 (67) publicaram os resultados da fase 1 do estudo fase 1/2 que avaliou pacientes pediátricos diagnosticados com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos, ou tumores no sistema nervoso central que apresentaram recidiva, progressão, ou não responderam aos tratamentos anteriores (SCOUT). Os pacientes receberam larotrectinibe por via oral duas vezes ao dia. Entre dezembro de 2015 e abril de 2017, 24 pacientes foram selecionados, dos quais 17 apresentavam tumores positivos para fusão do gene *NTRK*.

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

descontinuação do larotrectinibe por doença progressiva. Nenhum evento grau 4 ou 5 relacionado ao tratamento foi reportado ao longo do estudo.

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

A dose recomendada para a fase 2 do estudo foi de 100 mg/m² duas vezes ao dia (máximo de 100 mg/dose que equivale a dose de 100 mg duas vezes ao dia de adultos). Por fim, nenhum dos pacientes negativos para fusão do gene *NTRK* alcançaram resposta objetiva.

4.4.3.1.1. DuBois et al., 2018 - Avaliação do uso de larotrectinibe neoadjuvante em pacientes pediátricos com sarcomas

DuBois et al., 2018 realizaram um estudo para a avaliação do uso de larotrectinibe neoadjuvante em pacientes pediátricos com sarcomas localmente avançados. Com a data de corte de fevereiro de 2018, cinco pacientes foram incluídos provenientes do estudo SCOUT (NCT02637687). A mediana de idade de diagnóstico foi de 2 anos (intervalo 0,4 a 12 anos) e três pacientes apresentavam fibrossarcoma infantil e outros tipos de sarcomas de tecidos moles (2 pacientes) (66).

Todos os pacientes apresentaram resposta parcial com larotrectinibe e realizaram a cirurgia de ressecção do tumor com uma mediana de seis ciclos de tratamento (intervalo 4 a 9 ciclos). No período da cirurgia, 3 pacientes atingiram a resposta completa (2 pacientes) ou quase completa (> 98% do efeito do tratamento) e se mantiveram sem tratamento com larotrectinibe após 7 a 15 meses pós-cirurgia. Dois pacientes tiveram tumor viável no momento da cirurgia e retomaram o tratamento com

larotrectinibe pós-cirurgia. Um desses pacientes recebeu radioterapia adjuvante. Não houveram complicações pós-cirurgia (66).

4.4.4. Análise integrada dos estudos NCT02122913, SCOUT e NAVIGATE

4.4.4.1. Hong *et al.*, 2020 - Análise integrada com corte de dados em 19/02/2019

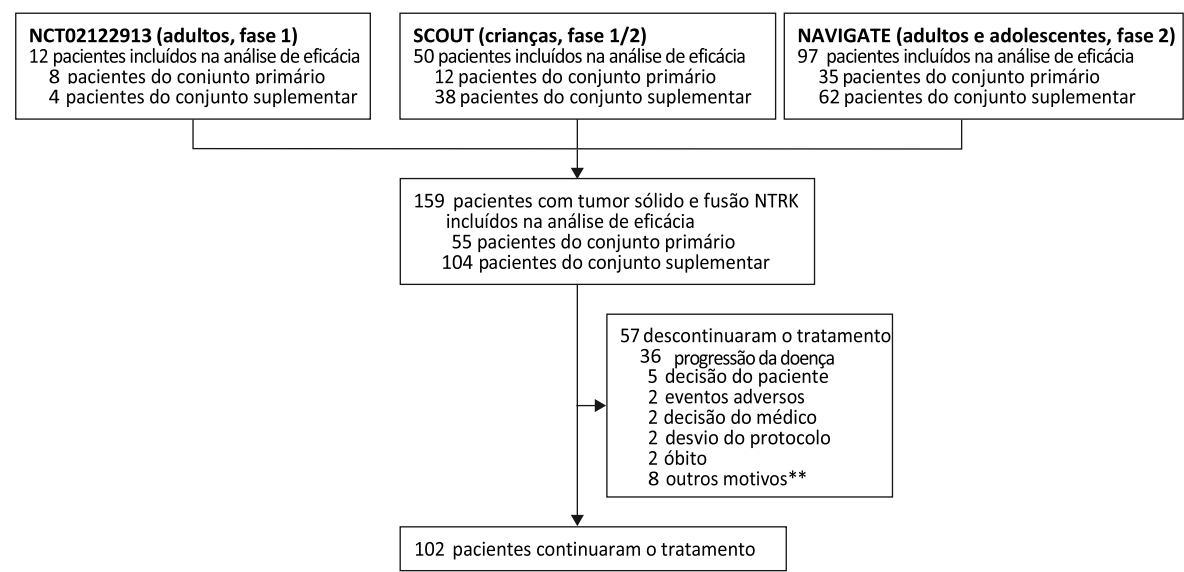
A primeira análise dos dados agrupados dos três estudos com o objetivo da avaliação da segurança e eficácia foi publicada por Drilon *et al.*, 2018 (65) com a mediana de acompanhamento de 9,4 meses. Estes resultados foram atualizados com o corte de dados em 19/02/2019 relatados no artigo de Hong *et al.*, 2020 (68). Larotrectinibe foi administrado oralmente, nas formas farmacêuticas cápsula ou solução oral. Na fase 2 dos estudos, todos os adultos e adolescentes receberam o medicamento na dose inicial de 100 mg, duas vezes ao dia. Por outro lado, diversos pacientes da fase 1 dos estudos participaram da fase de escalonamento de dose. A maior parte dos pacientes pediátricos (83%) receberam 100mg/m² por dose (dose máxima: 100 mg), duas vezes ao dia. Os pacientes continuaram a receber o tratamento até a progressão da doença, desistência do estudo ou intolerância. Após progressão foi permitido que os pacientes permanecessem no estudo por decisão do investigador (permanência por avaliação de benefícios clínicos).

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

O desfecho primário para a análise combinada do estudo foi a TRO, avaliada pelos investigadores de acordo com RECIST versão 1.1. Além disso, foram analisados os seguintes desfechos secundários: DdR, SLP, tempo para início de resposta, SG e desfechos relacionados à segurança.

Entre maio de 2014 e fevereiro de 2019, um total de 159 pacientes com tumores sólidos positivos para fusão *NTRK* foram selecionados e tratados com larotrectinibe, conforme apresentado na **Figura 7**.

Figura 7. Diagrama CONSORT* dos ensaios clínicos de larotrectinibe (corte de dados em 19/02/2019)



O conjunto primário de pacientes (*primary analysis set*, PAS) corresponde aos pacientes incluídos na primeira publicação com tempo de acompanhamento maior. O conjunto suplementar de pacientes (*supplementary analysis set*, SAS) corresponde aos novos pacientes incluídos nesse artigo. *Consolidated Standards of Reporting Trials**Sete pacientes pararam o tratamento pois foram submetidos a cirurgia curativa. Extraído de Hong et al., 2020 (68)

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

Tabela 7. Características dos participantes dos ensaios clínicos de larotrectinibe (n= 153) (corte de dados em 19/02/2019)

Característica basal	N (%)
Estudo	
Fase 1 – adultos	12 (8%)
SCOUT	50 (31%)
NAVIGATE	97 (61%)
Sexo	
Masculino	77 (48%)
Feminino	82 (52%)
Mediana de idade (anos)	43,0 (6,5–61)
Faixa etária (anos)	
<1	24 (15%)
Entre 1 e <18	28 (18%)
Entre 18 e <65	77 (48%)
≥65	30 (19%)
Escore ECOG ² ou equivalente Lansky ³	

² Escala de performance do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): Escala de performance do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (90)

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

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

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

0	76 (48%)
1	61 (38%)
2	19 (12%)
3	3 (2%)
Número tratamentos sistêmicos prévios	
0	35 (22%)
1	48 (30%)
2	34 (21%)
≥3	42 (26%)
Metástase cerebral conhecida na fase de recrutamento	
Sim	13 (8%)
Não	146 (92%)
Tipos de tumor	
Sarcoma de partes moles	
Fibrossarcoma infantil	29 (18%)
Tumor estromal gastrointestinal	4 (3%)
Outro	36 (23%)
Tireoide	26 (16%)
Glândula salivar	21 (13%)
Pulmão	12 (8%)
Colón	8 (5%)
Melanoma	7 (4%)
Mama	5 (3%)
Sarcoma ósseo	2 (1%)
Colangiocarcinoma	2 (1%)
Pâncreas	2 (1%)
Apêndice	1 (<1%)
Nefroma mesoblástico congênito	1 (<1%)
Hepatocelular	1 (<1%)
Próstata	1 (<1%)
Primário desconhecido	1 (<1%)
Gene <i>NTRK</i> em fusão	
<i>NTRK1</i>	64 (40%)
<i>NTRK2</i>	4 (3%)
<i>NTRK3</i>	88 (55%)
Não confirmado	3 (2%)

Adaptado de Hong et al., 2020 (68)

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

³ Escala *Lansky play-performance scale for pediatric patients* Escala *Lansky play-performance scale for pediatric patients* (94)

100: Totalmente ativo, normal

90: Pequena restrição em atividade física extenuante

80: Ativo, mas cansa mais rapidamente

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

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

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

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

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

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

10: Não brinca; não sai da cama

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

Resposta ao tratamento

Em um tempo mediano de acompanhamento de 12,9 meses (IIQ 5,7 a 23,1), dos 153 pacientes avaliados, 121 (79%; IC 95%: 72 a 85%) alcançaram resposta objetiva, sendo que 24 (16%) atingiram resposta completa e 97 (63%) resposta parcial. Além disso, 19 pacientes (12%) apresentaram estabilidade da doença⁴, 9 (6%) doença progressiva e 4 pacientes não tiveram resposta determinada (devido à saída do estudo por deterioração clínica antes da avaliação de resposta inicial). Nove de 12 pacientes que possuíam metástase cerebral apresentaram resposta ao tratamento.

O tempo mediano para início da resposta foi de 1,8 mês (faixa de 0,9 a 6,1). O tempo mediano de DdR foi de 35,2 meses (IC95% 22,8 a não estimável). Foram observadas respostas em 73% dos adultos e **92% dos pacientes pediátricos** com variados tipos de tumor e independentemente do gene *NTRK* (*NTRK1*, *NTRK2* ou *NTRK3*). Outros detalhes estão apresentados nas **Tabela 8, Tabela 9, Tabela 10, Figura 8 e**

Figura 9.

Tabela 8. Pacientes com resposta e duração da resposta de acordo com a localização do tumor (corte de dados em 19/02/2019)**

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

⁴ RECIST 1.1

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

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

Doença estável: não apresentar resposta nem progressão

Local primário desconhecido	1	1 (100%, 3 a 100)	NE (NE a NE)
-----------------------------	---	-------------------	--------------

Nota: IC, intervalo de confiança; NE, não estimado. Mediana de duração da resposta não estimada significa que, durante o tempo de acompanhamento, dos pacientes que apresentaram resposta, 50% não deixaram de apresentá-la. *Nos 108 pacientes com resposta. ** Análise incluiu pacientes adultos e pediátricos.

Adaptado de Hong et al., 2020 (68)

Tabela 9. Respostas em pacientes pediátricos (corte de dados em 19/02/2019)

Resposta	Pacientes pediátricos (n=52)
Melhor resposta, n (%)	
Pacientes avaliáveis	N=51
Resposta completa	16 (31%)
Resposta parcial	31 (61%)
Doença estável	4 (8%)
Doença progressiva	9 (9%)
Não avaliados	0
Pacientes com resposta objetiva, n (%)	47 (92%), IC 95% 81-98

Adaptado de Hong et al., 2020 (68)

¹ RECIST 1.1

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

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

Doença estável: não apresentar resposta nem progressão

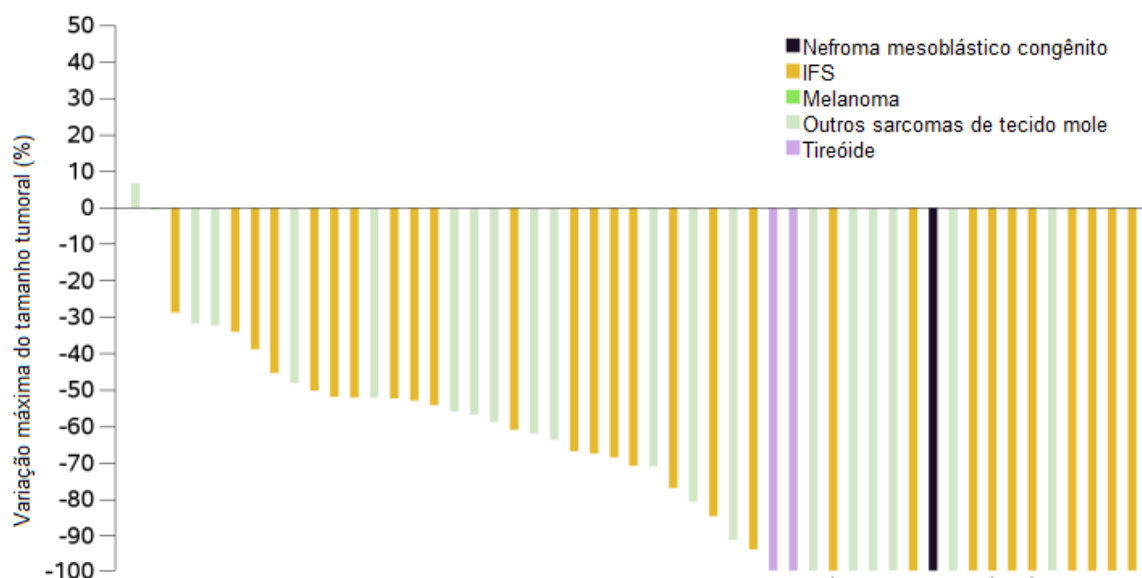
Tabela 10. Respostas em pacientes com ou sem metástases cerebrais na linha de base (n=159)* (corte de dados em 19/02/2019)

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

* Inclui 13 pacientes com respostas parciais não confirmadas com confirmação pendente, mas não inclui 6 pacientes que continuam no estudo e aguardam uma avaliação de resposta inicial; Análise incluiu pacientes adultos e pediátricos. ** Devido à deterioração clínica antes de uma avaliação de resposta inicial.

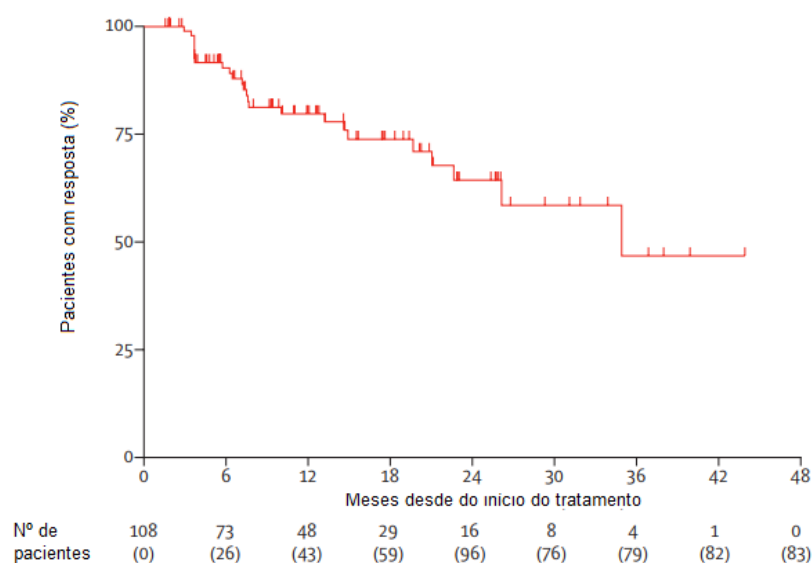
Adaptado de Hong et al., 2020 (68).

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



Nota: Cada barra corresponde a um paciente. IFS Fibrossarcoma infantil. *Variação máxima de 93,2%. Adaptado de Hong et al., 2020 (68)

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



Nota: Duração da resposta em 108 pacientes com respostas confirmadas. Dois pacientes tiveram respostas completas pendentes de confirmação após uma avaliação anterior de resposta parcial (ou seja, classificada em geral como respostas confirmadas. As marcações indicam pacientes censurados. *Análise incluiu pacientes adultos e pediátricos. Adaptado de Hong et al., 2020 (68)

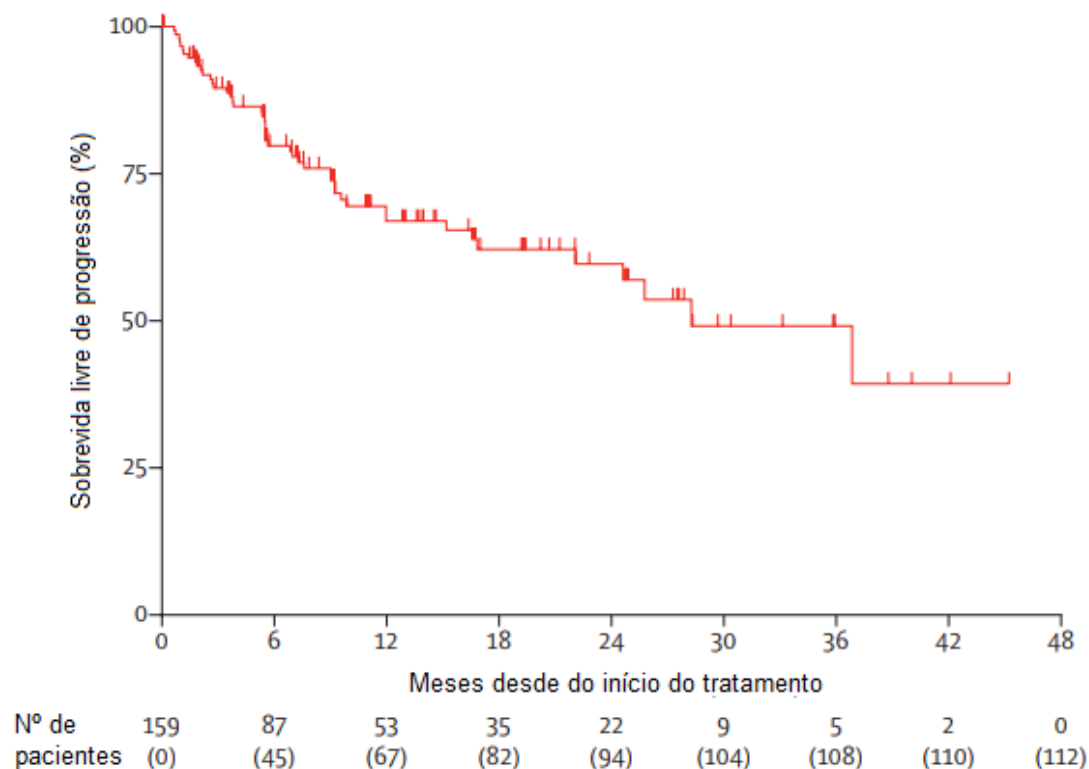
A mediana do tempo de acompanhamento foi de 12,9 meses, sendo registradas 25 eventos de progressões em 108 pacientes que tiveram alguma resposta. A mediana da DdR foi de 35,2 meses (IC95% 22,8 meses a não estimado) (

Figura 9).

Sobrevida global e sobrevida livre de progressão

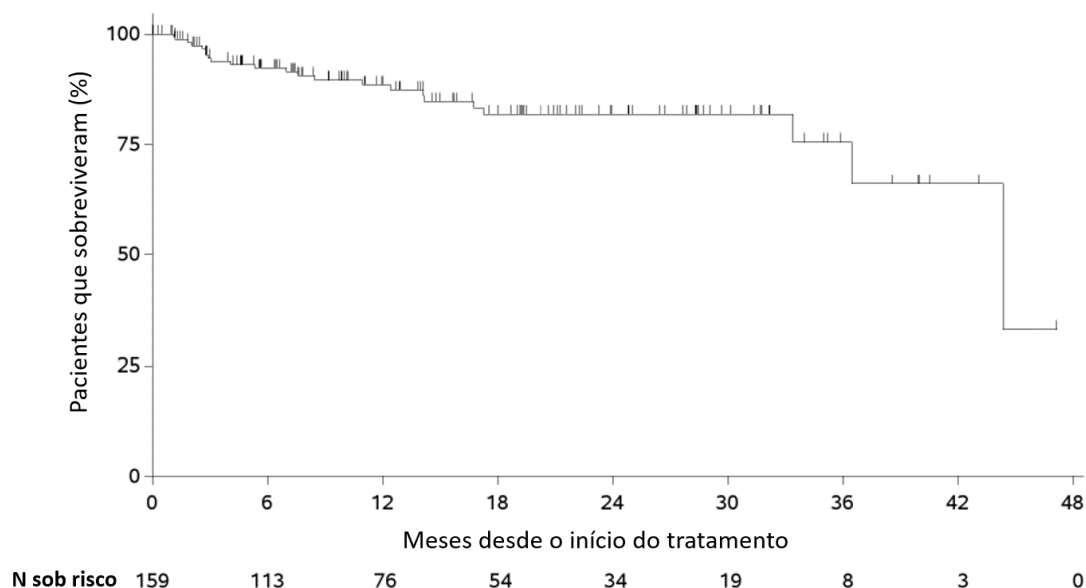
Para pacientes adultos e pediátricos a mediana de SLP foi de 28,3 meses (IC95%: 22,1 meses a não estimado) (**Figura 10**). Em 12 meses, 80% das respostas continuavam e a proporção de pacientes livres de progressão foi de 67%. A mediana de SG foi de 44,4 meses (IC95%, 36,5 meses a não estimado) (**Figura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

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



Nota: As marcações indicam pacientes censurados. *Análise incluiu pacientes adultos e pediátricos.
Adaptado de Hong et al., 2020 (68)

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



Nota: As marcações indicam pacientes censurados. *Análise incluiu pacientes adultos e pediátricos. Adaptado de Hong et al., 2020 (68)

Segurança

Para a análise de segurança foram avaliados todos os 260 pacientes (adultos e pediátricos) que utilizaram larotrectinibe independentemente de apresentarem ou não fusão do gene *NTRK*. A maioria dos eventos foi de grau 1 ou 2, e a frequência foi similar na comparação entre os pacientes pediátricos e adultos. Os principais eventos grau ≥ 3 foram anemia (10%) e diminuição da contagem de neutrófilos (5%). Além disso, 8% dos pacientes tiveram reduções de dose e 2% descontinuaram o tratamento por razões de EA. Os eventos adversos emergentes ao tratamento associados à morte ocorreram em 14 (5%) dos 260 pacientes em geral e em seis (4%) dos 159 dos pacientes na população de eficácia com tumor positivo para fusão do gene *NTRK*. Estes eventos foram predominantemente secundários à progressão da doença e nenhum foi considerado relacionado ao larotrectinibe. Outras informações estão disponíveis na **Tabela 11**.

A análise da população especificamente pediátrica (n = 52) demonstra um padrão semelhante de eventos adversos, onde o vômito foi o mais frequente (50%), seguido de aumento de ALT (46%) e pirexia (42%), todos com grau 1 a 2. Em relação aos eventos adversos graves relacionados com o tratamento, foram reportados casos

de: aumento de ALT (2%), redução na contagem de neutrófilos (10%) e dor abdominal (2%).

Tabela 11. Eventos adversos que ocorreram em pelo menos 15% dos pacientes, ou grau 3 ou pior em pelo menos 3% dos pacientes (n=260) (corte de dados em 19/02/2019)

Evento adverso	Todos os eventos adversos			Eventos adversos relacionados ao tratamento	
	Graus 1-2	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4
Fadiga	79 (30%)	6 (2%)	0	1 (<1%)	0
Aumento de alanina aminotransferase	64 (25%)	7 (3%)	2 (<1%)	7 (3%)	1 (<1%)
Tosse	71 (27%)	1 (<1%)	0	0	0
Constipação	69 (27%)	1 (<1%)	0	0	0
Anemia	44 (17%)	25 (10%)	0	6 (2%)	0
Aumento de aspartato aminotransferase	62 (24%)	6 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
Tontura	64 (25%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Náusea	62 (24%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0
Vômito	62 (24%)	2 (<1%)	0	0	0
Diarréia	59 (23%)	3 (1%)	0	0	0
Pirexia	50 (19%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Dispneia	35 (13%)	6 (2%)	0	0	0
Mialgia	38 (15%)	3 (1%)	0	2 (<1%)	0
Edema periférico	40 (15%)	1 (<1%)	0	0	0
Dor de cabeça	38 (15%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Redução da contagem de neutrófilo	18 (7%)	12 (5%)	2 (<1%)	4 (2%)	1 (<1%)
Redução da contagem de linfócitos	22 (8%)	7 (3%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0
Hipocalemia	12 (5%)	8 (3%)	1 (<1%)	0	0
Hipofosfatemia	5 (2%)	9 (3%)	0	0	0

Adaptado de Hong et al., 2020 (68)

Tabela 12. Eventos adversos que ocorreram em pelo menos 15% dos pacientes, ou grau 3 ou pior em pelo menos 3% dos pacientes na população pediátrica (n=52) (corte de dados em 19/02/2019)

Evento adverso	Todos os eventos adversos			Eventos adversos relacionados ao tratamento
	Graus 1-2	Grau 3	Grau 4	Grau 3 ou 4
Qualquer evento	23 (44%)	25 (48%)	4 (8%)	9 (17%)
Vômito	26 (50%)	0	0	0
Aumento ALT	24 (46%)	1 (2%)	0	1 (2%)
Pirexia	22 (42%)	1 (2%)	1 (2%)	0
Aumento de AST	21 (40%)	0	0	0
Tosse	20 (38%)	0	0	0
Diarréia	20 (38%)	0	0	0
Redução da contagem de neutrófilos	8 (15%)	8 (15%)	2 (4%)	5 (10%)
Constipação	16 (31%)	0	0	0
Fadiga	13 (25%)	0	0	0
Redução da contagem de leucócitos	12 (23%)	0	0	0
Rinite	12 (23%)	0	0	0
Infecção do trato respiratório superior	12 (23%)	0	0	0
Anemia	8 (15%)	3 (6%)	0	0
Aumento da fosfatase alcalina plasmática	11 (21%)	0	0	0
Congestão nasal	11 (21%)	0	0	0
Náusea	11 (21%)	0	0	0

Dor abdominal	9 (17%)	1 (2%)	0	1 (2%)
Nasofaringite	10 (19%)	0	0	0
Assadura	9 (17%)	0	0	0
Ressecamento de pele	9 (17%)	0	0	0
Hipercalcemia	8 (15%)	0	0	0
Aumento de peso	3 (6%)	4 (8%)	0	0
Hipocalcemia	2 (4%)	2 (4%)	0	0
Influenza	2 (4%)	2 (4%)	0	0
Gastroenterite viral	1 (2%)	2 (4%)	0	0
Hipocalemia	1 (2%)	2 (4%)	0	0
Hipóxia	0	2 (4%)	0	0

Adaptado de Hong et al., 2020 (68)

Esta análise expandida confirmou que as fusões do gene *NTRK* definem um subgrupo molecular único de tumores sólidos avançados em crianças para os quais o larotrectinibe é altamente ativo e passível de administração em longo prazo.

4.4.4.2. Doz et al., 2021 - Resultado de larotrectinibe em tumores primários do sistema nervoso central (corte de dados em 20/07/2020)

Doz et al., 2022 (69) realizaram uma análise específica para pacientes dos estudos SCOUT (NCT02637687) e NAVIGATE (NCT02576431) que apresentaram tumores primários no sistema nervoso central. Assim, com dados de julho de 2020, o estudo incluiu 33 pacientes, com mediana de idade de 8,9 anos (intervalo de 1,3 – 79,0), sendo 26 pacientes (79%) com menos de 18 anos (pediátricos). Os pacientes foram extensivamente pré-tratados, onde 45% dos pacientes haviam recebido duas linhas ou mais de tratamento e 85% dos pacientes receberam terapia prévia sistêmica no momento do recrutamento.

Tabela 13. Característica dos pacientes incluídos com tumores primários do SNC.

Característica	Todos os pacientes (n= 33)
Sexo, n (%)	
Masculino	17 (52)
Feminino	16 (48)
Idade mediana em anos (intervalo)	8,9 (1,3 a 79,0)
Distribuição de idades em anos, n (%)	
1 a < 2	1 (3)
2 a <6	9 (27)
6 a < 12	9 (27)
12 a < 16	6 (18)
16 a < 18	1 (3)
18 a < 45	3 (9)
45 a < 65	2 (6)
65 a < 75	1 (3)
≥ 75	1 (3)
Terapias prévias, n (%) ^a	
Cirurgia	22 (67)
Radioterapia	18 (55)
Terapia sistêmica	28 (85)
Linhas de tratamento prévias para doença avançada, n (%)	
0	6 (18) ^b

1	12 (36)
2	8 (24)
≥ 3	7 (21)
Gene <i>NTRK</i> , n (%)	
<i>NTRK1</i>	5 (15)
<i>NTRK2</i>	24 (73)
<i>NTRK3</i>	4 (12)

^a Pacientes podem ser contados mais de uma vez por linha. ^b Um paciente que reportou “sim” para terapias sistêmicas prévias teve o número de terapias prévias reportada como “zero”.

Adaptado de Doz et al., 2021 (69)

A resposta ao tratamento foi avaliada para 23 paciente com a ferramenta *Response Assessment in Neuro-Oncology* (RANO), cinco pacientes foram avaliados com a os critérios da RECIST v1.1 e os pacientes restantes foram excluídos da avaliação de mudança de tamanho da lesão por não ser mensurável por nenhuma das duas ferramentas.

A TRO foi de 30% (IC95% 16 a 49%); sendo que três pacientes apresentaram taxa de resposta completa e sete apresentaram resposta parcial (duas com confirmações pendentes). A resposta manteve-se semelhante independente de tumores de alto ou baixo grau, tipo de tumor e independente do tipo de fusão *NTRK*. Nos 26 pacientes pediátricos, a TRO foi de 38% (IC95% 20 a 59%). A taxa de resposta para os 13 pacientes com gliomas de alto grau e gliomas de baixo grau pediátricos foi de 38% (IC95% 14 a 68%) e 43% (IC95% 10 a 82%) respectivamente.

A taxa de controle da doença para todos os pacientes em 24 semanas foi de 73% (IC95% 54 a 87%). Para os pacientes pediátricos, o controle da doença em 24 semanas foi de 77% (IC95% 56 a 91%; 69% [IC95% 56 a 91%] para gliomas de alto grau e 100% [IC95% 59 a 100%] para gliomas de baixo grau). Cerca de 82% dos pacientes analisados pelos critérios RANO tiveram redução do tumor.

O tempo mediano de resposta foi de 1,9 mês (intervalo de 1,0 a 3,8 meses) e a DdR mediana não foi alcançada (intervalo de 3,8 a 22,0+ meses) durante o acompanhamento mediano de 12 meses. A SLP mediana foi de 18,3 meses (IC95% 6.7 a não estimado) com um tempo mediano de acompanhamento de 16,5 meses e a taxa de SLP em 12 meses foi de 56% (IC 95% 38 a 74%) e em 24 meses de 42% (IC95% 18 a 65%).

A SG mediana não foi alcançada (IC95% 16.9 a não estimado) em um acompanhamento médio de 16,5 meses e a taxa de SG em 12 e 24 meses foi de 85% (IC95% 71 a 99%) e 58% (IC 95%: 28 a 88%). A duração do tratamento variou 1,3 a 31,3+ meses com mediana de 11,1 meses.

Os eventos adversos emergentes do tratamento foram principalmente de graus 1 e 2. Esses eventos de grau 3-4 ocorreram em 13 pacientes, com três considerados relacionados ao uso de larotrectinibe. O evento neurológico mais comum foi comprometimento da memória (grau 1-2), em dois pacientes e o evento de grau 3 mais comum foi neutropenia. Nenhum paciente interrompeu o larotrectinibe devido a evento adverso.

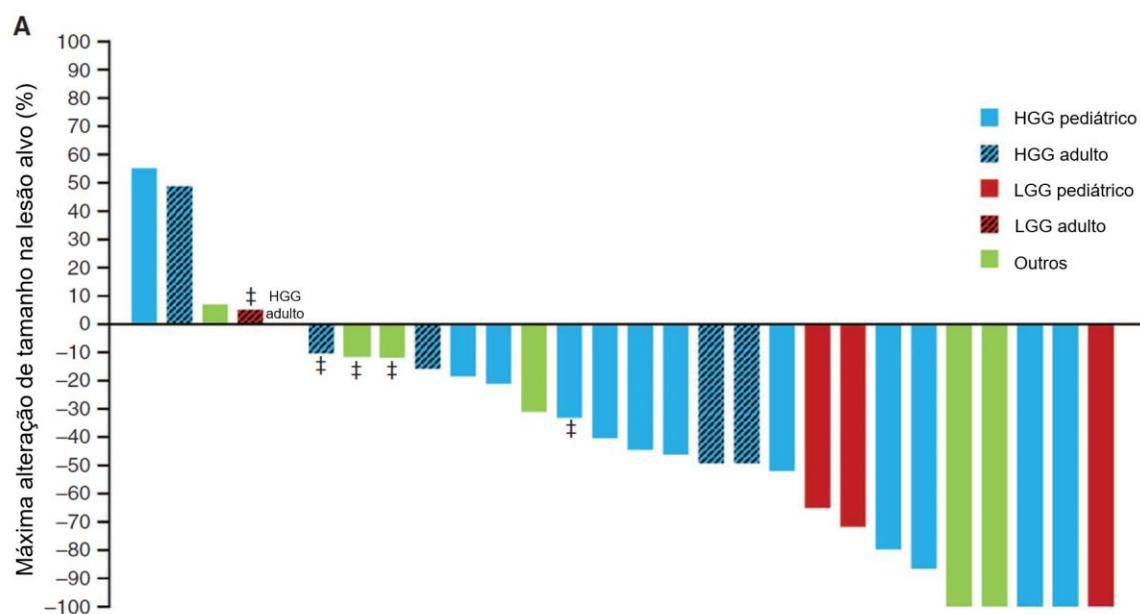
Tabela 14. Característica dos pacientes incluídos com tumores primários do SNC.*

Desfechos	Todos os pacientes (n= 33)
Resposta	
Pacientes avaliáveis	N = 33
Taxa de resposta objetiva, % (IC95%)	30 (16 a 49)
Pacientes pediátricos (< 18 anos, n = 26)	38 (20 a 29)
Gliomas de alto grau	38 (14 a 68)
Gliomas de baixo grau	43 (10 a 82)
Melhor resposta, n (%)	
Resposta completa	3 (9)
Resposta parcial	7 (21)
Doença estável em mais de 24 semanas	16 (45)
Doença estável em menos de 24 semanas	5 (15)
Doença progressiva	3 (9)
Controle da doença em mais de 24 semanas, n (%), IC95%)	24 (73, 54 a 87)
Pacientes pediátricos	20 (77, 56 a 91)
Pacientes adultos	4 (57, 18 a 90)
Duração da resposta	
Mediana, meses (IC95%)	Não estimado (3,8 – NE)
Intervalo, meses	3,8 a 22,0+
Pacientes com resposta em 12 meses, % (IC95%)	75 (45 a 100)
Sobrevida livre de progressão	
Mediana, meses (IC95%)	18,3 (6,7 – NE)
Sobrevida livre de progressão em 12 meses, % (IC95%)	56 (38 a 74)
Sobrevida livre de progressão em 24 meses, % (IC95%)	42 (18 a 65)
Sobrevida global	
Mediana, meses (IC95%)	Não estimado (16,9 – NE)
Sobrevida livre de progressão em 12 meses, % (IC95%)	85 (71 a 99)
Sobrevida livre de progressão em 24 meses, % (IC95%)	58 (28 a 88)

Adaptado de Doz et al., 2021 (69)

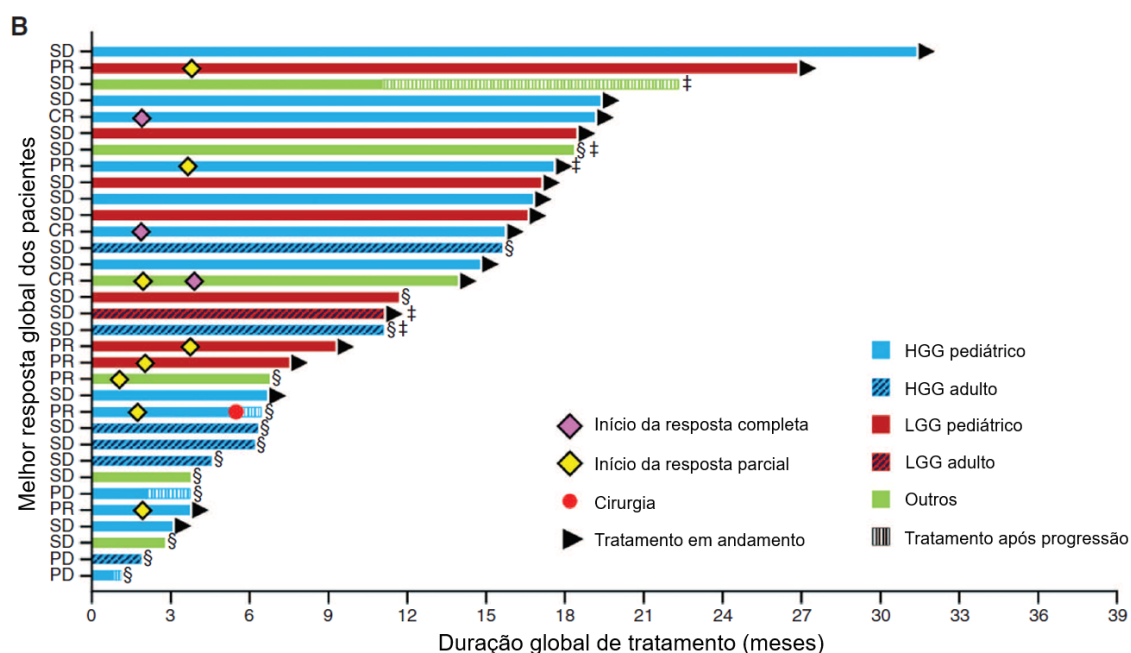
* Análise incluiu pacientes adultos e pediátricos.

Figura 12. Alteração no tamanho de lesão avaliada em pacientes individuais.



Nota: 28 pacientes com doença de base avaliável. † Baseado nos critérios RECIST v1.1. HGG: gliomas de alto grau; LGG: gliomas de baixo grau. Adaptado de Doz et al., 2021 (69).

Figura 13. Duração do tratamento de pacientes com tumores primários do SNC.



Nota: § Descontinuação do tratamento devido progressão. HGG: gliomas de alto grau; LGG: gliomas de baixo grau. SD: doença estável. PD: doença progressiva. CR: resposta completa. PR: resposta parcial. Adaptado de Doz et al., 2021 (69).

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

4.4.5. Kummar et al, 2021 – Qualidade de vida

Conforme protocolo dos estudos de larotrectinibe apresentados como material suplementar do artigo publicado do corte de dados em 19/02/2019 (95), em NAVIGATE foram coletados dados de qualidade de vida com os questionários *Health Utilities Patient-Reported Outcomes* (EQ5D-5L) e *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of Cancer Patients Questionnaire – Core Module* (EORTC QLQ-C30); e em SCOUT com o questionário *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL). Os questionários foram aplicados na linha de base e nos ciclos 3, 5, 7, 9, 11 e 13. Kummar et al., 2021 apresentaram os resultados de qualidade de vida de 40 adultos com pelo menos dois questionários EORTC QLQ-C30 preenchidos e 17 crianças com pelo menos dois questionários PedsQL preenchidos (70).

A mudança na pontuação da linha de base foi interpretada em relação à diferença minimamente importante (DMI), definida como ≥ 10 pontos no EORTC QLQ-C30 GHS (*Global Health Score*) para adultos (96,97) e $\geq 4,5$ pontos na pontuação total do PedsQL para crianças ≥ 2 anos de idade (98).

Foi utilizada a média do EORTC QLQ-C30 GHS para a população geral dos EUA (63,9) menos 10 pontos (a DMI) para construir as categorias normal/acima do normal ($\geq 53,9$) e abaixo do normal ($< 53,9$) para adultos. Uma pontuação total do PedsQL de 85,0 foi considerada como uma pontuação média para os questionários combinados autorrelatados e por proxy de crianças saudáveis nos EUA. Essa pontuação menos 4,5 pontos (a DMI) foi usada para construir as categorias normal / acima do normal ($\geq 80,5$) e abaixo do normal ($< 80,5$) para crianças ≥ 2 anos. Neste parecer técnico-científico serão apresentados apenas os resultados para a população pediátrica.

Baseado na avaliação dos questionários, todos os pacientes pediátricos apresentaram melhora na saúde global e em relação ao funcionamento durante o tratamento. Pacientes com idade ≥ 2 anos apresentaram uma maior melhora no status emocional e funcionamento físico. Em relação a classificação dos pacientes de acordo com a pontuação de corte, no início do estudo 35% dos pacientes pediátricos estavam na categoria normal/acima do normal e 65% estavam na categoria abaixo do normal. Após o início do tratamento, todos os pacientes nas categorias normal/acima do normal se mantiveram na mesma categoria e 73% dos pacientes da categoria abaixo do normal tiveram melhora para a categoria normal/acima do normal. A análise de sensibilidade demonstrou o mesmo resultado encontrado na análise principal.

A maioria das crianças (88%) apresentou melhorias na pontuação total do PedsQL, com 76% relatando melhoras de DMI (**Tabela 15**).

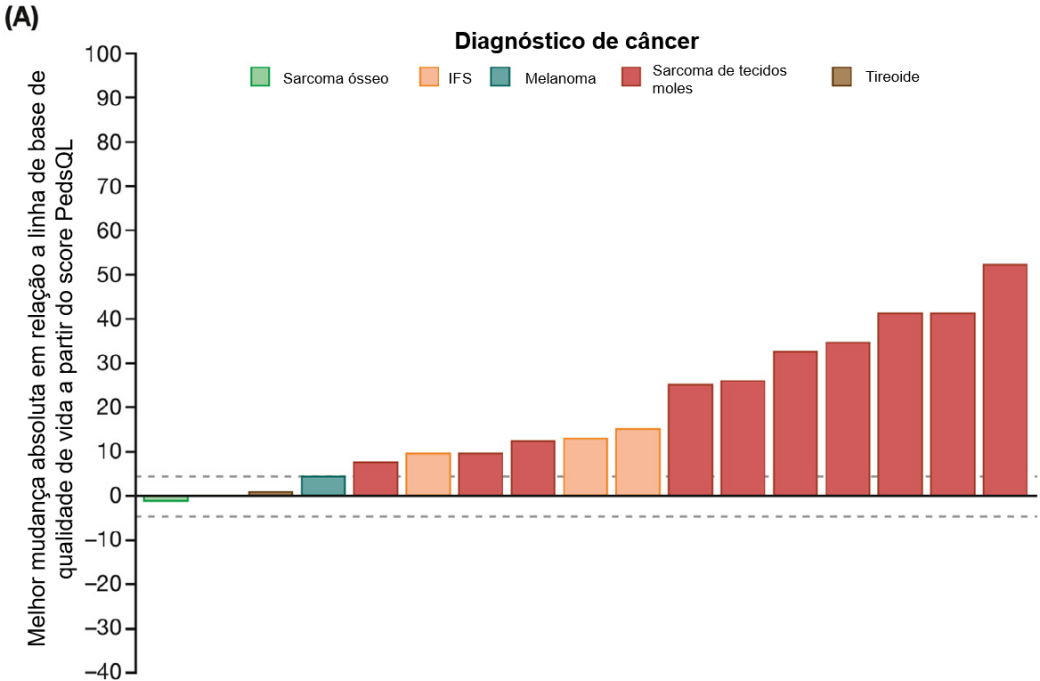
Tabela 15. Melhor mudança da linha de base nos escores de QV.

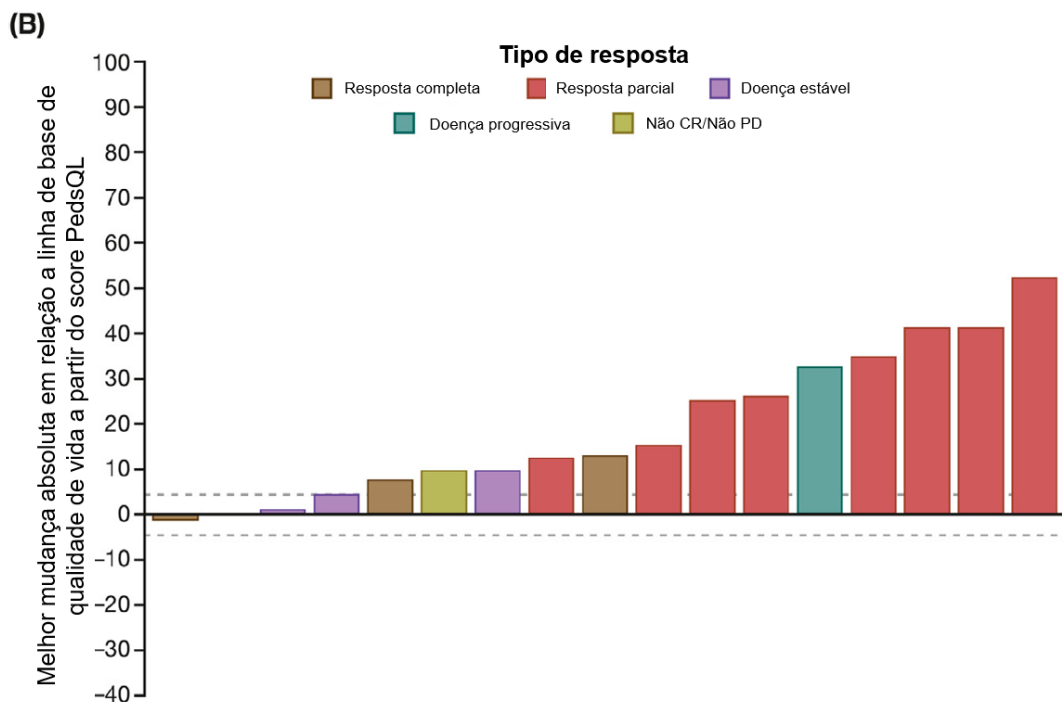
PedsQL escore total (crianças ≥ 2 anos de idade)	
Pacientes com avaliação inicial e ≥ 1 avaliação pós-basal, n	17
Pacientes com melhor resposta acima da linha de base, n (%)	15 (88)
Pacientes com mudança da linha de base maior que as melhoras significativas entre pacientes, (%)	13 (76)
Pacientes com melhor resposta abaixo da linha de base, n (%)	1 (6)
Pacientes com mudança da linha de base menor que as deterioração significativas entre pacientes, (%)	0
Pacientes avaliáveis para melhora sustentável (por exemplo, linha de base e ≥ 2 avaliações	17
Melhora sustentada por ≥ 2 ciclos consecutivos, n (%)	11 (65)
Melhora sustentada até o fim da avaliação, n (%)	8 (47)
Paciente com deterioração por mais de dois ciclos consecutivos	3 (18)

† DMI: ≥4,5 pontos para crianças e ≥7,2 pontos para bebês (PedsQL).
DMI, diferença minimamente importante; PedsQL, Pediatric Quality of Life Inventory; QV, qualidade de vida; SD, desvio padrão.
Adaptado de Kummar et al. 2021 (70)

Melhorias na pontuação total do PedsQL no MID foram observadas em todos os tipos de tumores em pacientes pediátricos. Melhora igual ou superior à DMI foi relatada em 2 de 3 pacientes com respostas completas, 8 de 9 (89%) com respostas parciais, 3 de 3 (100%) com doença estável.

Figura 14. Variação nos escores de qualidade de vida de pacientes pediátricos.





Nota: mudança nos scores de qualidade por (a) tipo de tumor ou (b) avaliação da melhor resposta objetiva pelos investigadores. CR: resposta completa; PD: doença progressiva. IFS: fibrossarcoma infantil. Linhas tracejadas demonstram valores significativos. Adaptado de Kummar et al., 2021 (70)

4.4.6. Pollack et al., 2021 - Revisão sistemática da Literatura

Pollack et al., 2021 realizaram uma RSL com o objetivo de comparar o uso de larotrectinibe com terapias dependentes de histologia para pacientes com fusão *NTRK* (48). A partir da seleção de um subgrupo de tumores presentes nos estudos clínicos de larotrectinibe, uma estratégia de busca foi desenvolvida para a busca dos resultados de tratamentos convencionais. Os tipos de tumores incluídos foram: câncer de pulmão de não pequenas células, câncer colorretal, câncer de tireoide, gliomas, sarcomas de tecidos moles (excluindo o GIST), câncer de glândula salivar e fibrossarcoma infantil (99). Os estudos incluídos para larotrectinibe são os mesmos discutidos anteriormente neste relatório (SCOUT, NAVIGATE e estudo fase 1).

Para tumores que são relevantes para a população infantil como fibrossarcoma infantil e sarcomas de tecidos moles, o uso de larotrectinibe foi associado com melhores taxas de respostas que o tratamento padrão. Por exemplo, o uso de quimioterapia em primeira linha para o tratamento de pacientes com sarcomas de tecidos moles resultou em uma taxa de resposta global de 13,2% comparado com 81% em pacientes tratados com larotrectinibe. Em relação aos pacientes com fibrossarcoma infantil, o uso de larotrectinibe foi associado a uma TRO de 96% comparado com 71 a 88,9% em

pacientes que realizaram a associação entre quimioterapia e cirurgia (48). Os resultados encontrados no estudo são sumarizados na **Tabela 16**:

Tabela 16. Resultados encontrados na RSL por tipo de tumor e linhas de tratamento.

Tipo de tumor	Regime	Tratamento histórico				Larotrectinibe			
		N	TRO (%)	SLP mediana (meses)	SG mediana (meses)	Data de corte: julho/2018	Data de corte: fevereiro/2019		
CPNPC			Segunda linha			N	TRO (%)	N	TRO (%)
	Quimioterapia	19 – 625	2,7 – 24	2,5 – 4,2	4,7 – 12,2	7	71	12	75
	Quimioterapia + inibidor de VEGF	76 – 628	23 – 28,9	4,5 – 5,8	10,5 – 15,2				
	Imunoterapia	135	20	3,5	9,2				
			Segunda linha ou após						
	Quimioterapia	33 – 612	4,3 – 25,5	2,5 – 4,3	5,9 - 16				
CRC	Imunoterapia	76 – 613	13,7 – 19	2,3 – NE	12,2 - NE				
			Primeira linha ou após						
	Quimioterapia	205	NR	NR	16,2 – 16,4	6	33	8	50
			Segunda linha						
	Quimioterapia	17 – 614	11 – 28,5	3 – 10,5	4 – 15,5				
	Quimioterapia + inibidor de VEGF	16 – 612	13,4 – 47,6	5,7 – 8,5	6,7 - 17				
			Segunda linha ou após						
	Quimioterapia	24 – 291	0 – 28	1,4 – 6,2	9,2 – 14,3				
	Quimioterapia + inibidor de VEGF	286	22,7	7,3	12,9				
	Inibidor de VEGF	134 – 505	1 – 3,3	1,9 – 3,2	6,4 – 10,2				
			Terceira linha						
	Quimioterapia	91 – 124	9 – 9	12,9 – 13,2	NR				
Tireoide			Terceira linha ou após						
	Quimioterapia	104 – 534	1 – 13	2 – 4,8	7,1 – 11,4				
	Inibidor de VEGF	136	4	3,2	8,8				
			Primeira linha						
	Inibidor de VEGF	24 – 207	12,2	8 – 11	30 - NE	10	70	24	79
	Quimioterapia	9 – 56	21,4 – 53	1,6	5,5 – 6,7				
	Cirurgia + Quimioterapia + XRT	12 – 18	55,6 – 61,1	4	7				
			Primeira linha ou após						
	Inibidor de VEGF	10 – 17	0 – 64,8	2,8 – 18,3	3,7 – NE				
	Quimioterapia	11 – 55	NR	1,6 – 3,3	4 – 5,2				
	Cirurgia + Quimioterapia + XRT	19	NR	NR	12				
			Segunda linha ou após						
Gliomas	Inibidor de VEGF	20	NR	1,9	3,9				
	Quimioterapia	23 – 34	0	NR	4,7 – 12,3				
			Primeira linha ou após						
	Inibidor de VEGF	119	NR	NR	5,2	9	11	14	36
	Quimioterapia + inibidor de VEGF	55	NR	NR	11,3				
			Segunda linha						
	Inibidor de VEGF	32	63	23 semanas	NR				
	Quimioterapia + inibidor de VEGF	40	NR	3,8	6,9				
			Segunda linha ou após						
	Quimioterapia + inibidor de VEGF	22	95,2	3	4,6				
	Quimioterapia	15 – 40	NR	4,6 – 28	7 – 19,6				

	Inibidor de VEGF + XRT	14	NR	NR	8,4				
	Terceira linha ou após								
	Inibidor de VEGF	20 – 31	NR	2,9 – 8,5	12				
	Quimioterapia	9	NR	12,4	NR				
Glândula salivar	Primeira linha					17	88	20	90
	Quimioterapia	42	31	6	10				
	Segunda linha								
	Quimioterapia	18	5	3,5	4				
STS não GIST	Primeira linha					21	81	36	81
	Quimioterapia	12 – 34	17,2 – 44,4	NR	NR				
	Primeira linha ou após								
	Quimioterapia	175	13,2	9,4 semanas a 26,9 semanas	48 semanas				
	Inibidor de mTOR	29	NR	15,4	NR				
	Cirurgia + quimioterapia + XRT	6 – 8	NR	2,4 – 3,9	12,7 – 46,9				
	Segunda linha ou após								
IFS	Inibidor de VEGF	5	NR	6,5	8,9	13	92	28	96
	Primeira linha								
	Cirurgia + quimioterapia	6 – 20	71 – 88,9	NR	NR				

Nota: SLP: sobrevida livre de progressão. SG: sobrevida global. STS: sarcoma de tecidos moles. GIST: Tumor do estroma gastrointestinal. VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular. IFS: fibrossarcoma infantil. CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células. CRC: câncer colorretal. NR: não reportado. NE: não estimável. TRO: taxa de resposta objetiva.

Adaptado de Pollack et al., 2021 (48).

4.4.7. Orbach et al., 2024 (EPI-VITRAKVI) – Estudo de comparação de coorte histórica

EPI-VITRAKVI foi um estudo retrospectivo, observacional e com controle externo, que teve como objetivo comparar os pacientes pediátricos (≤ 21 anos) do estudo SCOUT de larotrectinibe com fibrossarcoma infantil, utilizando como controle, pacientes com fibrossarcoma infantil tratados com quimioterapias sistêmicas. As informações do grupo controle foram retiradas de duas bases de dados (*Institut Curie* e *Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe [CWS]*). Os resultados entre os dois grupos foram avaliados após o balanceamento de características utilizando o método de probabilidade inversa de ponderação do tratamento (*inverse probability of treatment weighting* - IPTW).(71)

No total, 93 pacientes atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos. O braço de larotrectinibe incluiu 51 pacientes do estudo SCOUT, enquanto 42 pacientes foram incluídos como controle externo no braço que recebeu quimioterapia convencional, reunidos a partir do banco de dados do *Institut Curie* (N = 18) e do banco de dados CWS (N = 24) (Tabela 17. **Tabela 17**).

Tabela 17. Característica da população do estudo EPI-VITRAKVI

	Larotrectinibe n=51	Controle externo n= 42	Total n=93
Característica demográfica			
Sexo, n (%)			
Feminino	21 (41,2)	15 (35,7)	36 (38,7)
Masculino	30 (58,8)	27 (64,3)	57 (61,3)
Idade na data de início			
Média (SD)	2,01 (3,49)	0,73 (1,81)	1,43 (2,91)
Mediana (min. - máx.)	0,89 (0,1 - 17,8))	0,30 (0 - 11,7)	0,52 (0 - 17,8)
Status da doença			
Localmente avançado (IRS III)	41 (80,4)	39 (92,9)	80 (86)
Metastático (IRS IV)	10 (19,6)	3 (7,1)	13 (14,0)
Histórico basal de tratamento			
Cirurgia de ressecção prévia			
Sem cirurgia	38 (74,5)	33 (78,6)	77 (76,3)
Uma cirurgia	6 (11,8)	7 (16,7)	13 (14,0)
Várias cirurgias	7 (13,7)	2 (4,8)	9 (9,7)
Radioterapia prévia			
Não	48 (94,1)	41 (100)	90 (96,8)

Sim	3 (5,9)	0 (0,0)	3 (3,2)
Número de tratamentos sistêmicos prévio			
0	19 (37,3)	42 (100)	61 (65,6)
1 ou 2	26 (51,0)	0 (0,0)	26 (28,0)
≥3	6 (11,8)	0 (0,0)	6 (6,5)
Duração de follow-up (meses)			
Mediana (IC 95%)	30,9 (25,9 - 35,1)	72,9 (62,8 - 96,2)	37,5 (33,6 - 47,9)

Adaptado de Orbach et al. (71)

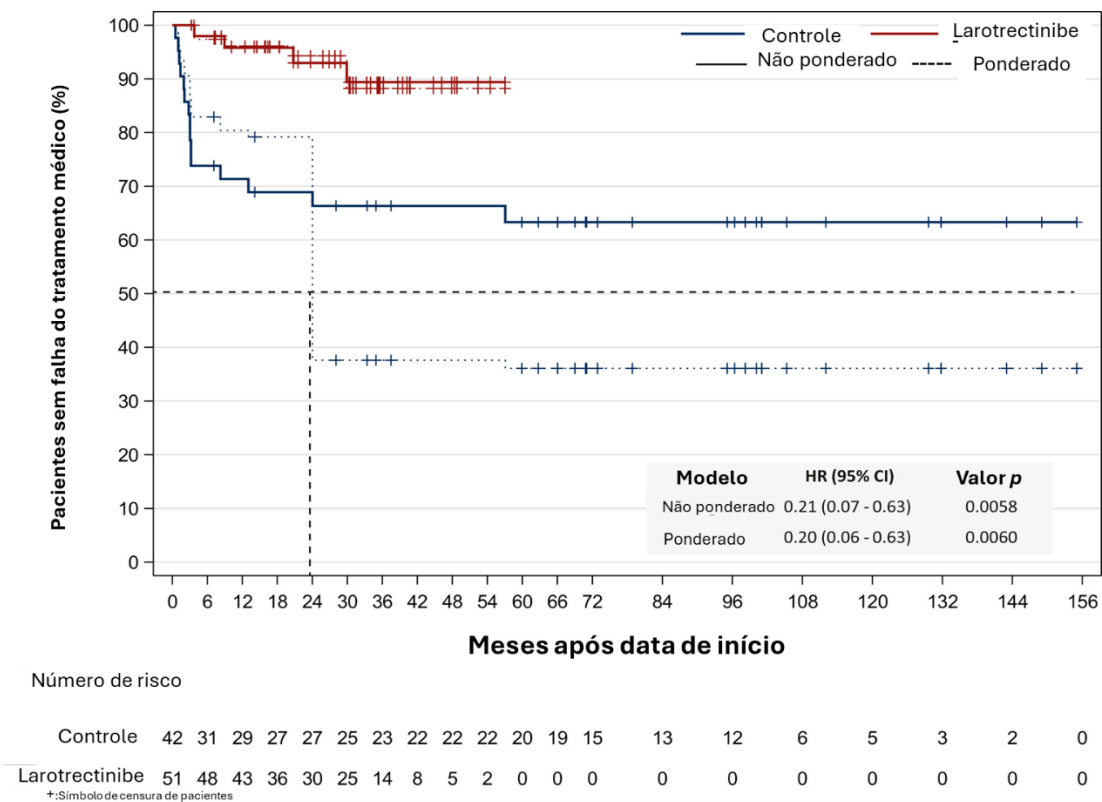
No grupo de larotrectinibe 29 pacientes (56,9%) ainda estavam em tratamento, enquanto 22 (43,1%) descontinuaram o tratamento na data de corte dos dados. No grupo de controle externo apenas 1 paciente (2,4%) continuou quimioterapia enquanto 41 (97,6%) descontinuaram tratamento. A mediana da duração do acompanhamento (baseada no acompanhamento não ponderado de SG) foi menor no grupo larotrectinibe (30,9 meses, IC 95% 25,8-35,1 meses) do que no grupo de controle externo (72,9 meses, IC 95% 62,8-98,2 meses)

Considerando o evento de primeira falha do tratamento medicamentoso, no grupo de larotrectinibe, 2 pacientes (3,9%) iniciaram novo tratamento sistêmico e outros 2 pacientes (3,9%) foram indicados a cirurgia mutilante, enquanto no grupo de controle externo seis pacientes (14,3%) começaram uma nova terapia sistêmica, 2 pacientes (4,8%) radioterapia, 5 pacientes (11,9%) precisaram de cirurgia mutilante e 2 pacientes (4,8%) vieram a óbito.

A taxa de sobrevida livre de eventos em 24 meses no grupo de larotrectinibe foi 94,3% (95% CI 84,8% - 99,3%) versus 79,2% (95% CI 38,5% a 99,8%) no grupo de controle externo. A mediana de tempo até o evento de falha do tratamento não foi estimável no grupo de larotrectinibe devido aos dados censurados, enquanto no grupo controle atingiu 24 meses (95% CI 3,0 – Não estimável). Os resultados favoreceram larotrectinibe e indicam que, em pacientes com fibrossarcoma infantil, há um tempo maior até falha do tratamento medicamentoso, sendo 80% a redução do risco de evento de falha no tratamento (HR: 0,20; IC95%: 0,06 – 0,63), quando comparado ao grupo de controle externo com quimioterapia convencional.

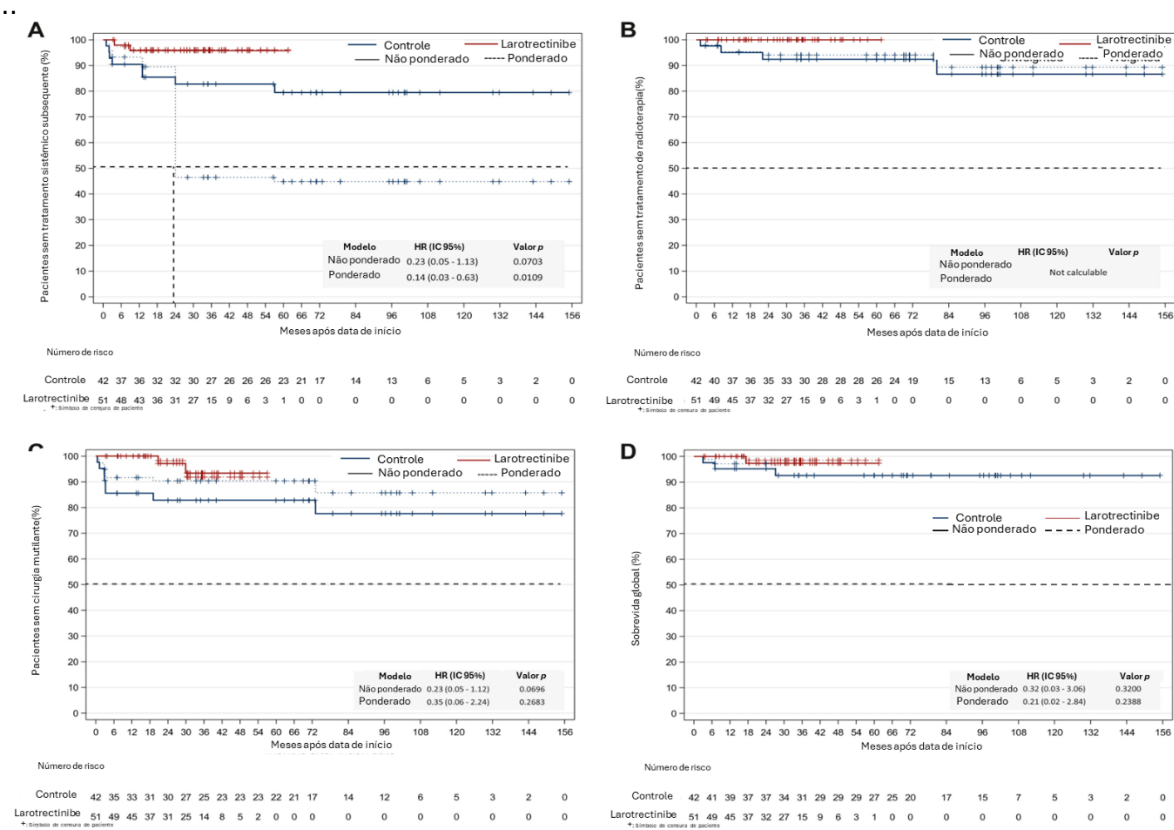
Numa análise de sensibilidade, os resultados demonstram que, independentemente do número de terapias prévias, pacientes com larotrectinibe tendem a encontrar menor taxa de falha no tratamento comparados aos pacientes que recebem quimioterapia sistêmica.

Figura 15. Kaplan Mayer de pacientes sem falha de tratamento médico



Nota: Pacientes do grupo larotrectinibe tiveram 86% menos risco de receber uma nova linha de tratamento sistêmico do que os pacientes que receberam quimioterapia em primeira linha (ponderado e estratificado HR 0,14, 95% CI 0,03-0,63, P = 0,0109). A mediana até o tempo de radioterapia, cirurgia mutilante e sobrevida não foram atingidas para os dois grupos. Para esses desfechos não houve diferença significativa entre os grupos. A mediana ponderada de sobrevida livre de progressão (SLP) no braço de larotrectinibe foi não estimável devido a dados censurados e de 16,0 meses (95% CI 16,0 meses-NE) no braço de controle externo. Não foi observada diferença significativa em SLP entre os dois grupos (teste log-rank ponderado: P = 0,2765; ponderado e estratificado HR 0,80, 95% CI 0,41-1,58, P = 0,5284). Adaptado de Orbach et al(71)

Figura 16. Gráficos de Kaplan–Meier dos componentes individuais do desfecho composto, consistindo em (A) tratamento sistêmico subsequente, (B) radioterapia, (C) cirurgia mutilante e (D) sobrevida global



Nota: O HR foi ponderado por IPTW estabilizado (ajustado para classificação do grupo IRS, idade no índice e tempo desde o diagnóstico de doença localmente avançada/metastático a até o início do tratamento) e estratificado por grupos IRS. Os HRs do tempo até a radioterapia não puderam ser calculados devido à ausência de eventos no grupo larotrectinibe.

IC, intervalo de confiança; HR, *Hazard ratio*; IPTW, ponderação inversa da probabilidade de tratamento; IRS, *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study*. Adaptado de Orbach et al.(71)

No grupo de larotrectinibe, 49,0% dos pacientes tiveram resposta completa, 41,2% tiveram resposta parcial e 9,8% mantiveram doença estável. No grupo de controle externo, 35,7% dos pacientes tiveram resposta completa, 40,5% tiveram resposta parcial, 4,8% mantiveram a doença estável, 9,5% tiveram doença progressiva e 9,5% não foram avaliados. Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a eventos adversos relacionados ao tratamento no grupo de larotrectinibe. Um paciente no grupo de controle externo veio a óbito por intoxicação devido uma overdose de actinomicina D.

Larotrectinibe pode ser uma estratégia importante para tumores raros, nos quais a quimioterapia de escolha pode ser muito tóxica e agressiva para o paciente. Os pacientes do grupo de larotrectinibe apresentam uma opção importante para diminuir cirurgias invasivas ou mutilantes, especialmente em casos de metástase. A resposta objetiva e a taxa de controle da doença foram numericamente maiores no grupo larotrectinibe em comparação ao grupo de quimioterapia, embora não apresente diferença significativa.

Os resultados mostram a superioridade nos benefícios terapêuticos de larotrectinibe em pacientes com fibrossarcoma infantil, comparado à quimioterapia. O estudo atingiu seu objetivo primário ao demonstrar que larotrectinibe prolonga significativamente o tempo até a falha do tratamento, em comparação com os controles históricos externos que receberam apenas quimioterapia. Isso ressalta sua importância nas estratégias para evitar morbidades a longo prazo e hospitalização de pacientes muito jovens. Concluindo, nesta análise que utiliza dados do mundo real como braço de controle, larotrectinibe reduz a probabilidade de necessitar de tratamentos subsequentes, independentemente da linha de tratamento, especialmente melhorando o controle local do tumor em pacientes muito jovens com fibrossarcoma localmente avançado ou metastático. Esses achados confirmam que larotrectinibe é uma opção no arsenal de terapias sistêmicas para o fibrossarcoma infantil e contribui para a decisão clínica na ausência de um ECR, dada a raridade da doença.

4.4.8. Evidências adicionais

4.4.8.1. Federman *et al.*, 2023 - Eficácia e segurança em pacientes pediátricos

Federman *et al.*, 2023 apresentaram durante o congresso da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica os resultados atualizados para a população pediátrica (sem tumores do SNC) dos estudos SCOUT (NCT02637687) e NAVIGATE (NCT02576431) (72).

Foram detectados sete tipos de tumores distintos nos 95 pacientes incluídos: fibrossarcoma infantil (52%); outros sarcomas de tecidos moles (41%); nefroma mesoblástico congênito (2%); câncer de tireoide (2%); sarcoma ósseo (1%); câncer de mama (1%) e melanoma (1%). As características destes pacientes estão descritas na **Tabela 18**.

Tabela 18. Características dos pacientes

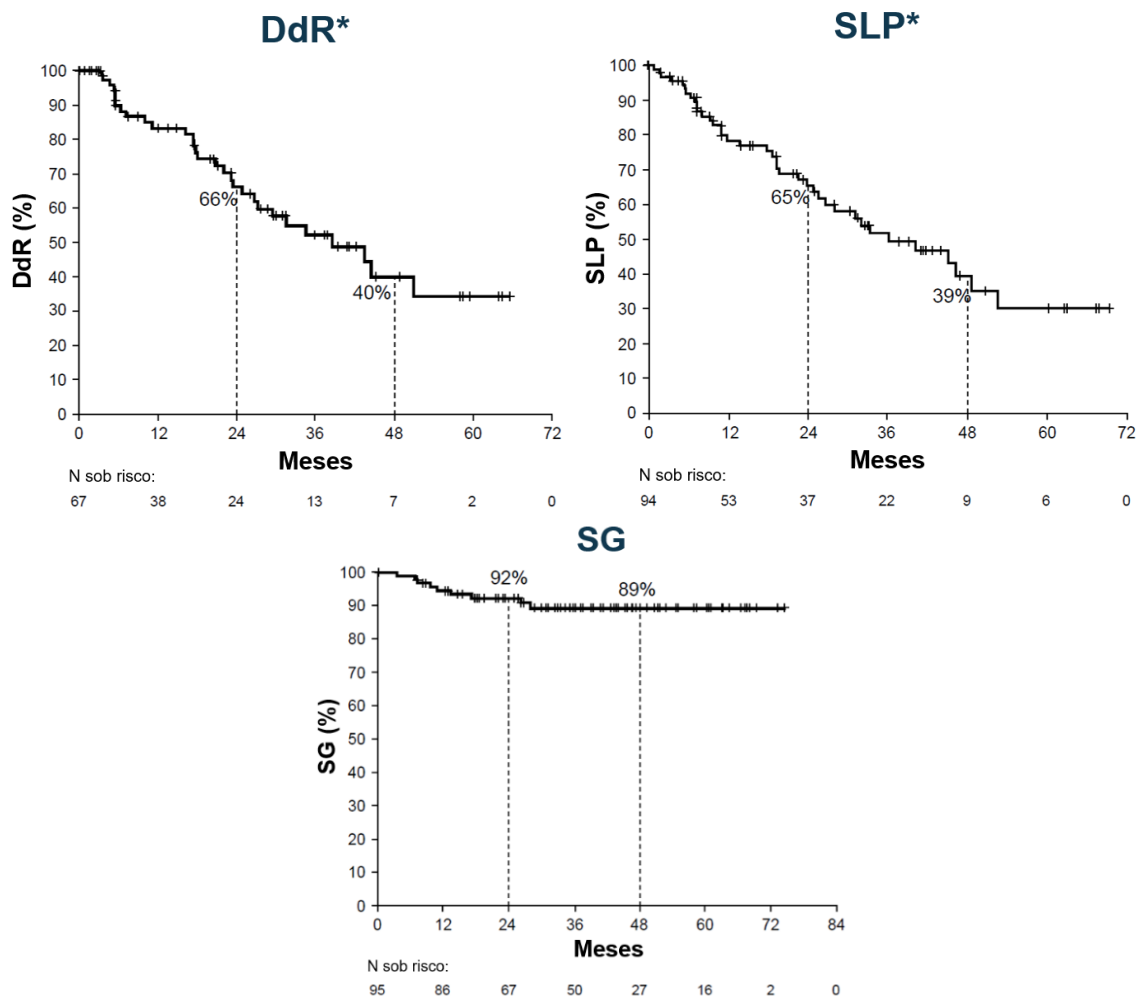
Características	N=95
Sexo, n (%)	
Masculino	56 (59)
Feminino	39 (42)
Idade, Média (intervalo), anos	2,3 (0 - 18)
Categorias Lansky/Karnofsky PS, n (%)*	
50–60	7 (8)
70–80	12 (13)
90–100	76 (84)
Núm. de linhas de tratamento anterior, média (intervalo)	1 (0–5)
Núm. de terapias sistêmicas anteriores, n (%)	
0	37 (39)
1	24 (25)
2	20 (21)
≥3	14 (15)
Fusão do gene <i>NTRK</i>, n (%)	
<i>NTRK1</i>	41 (43)
<i>NTRK2</i>	3 (3)
<i>NTRK3</i>	51 (54)

Adaptado de Federman *et al.*, 2023 (100)

A idade média dos pacientes foi de 2,3 anos (de 0 anos a 18 anos). A maioria dos pacientes que realizaram terapias sistêmicas anteriores fizeram até 1 linha de tratamento (64%). A taxa de resposta global nos 94 pacientes elegíveis (1 paciente tratou por apenas 2 semanas antes do corte dos dados) foi de 84% (IC95% 75% a 91%), a resposta completa foi de 36%, a resposta completa patológica foi de 13% e a resposta parcial foi de 35%. Dos 94 pacientes, 11 apresentaram doença estável, 3 tiveram progressão e 2 não houve determinação da situação da doença.

O tempo mediano para a resposta foi de 1,8 mês, a duração mediana da resposta foi de 38,4 meses (IC95% 26,7 a não estimável) e o tempo mediano de acompanhamento foi de 30,9 meses. A SLP mediana foi de 36,1 meses (IC 95% 25,5 a 52,5), com acompanhamento mediano de 32,5 meses e a mediana de SG ainda não foi alcançada com acompanhamento mediano de 41,3 meses, sendo que 89% dos pacientes ainda estavam vivos em 48 meses (**Figura 17**).

Figura 17. Resultados encontrados com o acompanhamento mediano de 26 meses



Nota: SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; DdR: duração da resposta.

*Análises de DdR e SLP incluíram primeira progressão ou morte dos pacientes em “esperar e observar”, se aplicável
Adaptado de Federman *et al.*, 2023 (100)

Eventos adversos relacionados ao tratamento (EART) foram majoritariamente de grau 1 e 2. EART graus 3 e 4 ocorreram em 34% dos pacientes, sendo os mais comuns: diminuição na contagem de neutrófilos (12%) e neutropenia (5%). Durante os estudos, quatro pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos relacionados ao tratamento. Dez pacientes experienciaram fraturas, mas nenhuma relacionada ao larotrectinibe.

Os conjuntos de dados dos estudos mostraram que larotrectinibe demonstrou eficácia rápida e durável, sua sobrevida é estendida e ele apresenta um perfil de segurança favorável em pacientes pediátricos oncológicos com fusão no gene TRK.

4.4.8.2. Albert et al., 2022 - Resultado de larotrectinibe em sarcomas pediátricos (corte de dados em 20/07/2021)

Albert et al., 2022 (73) conduziram uma análise dos estudos SCOUT (NCT02637687) e NAVIGATE (NCT02576431) de 88 pacientes pediátricos com sarcomas tratados com larotrectinibe. A idade mediana dos pacientes foi de 2,1 (0 a 18) anos e a maioria dos pacientes eram do sexo masculino. As características dos pacientes são apresentadas na **Tabela 19**.

Tabela 19. Características dos pacientes pediátricos com sarcomas incluídos na análise.

Características	N = 88
Idade, mediana (intervalo), em anos	2,1 (0,1 a 17,8)
Sexo, n (%)	
Masculino	51 (58)
Feminino	37 (42)
Status da doença no recrutamento, n (%)	
Localmente avançada	60 (68)
Metastático	28 (32)
Subtipo histológico, n (%)	
Fibrossarcoma infantil	49 (56)
Outros sarcomas de tecidos moles	38 (43)
Osteosarcoma	1 (1)
Terapia prévia, n (%)*	
Cirurgia	36 (41)
Radioterapia	5 (6)
Terapia sistêmica	60 (68)
Terapias sistêmicas prévias, n (%)	
0	28 (32)
1	29 (33)
2	17 (19)
≥ 3	14 (16)
Melhor resposta a terapia sistêmica anterior, n (%)	
Resposta completa	2 (3)
Resposta parcial	8 (13)
Doença estável	29 (48)
Doença progressiva	12 (20)
Outro	9 (15)

*Pacientes podiam ter recebido uma ou mais linhas de tratamento.

Adaptado de Albert et al., 2022 (73)

O uso de larotrectinibe nessa população resultou em uma TRO de 84% (IC 95%, 74% a 91%) para todos os pacientes. A análise de pacientes que apresentaram fibrossarcoma infantil e sarcomas de tecidos moles resultou em uma taxa de resposta global de 90% (IC 95%, 78% a 97%) e 78% (IC95%, 62% a 90%), respectivamente. Os resultados de resposta dos pacientes são apresentados na **Tabela 20**.

Tabela 20. TRO e melhor resposta alcançada por pacientes pediátricos com sarcomas.

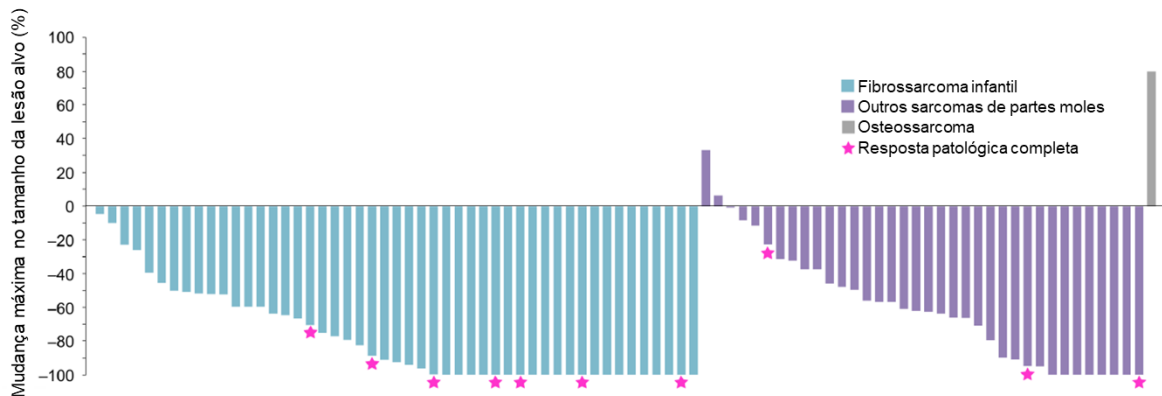
Desfechos	Fibrossarcoma infantil (n = 49)	Sarcoma de tecidos moles (n = 38)	Todos os sarcomas pediátricos (n = 87)
Pacientes avaliáveis	49	37	87
TRO, % (IC 95%)	90 (78 a 97)	78 (62 a 90)	84 (74 a 91)

Melhor resposta alcançada, n (%) [*]			
Resposta completa	16 (33)	6 (16)	22 (25)
Resposta patológica completa	7 (14)	3 (8)	10 (11)
Resposta parcial	21 (43)	20 (54)	41 (47)
Doença estável	5 (10)	5 (14)	10 (11)
Doença progressiva	0	1 (3)	2 (2)
Não determinado	0	2 (5)	2 (2)

TRO: taxa de resposta objetiva; IC: intervalo de confiança.

Adaptado de Albert et al., 2022 (73).

Figura 18. Alteração no tamanho de lesão avaliada em pacientes pediátricos com sarcomas.



Adaptado de Albert et al., 2022 (73).

A duração do tratamento variou de 1 a 63+ meses. Na data de corte dos dados, 41 (47%) pacientes ainda estavam em tratamento. Trinta pacientes (34%) tiveram progressão do tumor com a terapia, mas 18 continuaram a terapia com larotrectinibe após a progressão. Quarenta e sete pacientes (53%) descontinuaram o tratamento pelos motivos: cirurgia (n = 21), progressão (n = 14), decisão pessoal ou médica (n = 8), eventos adversos (n = 3) e retirada do consentimento (n = 1).

Os resultados de duração de resposta, SLP e SG do estudo foram separados em pacientes com fibrossarcoma infantil e outros sarcomas de partes moles. Os resultados desses desfechos são apresentados na **Figura 19** e **Tabela 21**.

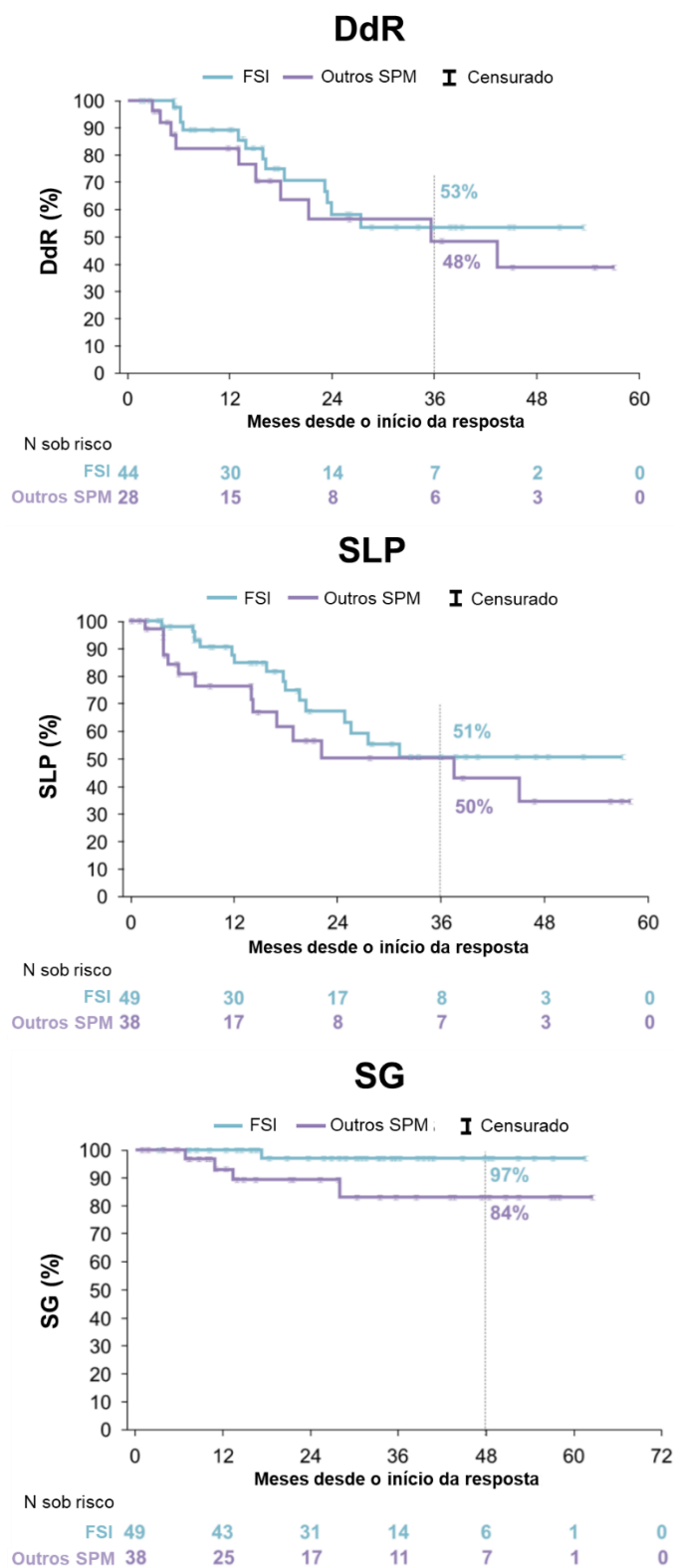
Tabela 21. Mediana de SLP, SG e DdR

Duração de resposta	FSI	Outros SPM	Todos
Mediana de DdR, meses (IC 95%)	NA (23,2 – NE)	35,5 (15,0 – NE)	43,3 (21,2 – NE)
Mediana de acompanhamento, meses	26,0	26,0	26,0
Taxa em 36 meses, % (IC 95%)	53 (34 – 73)	48 (23 – 74)	51 (35 – 67)
Sobrevida livre de progressão	FSI	Outros SPM	Todos
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	NA (20,3 – NE)	37,4 (14,1 – NE)	37,4 (20,3 – NE)
Mediana de acompanhamento, meses	27,9	20,3	20,7
Taxa em 36 meses, % (IC 95%)	51 (32 – 70)	50 (29 – 72)	50 (36 – 64)
Sobrevida global	FSI	Outros SPM	Todos
Mediana de SG, meses (IC 95%)	NA (NE – NE)	NA (NE – NE)	NA (NE – NE)
Mediana de acompanhamento, meses	30,9	21,6	28,8
Taxa em 36 meses, % (IC 95%)	97 (92 – 100)	84 (68 – 99)	92 (85 – 99)

DdR: duração da resposta; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; NA: Não atingida; NE: não estimável.

Adaptado de Albert et al., 2022 (73).

Figura 19. Respostas de pacientes pediátricos com sarcomas em DdR, SLP e SG.



DdR: duração da resposta; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.
Adaptado de Albert et al., 2022 (73)

Eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 71 (81%) pacientes, sendo os mais frequentes: aumento de AST, aumento de ALT e redução na contagem de neutrófilos. Eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 27 (31%) dos pacientes, onde apenas 4 (5%) dos pacientes descontinuaram o tratamento.

4.4.8.3. Perreault et al., 2024 - Pacientes pediátricos com tumores primários do sistema nervoso central (SNC)

Perreault et al., 2024 publicou uma análise atualizada de pacientes pediátricos com tumores no SNC(74). Foram incluídos na análise 38 pacientes, incluindo 11 pacientes sem doença mensurável de base. Mediana de idade de 7 anos (entre 0 e 17 anos), sendo 18 pacientes com glioma de alto grau (GAG), 12 glioma de baixo grau (GBG) e 8 pacientes com outros tumores do SNC. Dos 38 pacientes, 29% utilizaram 2 ou mais terapias sistêmicas anteriores ao larotrectinibe. A taxa de resposta objetiva foi de 37% (IC95%: 22% a 54%) nos 38 pacientes avaliados. Três pacientes apresentaram respostas completas, 11 pacientes respostas parciais, 17 apresentaram estabilização da doença, 5 progrediram para morte e dois não puderam ser avaliados.

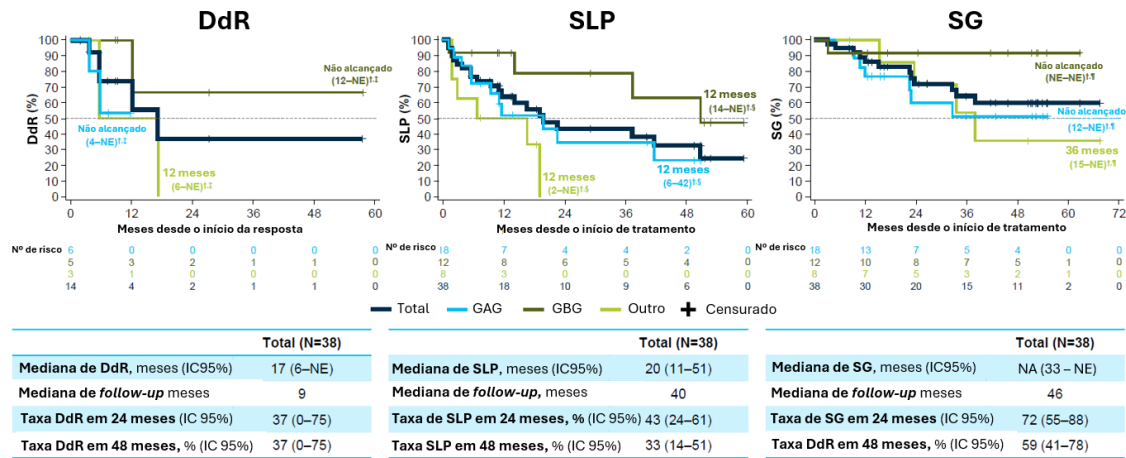
Tabela 22. Tabela de resposta dos pacientes

Resposta	GAG (n=18)	GBG (n=12)	Outro (n = 8)	Total (n=38)
TRO , % (IC 95%)	33 (13-59)	42 (15-72)	38 (9-72)	37 (22-54)
TCD em 24 semanas , % (IC 95%)	72 (47 -90)	92 (62-100)	50 (16 - 84)	74 (57 -87)
Melhor resposta geral , n (%)				
Resposta completa	2 (11)	0 (0)	1 (13)	3 (8)
Resposta parcial	4 (22)	5 (42)	2 (25)	11 (29)
Doença estável	9 (50)	6 (50)	2(25)	17 (45)
Progressão da doença	2 (11)	1 (8)	2(25)	6 (13)
Não avaliável	1 (6)	0 (0)	1(13)	2 (5)

TRO: Taxa de Resposta Objetiva; TCD: Taxa de Controle da Doença. Adaptado de Perreault et al.(74)

A mediana de duração de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global foram 17,2 meses, 19,8 meses e não alcançada, respectivamente. Os eventos adversos foram predominantemente de grau 1 e 2, nenhum paciente parou tratamento por eventos adversos relacionados ao tratamento.

Figura 20. Kaplan Mayer de duração de resposta (DdR), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG)

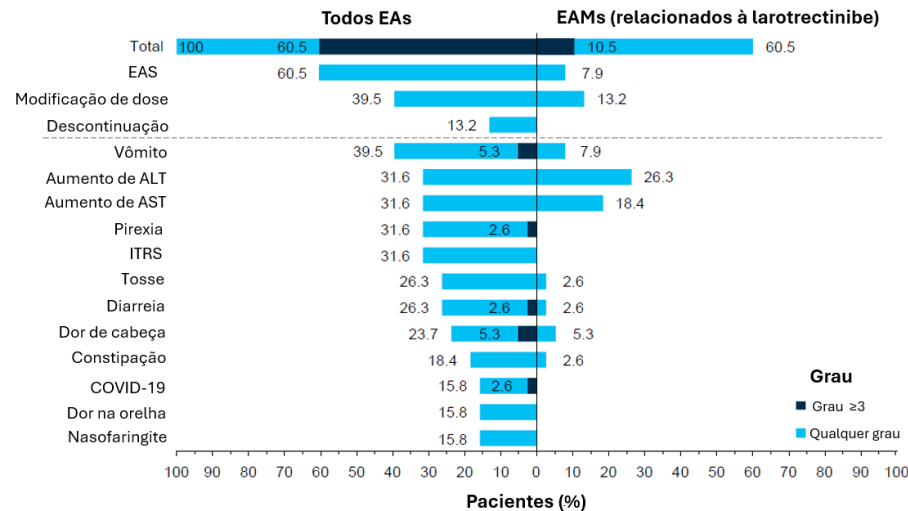


† Valor representa mediana, meses (IC 95%). ‡ Follow-up de mediana para duração de resposta (DdR) para GAG, GBG, e outro foi 7 meses, 27 meses e não alcançado, respectivamente. § Follow-up de mediana para SLP para GAG, GBG e Outro foi 40, 52 e 18 meses, respectivamente. ¶ Follow-up de mediana de SG para GAG, GBG e Outro foi 43, 46 e 51 meses, respectivamente. IC: intervalo de confiança; DdR duração de resposta; GAG: glioma de alto grau; GBG: glioma de baixo grau; NA: Não alcançado.; NE: não estimável; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global.

Adaptado de Perreault et al.(74)

Os eventos adversos foram predominantemente de grau 1 e grau dois, nenhum paciente descontinuou o tratamento devido eventos adversos medicamentosos (Figura 21).

Figura 21. Gráfico de eventos adversos



Adaptado de Perreault et al.(74)

Larotrectinibe se mostrou rápido, com resposta durável e perfil de segurança manejável para pacientes pediátricos com fusão TRK em cânceres primários do sistema nervoso,

4.4.8.4. Vince *et al.*, 2024 – Série de casos (SOBOPE)

Vince *et al.* publicaram (75) um estudo de série de casos de pacientes pediátricos tratados com larotrectinibe entre janeiro de 2018 até junho de 2023 por oncologistas associados a Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE). O estudo reuniu 17 pacientes que respeitaram os seguintes critérios de inclusão: Diagnóstico confirmado de tumor com fusão do gene NTRK1, NTRK2 ou NTRK3; tratamento com um inibidor de NTRK oral por no mínimo 3 meses; e disponibilidade de dados clínicos em prontuário médico em relação a terapia, resposta, evento adverso (EAs), descontinuação e resultado clínico.

Os resultados foram classificados em: resposta completa (RC), definida como o desaparecimento de todas as lesões alvo; resposta parcial (RP), definido como uma diminuição de $\geq 30\%$ na soma dos maiores diâmetros (SMD) de todas as lesões alvo; doença progressiva (DP), definido como um aumento de $\geq 20\%$ em SMD nas lesões alvo ou aparecimento de lesões metastáticas evidentes; e doença estável (DE), quando não há DP nem RP comparado com os exames pré-terapia.

A mediana de idade dos 17 pacientes incluídos na coorte final foi de 10,9 meses (variando de 0,1 a 159,6 meses [13 anos]), sendo 11 do sexo masculino e 6 do sexo feminino. Dos 17 pacientes, 11 apresentaram sarcoma de partes moles (destes, 8 com fibrossarcoma infantil), 5 com tumores gliais/glioneuronais do sistema nervoso central e 1 neuroblastoma. As fontes pagadoras dos tratamentos em 6 casos foram os planos de saúde, 5 casos a instituição médica, em 2 casos a participação em programas de acesso expandido, 1 caso foi financiado pela família e outros 2 casos fontes mistas de pagamento.

Todos os pacientes do estudo foram tratados com larotrectinibe devido a escolha dos médicos. Cinco pacientes iniciaram o tratamento em até 30 dias, sete pacientes iniciaram entre 1 e 3 meses, quatro pacientes iniciaram entre 3 e 6 meses e um paciente entre 6 meses e 1 ano.

Resposta objetiva (RC + RP) foi observada em 11 (78,6%) dos 14 pacientes que possuíam imagens disponíveis para revisão radiológica central. A melhor resposta após a terapia com larotrectinibe foi, em dois casos RC, em nove casos RP e DE em três

casos. Dos 17 pacientes avaliados, 15 permaneceram vivos, com um tempo médio de acompanhamento de 25 meses: 4 destes sem evidência de doença e 11 estavam vivos com a doença apresentando RP (10 sem progressão). Dois pacientes apresentaram progressão após RP inicial e 1 deles veio a óbito devido complicações da doença. Os resultados de cada paciente incluído no estudo estão apresentados na **Tabela 23** e **Figura 22**.

Tabela 23. Avaliação de desfecho de tratamento com larotrectinibe por paciente

ID	Tipo de tumor	Idade de diagnóstico (meses)	Resposta	Descontinuação no tempo de observação	Tempo de início da terapia	Metástase	Procedimento secundário pós terapia
1	Tumor glioneuronal maligno análogo ao grau IV da OMS	53,9	Resposta Parcial	Não	Correto	Não	Não
2	Fibrossarcoma Infantil	13,3	Morte	Sim	Atrasado	Não	Não
3	Glioma ediatrico de alto grau	10,9	Estabilização da Doença	Sim	Correto	Não	Não
4	Astrocitoma difuso de grau 2	8,5	Estabilização da Doença	Sim	Atrasado	Não	Não
5	Fibrossarcoma Infantil	14,3	Completa remissão	Sim	Correto	Não	Ressecção completa
6	Sarcoma da bainha do nervo periférico	34,4	Estabilização da Doença	Sim	Atrasado	Não	Radioterapia
7	Tumor glioneuronal difuso com características oligodendrogliais semelhantes e aglomerados nucleares	159,5	Resposta Parcial	Sim	Muito cedo	Não	Não
8	Fibrossarcoma Infantil	3,3	Resposta Parcial	Sim	Correto	Sim	Não
9	Fibrossarcoma Infantil	7,4	Resposta Parcial	Sim	Atrasado	Não	Não
10	Neuroblastoma	8,8	Estabilização da Doença	Não	Correto	Não	Cirurgia parcial/ Biopsia
11	Sarcoma de partes moles, NOE	39,7	Resposta Parcial	Não	Correto	Não	Não
12	Fibrossarcoma Infantil	8,6	Completa remissão	Não	Correto	Não	Ressecção completa
13	Fibrossarcoma Infantil	0,1	Resposta Parcial		Correto	Não	Não
14	Fibrossarcoma Infantil	1,5	Resposta Parcial	Sim	Atrasado	Não	Não
15	Sarcoma mesenquimal de células fusiformes/tumor maligno da bainha do nervo periférico	40,1	Resposta Parcial	Sim	Atrasado	Não	Não
16	Fibrossarcoma Infantil	3,2	Resposta Parcial	Sim	Correto	Não	Não
17	Glioma de baixo grau	90,8	Resposta Parcial	Sim	Atrasado	Não	Não

Adaptado de Vince *et al.*, 2024 (75)

Figura 22.(A) Gráfico de nadador que demonstra diferentes modalidades de tratamento (cirurgia; quimioterapia, radioterapia) e tratamento com larotrectinibe, juntamente com a melhor resposta tumoral alcançada por cada abordagem de tratamento. (B) Melhor resposta a larotrectinibe para cada paciente individual com imagens tumorais revisadas central e independentemente. A resposta está associada ao tipo de tumor, subtipo de fusão NTRK, estado clínico dos pacientes no último acompanhamento e o tempo de observação desde o início da terapia com larotrectinibe em meses.



Notas: RC: resposta completa; RP: resposta parcial; DE: doença estável; PD: progressão da doença; SNC: Sistema nervosa central; FSI: fibrossarcoma infantil; SPM: sarcoma de partes moles; NB: Neuroblastoma; NTRK: *neutrophilic tropomyosin receptor kinase*; NED: nenhuma evidência da doença; VCD: vivo com doença; MPD: morte pela doença. Adaptado de Vince et al. (75)

Foram observados eventos adversos relacionados ao larotrectinibe em 5 dos 17 pacientes (29%). Os eventos adversos de grau 1 e 2 encontrados foram hepáticos, ganho de peso, fadiga e sonolência. Eles não levaram a interrupção do tratamento ou redução de dose. Dos 9 pacientes que descontinuaram o tratamento, 6 foram relacionados por decisão médica, 2 por dificuldades de acesso ao tratamento e 1 não foi reportado. Em um dos casos o medicamento foi reintroduzido e o paciente obteve resposta novamente.

Este é um estudo retrospectivo, não randomizado que recolheu informações em prontuários eletrônicos geradores de evidências de mundo real e desfecho em crianças e adolescentes tratados com inibidores NTRK, o que pode dificultar a interpretação dos efeitos do tratamento. Não houve uma recomendação específica para acompanhar os eventos adversos dos pacientes, os médicos seguiram diretrizes das suas instituições e/ou diretrizes disponíveis, o que pode levar a subnotificação. Todos os pacientes foram tratados fora de um ambiente controlado de testes clínicos, então exames de imagem seguiram calendário do próprio médico, limitando assim a capacidade de ser assertivo quanto ao melhor tempo de resposta ao inibidor de NTRK. A classificação dos tumores não foi centralizada com metodologias distintas.

4.5. Avaliação da qualidade metodológica

Os estudos do larotrectinibe foram avaliados quanto a: qualidade dos relatos (10 itens); validade externa (3 itens); viés (7 itens); e confundimento (6 itens) usando as subescalas do sistema de pontuação de Downs e Black. Esses autores elaboraram 27 perguntas as quais foram respondidas com sim, não, incerto ou não aplicável. Quando a resposta é sim o estudo recebe um ou dois pontos. A escala vai de 0 a 28 e quanto mais alta a pontuação final, maior a qualidade do estudo (61). As informações avaliadas foram extraídas dos artigos publicados, incluindo os materiais suplementares.

Os estudos de larotrectinibe marcaram 15 pontos (**Tabela 24**). A questão do estudo foi claramente declarada e bem definida, com medidas de desfecho adequadas em todos os estudos incluídos. A intervenção foi claramente definida e os eventos adversos relatados. As características dos pacientes e os achados dos estudos foram bem descritos, incluindo pacientes com perda de acompanhamento. Em termos de validade externa entre os estudos, considerou-se que o conjunto de pacientes era representativo daquele encontrado para a doença (tumor sólido positivo para fusão do gene *NTRK*) na população em geral. Os pacientes receberam tratamento em seu hospital habitual, no

entanto, não havia informações sobre os pacientes que foram convidados a participar do estudo, mas recusaram ou quando houve erro na fase de triagem. A ferramenta completa é apresentada no Apêndice III.

Tabela 24. Checklist de Downs e Black para avaliação de ensaios clínicos sem grupo de comparação

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

A qualidade da evidência foi avaliada segundo o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Foram considerados desfechos críticos a TRO, a SLP, a SG e a segurança. Para todos os desfechos, a evidência deriva de três ensaios clínicos sem braço de comparação. Sabe-se que a condução de um ensaio clínico randomizado não é considerada viável para o cenário de medicamentos para tumores positivos para a fusão do gene *NTRK* devido a sua raridade. Dessa forma, apesar dessa limitação, a qualidade da evidência foi considerada moderada para todos os desfechos (**Tabela 25**).

Tabela 25. Avaliação da qualidade da evidência segundo GRADE

Avaliação da incerteza							Impacto	Qualidade da evidência	Importância
Nº de estudos	Delinea mento dos estudos	Risco de viés	Inconsis tência	Evidênci a indireta	Impreci são	Outras conside rações			
Taxa de resposta objetiva (TRO)									
2	Ensaio s clínicos sem grupo de compara ção	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Os estudos não possuem braço de compara dor	Taxa de resposta objetiva de acordo com o investigador: 78% (IC95% 71 a 84) A taxa de reposta objetiva foi de 92% para pacientes pediátricos.	 MODERADA	Crítico
Sobrevida livre de progressão									
2	Ensaio s clínicos sem grupo de compara ção	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Os estudos não possuem braço de compara	12 meses: 69% 24 meses: 61% Mediana: 36,8 meses (IC95% 25,7 a não estimável) * Inclui população adulta e pediátrica	 MODERADA	Crítico

						dor			
Sobrevida global									
2	Ensaio clínico sem grupo de comparação	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Os estudos não possuem braço de comparação	12 meses: 90% 24 meses: 83% Mediana: não estimável (IC95% 44,1 a não estimável) * Inclui população adulta e pediátrica	 MODERADA	Crítico
Segurança									
2	Ensaio clínico sem grupo de comparação	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Os estudos não possuem braço de comparação	Principais eventos adversos grau ≥3 relacionados ao larotrectinibe: aumento de alanina aminotransferase (2%), diminuição da contagem de neutrófilos (10%) e dor abdominal (2%).	 MODERADA	Crítico
Qualidade de vida									
2	Ensaio clínico sem grupo de comparação	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Os estudos não possuem braço de comparação	88% dos pacientes com melhora na qualidade de vida acima da linha de base e 76% dos pacientes com melhora estatisticamente significativa nos estudos.	 MODERADA	Crítico

A revisão sistemática da literatura conduzida por Pollack et al., 2021 (48) foi considerada com qualidade metodológica criticamente baixa a partir da avaliação utilizando a ferramenta AMSTAR-2. A avaliação considerou que a revisão não reportou a lista de estudos excluídos e os motivos da exclusão e também não foi reportado o resultado da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. A avaliação completa com as justificativas se encontra no apêndice III deste documento.

5. ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE

5.1. Objetivo do modelo

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

5.2. Principais parâmetros do modelo

5.2.1. Perspectiva

A análise econômica adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Os custos diretos de saúde consistiram no custo de aquisição de larotrectinibe e seus comparadores, controle de eventos adversos, gerenciamento de doenças, custos de exames de diagnóstico e os custos de fim de vida.

5.2.2. Tipo de análise econômica

Foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade de acordo com a Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (101). O modelo utiliza dados dos ensaios clínicos de larotrectinibe descritos na seção de evidências científicas e fontes indiretas para os comparadores.

5.2.3. Estrutura do modelo

Foi desenvolvido um modelo de transição de estados com uma abordagem de partição de sobrevida. Essa técnica é comumente usada na modelagem de oncologia e é apropriada para capturar condições crônicas progressivas que são descritas com desfechos clínicos que requerem um risco contínuo e dependente do tempo, como progressão e morte (102,103).

Diferentemente de um modelo de Markov, os modelos de partição não requerem a estimativa explícita e o uso de probabilidades de transição. Em vez disso, o número de pacientes em cada estado de saúde é calculado diretamente a partir das curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) do tratamento e dos comparadores. Foram realizadas suposições apenas para estimar a parte extrapolada das curvas. Isso garante que a SG e a SLP ajustadas correspondam aos dados dos ensaios clínicos e não exige que o modelo assuma que existe uma relação definida entre o SG e SLP, como seria necessário em um modelo de Markov para calcular as probabilidades de transição entre os estados de saúde "progressão" e "morte". Acredita-se que o uso de dados primários extraídos diretamente dos ensaios clínicos seria mais transparente e exigiria menos suposições que métodos de simulação.

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

- **Braço de larotrectinibe**

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

Figura 23. Diagrama esquemático do modelo



- **Braço do comparador**

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

5.2.4. Horizonte temporal

Como a proposta desta submissão abrange apenas pacientes pediátricos, com média de idade de 2 anos, a avaliação econômica adotou um horizonte temporal de 60 anos no caso base, de maneira a refletir a jornada de vida inteira destes pacientes, conforme recomendado pela Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (101).

5.2.5. Duração do ciclo

O modelo usa um ciclo de 7 dias. Essa duração do ciclo foi selecionada para acomodar as fontes de evidência usadas no modelo onde o tratamento e a avaliação dos

resultados ocorrem regularmente ao longo de um determinado número de semanas. Os resultados e custos de saúde são acumulados e somados para cada braço do modelo econômico.

5.2.6. Desconto

Foi adotada taxa de desconto de 5% para custos e benefícios, conforme preconizado pela Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (101).

5.2.7. População

A indicação de larotrectinibe segundo autorização de comercialização da Anvisa é para pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos que apresentam fusão do gene *NTRK*. Entretanto a proposta nessa submissão abrange apenas os pacientes pediátricos. De modo a representar estes pacientes foram modelados os tumores com maior representatividade nos estudos clínicos de larotrectinibe, como reportado no último corte de dados publicado por Federman *et al.*, 2023: Fibrossarcoma infantil (FSI) (n = 49 [51,6%]) e sarcomas de partes moles pediátricos (SPMp) (n = 39 [41,1%]) (72).

5.2.8. Intervenção e comparadores

A intervenção avaliada foi o larotrectinibe em cápsulas ou solução oral na dose de 100mg/m² (crianças) com dose máxima de 100mg duas vezes ao dia. De forma conservadora foi considerada a dose máxima de larotrectinibe independentemente da idade dos pacientes no modelo.

Para simular o tratamento de pacientes com SPMp foram utilizados os dados do estudo de Mascarenhas *et al.* (2010) onde é feita uma comparação de dois regimes de tratamento de irinotecano + vincristina (104). Não foram encontrados estudos clínicos com curvas de Kaplan-Meier que pudessem ser utilizados para simular a sobrevida dos pacientes com FSI. Por este motivo, foram utilizados os dados de sobrevida do estudo EPI-VITRAKVI, que comparou os dados dos pacientes com FSI do programa de estudos de larotrectinibe com uma coorte histórica de base de dados tratados com quimioterapias padrão de tratamento (71).

5.3. Inputs

5.3.1. Inputs clínicos

5.3.1.1. Ensaios clínicos de larotrectinibe

Os ensaios clínicos de larotrectinibe forneceram as informações sobre sua eficácia. Os dados dos pacientes pediátricos foram retirados da publicação de Federman *et al.* (2023) que avaliou a eficácia e segurança de 95 pacientes pediátricos (com idade inferior a 18 anos). Com esta publicação foi possível gerar as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão utilizadas no modelo econômico.

5.3.1.2. Ponderação de resultados

Como mencionado anteriormente, segundo aprovação pela ANVISA, larotrectinibe é a primeira opção de terapia agnóstica para tumores com a fusão do gene *NTRK* independentemente da histologia. No entanto, para construir um comparador de larotrectinibe no modelo foram considerados os tumores com maior representatividade dentre os pacientes pediátricos no programa de ensaios clínicos de larotrectinibe, FSI (51,6% dos pacientes) e SPMp (41,1% dos pacientes), conforme **Tabela 26**. Os outros tumores presentes no estudo não foram modelados por apresentarem um percentual muito pequeno de representatividade. Como os mesmos dados de eficácia e custo são usados para SPMp e FSI, não houve necessidade em ponderar os resultados dos tumores para se chegar em um comparador comum.

Tabela 26. Distribuição dos pacientes conforme localização do tumor de acordo com a publicação de Federman *et al.* (2021)

Localização do tumor	Número de pacientes	Proporção (%)
Fibrossarcoma infantil	49	51,58%
Sarcomas de partes moles pediátricos	39	41,05%
Nefroma mesoblástico congênito	2	2,11%
Tireoide	2	2,11%
Melanoma	1	1,05%
Mama	1	1,05%
Sarcoma ósseo	1	1,05%
Total	95	100,0%

5.3.1.3. Dados de sobrevida - extrapolações

O modelo econômico divide os pacientes nos estados de saúde “livre de progressão”, “doença em progressão” e “morte” por meio de dados de tempo até o evento. Para larotrectinibe, as transições entre estados de saúde foram determinadas pelos dados de SLP e SG retirados diretamente do seu programa de ensaios clínicos, conforme apresentado por Federman *et al.* (2021) (72). Já as do comparador utilizaram os dados publicados por Mascarenhas *et al.* (2010) (104) e Orbach *et al.* (2024) (71). Muitas das vezes os dados publicados não são capazes de representar o horizonte temporal proposto no modelo e exigem extrapolação. Os modelos paramétricos avaliados assumem que os tempos de sobrevida dos pacientes seguem uma determinada distribuição teórica (exponencial, Weibull, Gamma generalizada, Gompertz, lognormal e log-logística) (105). A inspeção visual juntamente com os valores de AIC (*Akaike's information criterion*) e BIC (*Bayesian information criterion*) foram utilizadas para escolher a distribuição que mais se correspondesse à curva de Kaplan-Meier original e fosse plausível com a realidade clínica da doença.

5.3.1.3.1. Sobrevida livre de progressão - larotrectinibe

Os coeficientes obtidos para as distribuições são exibidos na **Tabela 27**. As curvas de SLP extrapoladas são exibidas na

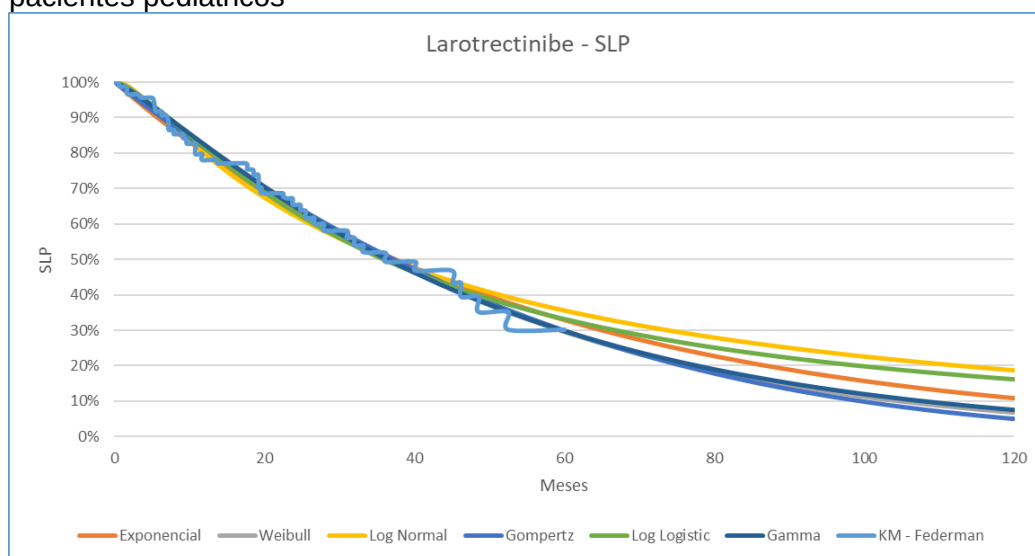
Figura 24.

Tabela 27. Resultados da parametrização das curvas de SLP para larotrectinibe – pacientes pediátricos

	Exponencial	Weibull	Gamma	Log Normal	Gompertz	Log Logística
Shape/ Meanlog	0,018560	1,138840	1,205690	3,600410	0,006384	1,360170
Rate/ Scale/ Sdlog		50,423350	0,024572	1,339240	0,016483	35,857630

AIC	390,966	392,034	391,898	392,899	392,626	391,98
BIC	393,509	397,121	396,985	397,986	397,713	397,067

Figura 24. Curvas extrapoladas de sobrevida livre de progressão de larotrectinibe em pacientes pediátricos



5.3.1.3.2. Sobrevida global - larotrectinibe

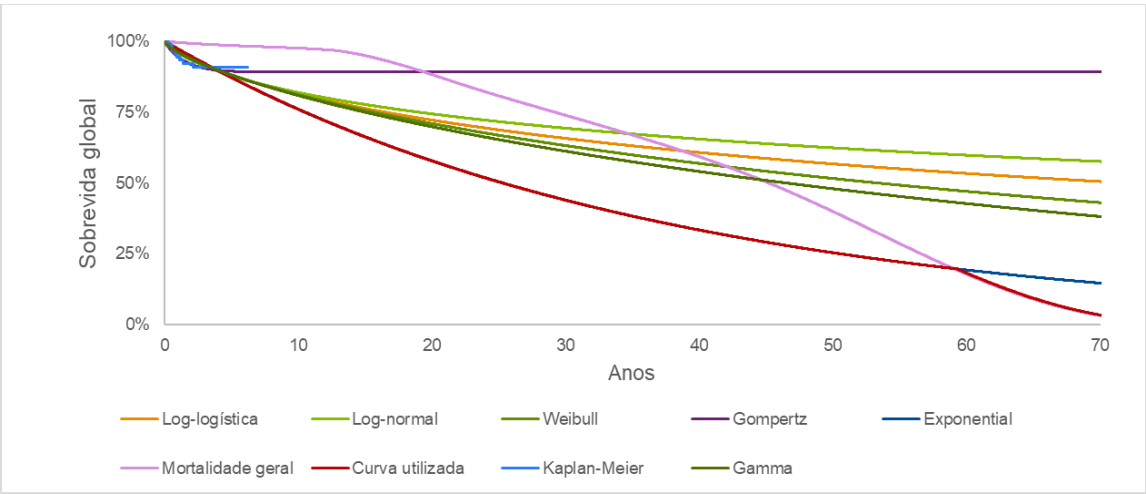
Os coeficientes obtidos para as distribuições são exibidos na **Tabela 28**. A curva de sobrevida global do estudo de Federman *et al.* (2024) apresenta poucos eventos de morte com 89% dos pacientes ainda vivos durante o *follow-up* do estudo e diversas censuras (mediana de 41 meses). Por este motivo as curvas extrapoladas de log-logística, log-normal, weibull, gompertz e gamma superestimam a sobrevida dos pacientes a partir do 30º ano da simulação do modelo, ficando superior à média do brasileiro segundo o IBGE (106). A distribuição exponencial também superestima a sobrevida dos pacientes no modelo, porém apenas a partir de aproximadamente o 60º ano simulado no modelo, sendo a curva mais conservadora, com menores valores de AIC/BIC e, portanto, utilizada na análise. Para corrigir a mortalidade desta curva exponencial foi aplicada a tábua de mortalidade geral do IBGE, não permitindo que os pacientes vivessem mais do que a média da sobrevida dos brasileiros. A **Figura 25**

mostra as curvas extrapoladas, bem como a curva exponencial ajustada pela tábua de mortalidade do IBGE (denominada de “curva escolhida”), sendo esta a utilizada no modelo econômico. Tabela 27

Tabela 28. Resultados da parametrização das curvas de SG para larotrectinibe – pacientes pediátricos

	Exponencial	Weibull	Gamma	Log Normal	Gompertz	Log Logistic
Shape/ Meanlog	0,002283	0,716367	0,708656	7,249950	-0,055574	0,744897
Rate/ Scale/ Sdlog		1067,883857	0,000745	2,699470	0,006435	863,718141
AIC	129,479	130,193	130,324	128,761	126,131	129,971
BIC	132,033	135,301	135,432	133,869	131,239	135,079

Figura 25. Curvas extrapoladas de sobrevida global de larotrectinibe em pacientes pediátricos



5.3.1.3.3.Sobrevida livre de progressão e Sobrevida global – Comparadores

Sarcoma de partes moles pediátrico (SPMp)

Métodos paramétricos foram utilizados para extrapolação das curvas de sobrevida. A inspeção visual juntamente com os valores de AIC (*Akaike's information criterion*) foram utilizadas para escolher a curva que mais se correspondesse à curva de Kaplan-Meier. A **Tabela 29** Tabela 29 exibe os coeficientes das distribuições de SLP e SG e os valores

de AIC. Foi definido que as curvas de log-normal eram as que melhor se assemelhavam as curvas de Kaplan-Meier. As figuras

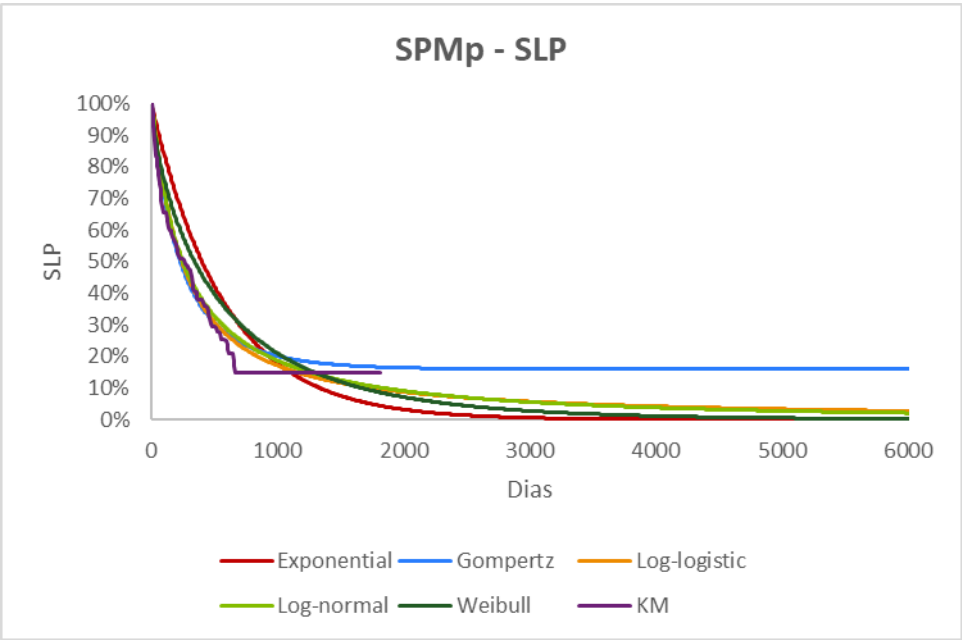
Figura 26 e Figura 27

Figura 26apresentam as curvas de SLP e SG extrapoladas, respectivamente.

Tabela 29. Resultado da parametrização das curvas de SLP e SG para SPMp

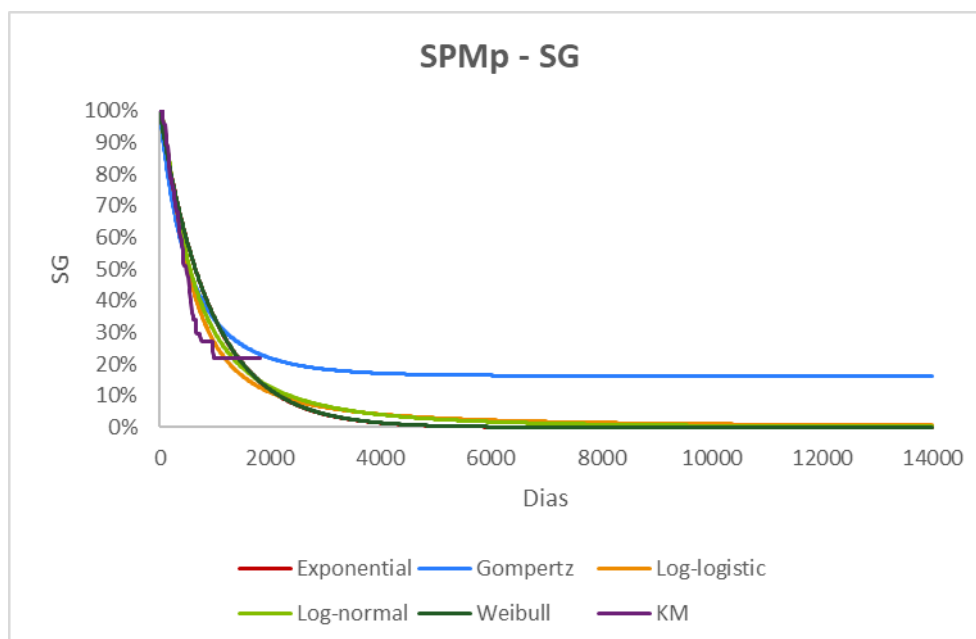
Sobrevida Livre de Progressão					
	Exponencial	Weibull	Log Normal	Gompertz	Log Logistic
Shape/ Meanlog	0,001721	0,00823	5,520754	0,00379	0,002178
Rate/ Scale/ Sdlog		0,759274	1,558945	-0,002062	1,115584
AIC	466,7081	449,6967	418,1099	414,0397	422,9938
Sobrevida Global					
	Exponencial	Weibull	Log Normal	Gompertz	Log Logistic
Shape/ Meanlog	0,00106635	0,00110385	6,31241600	0,00164268	0,00007183
Rate/ Scale/ Sdlog		0,99487766	1,13404932	-0,00090500	1,52880808
AIC	511,024	513,018	471,444	493,118	474,073

Figura 26. Curvas de sobrevida livre de progressão - SPMp



SPMp: Sarcoma de partes moles pediátrico; SLP: Sobrevida livre de progressão

Figura 27. Curvas de sobrevida global - SPMp



SPMp: Sarcoma de partes moles pediátrico; SG: Sobrevida global

Fibrossarcoma infantil

A inspeção visual juntamente com os valores de AIC e BIC foram utilizadas para escolher a curva que mais se correspondesse à curva de Kaplan-Meier. A Tabela 30. Resultados da parametrização das curvas de SLP e SG para FSI **Tabela 30** exibe os coeficientes das distribuições de SLP e SG e os valores de AIC. Foi definido que as curvas de log-normal eram as que melhor se assemelhavam as curvas de Kaplan-Meier. Da mesma forma que na extrapolação de larotrectinibe, o estudo de FSI apresentou poucos eventos de morte com número significativo de censuras, o que fez com que as curvas extrapoladas tenham sido superestimadas. A mortalidade geral do IBGE foi aplicada na curva escolhida para ajustar a sobrevida destes pacientes sem que ultrapassasse a expectativa de vida média do Brasil. As figuras **Figura 28** e **Figura 29** apresentam as curvas de SLP e SG extrapoladas, respectivamente.

Tabela 30. Resultados da parametrização das curvas de SLP e SG para FSI

Sobrevida Livre de Progressão						
	Exponencial	Weibull	Gamma	Log Normal	Gompertz	Log Logistic
Shape/ Meanlog	0,011991	0,613091	0,553200	3,821200	-0,035267	0,820507
Rate/ Scale/ Sdlog		94,764717	0,004837	2,092140	0,035083	43,211824
AIC	251,486	243,645	245,516	239,525	233,752	240,243
BIC	253,224	247,121	248,991	243	237,227	243,718
Sobrevida Global						
	Exponencial	Weibull	Gamma	Log Normal	Gompertz	Log Logistic
Shape/ Meanlog	0,000965	0,601037	0,590020	9,241140	0,003559	0,619005
Rate/ Scale/ Sdlog		5555,158734	0,000128	3,409310	-0,043102	4526,533204
AIC	49,6589	50,5898	50,6343	50,1628	48,72	50,5353
BIC	51,3965	54,0652	54,1096	53,6381	52,1953	54,0106

Figura 28. Curvas de sobrevida livre de progressão - FSI

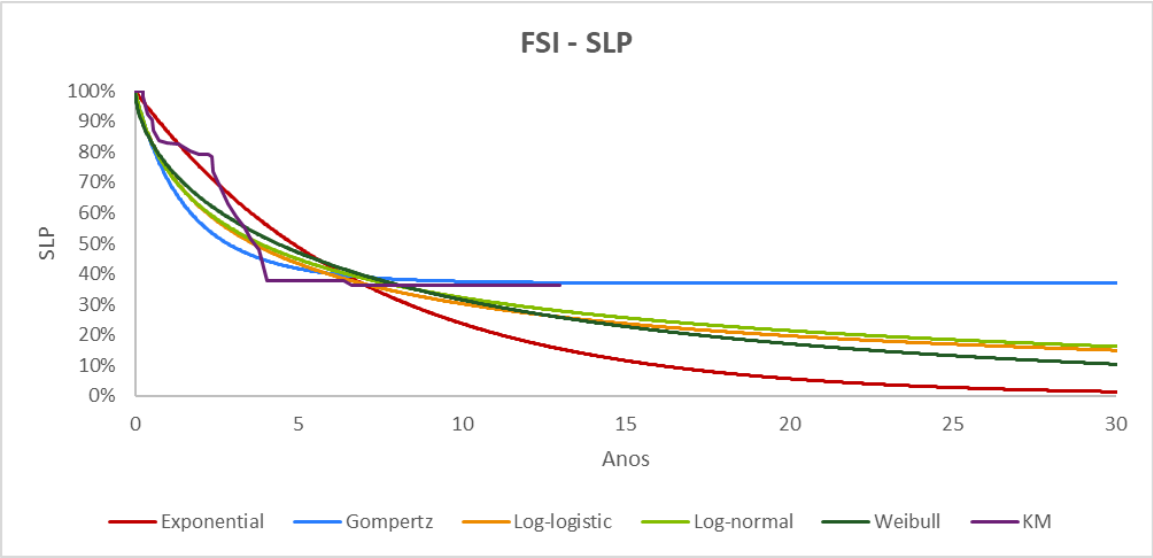
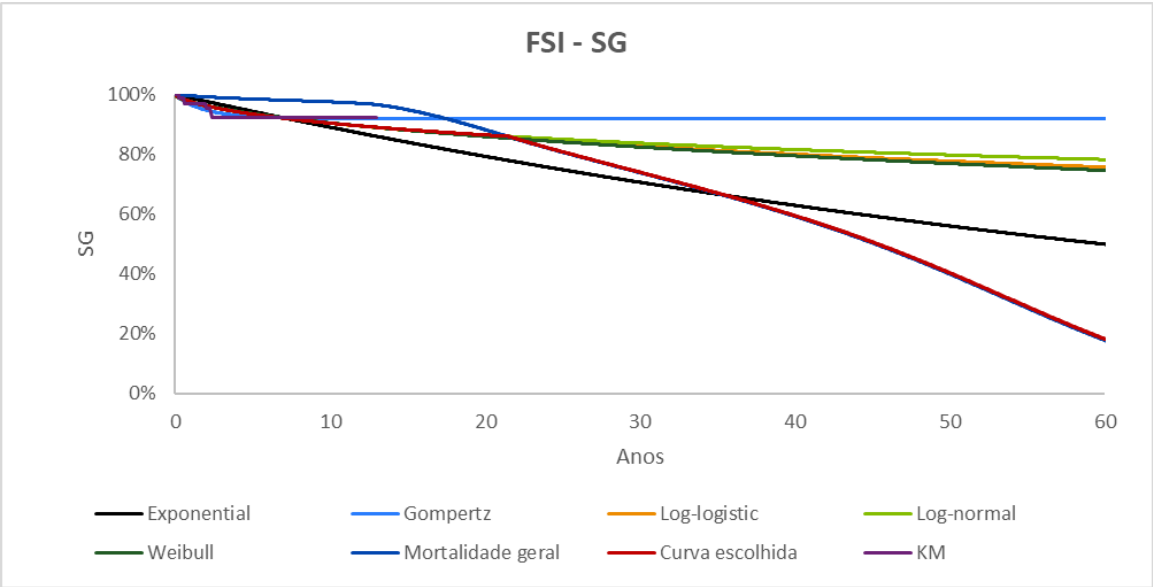


Figura 29. Curvas de sobrevida global - FSI



5.3.1.4. Mortalidade geral

As taxas de mortalidade geral por idade e sexo da população brasileira também foram calculadas para cada ciclo. A mortalidade geral, segundo os dados do IBGE, é utilizada nos modelos que usam dados de sobrevida para que a sobrevida dos pacientes simulados não ultrapasse a estimada da população brasileira (106).

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

5.3.1.5. Eventos adversos

Eventos adversos de graus 3-4 emergentes do tratamento que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes foram incluídos na avaliação econômica. As frequências de eventos adversos para larotrectinibe foram retiradas da população de segurança dos estudos de larotrectinibe, descritas por Federman et al. (107) Para os comparadores os eventos adversos foram obtidos do estudo de Mascarenhas *et al.* (2010), referente ao SPMp, sendo os mesmos valores utilizados para FSI (104) (Tabela 31).

Tabela 31. Lista de eventos adversos para larotrectinibe e cada braço comparador por localização do tumor

Evento Adverso	Larotrectinibe	SPMp/FSI
Anemia	6,3%	28,0%
Diarreia	-	13,0%
Neutropenia febril	-	13,0%
Neutropenia	17,9%	34,0%

SPMp: Sarcoma de partes moles pediátrico; FSI: Fibrossarcoma infantil

5.3.2. Qualidade de vida

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

5.3.2.1. Utilidades específicas do tratamento com larotrectinibe

A **Tabela 32** fornece os valores de utilidade para os estados livre de progressão e doença em progressão para larotrectinibe e seu comparador.

Tabela 32. Valores de utilidade utilizados para larotrectinibe e o comparador

Estado	Utilidade - Comparador	Utilidade - Larotrectinibe
Livre de progressão	0,678*	0,810**
Doença em progressão	0,425*	0,740**

*Dados derivados de Delea *et al.* (2015) (108); **Dados derivados de estudo de utilidade Bayer

5.3.2.2. Desutilidades relacionadas aos eventos adversos do comparador

O comparador no modelo de custo-efetividade considera o impacto dos eventos adversos na qualidade de vida relacionada à saúde por meio da aplicação de desutilidades relacionadas aos eventos adversos de grau 3/4 incluídos. As desutilidades para cada evento adverso graus 3-4, bem como a fonte da informação são apresentadas na **Tabela 33**. Para capturar o impacto total dos eventos adversos, as desutilidades foram aplicadas à coorte modelada completa dentro do primeiro ciclo para cada braço com base nas frequências de eventos relatadas dos ensaios clínicos.

Para poder aplicar a desutilidade de cada evento adverso seu valor deve ser ajustado pela duração do ciclo do modelo utilizando o tempo de acompanhamento do estudo que forneceu este dado. Esse ajuste transforma o valor encontrado dentro do acompanhamento do estudo para a duração de cada ciclo do modelo, ou seja, se o valor encontrado foi em um acompanhamento de alguns meses, após o ajuste, ele será inferior ao original, isto para fazer sentido dentro do tempo de cada ciclo (7 dias). Entretanto, uma limitação recorrente de estudos clínicos é referente ao tempo de resolução ou reversão dos eventos adversos reportados, visto que estes dados comumente não são disponibilizados nas publicações dos estudos. Dada esta limitação, adota-se, neste modelo, uma simplificação para inclusão dos impactos dos EAs na qualidade de vida relacionada à saúde (desutilidades), assumindo que eles incidem no primeiro ciclo do modelo, não sendo necessário um ajuste para acomodar este valor no tempo do ciclo utilizado.

Tabela 33. Desutilidades referentes aos eventos adversos graus 3-4 considerados no modelo

Evento adverso	Desutilidade	Fonte
Anemia	-0,08973	Nafees et al. (2008) (109)
Diarreia	-0,0468	Nafees et al. (2008) (109)
Neutropenia febril	-0,09002	Nafees et al. (2008) (109)
Neutropenia	-0,08973	Nafees et al. (2008) (109)

5.3.3. Dados de cirurgia e amputação

Como reportado na seção de dados clínicos deste dossiê, larotrectinibe é uma terapia que além de eficaz e segura, também reduz a necessidade de cirurgias invasivas e mutiladoras. Por este motivo, foram incluídos no modelo, para os pacientes com FSI, taxas de cirurgia provenientes de literatura e seus respectivos custos retirados

do DATASUS. Foi considerado que nos primeiros 5 meses do modelo, 80% dos pacientes fariam algum tipo de cirurgia de ressecção de tumor e 4% cirurgia de amputação de membro. Os custos considerados foram para cirurgia foram calculados com uma média dos seguintes códigos do SIGTAP: 04.16.04.026-8 - ressecção alargada de tumor de partes moles de parede abdominal em oncologia / 04.16.09.013-3 - ressecção de tumor de partes moles em oncologia, resultando em um valor de R\$ 5.270,94. enquanto para amputação foram utilizados a soma dos seguintes códigos do SIGTAP: 04.08.05.001-2 - amputacao / desarticulacao de membros inferiores + 04.08.02.029-6 - revisão cirúrgica de coto de amputação do membro superior (exceto mão), resultando em um valor de R\$ 1.064,68.

5.3.4. Custos

5.3.4.1. Custos de larotrectinibe e comparador

A dose da população pediátrica é de 100 mg/m² duas vezes ao dia, porém simplificou-se a posologia para esta população, adotando a dose máxima diária de 200 mg. É uma abordagem conservadora, visto que a dose máxima só ocorreria em pacientes com área de superfície corporal superior a 1 m², o que é referente a uma criança de pelo menos 8 a 9 anos de idade. A formulação de tratamento do paciente pediátrico é dividida em cápsulas de 100 mg e solução oral. As apresentações de larotrectinibe usadas no modelo econômico refletem aquelas utilizadas nos ensaios clínicos e são apresentadas, assim como os custos de cada apresentação, na **Tabela 34**. Conforme desconto de 11,5% ofertado pelo detentor da tecnologia na submissão anterior de larotrectinibe em cima do PMVG 17%, o preço proposto nesta submissão segue os mesmos 11,5% de desconto, porém por larotrectinibe ter sido incluído no convenio Confaz 162/94, a base de cálculo utilizada foi PMVG 0%, considerando a desoneração total do ICMS.

Tabela 34. Preço de larotrectinibe

Apresentação	Total de mg por frasco	PMVG – ICMS 0%	Preço proposto*
100mg x 60 cápsulas	6000	R\$ 48.220,35	R\$ 42.675,01
20mg/ml x 100ml (1 frasco)	2000	R\$ 16.073,44	R\$ 14.224,99
20mg/ml x 50ml (2 frascos)	2000	R\$ 16.073,44	R\$ 14.224,99

*PMVG 0% com 11,5% de desconto

Para custeio dos comparadores (SPMp e IFS) foram utilizados os valores de APAC de tratamento de quimioterapia em pacientes pediátricos, conforme **Tabela 35**.

Tabela 35. Custeio do comparador

Código APAC	Valor
03.04.07.001-7 – Quimioterapia de câncer na infância e adolescência – 1ª linha	R\$ 1.700,00
03.04.08.002-0 - internação p/ quimioterapia de administração contínua	R\$ 1.100,00

Fonte: SIGTAP/DATASUS(110)

5.3.4.2. Custeio dos estados de saúde

Devido à indisponibilidade de dados, os custos dos estados de saúde com o manejo da doença para o larotrectinibe foram considerados iguais aos do comparador. Foram considerados os mesmos recursos para o manejo de ambos os tumores do comparador agrupado. Foi utilizada uma premissa de mesmo custo de manejo da doença no pré e na pós progressão.

O custeio dos recursos que compuseram os estados de saúde está apresentado na **Tabela 36**, com custos retirados do painel SIGTAP 2024 (110). Pela falta de dados disponíveis na literatura, a quantificação do uso de recursos no manejo de FSI e SPMp foi derivada da avaliação de tecnologia do NICE no tratamento do sarcoma de partes moles em adultos - tumor estromal gastrointestinal (111).

O custo de fim de vida foi extraído do trabalho de Rozman (2018) que estimou os custos médicos diretos com cuidados paliativos em uma instituição pública do estado de São Paulo (112).

Como a utilização de recursos de saúde com larotrectinibe foi a mesma dos comparadores, não se espera que os valores absolutos para cada localização tumoral do comparador impactem o resultado incremental entre a intervenção e o comparador. Os custos de pré e pós-progressão (por ciclo) e fim de vida para larotrectinibe e o comparador foram de R\$ 248,75 e R\$ 25.799,87, respectivamente.

Tabela 36. Custeio dos recursos de saúde utilizados para compor os estados de saúde no modelo de custo-efetividade

Recurso	Código SIGTAP	Custo unitário	Frequência por ciclo*	Custo por ciclo*
Consulta em consultório (no horário normal ou preestabelecido)	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	R\$ 10,00	0,23	R\$ 2,31

Tomografia computadorizado intervencionista	Custo médio para tomografia computadorizada de crânio, pescoço, tórax, abdômen superior e inferior (02.06.03.001-0, 02.06.01.005-2, 02.06.02.003-1, 02.06.03.003-7, 02.06.01.007-9)	R\$ 119,57	0,06	R\$ 6,90
Radiografia pósterio-anterior	02.04.03.015-3 - Radiografia de tórax (pa e perfil)	R\$ 9,50	0,06	R\$ 0,55
Manejo da dor	03.03.04.006-8 - tratamento conservador da dor rebelde de origem central ou neoplásica	R\$ 329,26	0,12	R\$ 37,99
Unidade de concentrado de granulócitos	03.04.08.001-2 - Fator estimulante do crescimento de colônias de granulócitos / macrófagos	R\$ 871,00	0,23	R\$ 201,00
Total		R\$ 248,75		

*Ciclo de 7 dias

5.3.4.3. Custeio do controle de eventos adversos

Assumiu-se que o custo do tratamento de um evento adverso não varia conforme o local do tumor do paciente. Os custos estimados para cada evento adverso retirados da SIGTAP (110). O custeio dos eventos adversos considerados é mostrado na **Tabela 37**.

Tabela 37. Custeio dos eventos adversos considerados no modelo de custo-efetividade

Evento adverso	Código SIGTAP	Valor
Anemia	03.03.02.003-2 - Tratamento de anemia aplástica e outras anemias	R\$ 413,41
Diarreia	03.03.01.006-1 - Tratamento de doenças infecciosas intestinais	R\$ 324,90
Neutropenia febril	03.04.08.001-2 - Fator estimulante do crescimento de colônias de granulócitos / macrófagos +	R\$ 871,00
Neutropenia	03.04.08.001-2 - Fator estimulante do crescimento de colônias de granulócitos / macrófagos +	R\$ 871,00

Por não se saber o tempo em que os eventos adversos são resolvidos, seus custos foram considerados apenas no primeiro ciclo do modelo de forma integral, considerando os percentuais de pacientes acometidos informados nos estudos clínicos, sem fazer o ajuste da frequência por ciclo. O custo total utilizado no modelo de manejo de eventos adversos (de acordo com a frequência reportada em estudos) foi de R\$ 181,95 para larotrectinibe e R\$ 567,36 para o comparador.

5.3.4.4. Custeio do teste de diagnóstico de fusão *NTRK*

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

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

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

Conforme discutido na seção 2.3 do parecer técnico científico, o algoritmo proposto para detecção da fusão requer a realização do exame de imunohistoquímica (IHQ) para detecção da expressão da proteína TRK, seguida da realização do Sequenciamento de Próxima Geração (NGS) para detecção e caracterização da fusão, no caso de tumores com baixa incidência conhecida de fusão do gene *NTRK*. Já no caso de tumores com alta incidência, ou seja, mais de 75% de taxa de incidência, recomenda-se a realização direta de NGS. É importante ressaltar que o exame de IHQ detecta a proteína de forma constitutiva, além da quimérica, por isso é necessária a confirmação com NGS. Sendo assim, nem todos os pacientes com resultado positivo na IHQ são de fato positivos para fusão do gene *NTRK*.

A estimativa do custo de diagnóstico foi feita dentro de uma coorte hipotética de pacientes com tumor sólido avançado ou metastático. Nesta coorte, todos os pacientes (exceto os elegíveis para NGS direto) fariam o teste de IHQ com um custo de **R\$ 131,52**, segundo o painel SIGTAP (110). De acordo com Feng et al. (113), de modo geral, em 6,95% destes pacientes seriam detectadas a expressão da proteína TRK, sendo necessária a confirmação da fusão por NGS. Com base no relatório de recomendação da Conitec sobre sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada, o custo do teste NGS é estimado em **R\$ 2.500,00** (114). Os custos de teste de diagnóstico incidem no primeiro ciclo e somente no braço de larotrectinibe na análise. Foram incluídos neste custeio, além dos dois tumores modelados (FSI e SPMp), tumores de origem do SNC e qualquer outro tumor sólido pediátrico.

O seguinte cálculo foi feito para o SPMp, que apresenta baixa frequência da fusão do gene *NTRK* (<75%):

- Em uma coorte de 10.000 pacientes, tendo em vista que todos estariam elegíveis a triagem com IHQ, o custo total com este teste seria de R\$ 1.315.200,00 ($R\$131,52 \times 10.000$);

- Dos 10.000 pacientes, 6,95% teriam que realizar a confirmação com NGS, com um custo total de R\$ 1.737.179,49 (R\$ 2.500*695)
- Destes 10.000, 50 teriam a fusão segundo Forsythe *et al.* (2020) (22) (0,50% de incidência da fusão do gene *NTRK*)
- O custo estimado referente ao teste de IHQ para detectar **um** paciente seria de R\$ 26.304,00 (R\$ 1.315.200,00/50)
- O custo estimado referente ao teste de NGS para detectar um paciente seria de R\$ 34.743,59 (R\$ 1.737.179,49/50)
- O custo estimado para encontrar um paciente elegível ao tratamento com sarcoma de partes moles pediátrico é a soma do custo de IHQ com NGS, ou seja, R\$ 61.047,59 (R\$ 26.304,00 + R\$ 34.743,59)

O mesmo racional de cálculo foi aplicado para estimar o custo dos pacientes com tumores de origem do SNC e outros tipos de tumores sólidos pediátricos, que também apresentam baixa frequência da fusão do gene *NTRK*, 6%, 26% e 0,34%, respectivamente.

Já para o FSI, o qual apresenta alta frequência da fusão do gene *NTRK* ($\geq 75\%$), o seguinte cálculo foi realizado:

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

Após o cálculo para cada tumor individualmente, foi calculada uma média ponderada do custo pela representatividade de cada tumor localmente avançado ou metastático frente a sua respectiva incidência no Brasil.

Esta proporção foi calculada com base no número total de casos de cada câncer e a frequência de doença avançada/metastática em cada câncer. Estes dados de epidemiologia são mais explorados no relatório de impacto orçamentário na seção 5.5.

A **Tabela 38** mostra os resultados do cálculo do custo médio ponderado de diagnóstico da fusão do gene *NTRK*. O custo de testes de diagnóstico necessário para identificação de um paciente elegível ao tratamento com larotrectinibe foi de R\$ 83.653,86.

Tabela 38. Cálculo do custo de identificação de um paciente *NTRK*+

Tumores	Repres.*	Inc. <i>NTRK</i>	Pacientes <i>NTRK</i> +	Custo total**
Pediátrico – Tumores sólidos	59,68%	0,34%	34,3	R\$114.540,45
SNC pediátrico	22,12%	6,0%	600	R\$ 6.543,30
Fibrossarcoma infantil***	1,20%	90,56%	9.056	R\$2.760,60
SPMp	17,0%	0,50%	50	R\$78.519,59
Total ponderado				R\$ 64.680,51

SNC: Sistema nervoso central; SPMp: Sarcomas de partes moles pediátrico

*Representatividade do tumor em relação a sua incidência total de casos na população pediátrica com câncer avançado

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

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

5.4. Resultados

O larotrectinibe foi associado a maiores anos de vida ganho (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) frente ao comparador agrupado (13,31 vs 10,32 para AVG e 10,09 vs 5,43 para AVAQ). Isso se traduziu em 2,99 AVG e 4,66 AVAQ adicionais para larotrectinibe frente ao comparador.

Os resultados incrementais para custos e efeitos na saúde indicam que, ao preço proposto, o larotrectinibe foi associado a uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de **R\$ 406.160,40 por AVAQ e R\$ 633.443,73 por AVG**. Os resultados detalhados são apresentados na **Tabela 39**.

Tabela 39. Resultados do caso-base do modelo de custo-efetividade

Fonte dos resultados	Larotrectinibe	Comparador	Incremental
AVG	13,3109	10,32	2,99
AVAQ	10,0929	5,43	4,66
Custos totais	R\$ 2.224.866,91	R\$ 332.905,84	R\$ 1.891.961,06
RCEI/AVG			R\$ 633.443,73
RCEI/AVAQ			R\$ 406.160,40

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: Anos de vida ganho.

5.4.1. Análises de sensibilidade

Para incorporar a incerteza na avaliação foi realizada uma análise de sensibilidade determinística e uma análise de sensibilidade probabilística. Apenas inputs que diferem entre a intervenção e os comparadores foram variados na análise de sensibilidade.

5.4.1.1. Análise de sensibilidade univariada

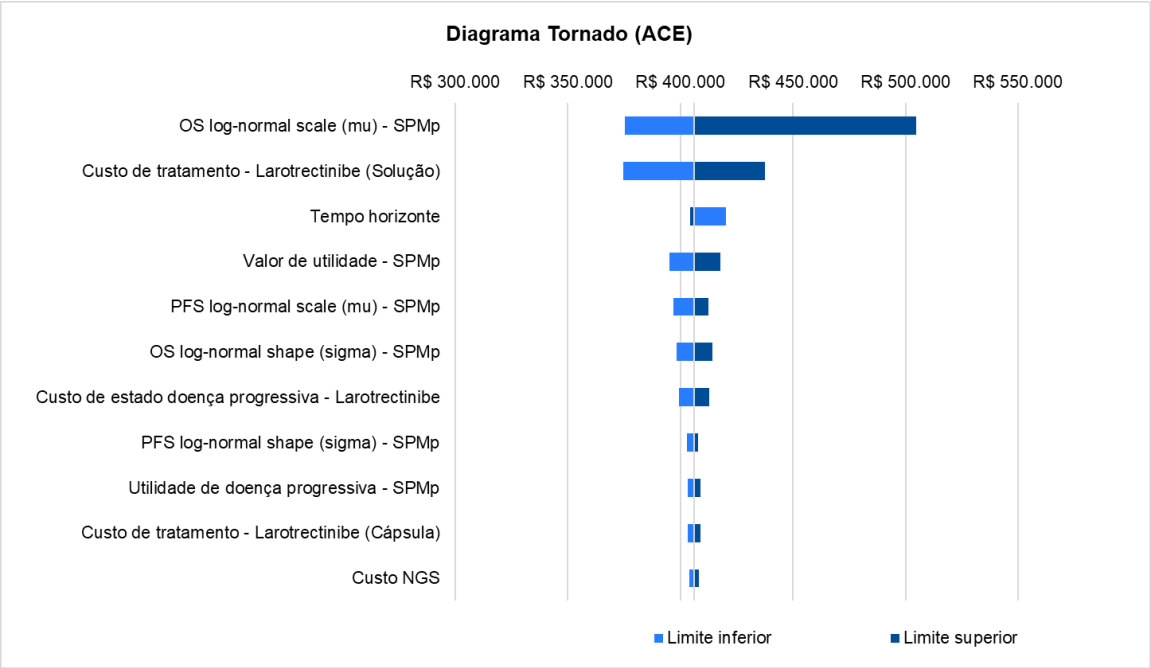
A análise de sensibilidade univariada foi baseada na modificação dos pressupostos clínicos e econômicos de base no modelo, para testar os diferentes desfechos da análise ao longo de uma gama de valores de entrada assumidos (capturando o impacto da incerteza do parâmetro).

Os parâmetros de entrada suportados pela análise de sensibilidade incluem:

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

A análise de sensibilidade univariada foi realizada para os inputs do modelo dentro de seu intervalo de confiança de 95% ou seus intervalos mais plausíveis. Para os casos em que a variação não foi informada pela fonte, um intervalo de $\pm 25\%$ da estimativa pontual foi adotado. Os resultados da análise de sensibilidade univariada para os parâmetros mais influentes foram exibidos em um diagrama tornado, mostrando o impacto de cada parâmetro individual nos resultados, classificado de acordo com a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) por AVAQ (**Figura 30**).

Figura 30 . Diagrama de tornado da análise de sensibilidade univariada



As variações na eficácia de larotrectinibe, refletidas nos parâmetros de construção das curvas extrapoladas de SG e SLP, foram as mais sensíveis do modelo. Além disso o custo de tratamento de larotrectinibe, utilidade em SLP, bem como a variação do horizonte temporal entre 40 e 80 anos também apresentaram influência importante no resultado. Outras variações de eficácia dos comparadores também influenciaram no resultado, porém de forma mais discreta.

5.4.1.2. Análise de sensibilidade probabilística

Na análise de sensibilidade probabilística (PSA), todos os parâmetros (ou seja, razões, probabilidades, utilidades, custos) foram variados simultaneamente para explorar ainda mais o universo de possíveis resultados (capturando o impacto da variabilidade dos parâmetros e a robustez do modelo). Cada um dos *inputs* foi considerado uma variável aleatória e extraído de uma gama de valores dentro de uma distribuição conhecida. Foram utilizadas 1.000 iterações (simulação de Monte Carlo). As distribuições utilizadas para cada tipo de *input* são apresentadas na **Tabela 40**.

Tabela 40. Distribuições de incerteza por tipo de input

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

O plano de custo-efetividade é exibido na **Figura 31** e a curva de aceitabilidade na **Figura 32**.

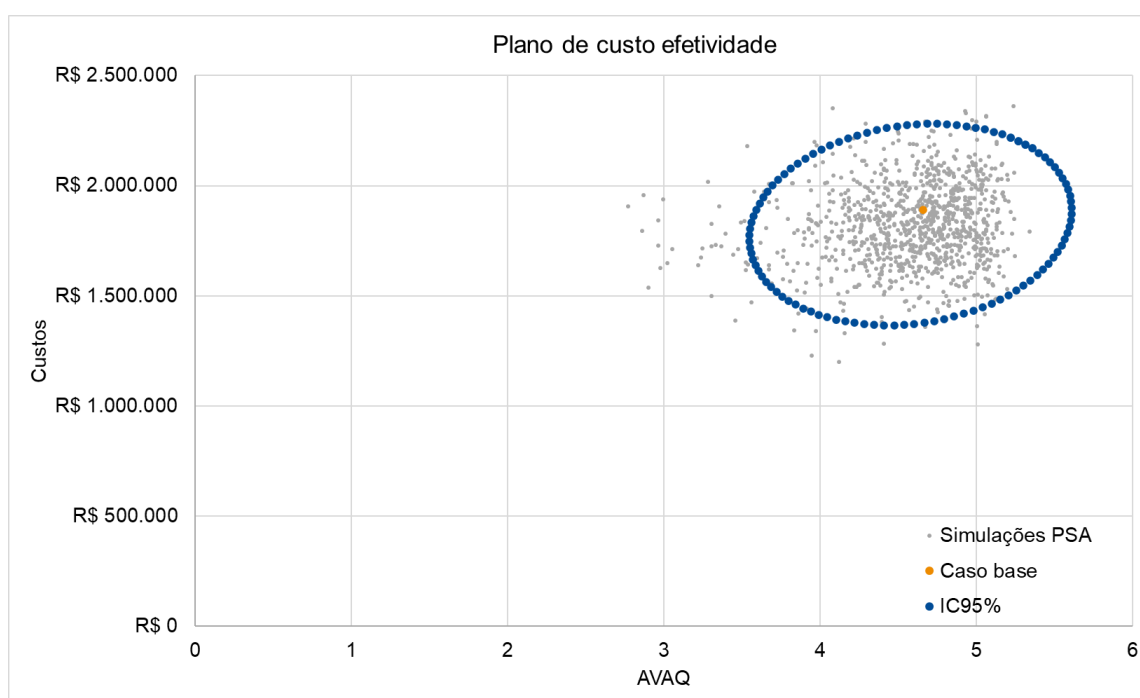
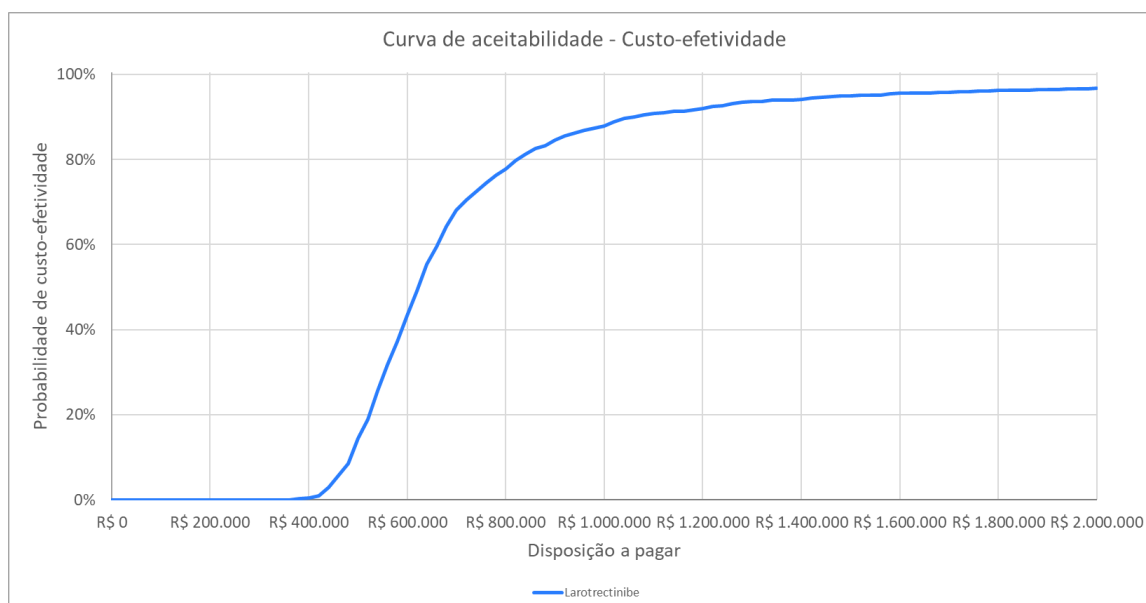
Figura 31. Plano de custo-efetividade

Figura 32. Curva de aceitabilidade – Custo-efetividade



As 1.000 iterações parecem não ter tido grande dispersão na simulação do modelo, com o RCEO médio de R\$ 398.200,15/AVAQ, não muito distante dos R\$ 406.141,76/AVAQ do resultado base.

5.4.2 LIMITAÇÕES

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

O modelo de custo-efetividade foi construído utilizando uma comparação indireta de eficácia, visto que os estudos de larotrectinibe não apresentam comparador. Caso fosse performada uma revisão sistemática para buscar as evidências dos comparadores, não seriam encontrados estudos avaliando a eficácia e segurança de pacientes com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para a fusão do gene

NTRK, isso porque apenas os estudos de larotrectinibe contemplaram essa população. Dessa forma, a fim de viabilizar uma comparação indireta e consequentemente viabilizar a análise de custo-efetividade, foi realizada uma busca em literatura dos estudos nos quais fosse possível extrair os dados de eficácia dos comparadores selecionados. Esta é uma abordagem inovadora que já foi avaliada por diversas agências de ATS no mundo, levando a incorporação de larotrectinibe, por exemplo, no NICE, através do CDF (*Cancer Drugs Fund*). Pela alta diversidade de tipos histológicos nos estudos, seria inviável conduzir uma análise de comparação indireta do tipo MAIC (*match-adjusted indirect comparison*), devida a heterogeneidade dos pacientes incluídos em todos os estudos utilizados. Além disso, também não é possível conduzir uma metanálise em rede, pelo fato de não existir um comparador nos estudos de larotrectinibe, não sendo possível unir a rede com um comparador comum.

Como o que se tem de evidência clínica é relativo a uma parcela de tumores sólidos, a população incluída no modelo de custo-efetividade é mais restrita, enquanto a população do impacto orçamentário abrange todos os pacientes pediátricos com tumores sólidos avançados com a fusão do gene *NTRK*, portanto, todos os pacientes que possam se beneficiar do tratamento com larotrectinibe, conforme a bula. Desta forma, na análise de custo-efetividade foram incluídos apenas os tumores contemplados no estudo, enquanto o cálculo da população elegível no impacto orçamentário levou em consideração todos os tumores pediátricos. Neste contexto, como foi construído um impacto orçamentário dinâmico, onde os custos são calculados através das curvas de sobrevida dos estudos, foi necessário extrapolar a eficácia e os custos das histologias incluídas nos estudos clínicos de larotrectinibe para as histologias não contempladas.

5.4.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

A análise de custo-efetividade que larotrectinibe oferece resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 406.160,40/AVAQ e R\$ 633.443,73/AVG. Como os custos totais no braço de larotrectinibe, no horizonte de 60 anos, são majoritariamente relacionados a aquisição da terapia, o tempo simulado em que estes pacientes utilizam o tratamento tem grande influência no resultado. Isso se dá pelo fato de os pacientes demorarem a progredir na doença (em média 3 anos) e terem suas vidas preservadas por mais tempo. Adicionalmente, os custos utilizados para o comprador no modelo são baixos, fazendo com que o custo total no horizonte do modelo também o seja. Outro fator que contribui para o valor de RCEI calculado é a utilização da dose máxima de

larotrectinibe em todo horizonte do modelo, sendo que crianças apresentam no geral necessidade de doses menores do medicamento.

O estudo EPI-VITRAKVI, de onde foram tirados os dados de sobrevida para os pacientes com FSI, também fazem com o resultado do comparador do modelo seja aumentado. Isso porque como apresentado na seção de descrição deste estudo (4.4.7) as curvas de Kaplan-Meier apresentam poucos eventos e tem quantidade considerável de censura de pacientes. Além disso, a maioria dos pacientes deste estudo estavam em linhas mais precoces de tratamento em comparação ao estudo de larotrectinibe, o que pode ter influenciado no resultado clínico das curvas de Kaplan-Meier de larotrectinibe. Outro ponto que também influencia o resultado clínico de larotrectinibe vs. FSI é que nos dados de larotrectinibe utilizados no modelo estão contemplados não apenas pacientes com FSI, mas também SPMp e outros tumores com menor representatividade.

5.5 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

5.4.1. Objetivo do estudo

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

5.4.2. Perspectiva

Esta análise adotou a perspectiva do sistema público de saúde. Os custos diretos de saúde consistiram no custo de larotrectinibe, os custos de tratamento do comparador, controle de eventos adversos e gerenciamento de doenças, e os custos de fim de vida.

5.4.3. Tipo de análise

Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário (AIO) de acordo com a Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (101) e também a Diretriz de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (115). O modelo utiliza dados dos ensaios clínicos

de larotrectinibe descritos na seção de evidências científicas e fontes indiretas para os comparadores.

5.4.4. Estrutura do modelo

A proposta é de um modelo de impacto orçamentário dinâmico, de maneira análoga à análise de custo-efetividade. A AIO adota um modelo de transição de estados com uma abordagem de partição de sobrevivência, que visa refletir a jornada do paciente oncológico. Ambos os braços de larotrectinibe e comparador seguem os mesmos estados de saúde.

5.4.5. Horizonte temporal e taxa de desconto

De acordo com recomendações das diretrizes para análise de impacto orçamentário no Brasil (115), não foi adotada taxa de desconto para os custos e desfechos incluídos no modelo e foi adotado um horizonte temporal de 5 anos.

5.4.6. População

A população da análise compreende os pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos que apresentam fusão do gene *NTRK*.

Apesar de a população de avaliação de dados clínicos ser limitada a pacientes com fibrossarcoma infantil (FSI) e sarcomas de partes moles pediátricos (SPMp), foi considerada, no impacto orçamentário, uma estimativa de todos os tipos de tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos em pacientes pediátricos.

5.4.7. Intervenção e comparadores

A intervenção e o comparador no modelo de impacto orçamentário foram os mesmos do modelo de custo-efetividade, larotrectinibe 100mg duas vezes ao dia, e o esquema quimioterápico no tratamento de SPMp e FSI, de acordo com os custos reportados no DATASUS no tratamento de quimioterapia em pacientes pediátricos. Visto que SPMp e FSI são tumores pediátricos incluídos nos estudos de larotrectinibe, os custos de tratamento, bem como desfechos clínicos, foram extrapolados para simular o braço do comparador como um todo do modelo de impacto orçamentário, que além de estimar pacientes com SPMp e FSI, compreende qualquer outro tumor sólido localmente

avançado ou metastático na população pediátrica. Esta é uma limitação do modelo tendo em vista a impossibilidade de simular os custos e desfechos clínicos de todos os tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos pediátricos.

5.5. Parâmetros do modelo

5.5.1. Epidemiologia e exames de diagnóstico

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

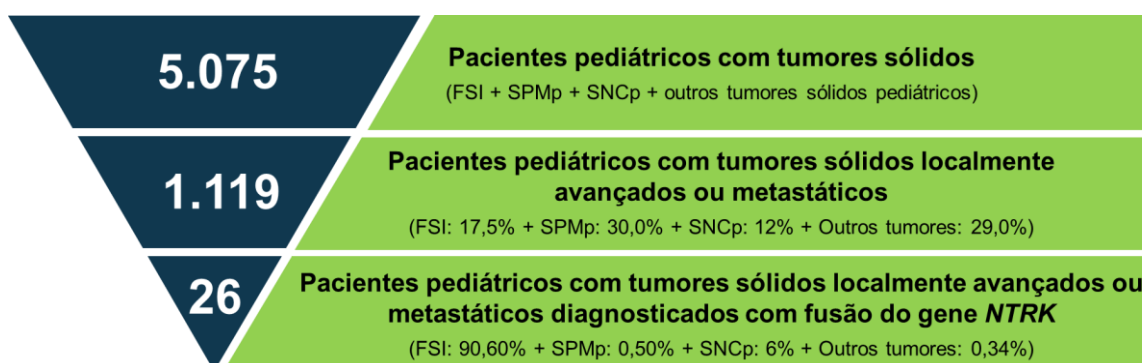
Conforme discutido na seção 2.3 do relatório clínico, o algoritmo proposto para detecção da fusão requer a realização do exame de imunohistoquímica (IHQ) para detecção da expressão da proteína TRK, seguida da realização do Sequenciamento de Próxima Geração (NGS) para detecção e caracterização da fusão,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

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

No caso do número anual de pacientes com cada tumor sólido, adotou-se como referência primária a estimativa de incidência do INCA (116). Para casos em que não foi possível a extração do dado desta fonte, calculou-se o número de pacientes com base em dados de incidência e frequência de cada câncer proveniente de estudos epidemiológicos e em dados populacionais disponibilizados pelo IBGE (117). Para o triênio 2023-2025 o INCA estimou uma incidência de 7.930 novos casos de câncer em crianças, sendo estimado que os cânceres hematológicos representam 36% dos casos (28% leucemias e 8% linfomas) e os de origem do sistema nervoso central (SNC) 26% (116). Com isso, foi utilizada a estimativa de 5.075 novos casos de tumores sólidos

pediátricos no Brasil. Para FSI foram estimados 77 novos casos (118) da doença no país, para SPMp 634 novos casos (119) e para tumores de origem no SNC 2.062 novos casos (120). A incidência de FSI, SPMp e SNC foi subtraída da incidência de tumores sólidos pediátricos para que pudesse ser feito o cálculo epidemiológico de pacientes elegíveis ao larotrectinibe de forma separada entre FSI, SPMp, SNC e outros tumores sólidos pediátricos. Destes, foram considerados como localmente avançados ou metastáticos 17,5% dos pacientes com FSI (121), 30,0% dos pacientes com SPMp (122), 12% dos pacientes com tumores de origem no SNC (123) e 29,0% dos pacientes com outros tumores sólidos pediátricos (124). Após isso foi aplicada a frequência da fusão do gene *NTRK* em cada tipo histológico, sendo de 90,6% para os pacientes com FSI (22), 0,5% para os pacientes com SPMp (22), 6% para pacientes com tumores de origem no SNC (21,125) e 0,34% para os pacientes com outros tipos de tumores sólidos pediátricos (126). A **Figura 33** apresenta o funil de pacientes elegíveis ao tratamento com larotrectinibe, ou seja, pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos com fusão do gene *NTRK*.

Figura 33. Funil de pacientes elegíveis a larotrectinibe – *NTRK*+



FSI: Fibrossarcoma infantil; SPMp: Sarcoma de partes moles pediátrico; SNCp: Sistema nervoso central em pacientes pediátrico

Estima-se uma incidência no SUS de aproximadamente 26 pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos com fusão do gene *NTRK* por ano. A sensibilidade de 75% de IHQ foi aplicada no cálculo de pacientes com SPMp, tumores do SNC e outros tumores sólidos pediátricos. Para FSI não foi feito este cálculo, visto que nestes tumores o teste de NGS é feito sem a necessidade da triagem com IHQ.

Como os pacientes de FSI estariam elegíveis a realizar o teste de NGS sem a triagem com IHQ, dos 1.119 novos casos anuais de tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos, **1.105** estariam elegíveis a triagem com IHQ para detecção da expressão

da proteína TRK, por ano. São desconsiderados no cálculo de custo de IHQ os pacientes com FSI. O número de pacientes que irão realizar o teste NGS é referente ao número de pacientes que irão testar positivo para a fusão pelo teste de IHQ ou que farão o teste NGS diretamente. De acordo com Feng *et al.* (127), 6,95% dos pacientes apresentaram expressão da proteína TRK, sendo necessária a confirmação da fusão com NGS. Portanto, estima-se que **90** pacientes estariam aptos a realizar o teste NGS por ano.

Ainda, para determinar o número de novos pacientes elegíveis a cada ano ao longo do horizonte temporal, considera-se uma taxa de crescimento negativo da população pediátrica (0 a 19 anos), segundo o IBGE (117), entre os anos de 2025 e 2029. Como o cálculo se inicia na incidência de câncer no Brasil, e não na população geral estimada, as taxas de crescimento populacional foram aplicadas diretamente no número calculado de pacientes elegíveis. A taxa de diagnóstico, ou seja, a proporção de pacientes realizando os exames de IHQ e NGS foi assumida, de forma conservadora, como de 100% em todos os anos. A **Tabela 41** exibe o número anual estimado de novos pacientes elegíveis ao tratamento com larotrectinibe e de pacientes que realizariam os testes de diagnóstico.

Tabela 41. Número de pacientes elegíveis a cada ano ao tratamento com larotrectinibe no cenário base

	2025	2026	2027	2028	2029
Taxa de crescimento populacional	-0,49%	-0,48%	-0,39%	-0,40%	-0,42%
Número de pacientes estimados	26	26	26	26	26
Taxa anual de diagnóstico	100%	100%	100%	100%	100%
Pacientes diagnosticados por ano	26	26	26	26	26
Pacientes acumulados por ano	52	78	104	130	156
Número de pacientes que realizarão IHQ	1.105	1.105	1.105	1.105	1.105
Número de pacientes que realizarão NGS	90	90	90	90	90

Todos os pacientes que entram no modelo ano a ano são acompanhados durante todo o período de simulação de 5 anos do impacto orçamentário, ou seja, os 26 pacientes que entraram em 2025 têm seus custos contabilizados até 2029, da mesma forma que os pacientes que entraram em 2026 e assim sucessivamente. Como trata-se de um modelo dinâmico, não são utilizadas taxas de mortalidade por ano, visto que estas já estão refletidas nos custos que

são ajustados de acordo com a sobrevida global e sobrevida livre de progressão dos pacientes.

5.5.2. Participação de mercado (*market share*)

Esta AIO considera dois cenários principais: o cenário atual sem larotrectinibe disponível e o cenário projetado com larotrectinibe disponível para pacientes do SUS. Foi considerado que após uma possível disponibilização do tratamento no SUS, todos os pacientes se beneficiariam dele, desta forma foi utilizada uma abordagem conservadora de 100% de *market share* para larotrectinibe no cenário de sua incorporação.

Os percentuais adotados nos cenários sem e com larotrectinibe são exibidos nas **Tabela 42** e **Tabela 43**, respectivamente.

Tabela 42. Participação de mercado no cenário sem larotrectinibe

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Comparador	100%	100%	100%	100%	100%
Larotrectinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Número de Pacientes - Comparador	26	26	26	26	26
Número de Pacientes - Larotrectinibe	0	0	0	0	0

Tabela 43. Participação de mercado no cenário com larotrectinibe

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Comparador	0%	0%	0%	0%	0%
Larotrectinibe	100%	100%	100%	100%	100%
Número de Pacientes - Comparador	0	0	0	0	0
Número de Pacientes - Larotrectinibe	26	26	26	26	26

5.5.3. Parâmetros clínicos

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

5.5.4. Parâmetros de custos

São considerados na AIO os mesmos parâmetros de custos adotados na ACE: tratamento do câncer, monitoramento e acompanhamento, cuidados terminais (final de vida), manejo de eventos adversos relacionados aos tratamentos e custo de testes de diagnóstico. Os custos em detalhes estão descritos na seção 5.4 do relatório de custo-efetividade.

5.6. Resultados

Os custos anuais durante 5 anos relacionados ao cenário sem larotrectinibe e ao cenário com larotrectinibe são exibidos nas **Tabela 44**, **Tabela 45** e

Figura 34. No cenário proposto com larotrectinibe, este esteve associado à um custo acumulado em 5 anos de R\$ 298.402.318,25, enquanto o cenário apenas com os comparadores, R\$ 4.343.134,47. Os custos com exames diagnósticos representaram R\$ 31.687.675,03. Na comparação entre os cenários, a incorporação de larotrectinibe resultaria em um impacto orçamentário de **R\$ 282.103.214,93** ao longo de 5 anos.

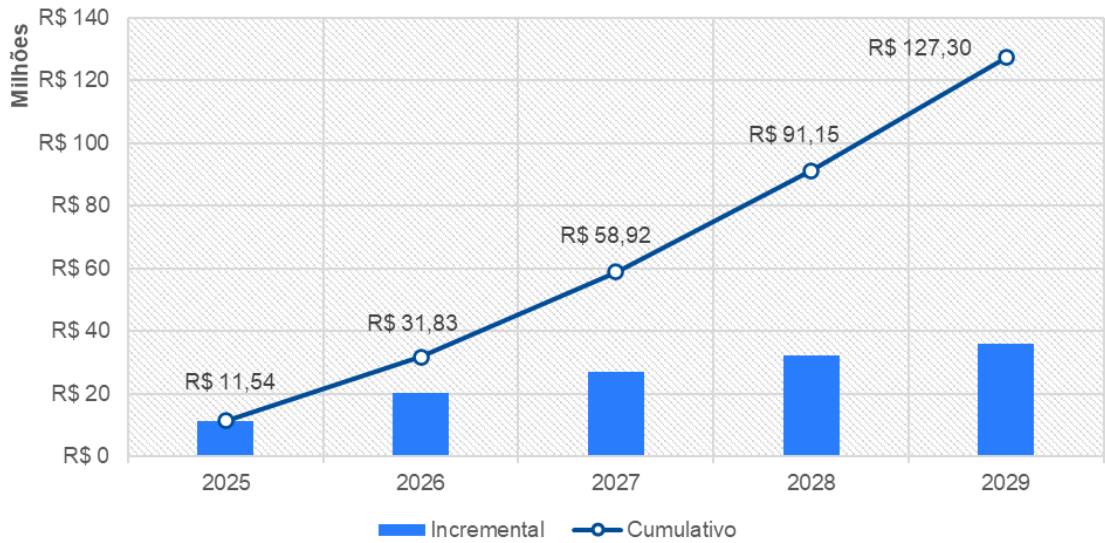
Tabela 44. Custos por braço de tratamento em cada cenário por ano

	Cenário sem larotrectinibe		Cenário com larotrectinibe		
	Comparador	Larotrectinibe	Comparador	Larotrectinibe	Exames de diagnósticos
2025	R\$ 1.347.095,53	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 12.516.519,70	R\$ 369.672,00
2026	R\$ 2.341.645,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 22.261.783,74	R\$ 369.672,00
2027	R\$ 3.167.367,57	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 29.889.928,96	R\$ 369.672,00
2028	R\$ 3.662.952,31	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 35.524.417,45	R\$ 369.672,00
2029	R\$ 4.085.868,70	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 39.864.957,10	R\$ 369.672,00
TOTAL			R\$ 0,00	R\$ 140.057.606,95	R\$ 1.848.360,00

Tabela 45. Impacto orçamentário em 5 anos

	Cenário sem larotrectinibe	Cenário com larotrectinibe	Incremental
2025	R\$ 1.347.095,53	R\$ 12.886.191,70	R\$ 11.539.096,17
2026	R\$ 2.341.645,00	R\$ 22.631.455,74	R\$ 20.289.810,74
2027	R\$ 3.167.367,57	R\$ 30.259.600,96	R\$ 27.092.233,39
2028	R\$ 3.662.952,31	R\$ 35.894.089,45	R\$ 32.231.137,15
2029	R\$ 4.085.868,70	R\$ 40.234.629,10	R\$ 36.148.760,39
Acumulado	R\$ 14.604.929,11	R\$ 141.905.966,95	R\$ 127.301.037,83

Figura 34. Gráfico de resultado de impacto orçamentário

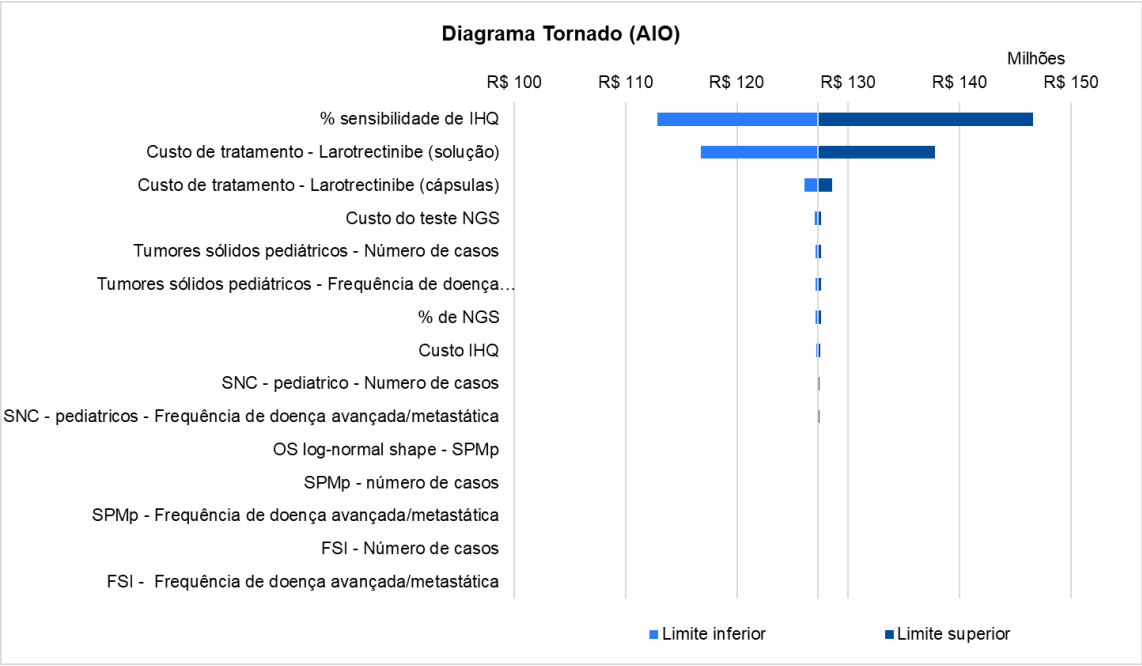


5.6.1. Análise de sensibilidade univariada

A análise de sensibilidade univariada foi conduzida sob a mesma metodologia adotada na análise de custo-efetividade. Os resultados com os parâmetros mais influentes são exibidos no diagrama tornado, mostrando o impacto de cada parâmetro individual nos resultados, classificado de acordo com o impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos (**Figura 35**).

Os parâmetros que mais influenciaram no resultado de impacto orçamentário foram a sensibilidade do teste de imunohistoquímica e o custo de larotrectinibe. O restante das variáveis apresentou influência discreta no resultado

Figura 35. Diagrama Tornado da análise de impacto orçamentário



5.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS DA AIO

A incorporação de larotrectinibe geraria um impacto orçamentário acumulado de R\$ 127,3 milhões em 5 anos para os pacientes pediátricos. Apesar de gerar um impacto incremental ao sistema, os pacientes elegíveis poderão se beneficiar de um tratamento específico para sua característica genética e que se mostrou eficaz e seguro em estudos clínicos.

6. AVALIAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

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

O larotrectinibe foi recomendado pelo NICE para incorporação ao sistema de saúde do Reino Unido através do *Cancer Drugs Fund* em maio de 2020(43), para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados, metastáticos ou em que procedimentos cirúrgicos pudessem causar danos graves à saúde, positivos para fusão do gene *NTRK*, e que não tivessem tratamentos satisfatórios disponíveis. A decisão de incorporação foi realizada pela agência a partir

da submissão realizada pela Bayer e avaliada pelo comitê revisor, o qual contou com a participação de especialistas clínicos e pacientes.

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

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

Na análise de custo-efetividade foram apontadas as limitações decorrentes dos dados clínicos e comparações indiretas de tratamento *naïve* disponíveis, e o modelo corrigido pelo comitê apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de £ 30.888 por QALY ganho. Assim, a agência considerou que o larotrectinibe possui alto potencial de ser considerado custo-efetivo, uma vez que preenche os critérios de terapias de fim de vida.

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

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

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*. Após reavaliação publicada pelo CADTH em novembro de 2021, larotrectinibe foi recomendado para pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com tumores sólidos avançados ou metastáticos com fusão do gene *NTRK* seguindo os critérios de inclusão abaixo (44):

Critérios para reembolso:

- Iniciação:
 - Pacientes devem ter:
 - Fusão do gene *NTRK* sem resistência conhecida;
 - Tumor metastático ou localmente avançado sem possibilidade de ressecção;
 - Bom status de performance:
 - Adultos: ECOG OS 0 a 2
 - Pediátrico: ECOG OS 0 a 3
 - Todos os tratamentos padrões disponíveis para o local do tumor devem ter sido previamente usados e esgotados e a cirurgia e/ou radiação levaria a alta morbidade;
 - O tratamento não deve ser iniciado nos pacientes que apresentarem:
 - Metástase cerebral sintomática;
 - Doença cardiovascular instável;
 - Impossibilidade de descontinuar o tratamento com um potente inibidor ou indutor de CYP3A4 antes da inicialização do tratamento;
- Renovação:
 - O tratamento com ciclos adicionais é permitido se os pacientes não apresentarem progressão de doença por radiografia ou toxicidade inaceitável.
 - A avaliação para a continuação deve ser feita a cada três ou quatro meses por radiografia (tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética nuclear) para o primeiro ano de acompanhamento. O acompanhamento de intervalo mais longo pode ser continuado depois com base no julgamento clínico;

Outros critérios foram estabelecidos, como: larotrectinibe deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento de pacientes com fusão do gene *NTRK*; deve ser usado como monoterapia e; deve haver uma redução de preço.

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

Em janeiro de 2020 o IQWiG publicou sua avaliação de larotrectinibe para a indicação aprovada na Europa, ou seja, para o tratamento de pacientes adultos e

pediátricos com tumores sólidos que apresentam uma fusão do gene *NTRK*, com doença localmente avançada, metastática ou quando a ressecção cirúrgica pode resultar em morbidade grave, e que não têm opções de tratamento satisfatórias. (128)

A avaliação foi conduzida utilizando os métodos tradicionais da agência, os quais requerem a apresentação de resultados comparativos. Apenas terapias com designação de droga órfã podem ser avaliadas sem um estudo com braço comparador, no entanto larotrectinibe não possui esse status na Europa. Desta forma, a agência concluiu que não há benefício de larotrectinibe frente à terapia comparadora apropriada. No entanto a agência reconhece larotrectinibe como uma terapia promissora e não exige um estudo clínico randomizado, pois entende a dificuldade de conduzir este tipo de estudo para indicação agnóstica.

Haute Autorité de Santé – HAS (França)

Em julho de 2020 a HAS (46) avaliou o financiamento de larotrectinibe para a indicação aprovada na Europa, entretanto estratificou sua análise em pacientes pediátricos e pacientes adultos. A análise de impacto na saúde pública do tratamento de pacientes pediátricos levou em consideração:

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

E ainda que:

- a resposta parcial que larotrectinibe pode fornecer, dependendo de dados adicionais, em fibrossarcoma refratário ou recidivado, localmente avançado ou metastático e outros sarcomas pediátricos de tecidos moles com fusão do gene *NTRK*;
- a falta de resposta à necessidade identificada em outras situações clínicas, tendo em vista os dados preliminares, não comparativos, os dados fragmentados de qualidade de vida e as incertezas em termos de segurança a longo prazo, em particular o desenvolvimento neurológico, incluindo funções cognitivas;
- a transposição dos resultados para o mundo real, que não é garantida, especialmente tendo em conta os critérios de inclusão para o fibrossarcoma infantil que permitem a inclusão desde o diagnóstico, sem consideração da

elegibilidade para a quimioterapia de referência com vincristina-actinomicina no estudo SCOUT; e que

- o impacto na organização do atendimento, com a necessidade de implementar um ou mais testes de diagnóstico com uma estratégia de detecção de fusão do gene *NTRK* como parte do manejo clínico de rotina, o larotrectinibe provavelmente não terá um impacto adicional na saúde pública em pediatria.

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

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

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

The Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS (Austrália)

O larotrectinibe não foi recomendado pela primeira vez em população ampla, em 2020, pela agência Australiana apenas pela sua elevada razão de custo-efetividade incremental para aquele país. Apesar disso, em sua recomendação, há uma declaração que uma redução de preço poderia justificar a inclusão do medicamento para pacientes adultos com tumores que apresentam alta frequência de fusão do gene *NTRK* e para toda a população pediátrica (45). Recentemente no ano de 2024, foi incorporado para população com Câncer de Pulmão em Não Pequenas células (129)

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências científicas apresentadas neste dossiê indicam a eficácia de larotrectinibe no tratamento de pacientes pediátricos diagnosticados com tumores sólidos positivos para a fusão do gene *NTRK* com doença localmente avançada ou metastática. Considerando o corte de dados mais recente em publicação foram observadas probabilidades de SG elevadas, de 92% e 89% em 24 e 48 meses, respectivamente, e a mediana de sobrevida não foi alcançada. Com relação à SLP, em

24 e 48 meses, a probabilidade de não apresentar progressão ou morrer foi de 65% e 39%, respectivamente, com mediana de SLP de 36,1 meses. (72)

Larotrectinibe foi capaz de induzir uma resposta objetiva em 84% dos pacientes pediátricos ao tratamento de forma rápida (mediana de início de resposta 1,8 mês) e por um longo período (66% dos pacientes ainda em tratamento aos 24 meses) em um grupo de pacientes com prognóstico desfavorável – 36% dos pacientes avaliados no corte de dados mais recente haviam utilizado pelo menos dois tratamentos sistêmicos anteriores. Em um tempo mediano de 13,5 meses de acompanhamento, a mediana de DdR de 38,4 meses. (72)

Apesar da maioria dos pacientes ter recebido terapia anterior e da heterogeneidade subjacente dos tipos de tumor tratados, essa alta durabilidade do controle da doença se compara favoravelmente com a alcançada por muitos outros inibidores da tirosina quinase (130–132), e é até mesmo amplamente semelhante aos resultados alcançados com inibidores de ALK (quinase de linfoma anaplásico, do inglês, *anaplastic lymphoma kinase*) de terceira geração em uma população mais homogênea de pacientes virgens de tratamento com câncer de pulmão de células não pequenas positivo para fusão de ALK (133).

O câncer infantil é raro, e os tumores sólidos nessa população representam menos da metade dos casos. Isso se reflete em um baixo número de estudos com crianças e adolescentes, e essa população normalmente é exposta a tratamentos *off-label*.

Além da alta taxa de resposta em pacientes pediátricos, o uso de larotrectinibe foi associado a um aumento na qualidade de vida na maioria dos pacientes. A avaliação a partir de um questionário validado para a população pediátrica demonstrou que 88% dos pacientes tiveram uma resposta melhor quando comparado a linha de base do estudo. Do total de pacientes avaliados, 76% tiveram uma melhora significativa na qualidade de vida e nenhum paciente teve uma perda de qualidade de vida clinicamente significativa. Além disso, a resposta foi sustentada por dois ou mais ciclos em cerca de 65% dos pacientes (70).

Larotrectinibe também foi eficaz em pacientes com prognóstico especialmente delicado, como é o caso de pacientes com metástase cerebral ou com tumores primários no SNC. A TRO em pacientes pediátricos com tumores primários do SNC foi de 37% (IC95%, 22 a 54) (74).

A alta atividade do medicamento em diversos tipos tumorais é condição *sine qua non* para a aprovação da indicação agnóstica, uma vez a maioria das terapias-alvo aprovadas tem atividades diferentes em diferentes tipos tumorais mesmo com a presença do marcador biológico (134). Larotrectinibe cumpriu esse requisito e foi o primeiro medicamento aprovado no mundo e o único pela Anvisa com indicação agnóstica.

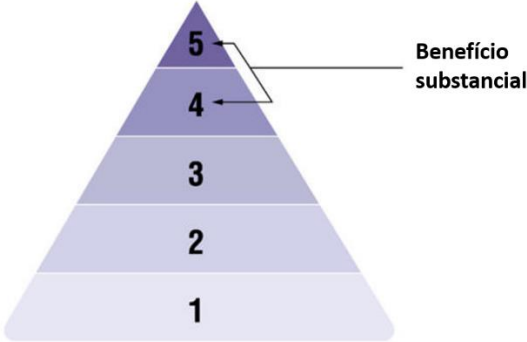
A alta atividade do medicamento em vários tipos tumorais orientou a utilização de *basket trials* para a avaliação da eficácia e segurança do larotrectinibe. Esse tipo de estudo já foi utilizado anteriormente e vem sendo adotado para a avaliação de pacientes com diferentes tipos tumorais que compartilham uma característica-chave em comum. *Basket trials* podem ser realizados com ou sem grupo de comparação. No caso de larotrectinibe, a raridade da fusão do gene *NTRK* e a impossibilidade de estabelecer padrão de tratamento para pacientes com câncer avançado com vários tratamentos anteriores e para todas as histologias inviabilizou a inclusão de grupo controle nos ensaios clínicos.

O programa de ensaios clínicos de larotrectinibe consiste em um ensaio clínico fase 1 em adultos (NCT02122913), um ensaio clínico fase 1/2 em crianças (SCOUT) e um ensaio clínico fase 2 em adultos (NAVIGATE). Estudos de fase 1 usualmente não empregam grupo comparador. Na fase 2 de SCOUT e em NAVIGATE não foi empregado grupo comparador devido aos resultados promissores do medicamento, revelados pelos estudos fase 1, e à raridade da fusão do gene *NTRK*. A comparação intraindivíduos mostrou que pacientes positivos para fusão do gene *NTRK* tratados com larotrectinibe apresentaram aumento clinicamente expressivo de SLP em relação ao tempo para progressão ou falha terapêutica com o tratamento sistêmico anterior.

Ao aplicar a escala de magnitude de benefício desenvolvida pela ESMO, estudos de braço único em "doenças órfãs" e para doenças com "grande necessidade não atendida" quando o desfecho primário é SLP ou TRO, conclui-se que larotrectinibe representa um benefício substancial (**Tabela 46**) (90).

Tabela 46. ESMO-Magnitude of clinical benefit scale v1.1

		Programa de ensaios clínicos de larotrectinibe
Grau 3	SLP >6 meses	
	TRO ≥60%	X
	TRO ≥20% a <60% e DdR ≥9 meses	

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

* Isso não inclui alopecia, mielossupressão, mas sim náusea crônica, diarreia, fadiga, etc.; DdR: duração da resposta; TRO: taxa de resposta objetiva; SLP: sobrevida livre de progressão.
 Fonte: Extraído e adaptado de ESMO 2020 (90)

REFERÊNCIAS

1. National Cancer Institute (NCI). NCI Dictionary of Cancer Terms. Cancer [internet]. 2020. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cancer>. Acesso em 24 de setembro de 2020.
2. Chial H. Proto-oncogenes to Oncogenes to Cancer. Nat Educ. 2008;1(1):33.
3. CONITEC - Diretriz de Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão Disponível em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/ddt_capulmao_26092014.pdf>. Acesso em 23 de setembro de 2024.
4. CONITEC - Diretriz de Diagnósticas e Terapêuticas de Carcinoma de Células Renais. Disponível em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/20221109_ddt_carcinoma_celulas_renais.pdf> . Acesso em 23 de setembro de 2024.
5. CONITEC - Diretriz de Diagnósticas e Terapêuticas de Leucemia Mieloide Aguda em Crianças e Adolescentes. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/ddt_lma_criancaseadolescentes_10092014.pdf> . Acesso em 23 de setembro de 2024.
6. CONITEC - Diretriz de Diagnósticas e Terapêuticas de Leucemia Mieloide Aguda em Adultos. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/leucemiamieloi\(3\)deaguda-adulto.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/leucemiamieloi(3)deaguda-adulto.pdf). Acesso em 23 de setembro de 2024.
7. CONITEC - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas#TopoDDT>.
8. Agência Nacional de Vigilância .Consulta ANVISA. 2024.
9. ANVISA. BULA Vitrakvi - Sulfato de larotrectinibe. 2019;
10. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(12):731–47.
11. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Bencardino K, Pizzuttilo EG, Tosi F, Siena S. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer. Ann Oncol. 2020/04/01 ed 2019;30 Suppl 8:viii5–15.
12. Marino FZ, Pagliuca F, Ronchi A, Cozzolino I, Montella M, Berretta M, et al. Ntrk fusions, from the diagnostic algorithm to innovative treatment in the era of precision medicine. Int J Mol Sci. 2020;21(10).
13. Roviello G, D'Angelo A, Sciortino M, Mini E, Nobili S, De Logu F, et al. TRK fusion positive cancers: From first clinical data of a TRK inhibitor to future directions. Crit Rev Oncol Hematol. 2020;152.

14. Regua AT, Doheny D, Arrigo A, Lo HW. Trk receptor tyrosine kinases in metastasis and cancer therapy. *Drug Res.* 2020/01/14 ed 2019;28(154):195–203.
15. NTRK Gene Fusions in Oncology | NTRK Testing.
16. Organization (WHO) WH. Cancer - Key Facts. 2020. 2022.
17. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estatísticas de câncer. Disponível em:<<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em 19 de setembro de 2020.
18. Estimativa 2023 - Síntese de Resultados e Comentários | INCA - Instituto Nacional de Câncer.
19. Hadas TC, Gaete AEG, Pianovski MAD. Câncer pediátrico: Perfil epidemiológico dos pacientes atendidos no serviço de oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR. *Rev Médica UFPR.* dezembro de 2014;1(4):141.
20. Mutti CF, Cruz da VG, Santos LF, Araújo de D, Cogo SB, Neves ET. Perfil Clínico-epidemiológico de Crianças e Adolescentes com Câncer em um Serviço de Oncologia. *Rev Bras Cancerol.* setembro de 2018;64(3):293–300.
21. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018.
22. Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, Fellous M, Korei M, Keating K. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920975613.
23. Oliveira Friestino JK, Francisco PMSB, Moreira Filho D de C. Incidence Profile of Leukemias, Lymphomas, Central Nervous System Tumors and Soft-Tissue Sarcomas in Children and Adolescents in a Brazilian City. *Int Arch Med Vol 9* 2016DO - 1038232023. julho de 2016;
24. Orbach D, Rey A, Oberlin O, Sanchez de Toledo J, Terrier-Lacombe MJ, van Unnik A, et al. Soft Tissue Sarcoma or Malignant Mesenchymal Tumors in the First Year of Life: Experience of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Malignant Mesenchymal Tumor Committee. *J Clin Oncol.* julho de 2005;23(19):4363–71.
25. Khashu M, Osiovič H, Sargent MA. Congenital Mesoblastic Nephroma Presenting with Neonatal Hypertension. *J Perinatol.* 2005;25(6):433–5.
26. Albert CM, Davis JL, Federman N, Casanova M, Laetsch TW. TRk fusion cancers in children: A clinical review and recommendations for screening. *J Clin Oncol.* 2019;37(6):513–24.
27. Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, Drilon A, Zehir A, Frosina D, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol.* novembro de 2017;41(11):1547–51.
28. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* janeiro de 2019;32(1):147–53.
29. Zito Marino F, Pagliuca F, Ronchi A, Cozzolino I, Montella M, Berretta M, et al. NTRK Fusions, from the Diagnostic Algorithm to Innovative Treatment in the Era of Precision Medicine. *Int J Mol Sci.* maio de 2020;21(10):3718.

30. Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, Overman MJ, Yeh KH, Baba E, et al. JSCO—ESMO—ASCO—JSMO—TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol*. 2020;31(7):861–72.
31. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. setembro de 2019;30(9):1417–27.
32. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S, et al. Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol*. abril de 2022;40(11):1231–58.
33. Hsiao SJ, Zehir A, Sireci AN, Aisner DL. Detection of Tumor NTRK Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy. *J Mol Diagn JMD*. 2019/05/07 ed julho de 2019;21(4):553–71.
34. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open*. 2016;1(2):e000023.
35. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol*. 2019;72(7):460–7.
36. Kheder E, Hong DS. Emerging targeted therapy for tumors with NTRK fusion proteins. *Clin Cancer Res*. 2018;24(23):5807–14.
37. Gambella A, Senetta R, Collelli G, Vallero SG, Monticelli M, Cofano F, et al. NTRK Fusions in Central Nervous System Tumors: A Rare, but Worthy Target. *Int J Mol Sci*. janeiro de 2020;21(3):753.
38. Lassen U. How I treat NTRK gene fusion-positive cancers. *ESMO Open*. 2019/12/10 ed 2019;4(Suppl 2):e000612.
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas - medicamentos: Vitrakvi (solução). Disponível em: [\textlesshttps://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351566250201896/?substancia=26504\textgreater](https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351566250201896/?substancia=26504). Acesso em: 21 de setembro de 2020.
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas - medicamentos: Vitrakvi (cápsula). Disponível em: [\textlesshttps://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351566346201854/?substancia=26504\textgreater](https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351566346201854/?substancia=26504). Acesso em: 21 de setembro de 2020.
41. Network (NCCN) NCC. Soft Tissue Sarcoma. 2022.
42. Health (NIH) NI of. Childhood Soft Tissue Sarcoma Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. 2022.
43. Health NI for, Excellence (NICE) C. TA630: Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours. 2020.
44. Drugs CA for, Health (CADTH) T in. Larotrectinib. 2021.

45. Committee (PBAC) PBA. Larotrectinib: Capsule 25 mg; Capsule 100 mg; Oral solution 20 mg per mL, 100 mL; Vitrakvi®. 2020.
46. Santé (HAS) HA de. Vitrakvi. 2020.
47. Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, Robison LL. Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: What are the long-term implications? *J Clin Oncol.* novembro de 2002;20(22):4493–501.
48. Pollack M, Keating K, Wissinger E, Jackson L, Sarnes E, Cuffel B. Transforming approaches to treating TRK fusion cancer: historical comparison of larotrectinib and histology-specific therapies. *Curr Med Res Opin.* janeiro de 2021;37(1):59–70.
49. Suttorp M, Schulze P, Glauche I, Göhring G, von Neuhoff N, Metzler M, et al. Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. *Leukemia.* julho de 2018;32(7):1657–69.
50. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children’s Oncology Group study AALL0031. *Leukemia.* julho de 2014;28(7):1467–71.
51. Blattner-Johnson M, Jones DTW, Pfaff E. Precision medicine in pediatric solid cancers. *Semin Cancer Biol.* 2021;
52. Parsons DW, Janeway KA, Patton D, Coffey B, Williams PM, Hamilton SR, et al. Identification of targetable molecular alterations in the NCI-COG Pediatric MATCH trial. *J Clin Oncol.* maio de 2019;37(15_suppl):10011.
53. Wong M, Mayoh C, Lau LMS, Khuong-Quang DA, Pinese M, Kumar A, et al. Whole genome, transcriptome and methylome profiling enhances actionable target discovery in high-risk pediatric cancer. *Nat Med.* novembro de 2020;26(11):1742–53.
54. van Tilburg CM, Pfaff E, Pajtler KW, Langenberg KPS, Fiesel P, Jones BC, et al. The Pediatric Precision Oncology INFORM Registry: Clinical Outcome and Benefit for Patients with Very High-Evidence Targets. *Cancer Discov.* novembro de 2021;11(11):2764–79.
55. Institute NC. Targeted Cancer Therapies Fact Sheet.
56. Atun R. “Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission.” *The Lancet. Oncology.* Lancet Oncol. 2020;21(4):e185–224.
57. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
58. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1–118 p.
59. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.

60. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
61. 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.
62. Deeks JJ, Dinnes J, D’Amico R, Sowden AJ, Sakarovich C, Song F, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess*. 2003;7(27).
63. Saúde M da. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014;
64. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. março de 2021;n71.
65. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, Dubois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731–9.
66. DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, Turpin BK, Albert CM, Nagasubramanian R, et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer*. novembro de 2018;124(21):4241–7.
67. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):705–14.
68. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):531–40.
69. Doz F, van Tilburg CM, Geoerger B, Højgaard M, Øra I, Boni V, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors. *Neuro-Oncol*. novembro de 2021;
70. Kummar S, Berlin J, Mascarenhas L, van Tilburg CM, Geoerger B, Lassen UN, et al. Quality of Life in Adult and Pediatric Patients with Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer Receiving Larotrectinib. *Curr Probl Cancer*. dezembro de 2021;45(6):100734.
71. Orbach, D. Therapeutic benefit of larotrectinib over the historical standard of care in patients with locally advanced or metastatic infantile fibrosarcoma (EPI VITRAKVI study). *ESMO open* vol. 9,5 (2024): 103006. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103006.
72. Federman N. Long-term follow-up of the efficacy and safety of larotrectinib in pediatric patients with TRK fusion cancer.
73. Albert, et al. (P 241) Larotrectinib In Pediatric Patients With Trk Fusion Sarcomas: Updated Efficacy And Safety. *CTOS 2021*. 2021.

74. Perreault S. EFFICACY AND SAFETY OF LAROTRECTINIB IN PATIENTS WITH TROPOMYOSIN RECEPTOR KINASE (TRK) FUSION PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) TUMORS: AN UPDATED ANALYSIS. 25(Neuro-Oncology):Supplement 5.
75. Vince CSC. Beyond Clinical Trials: Understanding Neurotrophic Tropomyosin Receptor Kinase Inhibitor Challenges and Efficacy in Real-World Pediatric Oncology. JCO Precis Oncol. 8.
76. Cardona AF, Arrieta O, Ruiz-Patiño A, Sotelo C, Zamudio-Molano N, Zatarain-Barrón ZL, et al. Precision medicine and its implementation in patients with NTRK fusion genes: perspective from developing countries. Ther Adv Respir Dis. 2020;14.
77. Park JJH, Hsu G, Siden EG, Thorlund K, Mills EJ. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians. CA Cancer J Clin. março de 2020;70(2):125–37.
78. Freedman B. Equipoise and the Ethics of Clinical Research. 317:141-145. 16 de julho de 1987; Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM198707163170304?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
79. Said R, Tsimberidou AM. Basket Trials and the MD Anderson Precision Medicine Clinical Trials Platform. Cancer J Sudbury Mass. 2019;25(4):282–6.
80. Qin BD, Jiao XD, Liu K, Wu Y, He X, Liu J, et al. Basket Trials for Intractable Cancer. Front Oncol. abril de 2019;9:229.
81. Hyman DM, Smyth LM, Donoghue MTA, Westin SN, Bedard PL, Dean EJ, et al. AKT Inhibition in Solid Tumors With AKT1 Mutations. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. julho de 2017;35(20):2251–9.
82. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med. agosto de 2015;373(8):726–36.
83. Drilon A, Siena S, Ou SHI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov. abril de 2017;7(4):400–9.
84. Trigo J, Subbiah V, Besse B, Moreno V, López R, Sala MA, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. Lancet Oncol. maio de 2020;21(5):645–54.
85. Hasegawa K, Kagabu M, Mizuno M, Oda K, Aoki D, Mabuchi S, et al. Phase II basket trial of perifosine monotherapy for recurrent gynecologic cancer with or without PIK3CA mutations. Invest New Drugs. dezembro de 2017;35(6):800–12.
86. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. Lancet Oncol. 2019/03/08 ed abril de 2019;20(4):518–30.
87. Li BT, Shen R, Buonocore D, Olah ZT, Ni A, Ginsberg MS, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With HER2-Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. agosto de 2018;36(24):2532–7.

88. Renfro LA, Sargent DJ. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. *Ann Oncol.* janeiro de 2017;28(1):34–43.
89. Food US, Administration (FDA) D. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. 2018.
90. Oncology (ESMO) ES for M. ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE: SCALE EVALUATION FORMS V1.0 & V1.1.
91. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* setembro de 2018;29(9):1895–902.
92. Italiano A, Nanda S, Briggs A, Garcia-Foncillas J, Lassen U, Vassal G, et al. Larotrectinib versus Prior Therapies in Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer: An Intra-Patient Comparative Analysis. *Cancers.* novembro de 2020;12(11).
93. Evaluation C for D, Research. Multi-Discipline Review: Application Number: 210861Orig1s000, 211710Orig1s000. 2018.
94. Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer.* outubro de 1987;60(7):1651–6.
95. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):531–40.
96. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro GJ, Martyn St-James M, Fayers PM, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. julho de 2012;48(11):1713–21.
97. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* janeiro de 1998;16(1):139–44.
98. Varni JW, Limbers C, Burwinkle TM. Literature Review: Health-related Quality of Life Measurement in Pediatric Oncology: Hearing the Voices of the Children. *J Pediatr Psychol.* outubro de 2007;32(9):1151–63.
99. Pollack M, Keating K, Wissinger E, Jackson L, Sarnes E, Cuffel B. Transforming approaches to treating TRK fusion cancer: historical comparison of larotrectinib and histology-specific therapies. *Curr Med Res Opin.* janeiro de 2021;37(1):59–70.
100. Mascarenhas L, van Tilburg CM, Doz F, Zwaan CM, Albert CM, Blattman C, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in pediatric patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion-positive cancer: An expanded dataset. *J Clin Oncol.* junho de 2022;40(16_suppl):10030–10030.
101. Saúde M da. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2º ed. Brasília - DF; 2014.

102. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. OUP Oxford; 2006.
103. Stahl JE. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(2):131–48.
104. Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld PP, Walterhouse DO, Donaldson SS, Paidas CN, et al. Randomized phase II window trial of two schedules of irinotecan with vincristine in patients with first relapse or progression of rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. outubro de 2010;28(30):4658–63.
105. Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. agosto de 2013;31(8):663–75.
106. Estatística (IBGE) IB de G e. Tábuas Completas de Mortalidade. 2018.
107. 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;
108. Delea TE, Amdahl J, Nakhaipour HR, Manson SC, Wang A, Fedor N, et al. Cost-effectiveness of pazopanib in advanced soft-tissue sarcoma in Canada. *Curr Oncol Tor Ont*. dezembro de 2014;21(6):e748–59.
109. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. outubro de 2008;6:84.
110. Tabela Unificada SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SU.
111. Health NI for, Excellence (NICE) C. Regorafenib for previously treated unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours - Technology appraisal guidance [TA488]. 2017.
112. Rozman LM. Estimativa de custos de pacientes com câncer em unidade de cuidados paliativos [tese] [PhD Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2018.
113. Feng J, Ebata K, Hansen F, Kivi L, Kriegshauser C, Morosini D, et al. TRK wild-type and fusion protein expression in solid tumors: Characterization by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Ann Oncol*. setembro de 2018;29:vi27.
114. CONITEC CN de I de T no S. Relatório de recomendação - Sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada. 2019.
115. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2012;28:1223–38.
116. Silva (INCA) IN de CJAG da. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2020.
117. Estatística (IBGE) IB de G e. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. 2023.

118. Li J, Thompson TD, Miller JW, Pollack LA, Stewart SL. Cancer Incidence Among Children and Adolescents in the United States, 2001–2003. *Pediatrics*. 1º de junho de 2008;121(6):e1470–7.
119. Li J, Thompson TD, Miller JW, Pollack LA, Stewart SL. Cancer Incidence Among Children and Adolescents in the United States, 2001–2003. *Pediatrics*. 1º de junho de 2008;121(6):e1470–7.
120. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2020.
121. Soule EH, Pritchard DJ. Fibrosarcoma in infants and children. A review of 110 cases. *Cancer*. 1º de outubro de 1977;40(4):1711–21.
122. Perez EA, Kassira N, Cheung MC, Koniaris LG, Neville HL, Sola JE. Rhabdomyosarcoma in Children: A SEER Population Based Study. *J Surg Res*. 2011;170(2):e243–51.
123. Cabral de Carvalho D, Tesser-Gamba F. Gliomas in children and adolescents: investigation of molecular alterations with a potential prognostic and therapeutic impact. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;148:107–19.
124. Youlden DR, Frazier AL, Gupta S, Pritchard-Jones K, Kirby ML, Baade PD, et al. Stage at diagnosis for childhood solid cancers in Australia: A population-based study. *Cancer Epidemiol*. 2019;59:208–14.
125. Wu G, Diaz AK, Paugh BS, Rankin SL, Ju B, Li Y, et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet*. maio de 2014;46(5):444–50.
126. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018.
127. Feng J, Ebata K, Hansen F, Kivi L, Kriegshauser C, Morosini D, et al. TRK wild-type and fusion protein expression in solid tumors: Characterization by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Ann Oncol*. setembro de 2018;29:vi27.
128. IQWiG. Larotrectinib IQWiG publication of Decision [Internet]. Disponível em: <https://www.iqwig.de/en/projects/a19-90.html>
129. The Pharmaceuticals Benefits Scheme - Medicine Status Website – Larotrectinib. Disponível em :<https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/1130.html> [Internet]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/1130.html>
130. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. agosto de 2002;347(7):472–80.
131. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. novembro de 2017;378(2):113–25.
132. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. novembro de 2014;371(21):1963–71.

133. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. agosto de 2017;377(9):829–38.
134. Pestana RC, Sen S, Hobbs BP, Hong DS. Histology-agnostic drug development — considering issues beyond the tissue. Nat Rev Clin Oncol. 2020;17(9):555–68.
135. 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.
136. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. setembro de 2017;j4008.

APÊNDICES

Apêndice I: Estratégias de buscas utilizadas

Base	Termos da busca	01/07/2024
Pubmed	"larotrectinib"[Supplementary Concept] OR "larotrectinib"[TIAB] OR "Vitrakvi"[TIAB]	412
Cochrane	"larotrectinib":ti,ab,kw OR "Vitrakvi":ti,ab,kw	12
Lilacs	tw:((tw:(larotrectinib)) OR (tw:(larotrectinibe))) AND (db:("LILACS" OR "coleccionaSUS"))	02
Embase	(larotrectinib:ti,ab,kw OR vitrakvi:ti,ab,kw) AND [embase]/lim	717
Total		1.082

Apêndice II: Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

Autores	Ano	Título	Motivo de exclusão
Hong et al.,	2019	Larotrectinib in adult patients with solid tumours: A multi-centre, open-label, phase i dose-escalation study	População
Laetsch et al.,	2017	A pediatric phase I study of larotrectinib, a highly selective inhibitor of the tropomyosin receptor kinase (TRK) family	Atualização
Wirth et al.,	2018	Larotrectinib is highly active in patients with advanced recurrent TRK fusion thyroid (TC) and salivary gland cancers (SGC)	Atualização
Turpin et al.,	2018	A pediatric phase 1 study of larotrectinib, a highly selective inhibitor of the tropomyosin receptor kinase (TRK) family: An updated analysis	Atualização
Doz et al.,	2019	Activity of larotrectinib in TRK fusion cancer patients with primary central nervous system tumors	Atualização
Meri-Bernstam et al.,	2019	Activity of larotrectinib, a highly selective inhibitor of tropomyosin receptor kinase, in TRK fusion breast cancers	Atualização
Ziegler et al.,	2019	Activity of larotrectinib in TRK fusion cancer patients with primary central nervous system tumours	Atualização
Van Tilburg et al.,	2019	Larotrectinib efficacy and safety in pediatric TRK fusion cancer patients	Atualização
Goto et al.,	2020	Activity of larotrectinib in pediatric tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion cancer patients with primary central nervous system (CNS) tumors	Atualização
Italiano et al.,	2020	Growth modulation index (GMI) of larotrectinib versus prior systemic treatments for TRK fusion cancer patients	Atualização
Doz et al.,	2021	Efficacy and safety of larotrectinib in adult and pediatric patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion-positive primary central nervous system (CNS) tumors	Atualização
Perreault et al.,	2021	Efficacy and safety of larotrectinib in pediatric patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion-positive primary central nervous system (CNS) tumors	Atualização
Lee et al.,	2021	NTRK and RET fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake	Atualização
Drilon et al.,	2019	Activity of larotrectinib in TRK fusion cancer patients with brain metastases or primary central nervous system tumors	Atualização
Nagabramanian et al.,	2016	Infantile Fibrosarcoma With NTRK3-ETV6 Fusion Successfully Treated With the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101	Reporte de caso
Drilon et al.,	2017	A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior trk kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors	Reporte de caso
Schram et al.,	2017	Potential role of larotrectinib (LOXO-101), a selective pan-TRK inhibitor, in NTRK fusion-positive recurrent glioblastoma	Reporte de caso
Halalsheh et al.,	2018	Dramatic bone remodeling following larotrectinib administration for bone metastasis in a patient with TRK fusion congenital mesoblastic nephroma	Reporte de caso
Kato et al.,	2018	A case report: Experience of using larotrectinib against pediatric soft tissue sarcoma with LMNA-NTRK1 fusion gene	Reporte de caso
Landman et al.,	2018	Rapid Response to Larotrectinib (LOXO-101) in an Adult Chemotherapy-Naive Patients With Advanced Triple-Negative Secretory Breast Cancer Expressing ETV6-NTRK3 Fusion	Reporte de caso
Wu et al.,	2018	Durable Clinical Response to Larotrectinib in an Adolescent Patient With an Undifferentiated Sarcoma Harboring an STRN-NTRK2 Fusion	Reporte de caso
Ziegler et al.,	2018	Potent clinical and radiological response to larotrectinib in first case of TRK fusion high grade glioma	Reporte de caso
Bielack et al.,	2019	Rapid, complete and sustained tumour response to the TRK inhibitor larotrectinib in an infant with recurrent, chemotherapy-refractory infantile fibrosarcoma carrying the characteristic ETV6-NTRK3 gene fusion	Reporte de caso
Buerki et al.,	2019	Successful treatment of an NTRK-fusion positive infantile glioblastoma with larotrectinib, a targeted TRK inhibitor	Reporte de caso
Hardit et al.,	2019	Role of larotrectinib in management of infantile fibrosarcoma	Reporte de caso
Kato et al.,	2019	A case of pediatric soft tissue sarcoma with LMNA-NTRK1 gene fusion treated with larotrectinib under single patient expanded access system	Reporte de caso
Rosen et al.,	2019	Larotrectinib demonstrates CNS efficacy in Trk fusion-positive solid tumors	Reporte de caso
Wells et al.,	2019	NTRK-1 fusion in endocervical fibroblastic malignant peripheral nerve sheath tumor marking eligibility for larotrectinib therapy: A case report	Reporte de caso
Yeh et al.,	2019	Prostatic adenocarcinoma with novel NTRK3 gene fusion: a case report	Reporte de caso

Alharbi et al.,	2020	Regression of ETV6-NTRK3 infantile glioblastoma after first-line treatment with larotrectinib	Reporte de caso
Alharbi et al.,	2020	First line therapy of pediatric glioblastoma with larotrectinib	Reporte de caso
Caldwell et al.,	2020	A newborn with a large NTRK fusion positive infantile fibrosarcoma successfully treated with larotrectinib	Reporte de caso
Febres et al.,	2020	Adjuvant larotrectinib therapy in two children with poor prognosis ntrk fusion-positive cancers	Reporte de caso
Hempel et al.,	2020	Antitumor Activity of Larotrectinib in Esophageal Carcinoma with NTRK Gene Amplification	Reporte de caso
Ku et al.,	2020	Use of NTRK inhibitor (larotrectinib) for relapsed and refractory paediatric solid tumours	Reporte de caso
Lin et al.,	2020	Identification of STRN-NTRK2 rearrangement in a high grade sarcoma, with good clinical response to firstlinelarotrectinib therapy	Reporte de caso
Mangum et al.,	2020	Exceptional clinical and imaging response to TRK-inhibition in a patient with supratentorial ependymoma harboring NTRK2 gene fusion	Reporte de caso
Nardi et al.,	2020	Clinical response to larotrectinib in adult Philadelphia chromosome-like ALL with cryptic ETV6-NTRK3 rearrangement	Reporte de caso
Rabban et al.,	2020	NTRK fusion cervical sarcoma: a report of three cases, emphasising morphological and immunohistochemical distinction from other uterine sarcomas, including adenosarcoma	Reporte de caso
VonBergen et al.,	2020	Molecular guided therapy for a pediatric low grade glioma: A case report	Reporte de caso
Walter et al.,	2020	Larotrectinib imaging response in low-grade glioma	Reporte de caso
Ahmed et al.,	2021	A case report of a novel NTRK-gene fusion in pleomorphic xanthoastrocytoma	Reporte de caso
Asarcikli et al.	2021	Larotrectinib in NTRK Fusion-Positive Locally Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcomas in Children: A Case Series	Reporte de caso
Bill et al.,	2021	Diagnostic challenges and successful organ-preserving therapy in a case of secretory carcinoma of minor salivary glands	Reporte de caso
Boyer et al.,	2021	Dramatic response of STRN-NTRK-fused malignant glioneuronal tumor to larotrectinib in adult	Reporte de caso
Carter-Febres et al.,	2021	Adjuvant Maintenance Larotrectinib Therapy in 2 Children with NTRK Fusion-positive High-grade Cancers	Reporte de caso
Corral et al.,	2021	Treatment of infantile fibrosarcoma associated to an abdominal aortic aneurysm with larotrectinib: a case report	Reporte de caso
Gupta et al.,	2021	Targeting the NTRK Fusion Gene in Pancreatic Acinar Cell Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature	Reporte de caso
Lanman et al.,	2021	Isolated Leptomeningeal Progression in a Patient with NTRK Fusion+ Uterine Sarcoma: A Case Report	Reporte de caso
Lanman et al.,	2021	A case of isolated leptomeningeal progression in a patient with NTRK Fusion + Uterine Sarcoma	Reporte de caso
Lowe-Zinola	2021	NTRK1-TPM3 fusion cervical sarcoma: Case report of a rare tumour in a novel subset of gynaecological sarcomas, providing the opportunity for targeted Trk-inhibition therapy	Reporte de caso
Mançano and Reis	2021	A Unique Case Report of Infantil Gliomasarcoma with PTR-NTRK1 Fusion Treated with Larotrectinib	Reporte de caso
Mangum et al.,	2021	Durable Response to Larotrectinib in a Child With Histologic Diagnosis of Recurrent Disseminated Ependymoma Discovered to Harbor an NTRK2 Fusion: The Impact of Integrated Genomic Profiling	Reporte de caso
Munkhdelger et al.,	2021	Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: Report of a Case With Molecular Analysis	Reporte de caso
Percy et al.,	2021	Larotrectinib in a NTRK-rearranged soft tissue sarcoma in the neoadjuvant setting: A case report	Reporte de caso
Pitoia	2021	Complete response to larotrectinib treatment in a patient with papillary thyroid cancer harboring an ETV6-NTRK3 gene fusion	Reporte de caso
Shepherd et al.,	2021	Mosaicism for Receptor Tyrosine Kinase Activation in a Glioblastoma Involving Both PDGFRA Amplification and NTRK2 Fusion	Reporte de caso
Valenciaga et a.,	2021	Larotrectinib in a patient with advanced pleomorphic liposarcoma of the uterus	Reporte de caso
Waters et al.,	2021	Refractory infantile high-grade glioma containing TRK-fusion responds to larotrectinib	Reporte de caso
Zhang et al.,	2021	A novel NCOR2-NTRK1 fusion detected in a patient of lung adenocarcinoma and response to larotrectinib: a case report	Reporte de caso
Bargas et al.,	2022	An impressive response with larotrectinib in a patient with a papillary thyroid carcinoma harboring an SQSTM1-NTRK1 fusion	Reporte de caso
Groussin et al.,	2022	Redifferentiating effect of larotrectinib in NTRK-rearranged advanced radioactive-iodine refractory thyroid cancer	Reporte de caso
Recine et al.,	2022	Case Report: Adult NTRK-Rearranged Spindle Cell Neoplasm: Early Tumor Shrinkage in a Case With Bone and Visceral Metastases Treated With Targeted Therapy	Reporte de caso
Hyman et al.,	2017	The efficacy of larotrectinib (LOXO-101), a selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor, in adult and pediatric TRK fusion cancers	População
Hyman et al.,	2017	The efficacy of larotrectinib (LOXO-101), a selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor, in adult and pediatric TRK fusion cancers	População

Taylor et al.,	2017	Characterization of NTRK fusions and therapeutic response to NTRK inhibition in hematologic malignancies	População
Blattmann et al.,	2018	Efficacy of larotrectinib in TRK fusion cancer in adults and children	População
Brose et al.,	2018	Activity of larotrectinib in patients with advanced TRK fusion thyroid cancer	População
Farago et al.,	2018	Rapid, Robust and Durable Responses to Larotrectinib in Patients with TRK Fusion Non-Small Cell Lung Cancer	População
Lassen et al.,	2018	Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: An expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach	População
Nathenson et al.,	2018	Activity of larotrectinib in patients with TRK fusion GI malignancies	População
Drilon et al.,	2019	Activity of larotrectinib in TRK fusion lung cancer	População
Farago et al.,	2019	MA09.07 Activity of Larotrectinib in TRK Fusion Lung Cancer	População
Hansen et al.,	2019	PCN107 BUDGET IMPACT ANALYSIS OF LAROTRECTINIB FOR 8 TUMORS IN THE UNITED STATES	População
Hansen et al.,	2019	Budget impact analysis of larotrectinib for 8 tumors in the United States	População
Hong et al.,	2019	Larotrectinib efficacy and safety in adult TRK fusion cancer patients	População
Hyman et al.,	2019	Phase I and expanded access experience of LOXO-195 (BAY 2731954), a selective next-generation TRK inhibitor (TRKi)	População
Hyman et al.,	2019	Durability of response with larotrectinib in adult and pediatric patients with TRK fusion cancer	População
Hyman et al.,	2019	Durability of response with larotrectinib in adult and pediatric patients with TRK fusion cancer	População
Italiano et al.,	2019	Growth modulation index (GMI) as a comparative measure of clinical activity of larotrectinib versus prior systemic treatments in adult and pediatric TRK fusion cancer patients	População
Kummar et al.,	2019	Patient-reported outcomes from two global multicenter clinical trials of children and adults with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion cancer receiving larotrectinib	População
Waguespack et al.,	2019	Treatment of advanced TRK fusion thyroid cancer with larotrectinib	População
Di Ruscio et al.,	2020	Molecular Landscape in Infant High-Grade Gliomas: A Single Center Experience	População
Roth et al.,	2020	The potential long-term comparative effectiveness of larotrectinib and entrectinib for second-line treatment of TRK fusion-positive metastatic lung cancer	População
Chu et al.,	2020	Systematic review of neurotrophic tropomyosin-related kinase inhibition as a tumor-agnostic management strategy	População
Albert et al.,	2020	Larotrectinib efficacy and safety in pediatric patients with trk fusion cancer	População
Berlin et al.,	2020	Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion gastrointestinal cancer	População
Cabanillas et al.,	2020	Larotrectinib treatment of advanced TRK fusion thyroid cancer	População
Drilon et al.,	2020	Efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion lung cancer	População
Drilon et al.,	2020	Activity and safety of larotrectinib in adult patients with TRK fusion cancer: An expanded data set	População
Farago et al.,	2020	Activity of Larotrectinib in Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Lung Cancer	População
Hodgson et al.,	2020	PPM2 Decision Modelling Approaches for Histology-Independent Cancer Technologies	População
Italiano et al.,	2020	Growth modulation index (GMI) of larotrectinib versus prior systemic treatments for TRK fusion cancer patients	População
Italiano et al.,	2020	Growth modulation index (GMI) of larotrectinib versus prior systemic treatments for TRK fusion cancer patients	População
Kummar et al.,	2020	Quality of life of adults and children with TRK fusion cancer treated with larotrectinib compared to the general population	População
Leyvraz et al.,	2020	Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion gastrointestinal cancer	População
Leyvraz et al.,	2020	Durability of response with larotrectinib in adult and pediatric patients with TRK fusion cancer	População
Mascarenhas et al.,	2020	Larotrectinib demonstrates durable efficacy and safety in an expanded dataset of pediatric patients with trk fusion cancer	População
McDermott et al.,	2020	Survival benefits of larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer	População
Williamson et al.,	2020	PCN119 ECONOMIC ANALYSIS OF INPATIENT ADVERSE EVENT-RELATED EXPENDITURES IN METASTATIC SOLID TUMOR PATIENTS EXPOSED TO LAROTRECTINIB OR ENTRECTINIB	População
Carlson et al.,	2021	Comparative effectiveness of larotrectinib and entrectinib for TRK fusion cancer	População

Bokemeyer et al.,	2021	Impact of Disease Evolution on Efficacy Outcomes From Larotrectinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Solid Tumors	População
Briggs et al.,	2021	Estimating Long-Term Survival Outcomes for Tumor-Agnostic Therapies: Larotrectinib Case Study	População
Boni et al.,	2021	Efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase fusion-positive gastrointestinal cancer: An expanded dataset	População
Brose et al.,	2021	Larotrectinib efficacy and safety in adult patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion cancer	População
Carlson et al.,	2021	PCN11 The potential long-term comparative effectiveness of larotrectinib vs. lenvatinib or sorafenib for treatment of NTRK fusion-positive metastatic thyroid cancer	População
Drilon et al.,	2021	Long-term outcomes of patients with TRK fusion cancer treated with larotrectinib	População
Drilon et al.,	2021	P53.02 Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients With Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Fusion-Positive Lung Cancer	População
Drilon et al.,	2021	MO01.35 Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients with Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Fusion Lung Cancer	População
Drilon et al.,	2021	Larotrectinib in non-CNS TRK fusion cancer patients: Outcomes by prior therapy and performance status	População
Garcia et al.,	2021	Long-term efficacy and genomic characteristics of patients with TRK fusion lung cancer treated with larotrectinib	População
Garcia-Foncillas et al.,	2021	Matching-adjusted indirect comparison for treatment of NTRK fusion cancer with larotrectinib versus entrectinib	População
Laetsch et al.,	2021	Incidence of fractures in TRK fusion cancer patients treated with larotrectinib	População
Leyvraz et al.,	2021	Long-term efficacy and safety of larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer	População
Leyvraz et al.,	2021	Intra-patient comparison from larotrectinib clinical trials in trk fusion cancer-an expanded dataset	População
Lin et al.,	2021	Long-term efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive lung cancer	População
Sengupta et al.,	2021	Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion breast cancer	População
Tan et al.,	2021	MA11.09 Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients with Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Fusion Lung Cancer	População
Van Tilburg et al.,	2021	Efficacy and Safety of Larotrectinib in Pediatric Patients with Non-Central Nervous System (CNS) Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Fusion-Positive Cancer: An Expanded Dataset	População
Waguespack et al.,	2021	Long-term efficacy and safety of larotrectinib in patients with advanced trk fusion-positive thyroid carcinoma	População
Suh et al.,	2022	The potential long-term comparative effectiveness of larotrectinib versus regorafenib or trifluridine/tipiracil for treatment of metastatic TRK fusion colorectal cancer	População
Klink et al.,	2022	POSC3 Real-World Treatment of Patients with TRK Fusion Cancer in Community Oncology Practice	População
Kontoudis and Kalogeropoulou	2022	POSA84 Budget Impact of Larotrectinib for NTRK Fusion Positive Solid Tumors in Greece	População
Suh et al.,	2022	The potential long-term comparative effectiveness of larotrectinib versus entrectinib for treatment of metastatic TRK fusion colorectal cancer	População
Drilon et al.,	2022	Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients With Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Lung Cancers	População
ASCO	2017	2017 ASCO Annual Meeting Abstracts	Resumos de congresso
Federman et al.,	2017	Phase 1/2 study of the selective TRK inhibitor larotrectinib in pediatric patients with cancer	Protocolo de estudo
Gallego et al.,	2017	Phase 1/2 study of the selective TRK inhibitor larotrectinib, in pediatric patients with cancer	Protocolo de estudo
-	2018	Abstracts: AACR Special Conference: Pediatric Cancer Research: From Basic Science to the Clinic	Resumos de congresso
Burki	2018	Larotrectinib in TRK fusion-positive cancers	Comentários
Albert et al.,	2019	TRK fusion cancers in children: A clinical review and recommendations for screening	Revisão não sistemática
-	2020	Erratum: Antitumor Activity of Larotrectinib in Tumors Harboring NTRK Gene Fusions: A Short Review on the Current Evidence [Corrigendum]	Correções em artigo
Laetsch et al.,	2020	A phase II study of larotrectinib for children with newly diagnosed solid tumors and relapsed acute leukemias harboring TRK fusions: Children's Oncology Group study ADVL1823	Protocolo de estudo

Leyvraz et al.,	2020	ON-TRK: A non-interventional study of larotrectinib in patients with TRK fusion cancer	Protocolo de estudo
Assi et al.,	2020	TRK inhibition in soft tissue sarcomas: A comprehensive review	Revisão não sistemática
Hong et al.,	2021	Long-term efficacy and safety of larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer	Atualização
Iannantuono et al.,	2022	NTRK Gene Fusions in Solid Tumors and TRK Inhibitors: A Systematic Review of Case Reports and Case Series	Revisão não sistemática
Hibar et al.,	2022	Real-world survival outcomes in patients with locally advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumors receiving standard-of-care therapies other than targeted TRK inhibitors	População
Carton et al.,	2023	Larotrectinib versus historical standard of care in patients with infantile fibrosarcoma: protocol of EPI-VITRAKVI	Protocolo de estudo
Vince et al.,	2024	Beyond Clinical Trials: Understanding Neurotrophic Tropomyosin Receptor Kinase Inhibitor Challenges and Efficacy in Real-World Pediatric Oncology	Reporte de casos

Apêndice III: qualidade dos estudos incluídos

Checklist desenvolvido por Downs e Black (1998) (135)

Relato

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SCOUT	X
--------------	---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Validade externa

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

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

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

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

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

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

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

Validade interna – viés

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

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

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

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

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

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

- 17) Em ensaios clínicos e estudos de coorte, as análises se ajustam a durações divergentes de acompanhamento de pacientes ou, em estudos de caso-controle, o período de tempo entre a intervenção e o desfecho é o mesmo para

casos e controles? Quando o acompanhamento foi o mesmo para todos os pacientes do estudo, a resposta deveria ser “sim”. Se diferentes durações de acompanhamento foram ajustadas por, por exemplo, análise de sobrevivência, a resposta deveria ser “sim”. Os estudos em que as divergências no acompanhamento são ignoradas devem ser respondidos como “não”.

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

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

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

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

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

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

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

NAVIGATE	X
SCOUT	X

Validade interna – confundidores (viés de seleção)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Poder

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

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

Avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas da literatura a partir da ferramenta AMSTAR-2

Parâmetros	Pollack et al., 2020 (99)	Justificativa
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	(X) Sim () Não	Estratégia de busca e estrutura da pergunta de acordo com o acrônimo PICOS.
2- O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	(X) Sim () Sim Parcial () Não	Sim, mas não está disponível em repositório.
3- Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	(X) Sim () Não	Sim.
4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	(X) Sim () Sim Parcial () Não	Sim. Foram usadas as principais bases da literatura para a condução da RSL com uma estratégia abrangente.
5- Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	(X) Sim () Não	Sim.
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	() Sim () Parcial (X) Não	Sim e também a avaliação de qualidade dos estudos.
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	() Sim () Parcial (X) Não	Não está disponível.
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	(X) Sim () Parcial () Não	Sim.
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	() Sim () Parcial (X) Não () Incluiu apenas estudos observacionais	Não reportado.
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	() Sim (X) Não	Não.
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	() Sim () Não (X) Sem metanálise	-
12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	() Sim () Não (X) Sem metanálise	-
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	() Sim (X) Não	Risco de viés não reportado.
14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	(X) Sim () Não	Sim.
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	() Sim () Não (X) Sem metanálise	-
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	(X) Sim () Não	Sim, financiamento realizado pela Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc.
Avaliação da confiança nos resultados da revisão		Criticamente baixa**

Fonte: Shea et al. 2017 (136).

**Definido como mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não-críticas: a revisão tem mais de uma falha crítica e não deve ser usada para fornecer um resumo preciso e abrangente dos resultados disponíveis.

Os itens definidos como críticos são os de nº 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15.

