

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ROZLYTREK (ENTRECTINIB)

Rozlytrek, em monoterapia, para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos, com tumores sólidos que expressem uma fusão dos genes dos recetores da tirosina cinase neurotrófico (NTRK), que tenham uma doença localmente avançada, metastática ou para a qual é provável que a ressecção cirúrgica resulte em morbilidade grave, e que não tenham recebido anteriormente um inibidor NTRK que não disponham de opções de tratamento satisfatórias.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

11/08/2022

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 29/07/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Entrectinib

Nome do medicamento: Rozlytrek

Apresentações:

- Frasco – 30 unidades; cápsulas, 100mg, n.º registo 5798509;
- Frasco – 90 unidades; cápsulas, 200mg, n.º registo 5798517.

Titular da AIM:

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Rozlytrek (Entrectinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Rozlytrek, em monoterapia, para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos, com tumores sólidos que expressem uma fusão dos genes dos recetores da tirosina cinase neurotrófico (NTRK), que tenham uma doença localmente avançada, metastática ou para a qual é provável que a ressecção cirúrgica resulte em morbilidade grave, e que não tenham recebido anteriormente um inibidor NTRK que não disponham de opções de tratamento satisfatórias.*

A Comissão concluiu que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de entrectinib em relação a melhores cuidados de suporte.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA: Não aplicável

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A família de recetores de tropomiosina-cinases (trk) é constituída por 3 proteínas transmembranares, os recetores Trk A, B e C, que são codificados pelos genes NTRK1, NTRK2 e NTRK3. Estes recetores são expressados no tecido neuronal humano e desempenham um papel essencial na fisiologia do desenvolvimento do sistema nervoso e estão envolvidos nos mecanismos de sobrevivência celular.

As fusões de genes envolvendo os genes NTRK levam à transcrição de proteínas Trk quiméricas com uma função cinase permanentemente activada ou com sobrefunção, causando uma cascata de sinalização contínua e conferindo-lhe um potencial oncogénico e de crescimento tumoral.

As fusões dos genes NTRK foram reportadas em vários tipos de tumores, incluindo tumores cerebrais, da cabeça e pescoço, tireoide, tecidos moles, pulmão e cólon. As fusões reportadas e respetivos tumores associados encontram-se na tabela 11.

Embora tenham sido identificadas dezenas de fusões NTRK, elas geralmente têm características partilhadas, que incluem: uma fusão 'upstream' parceira na posição 5' que é tipicamente expressada no tipo de tecido em que é encontrada; inclusão de um domínio cinase TRK 'full-length' na posição 3' (downstream).

No entanto, não é ainda claro se a histologia do tecido em que a fusão é encontrada pode ser um determinante da principal cascata de sinalização activada, pelo que seria importante verificar a resposta ao fármaco em diferentes tipos histológicos de tumor.

Em termos de prevalência, as fusões REK distribuem-se de forma alargada entre uma variedade de tumores adultos e pediátricos; esta distribuição segue dois padrões gerais:

Cancros raros com alta prevalência de fusões TRK (algumas séries referem frequências na ordem dos >90%), que incluem:

- Fibrossarcoma congénito infantil
- Nefroma mesoblástico congénito (subtipo celular)
- Carcinoma secretor da mama
- Carcinoma secretor mamário análogo (MASC) da glândula salivar

Estas neoplasias geralmente ocorrem em crianças e jovens adultos, embora o carcinoma secretor da mama e MASC ocorram predominantemente na adolescência e mais tardiamente na vida, respetivamente. Nalguns casos, a fusão TRK específica pode ajudar a estabelecer o diagnóstico quando a análise patológica é ambígua.

Cancros comuns com fusões TRK raras (frequentemente ocorrências <1%), tais como:

- Cancro da tiróide
- Glioma
- Cancro pulmonar não-pequenas células
- Cancro da mama (que não secretor)
- Cancro colo-rectal e do apêndice
- Cancro do pâncreas
- Cancro renal
- Cancros da cabeça e do pescoço (que não MASC)
- Sarcoma
- Melanoma
- Tumores cerebrais primários
- Tumores do estroma gastrointestinal
- Colangiocarcinoma

Algumas neoplasias hematológicas, como leucemia mieloide/linfoblástica aguda, mieloma múltiplo, histiocitose e neoplasias das células dendríticas.

O diagnóstico das fusões dos genes NTRK é habitualmente realizado através da pesquisa de um painel de mutações por '*next-generation sequencing*' (NGS). Poderão ser desenvolvidos testes específicos para cada esta mutação.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Entrectinib é um inibidor potente dos recetores de tropomiosina-cinases (trk) A, B e C (TrkA, TrkB e TrkC), assim como da cinase do linfoma anaplástico (ALK) e do recetor tirosina -cinase do proto-oncogene ROS 1 (ROS1)⁴. Tem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e é ativo no sistema nervoso central.

Estudos pré-clínicos demonstraram que o entrectinib inibe seletivamente a atividade proliferativa das células que expressam proteínas de fusão NTRK, causando inibição do ciclo celular e apoptose dessas células. Esta atividade anti-proliferativa correlaciona-se com inibição de TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, da fosforilação ALK, assim como da fosforilação de mediadores chave da cascata de sinalização TRK e ALK5-7.

Para o tratamento com entrectinib é necessário confirmar a existência de fusões NTRK através de testes genéticos (por exemplo, NGS), que podem não estar disponíveis em todos os hospitais. De salientar que as fusões NTRK podem ser muito prevalentes em tumores raros (exemplo, fibrossarcoma congénito) e menos prevalentes em tumores comuns, como o carcinoma do pulmão de células não pequenas. Adicionalmente, doentes que apresentam fusões NTRK habitualmente não apresentam outras alterações moleculares (por exemplo, ALK, ROS1, BRCA).

Entrectinib pode ser utilizado no tratamento de diferentes tipos de tumores sólidos, sendo considerado um tratamento independente da histologia ou “tumor-agnóstico”. Por um lado, não existe tratamento standard para tumores que expressem uma fusão dos genes NTKR uma vez que tradicionalmente os tratamentos são baseados na histologia do tumor e não isoladamente na existência de uma mutação. Por outro lado, o pedido de financiamento foi feito para tumores sólidos que expressem uma fusão dos genes NTKR e que não tenham mais alternativas terapêuticas disponíveis. Neste contexto, “*best supportive care*” (melhores cuidados de suporte) é um comparador adequado.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de entrectinib “em monoterapia, para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos, com tumores sólidos que expressem uma fusão dos genes dos recetores da tirosina cinase neurotrófico (NTRK), que tenham uma doença localmente avançada, metastática ou para a qual é provável que a ressecção cirúrgica resulte em morbilidade grave, e que não tenham recebido anteriormente um inibidor NTRK que não disponham de opções de tratamento satisfatórias”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação de entrectinib.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionado

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com tumores sólidos que expressem uma fusão dos genes NTKR, tenham uma doença localmente avançada, metastática ou para a qual é provável que a ressecção cirúrgica resulte em morbilidade grave, que não tenham recebido anteriormente um inibidor NTRK e que não disponham de opções de tratamento satisfatórias	Entrectinib	Melhores cuidados de suporte
Doentes pediátricos (idade ≥ 12 anos) com tumores sólidos que expressem uma fusão dos genes NTKR, tenham uma doença localmente avançada, metastática ou para a qual é provável que a ressecção cirúrgica resulte em morbilidade grave, que não tenham recebido anteriormente um inibidor NTRK e que não disponham de opções de tratamento satisfatórias	Entrectinib	Melhores cuidados de suporte

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 3. A Comissão classificou estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: *Medida de resultados* e classificação da sua importância

Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Sobrevida global	9	crítico
Sobrevida livre de progressão	6	importante
Qualidade de vida	9	crítico
Taxa de resposta	5	importante
Eventos adversos	6	importante
Eventos adversos graves	7	crítico
Descontinuação por toxicidade	8	crítico
Mortalidade relacionada com a terapêutica	9	crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu três estudos de braço único, não comparativos, na população adulta, com tumores sólidos, com rearranjos genéticos (fusões) em NTRK 1/2/3 (ALKA-371-001², STARTRK-1³ e STARTRK-2⁴), uma análise integrada⁵ dos estudos ALKA-371-001, STARTRK-1, STARTRK-2, e START-NG, um estudo de braço único, não comparativo, na população com idades entre 2 e 22 anos com tumores sólidos recorrentes ou refratários e tumores primários do SNC, com ou sem fusões ROS1, NTRK1 / 2/3 ou ALK (STARTRK-NG⁶), um estudo⁷ baseado no estudo STARTRK-NG, que compara o efeito do tratamento intra-doente do tratamento com entrectinib com as terapêuticas prévias, e um estudo comparativo⁸, que compara o efeito do tratamento com entrectinib observado nos estudos ALKA-371-001, STARTRK-1 e STARTRK-2, com um controlo histórico (base de dados Flatiron Health).

A Comissão considerou que apenas o estudo comparativo⁸ com o controlo histórico era relevante para a presente avaliação. Apesar disso, descreve-se de forma resumida a análise integrada⁵ dos estudos ALKA-371-001, STARTRK-1, STARTRK-2, e START-NG, a título informativo.

Supplementary results report – third efficacy analysis of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors⁵

Desenho de estudo

Este estudo analisou, de forma agrupada, a eficácia e segurança de entrectinib de 4 estudos:

STARTRK-NG: estudo de fase I / Ib, multicêntrico (Portugal não participou), de braço único, em regime aberto, de escalonamento de dose e estudo de expansão, de entrectinib, que incluiu 16 doentes, com idades entre 2 e 22 anos com tumores sólidos recorrentes ou refratários e tumores primários do SNC, com ou sem fusões ROS1, NTRK1 / 2/3 ou ALK, e avaliou a segurança e, de forma preliminar, a atividade anti-tumoral do fármaco.

STARTRK-1: estudo de fase I, multicêntrico (Portugal não participou), de braço único, em regime aberto, de escalonamento de dose, que incluiu 76 doentes adultos, com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos, para os quais não existe tratamento ou o tratamento foi considerado inadequado ou intolerável,

que preferencialmente apresentassem alterações moleculares em ROS1, NTRK 1/2/3 ou ALK, que receberam entrectinib, e avaliou a segurança e, de forma preliminar, a atividade anti-tumoral do fármaco.

STARTRK-2: estudo de fase II, tipo ‘basket’, multicêntrico (Portugal não participou), de braço único, em regime aberto, que incluiu 206 doentes adultos, com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos, com rearranjos genéticos (fusões) em ROS1, NTRK 1/2/3 ou ALK, com um estado funcional ECOG ≤ 2 e uma expectativa de vida de pelo menos 4 semanas, que receberam entrectinib na dose de 600 mg uma vez por dia, e avaliou a taxa de resposta objetiva.

ALKA-372-001: estudo de fase I, multicêntrico (Portugal não participou), de braço único, em regime aberto, de escalonamento de dose em coortes sequenciais de doentes, que incluiu 58 doentes adultos, com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos, para os quais não existe tratamento ou o tratamento foi considerado inadequado ou intolerável, que apresentassem alterações moleculares em ROS1, NTRK 1/2/3 ou ALK, com um estado funcional ECOG ≤ 2 e uma expectativa de vida de pelo menos 3 meses, e avaliou a segurança e, de forma preliminar, a atividade anti-tumoral do fármaco.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão de doentes variaram nos diferentes estudos.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Estudos de braço único, sem aleatorização.

Procedimentos

As doses iniciais de entrectinib foram de 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg, 1200 mg, ou 1600 mg no estudo ALKA-372-001, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, ou 800 mg no estudo STARTRK-1, 600 mg no estudo STARTRK-2, e 250 mg/m² no estudo STARTRK-NG, administrado uma vez por dia de forma contínua (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2, e STARTRK-NG), ou intermitente (ALKA-372-001).

A medicação com entrectinib foi continuada até à progressão radiográfica, toxicidade inaceitável, ou retirada do consentimento.

As avaliações tumorais foram realizadas no prazo de 30 dias da primeira administração de entrectinib, às 4 semanas, e depois a cada 8 semanas, e incluíram TAC ou RMN, usando o RECIST (versão 1.1). Estas avaliações foram feitas localmente pelo investigador e por revisão centralizada independente com ocultação. No caso de

doença no sistema nervoso central, os exames imagens cerebrais foram realizados com os mesmos intervalos descritos anteriormente.

A segurança foi avaliada por exame físico, testes laboratoriais, e monitorização de eventos adversos.

Medidas de resultado

As medidas de eficácia primária da análise integrada foram a taxa de resposta objetiva, definida como a proporção de doentes com resposta parcial ou completa, avaliada pelo RECIST 1.1 e avaliação de resposta de metástases cerebrais em Neuro-Oncologia (*Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases*), e duração da resposta, definida como o tempo desde a primeira resposta objetiva até à primeira documentação radiográfica de progressão da doença, (avaliadas por revisão central independente).

As medidas de eficácia secundária foram a sobrevivência livre de progressão (avaliada por revisão central independente, e definida como o tempo desde a primeira dose de entrectinib até à data da primeira documentação de progressão radiográfica ou morte), sobrevivência global (definida como o tempo desde a data da primeira dose de entrectinib até à morte), taxa de benefício clínico (definida como a proporção de doentes com resposta parcial ou completa, ou com doença estável há pelo menos 6 meses), e segurança.

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população de doentes com tumores sólidos, com rearranjos genéticos (fusões) em NTRK 1, NTRK 2, ou NTRK 3, não previamente tratados com um inibidor TRK, que tinham recebido pelo menos uma dose de entrectinib, com doença mensurável no basal, e com pelo menos 6 meses de seguimento desde o início do tratamento. As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes que receberam pelo menos uma dose de 600 mg da medicação de estudo.

Estimou-se que seria necessário incluir 56 doentes, para detetar uma taxa de resposta objetiva de 60% (com uma precisão de 14% no intervalo de confiança a 95%, e um limite inferior de pelo menos 30%). Foi considerado que uma proporção de doentes com resposta objetiva superior a 30% era clinicamente relevante.

Nas análises de eficácia não foi feito qualquer ajustamento para multiplicidade.

Resultados

Os resultados de eficácia são análises baseadas na data de corte de 31 de outubro de 2018, e incluem 54 doentes adultos, com tumores sólidos extra-cranianos, com rearranjos genéticos (fusões) em NTRK, incluídos até 30 de novembro de 2017, e 20 doentes adultos adicionais com tumores sólidos extra-cranianos incluídos entre 30 de novembro de 2017 e 30 de abril de 2018 (total: 74 doentes).

A eficácia de entrectinib em 7 doentes pediátricos com tumores sólidos com rearranjos genéticos (fusões) em NTRK, com data de corte de 1 de maio de 2019, é apresentada separadamente.

Fluxo de doentes

Na data de corte de 31 de outubro de 2018, 43/74 doentes (58,1%) mantinham-se em estudo (todos do estudo STARTRK-2), ou seja, 31/75 doentes (41,9%) tinham saído do estudo. A causa mais frequente de descontinuação foi a morte do doente (74,3%).

Do total, 45/75 doentes (60,8%) descontinuaram tratamento com entrectinib, a maioria (75,6%) por progressão da doença.

Na data do corte, a duração mediana de tratamento era de 8,6 meses (intervalo 0,1 – 29,7 meses), correspondendo a uma mediana de 11 ciclos de tratamento.

Características basais dos doentes

A idade mediana era de 57 anos, e 35,1% tinha mais de 65 anos. A maioria dos doentes era de raça branca (70,3%) ou asiática (17,6%). A maioria dos doentes apresentava fusões NTRK1 (40,5%) ou NTRK3 (56,8%), e 61,4% apresentava doença em estadio III ou IV. Contudo, 9,6% apresentava doença em estadio I, e 26,4% apresentava doença em estadio II. As populações incluídas nos estudos apresentavam 12 tumores diferentes, sendo os mais frequentes sarcoma (21,6%), glândulas salivares (17,6%), e carcinoma do pulmão de não pequenas células (17,6%).

As características demográficas e clínicas das populações incluídas encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: *Características demográficas das populações*

		NTRK Efficacy Evaluable Analysis Set	
		Initial	Expanded
	Enrolment cutoff date	30 Nov 2017	30 April 2018
		N=54	N=74
Demographics	Age	median (range), years	57.5 (21-83)
		≥65 years, n (%)	20 (37.0)
	Sex, n (%)	male	22 (40.7)
		female	32 (59.3)
	Race, n (%)	White	43 (79.6)
		Asian	7 (13.0)
		Black or African American	0
		not reported	4 (7.4)
	ECOG PS, n (%)	0	23 (42.6)
		1	25 (46.3)
	2	6 (11.1)	
	History of smoking, n (%)	23 (43.4)	29 (40.3)
Baseline Disease Characteristics	Tumor type (High Level), n (%)	Breast	6 (11.1)
		Cholangiocarcinoma	1 (1.9)
		CRC	4 (7.4)
		GI other	0
		Gynecological	2 (3.7)
		Neuroblastoma	0
		Neuroendocrine	3 (5.6)
		NSCLC	10 (18.5)
		Pancreatic	3 (5.6)
		Salivary (MASC)	7 (13.0)
		Sarcoma	13 (24.1)
		Thyroid	5 (9.3)
	NTRK gene fusion, n (%)	NTRK1	22 (40.7)
		NTRK2	1 (1.9)
		NTRK3	31 (57.4)
	median time since diagnosis, months (range)		21.4 (2.1-433.1)
	Disease stage at initial diagnosis, n (%)		(n=53) ^a
		0	1 (1.9)
		I (A/B)	6 (11.3)
		II (A/B)	8 (14.8)
		III (A/B/C)	12 (22.6)
		IV	21 (39.6)
		unknown	5 (9.4)

Fonte: Extraído de referência 5

			NTRK Efficacy Evaluable Analysis Set	
			Initial	Expanded
Enrolment cutoff date			30 Nov 2017	30 April 2018
			N=54	N=74
Baseline Disease Characteristics	Metastatic disease	any site, n (%)	52 (96.3)	72 (97.3)
		bone, n (%)	17 (31.5)	20 (27.0)
		brain, n (%)	12 (22.2)	19 (25.7)
		liver, n (%)	21 (38.9)	28 (37.8)
		lung, n (%)	33 (61.1)	45 (60.8)
		lymph nodes, n (%)	30 (55.6)	39 (52.7)
		skin, n (%)	3 (5.6)	4 (5.4)
		other, n (%)	15 (27.8)	25 (33.8)
Previous Cancer Treatment	No of prior systemic therapies ^a , n (%)		14 (25.9%) ^c	20 (27.0%)
	1		15 (27.8%)	21 (28.4%)
	2		16 (29.6%)	20 (27.0%)
	3		4 (7.4%)	6 (8.1%)
	4		4 (7.4%)	4 (5.4%)
	>4		1 (1.9%)	3 (4.1%)
	Previous therapy, n (%)		48 (88.9%)	64 (86.5%)
		any systemic therapy ^b		
		surgery	43 (79.6%)	61 (82.4%)
		radiotherapy	36 (66.7%)	47 (63.5%)
Baseline CNS lesions by INV			n=12	n=19
Prior radiotherapy to brain, n (%)			8 ^d (66.7%)	13 (68.4%)

^a Lines of therapy are determined from the time of metastatic disease diagnosis. Patients may have received other therapies in the adjuvant or neo-adjuvant setting.

^b Includes any chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy or hormonal therapy.

^c The previous lines of cancer therapy were erroneously reported (as 0) for six NTRK adult patients in the initial SCE (2.7.3) as described in the [Erratum](#) and have been corrected in this table.

^d one patient with CNS disease at baseline had received halocraneal radiation therapy <2 months before entrectinib treatment which was incorrectly reported in the analysis presented in the initial SCE.

Fonte: Extraído de referência 5

Eficácia

Sobrevivência global

Na data do corte tinham morrido 24/74 doentes (32,4%). A mediana de sobrevivência global foi de 23,9 meses (IC95% 16,6 a NE).

A sobrevivência global aos 12 meses era de 74% (IC95% 63% a 85%). A sobrevivência global a 18 meses era de 56% (IC95% 41% a 71%).

Estes dados podem ser observados na Tabela 5.

Tabela 5: Sobrevivência global

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=71)	Total (N=74)
Patients with event (%)	0	0	24 (33.8%)	24 (32.4%)
Earliest contributing event				
Death	0	0	24	24
Patients without event (%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	47 (66.2%)	50 (67.6%)
Time to event (months)				
Median	NE	NE	23.9	23.9
95% CI for Median	NE	NE	(16.0, NE)	(16.0, NE)
25% and 75%-ile	NE	NE	11.2, NE	11.2, NE
Range	3.7* to 3.7*	10.2* to 20.1*	0.1 to 29.7*	0.1 to 29.7*
6 Months				
Patients remaining at risk	NE	2	56	58
Event free probability	NE	1.00	0.85	0.86
95% CI	NE	(1.00, 1.00)	(0.77, 0.94)	(0.78, 0.94)
9 Months				
Patients remaining at risk	NE	2	41	43
Event free probability	NE	1.00	0.80	0.81
95% CI	NE	(1.00, 1.00)	(0.70, 0.90)	(0.71, 0.90)
12 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	31	32
Event free probability	NE	1.00	0.73	0.74
95% CI	NE	(1.00, 1.00)	(0.62, 0.85)	(0.63, 0.85)
18 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	14	15
Event free probability	NE	1.00	0.55	0.56
95% CI	NE	(1.00, 1.00)	(0.39, 0.70)	(0.41, 0.71)

* Censored
Summaries of Time-to-Event (median, percentiles) are Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Fonte: Extraído de referência 5

Sobrevivência livre de progressão

Na data do corte, tinha ocorrido um evento PFS em 41/74 doentes (55,4%). A mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 11,2 meses (IC95% 8,0 a 15,7).

A sobrevivência livre de progressão aos 12 meses era de 46% (IC95% 33% a 58%). A sobrevivência livre de progressão a 18 meses era de 28% (IC95% 14% a 41%).

Taxa de resposta objetiva (ORR)

Na data do corte, tinha ocorrido um evento ORR em 47/74 doentes, sendo a taxa de resposta objetiva de 63,5% (IC95% 51,5 a 74,4). Observou-se uma resposta completa em 5/74 doentes (6,8%), e uma resposta parcial em 42/74 doentes (56,8%).

A Tabela 6 apresenta um resumo dos resultados de eficácia.

Tabela 6: resumo dos resultados de eficácia

	Initial (SCE)	Updated	
Enrolment cutoff date	30 Nov 2017	30 Nov 2017	30 April 2018
Clinical cutoff date	31 May 2018	31 October 2018	31 October 2018
Total no. patients enrolled	N=54	N=54	N=74
Median Duration of Survival Follow up, months (range)	12.9 (0.6*-24.7)	17.9 (0.6*-29.7)	14.2 (0.1*-29.7)
Primary Endpoints (BICR-assessed, RECIST v1.1)			
Objective Response Rate (ORR)			
No. of patients with confirmed CR or PR, n	31	32	47
ORR, % (95% CI) ^c	57.4% (43.2, 70.8)	59.3% (45.0, 72.4)	63.5% (51.5, 74.4)
Complete Response, n (%)	4 (7.4%)	4 (7.4%)	5 (6.8%)
Partial Response, n (%)	27 (50.0%)	28 (51.9%)	42 (56.8%)
Stable Disease, n (%)	9 (16.7%)	8 (14.8%)	9 (12.2%)
Progressive Disease, n (%)	4 (7.4%)	4 (7.4%)	6 (8.1%)
non CR/non-PD	3 (5.6%)	3 (5.6%)	3 (4.1%)
Missing or unevaluable	7 (13.0%)	7 (13.0%)	9 (12.2%)
Duration of Response (DOR)			
No. of patients with events, n (% of responders)	16/31 (51.6%)	18/32 (56.3%)	21/47 (44.7%)
Median, months (95% CI) ^d	10.4 (7.1, NE)	12.9 (7.9, NE)	12.9 (9.3, NE)
No. of patients with response lasting:			
≥6 months, n (%)	17 (31.5%)	22 (40.7%)	26 (35.1%)
≥12 months, n (%)	9 (16.7%)	14 (25.9%)	14 (18.9%)
Secondary Endpoints (BICR-assessed, RECIST v1.1)			
Clinical Benefit Rate (CBR)			
No of patients with confirmed CR or PR, or SD ≥6 months	35	35	50
CBR, % (95% CI) ^c	64.8% (50.6, 77.3)	64.8% (50.6, 77.3)	67.6% (55.7, 78.0)
Progression-Free Survival			
No. of patients with event, n (%)	29 (53.7%)	33 (61.1%)	41 (55.4%)
Median, months (95% CI) ^d	11.2 (8.0, 14.9)	11.8 (8.0, 15.7)	11.2 (8.0, 15.7)
Time to CNS Progression			
No. of patients with event, n (%)	17 (31.5%)	21 (38.9%)	27 (36.5%)
Median, months (95% CI) ^d	17.0 (14.3, NE)	17.0 (14.3, NE)	16.8 (14.3, NE)

Fonte: Extraído de referência 5

Segurança

A população de segurança global, que incluiu doentes com tumores sólidos, com ou sem fusões ROS1, NTRK1, NTRK2, NTRK3 ou ALK, incluindo todos os doentes dos estudos STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001, e STARTRK-NG, totalizou 355 doentes. Na data de corte, a duração mediana de tratamento era 5,8 meses. A mediana do número de ciclos de tratamento era 8 (IQR 2-15).

Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 30/355 doentes (9%). Descontinuaram tratamento por eventos adversos 14/355 doentes (4%).

A larga maioria dos eventos adversos relacionados com o tratamento foram de grau 1 ou 2, e reversíveis. Os eventos adversos de grau 3 ou 4 mais frequentes foram anemia (38/355 doentes; 11%), aumento de peso (23/355 doentes; 7%), dispneia (22/355 doentes; 6%), e fadiga (15/355 doentes; 4%).

Os eventos adversos graves relacionados com o tratamento mais frequentes foram distúrbios do sistema nervoso (10/355; 3%).

Na data de corte, tinham ocorrido 20/355 mortes (6%), nenhuma considerada relacionada com o tratamento. As causas de morte foram insuficiência respiratória aguda (n= 2), paragem cardio-respiratória (n= 2), dispneia (n= 2), metástases nas meninges (n= 2), pneumonia (n= 2), sépsis (n= 2), choque cardiogénico (n= 1), enfarte cerebral (n= 1), suicídio (n= 1), perfuração do colon (n= 1), embolia pulmonar (n= 1), insuficiência respiratória (n= 1), choque séptico (n= 1), e síndrome de lise tumoral (n= 1).

Os dados de segurança na população com tumores sólidos com fusão NTRK foram sobreponíveis aos observados na população global.

Os eventos adversos mais frequentes são descritos na Tabela 7.

Tabela 7: *Eventos adversos mais frequentes*

	NTRK fusion-positive safety-evaluable population* (n=68)			Overall safety-evaluable population† (n=355)		
	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4
Dysgeusia	32 (47%)	0	0	146 (41%)	1 (<1%)	0
Constipation	19 (28%)	0	0	83 (23%)	1 (<1%)	0
Fatigue	19 (28%)	5 (7%)	0	89 (25%)	10 (3%)	0
Diarrhoea	18 (27%)	1 (2%)	0	76 (21%)	5 (1%)	0
Oedema peripheral	16 (24%)	1 (2%)	0	49 (14%)	1 (<1%)	0
Dizziness	16 (24%)	1 (2%)	0	88 (25%)	2 (1%)	0
Blood creatinine increased	12 (18%)	1 (2%)	0	52 (15%)	2 (1%)	0
Paraesthesia	11 (16%)	0	0	67 (19%)	0	0
Nausea	10 (15%)	0	0	74 (21%)	0	0
Vomiting	9 (13%)	0	0	48 (14%)	0	0
Arthralgia	8 (12%)	0	0	42 (12%)	2 (1%)	0
Myalgia	8 (12%)	0	0	52 (15%)	2 (1%)	0
Weight increased	8 (12%)	7 (10%)	0	51 (14%)	18 (5%)	0
AST increased	7 (10%)	0	1 (2%)	35 (10%)	3 (1%)	1 (<1%)
ALT increased	6 (9%)	0	1 (2%)	30 (9%)	3 (1%)	1 (<1%)
Muscular weakness	6 (9%)	1 (2%)	0	22 (6%)	3 (1%)	0
Anaemia	5 (7%)	8 (12%)	0	27 (10%)	16 (5%)	0
Asthenia	5 (7%)	0	0	28 (8%)	2 (1%)	0
Peripheral sensory neuropathy	4 (6%)	1 (2%)	0	20 (6%)	4 (1%)	0
Neutrophil count decreased	4 (6%)	0	0	13 (4%)	8 (2%)	0
Rash	4 (6%)	0	0	18 (5%)	2 (1%)	0
Disturbance in attention	3 (4%)	0	0	13 (4%)	1 (<1%)	0
Pain of skin	3 (4%)	0	0	9 (3%)	1 (<1%)	0
Neutropenia	3 (4%)	2 (3%)	0	9 (3%)	9 (3%)	0
Localised oedema	2 (3%)	1 (2%)	0	3 (1%)	1 (<1%)	0
Hyperaesthesia	2 (3%)	0	0	22 (6%)	1 (<1%)	0
Ataxia	2 (3%)	0	0	9 (3%)	3 (1%)	0
Platelet count decreased	2 (3%)	0	0	4 (1%)	0	1 (<1%)
Hyperuricaemia	2 (3%)	0	2 (3%)	13 (4%)	0	5 (1%)
Hypophosphataemia	2 (3%)	2 (3%)	0	6 (2%)	4 (1%)	0
Dehydration	2 (3%)	0	0	5 (1%)	2 (1%)	0
Diplopia	1 (2%)	1 (2%)	0	4 (1%)	1 (<1%)	0
Hypotension	1 (2%)	1 (2%)	0	14 (4%)	2 (1%)	0
Pyrexia	1 (2%)	0	0	7 (2%)	1 (<1%)	0
Lymphocyte count decreased	1 (2%)	0	0	4 (1%)	1 (<1%)	0
Pruritus	1 (2%)	0	0	15 (4%)	1 (<1%)	0
Hypoxia	1 (2%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0

	<i>NTRK</i> fusion-positive safety-evaluable population [*] (n=68)			Overall safety-evaluable population [†] (n=355)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Fall	1 (2%)	0	0	6 (2%)	1 (<1%)	0
Osteoarthritis	0	1 (2%)	0	2 (1%)	1 (<1%)	0
Blood uric acid increased	0	0	1 (2%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)
Dysarthria	0	0	0	5 (1%)	2 (1%)	0
Anorectal disorder	0	0	0	0	0	1 (<1%)
Generalised oedema	0	0	0	5 (1%)	2 (1%)	0
Electrocardiogram QT prolonged	0	0	0	5 (1%)	1 (<1%)	0
Lipase increased	0	0	0	2 (1%)	2 (<1%)	1 (1%)
Amylase increased	0	0	0	1 (<1%)	3 (1%)	0
Blood creatine phosphokinase increased	0	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Hyponatraemia	0	0	0	3 (1%)	2 (1%)	0
Hypermagnesaemia	0	1 (2%)	0	0	1 (<1%)	0
Hypoalbuminaemia	0	0	0	0	1 (<1%)	0
Pulmonary oedema	0	0	0	0	2 (1%)	0
Mental status changes	0	0	0	0	2 (1%)	0
Agitation	0	0	0	0	1 (<1%)	0
Mood altered	0	0	0	0	1 (<1%)	0
Orthostatic hypotension	0	0	0	2 (1%)	1 (<1%)	0
Hypertension	0	0	0	0	1 (<1%)	0
Cardiac failure	0	1 (2%)	0	0	2 (1%)	0
Cardiac failure congestive	0	1 (2%)	0	0	1 (1%)	0
Myocarditis	0	0	0	0	0	1 (<1%)

Data are n (%). Adverse events were encoded using MedDRA (version 21.0). ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase.

^{*} All patients with *NTRK* gene fusions who received ≥ 1 dose of entrectinib, regardless of dose or duration of follow-up.

[†] All patients from STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001, and STARTRK-NG (regardless of tumour type or gene rearrangement) who received ≥ 1 dose of entrectinib. No deaths due to adverse events were reported.

Fonte: Extraído de referência 5

Análise comparativa entre o tratamento com entrectinib² (análise integrada) e melhores cuidados de suporte (coorte histórica - base de dados Flatiron Health)⁸

Desenho de estudo

Para gerar evidência de eficácia comparativa entre entrectinib e melhores cuidados de suporte, na população com tumores sólidos com fusão NTRK, o TAIM comparou os dados na população adulta com fusão NTRK dos estudos de entrectinib (ALKA-372-001, STARTRK-1 e STARTRK-2), com os dados de uma coorte comparável extraída da base de dados eletrónica Flatiron Health.

Crítérios de inclusão e exclusão

Os doentes extraídos da base dados Flatiron Health tinham de ter mais de 18 anos, ter um tumor sólido, avançado ou metastático, com fusão NTRK, diagnosticado entre 1 de Janeiro de 2011 e 31 de Dezembro de 2019, com informação de seguimento até 30 de Junho de 2020, e que não tivessem sido previamente tratados com tratamentos TRKi (larotrectinib ou entrectinib) em qualquer linha de tratamento. Foram excluídos os doentes que não tivessem uma visita no prazo de 90 dias após o diagnóstico tumor sólido, avançado ou metastático, e que não tivessem feito qualquer tratamento para a sua doença.

Em relação à coorte entrectinib, foram utilizados os critérios de inclusão no estudo STARTRK-2, usando como data de corte 31 de Outubro de 2018, e como data limite de inclusão no estudo 30 de Abril de 2018.

Medidas de resultado

A medida de eficácia utilizada foi o tempo mediano de sobrevivência global ajustado.

Análise estatística

As datas índice utilizadas foram a data de início de tratamento com entrectinib, para a coorte entrectinib, e a data do teste NTRK positivo para a coorte de melhores cuidados de suporte. Estes critérios diferenciados de data

índice resultaram do facto de a base de dados Flatiron Health não incluir informação em todos os doentes sobre qual a data de início de tratamento após o teste NTRK positivo.

As características basais das duas coortes foram comparadas usando análises descritivas, e foram subsequentemente usadas para fazer o ajustamento das diferenças. As características basais foram definidas como as características observadas à data de inclusão no estudo (coorte de entrectinib), ou à data da visita/informação mais próxima da data índice (coorte de melhores cuidados de suporte).

A avaliação de eficácia comparativa utilizou a regressão de Cox univariada, comparando os doentes da coorte entrectinib com os doentes (ajustados, i.e. ponderados) da coorte de melhores cuidados de suporte.

O ajustamento foi realizado através do modelo de ajustamento que usa a pontuação de ponderação '*nearest neighbor propensity score*'. O primeiro ajustamento foi realizado para cada tipo tumoral observado na população do estudo (ajustamento direto por tipo tumoral). A pontuação de ponderação foi estimada através de regressão logística usando um conjunto de variáveis de prognóstico seleccionadas *a priori*. Estas incluíram idade, tipo histológico do tumor, estadio da doença, número de linhas prévias de tratamento para doença metastática, tratamento prévio recebido, doenças concomitantes, estado funcional, número de locais metastáticos, e período de tempo (atual vs histórico).

Os pesos (ponderações) foram derivados dos doentes da coorte de melhores cuidados de suporte, tendo a coorte entrectinib sido usada como a população de referência.

Verificava-se informação em falta ou parcialmente em falta nalguns doentes, tendo-se usado o valor mediano da coorte para imputação dos valores em falta:

- tempo desde diagnóstico inicial até data de teste >6 meses: 1 doente classificado como 'Sim' (50/56 dos doentes são 'sim');
- estadio avançado à data de diagnóstico: 5 doentes da coorte cuidados de suporte (15/19 são 'sim') e 6 doentes da coorte entrectinib (32/51 são 'sim') foram considerados 'sim'
- mais de 2 linhas terapêuticas prévias desde diagnóstico de doença avançada até à data de índice: 5 doentes da coorte cuidados de suporte são classificados como 'não' (11/19 são 'não').

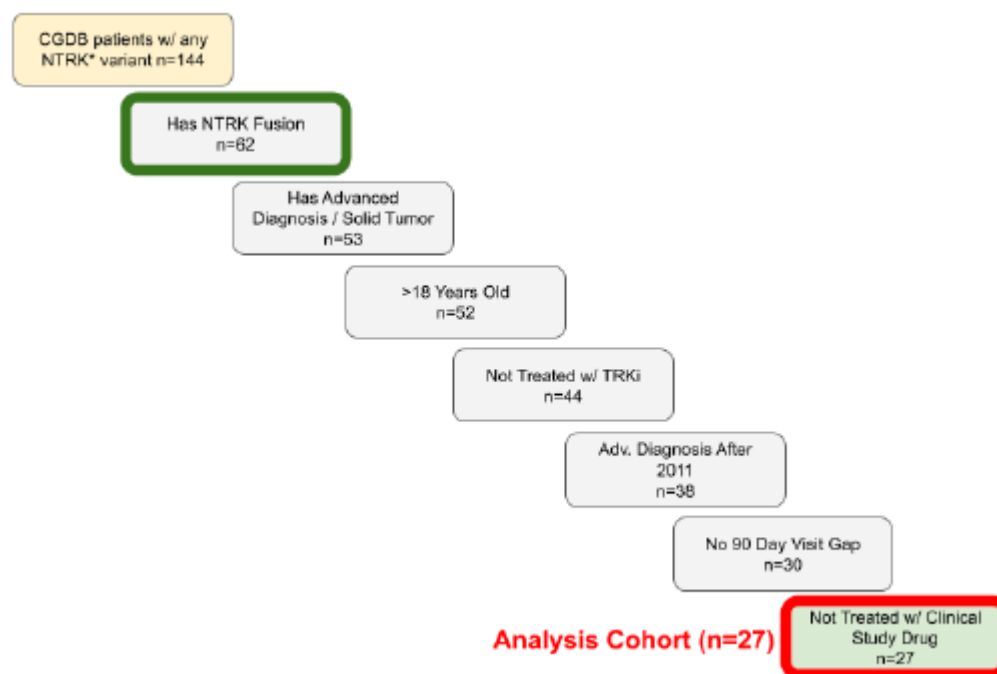
Foi calculada a diferença média padronizada dos fatores de prognóstico na amostra ajustada e não ajustada. Foi considerada aceitável (não necessitando de ajustamento) uma diferença média padronizada inferior a 0,2.

Resultados

Fluxo de doentes

Eram elegíveis para o estudo de eficácia comparativa 74 doentes da coorte entrectinib (71 doentes de STARTRK-2, 2 doentes de STARTRK-1, e 1 doente de ALKA-372-001), e 27 doentes da coorte de melhores cuidados de suporte. A coorte de melhores cuidados de suporte, extraída da base de dados Flariton Health (n= 58.001), resultou de um processo de seleção, tendo sido identificados 62 doentes com fusão NTRK. Este processo de seleção pode ser observado na Figura 1.

Figura 1: Processo de seleção da coorte de melhores cuidados de suporte



Fonte: Extraído de referência 8

Características basais dos doentes

O TAIM selecionou os doentes das duas coortes que tinham, em comum, o mesmo tipo de tumor. Após esta seleção a coorte entrectinib ficou com 57 doentes, e a coorte de melhores cuidados de suporte com 24 doentes, que foram incluídos na análise de eficácia. A Tabela 8 descreve os tipos de tumor das coortes em comparação. Observam-se diferenças significativas entre grupos de tratamento, em relação à proporção de doentes com cada um dos tipos de tumor.

Tabela 8: *Tipos de tumor das coortes em comparação*

Overlapping tumors	FH-CGDB NTRK+ no Laro/Entrec	STARTRK-2 NTRK+ Entrec TRT
	24	57
biliary	1 (4.2)	1 (1.8)
breast	1 (4.2)	6 (10.5)
colorectal (crc)	8 (33.3)	7 (12.3)
endometrial	1 (4.2)	1 (1.8)
lung non-small cell lung carcinoma (nscic)	5 (20.8)	13 (22.8)
salivary gland	2 (8.3)	13 (22.8)
sarcoma	6 (25.0)	16 (28.1)

Fonte: Extraído de referência 8

Nestas populações com os mesmos tipos de tumores, observam-se diferenças importantes nas outras características basais destas populações.

A população da coorte entrectinib apresentava uma idade média mais baixa (57,0 vs 61,5 anos), uma menor proporção de doentes do sexo feminino (57,9% vs 62,5%), uma menor proporção de doentes com história de hábitos tabágicos (38,6% vs 45,8%), uma maior proporção de doentes foi tratada em centros académicos (100% vs 12,5%), maior proporção de doentes com estado funcional ECOG 2 (14,0% vs 4,2%), menor proporção de doentes em estadio III ou IV (56,2% vs 62,5%), e maior proporção de doentes com metástases cerebrais (24,6% vs 8,3%).

As características basais não ajustadas destas populações são apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9: *características basais das populações não ajustadas*

	Melhores cuidados de suporte (n= 24)	Entrectinib (n= 57)	Valor de P	Diferença média padronizada
Idade média, anos	61,5	57,0	0,156	0,372
Sexo feminino, n (%)	15 (62,5)	33 (57,9)	0,891	0,094
Hábitos tabágicos, n (%)	11 (45,8)	22 (38,6)	0,696	0,231
Tx centro académico	3 (12,5)	57 (100)	<0,001	3,742

Linhas prévias de tratamento					
	1	9 (37,5)	12 (21,1)		
	2	5 (20,8)	11 (19,3)		
	3	2 (8,3)	6 (10,5)		
	≥4	1 (4,2)	6 (10,6)		
ECOG					
	0 / 1	12 (50,0)	49 (86,0)		
	2	1 (4,2)	8 (14,0)		
Estadio da doença III / IV		15 (62,5)	32 (56,2)		
Metástases cerebrais, n (%)		2 (8,3)	14 (24,6)		

Fonte: modificado de Ref. 8

Dos nove fatores de prognóstico selecionados *à priori*, o TAIM incluiu quatro fatores nas análises (idade superior ou igual a 65 anos, tempo desde o diagnóstico inicial até ao índice superior ou igual a 6 meses, estadio da doença III ou IV, e duas ou mais linhas prévias de tratamento). Não é dada qualquer justificação para este facto, nem é explicado o critério de seleção. A comparação da diferença média padronizada entre grupos de tratamento, dos fatores de prognóstico não ajustados, pode ser observada na Tabela 10. A maioria apresentava diferenças significativas entre grupos, com uma diferença média padronizada superior a 0,2.

Tabela 10: Diferença média padronizada dos fatores de prognóstico antes de ajustamento

Variable	Variable name	level	CGDB NTRK+ no Laro/Entrec	STARTRK -2 NTRK+ Entrec TRT	p	SMD
	n		24	57		
Age >=65	AgeGTE65Fac (%)	No	15 (62.5)	37 (64.9)	1	0.05
		Yes	9 (37.5)	20 (35.1)		
Time from initial diagnosis to index >=6 months	Report InitGTE6Fac (%)	No	10 (41.7)	6 (10.5)	0.004	0.758
		Yes	14 (58.3)	51 (89.5)		
Stage at initial diagnoses (>=III/IV)	AdvStageInitFac (%)	No	4 (16.7)	19 (33.3)	0.212	0.392
		Yes	20 (83.3)	38 (66.7)		
Number of prior lines of therapy >=2 (from advanced/metastatic diagnoses to index)	PriorLineGTE2Fac (%)	No	16 (66.7)	34 (59.6)	0.732	0.146
		Yes	8 (33.3)	23 (40.4)		

Fonte: Extraído de referência 8

Após ajustamento para o tipo de tumor, e ajustamento dos doentes para o vizinho mais próximo na pontuação de ponderação, encontrou-se 17 doentes da coorte de melhores cuidados de suporte que podiam corresponder aos 57 doentes da coorte entrectinib, tendo, consequentemente, sido removidos das análises 7 doentes da coorte de melhores cuidados de suporte.

Após ajustamento, a diferença média padronizada entre grupos de tratamento, na proporção de doentes com os fatores de prognóstico selecionados, reduziu-se substancialmente, apresentando todos uma diferença média padronizada inferior a 0,2.

A Tabela 11 apresenta a diferença média padronizada entre grupos, na proporção de doentes com os fatores de prognóstico selecionados, após ajustamento.

Tabela 11: diferença média padronizada entre grupos, na proporção de doentes com os fatores de prognóstico selecionados, após ajustamento

		Melhores cuidados de suporte		Entrectinib		P	DMP
		N*	%	N	%		
Idade >65 anos	Não	12	71,9	37	64,9	0,65	0,146
	Sim	5	28,1	20	35,1		
Tempo de diagnóstico >6 meses	Não	2	12,3	6	10,5	0,827	0,043
	Sim	15	87,7	51	89,5		
Estadio II ou IV	Não	12	70,2	38	66,7	0,829	0,083
	Sim	5	29,8	19	33,3		
≥2 linhas prévias	Não	12	68,4	34	59,6	0,598	0,182
	Sim	5	31,6	23	40,4		
Tipo de tumor	Biliar	0,3	1,8	1	1,8		
	Mama	2	10,5	6	10,5		
	Colo-retal	2	12,3	7	12,3		
	Endometrio	0,3	1,8	1	1,8		
	Pulmão (cpcnp)	4	22,8	13	22,8		
	Glandulas salivares	4	22,8	13	22,8		
	Sarcoma tecidos moles	5	28,1	16	28,1		

*Pseudo população após ponderação

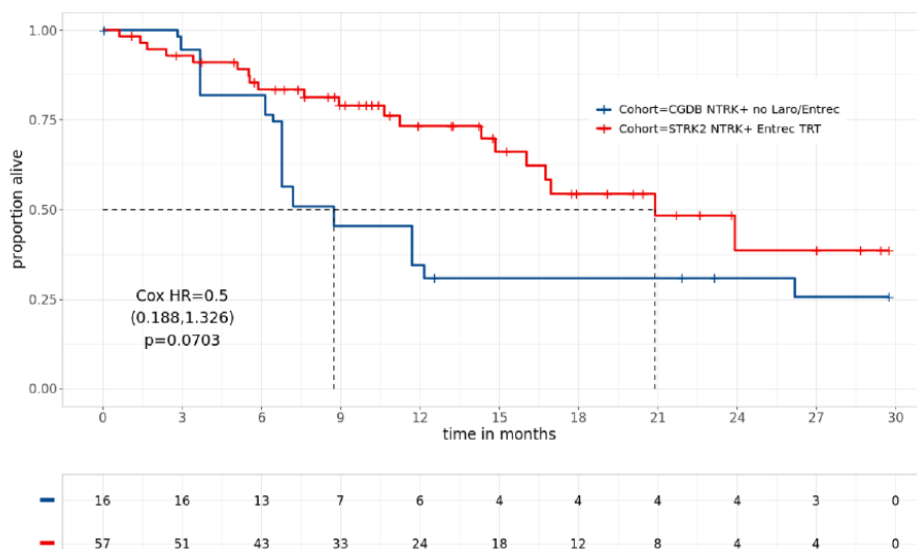
Fonte: Extraído de referência 8

A mediana de sobrevivência global não ajustada foi de 20,9 meses na coorte entrectinib e de 8,7 meses na coorte de melhores cuidados de suporte (razão de risco 0,395; IC95% 0,206 a 0,756). Não é reportada mediana de

sobrevivência global ajustada. A sobrevivência global ajustada mostrou uma razão de riscos de 0,50 (IC95% 0,186 a 1,326; $p=0,0703$).

A Figura 2 mostra as curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global ajustada.

Figura 2: Sobrevivência global na população ajustada



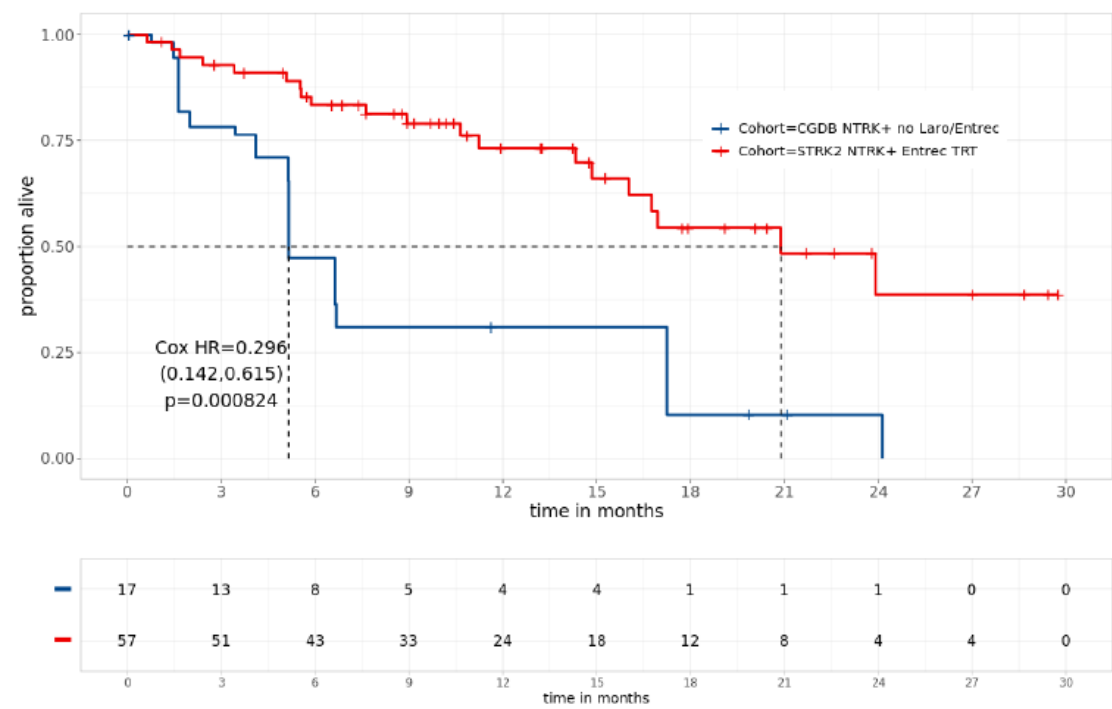
Fonte: Extraído de referência 8

Para avaliar o efeito do viés de imortalidade (o tempo imortal é o tempo durante o qual os participantes de uma coorte não podem experimentar o resultado, neste caso o tempo entre a data do teste NTRK+ e o início de tratamento que é desconhecido), o TAIM realizou análises de sensibilidade, em que o índice é o início do próximo tratamento. Nos doentes sem data de início, foi imputada a data de início usando a mediana de tempo desde o teste NTRK+ até à data do próximo tratamento dos doentes que tinham essa informação. Uma vez mais, para a interpretação dos resultados falta informação sobre o número de doentes que tinham essa informação. Utilizando este método de imputação, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento na sobrevivência global ajustada (razão de riscos 0,296; IC95% 0,142 a 0,615; $P=0,000824$).

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global ajustada utilizando o método de imputação descrito no ponto anterior encontra-se na Figura 3.

Figura 3: Sobrevivência global ajustada (com imputação)

Rozlytrek (Entrectinib)



NOTA: Nos doentes sem data de início do próximo tratamento, foi imputada a data de início usando a mediana de tempo desde o teste NTRK+ até à data do próximo tratamento dos doentes que tinham essa informação.

Fonte: Extraído de referência 8

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Em termos comparativos, o TAIM apenas reporta o efeito do tratamento na sobrevivência global. Assim, não foi possível comparar o efeito do tratamento nas outras medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

Em termos de sobrevivência global, não se observou diferença estatisticamente significativa entre entrectinib e melhores cuidados de suporte. A sobrevivência global ajustada mostrou uma razão de riscos de 0,50 (IC95% 0,186 a 1,326; $p=0,0703$).

Para avaliar o efeito do viés de imortalidade, o TAIM realizou análises de sensibilidade, em que o índice é o início do próximo tratamento. Nos doentes sem data de início, foi imputada a data de início usando a mediana de tempo desde o teste NTRK+ até à data do próximo tratamento dos doentes que tinham essa informação. Utilizando este método de imputação, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento na sobrevivência global (razão de riscos 0,293; IC95% 0,154 a 0,555; $P=0,000296$). No entanto, a Comissão salienta que, uma vez que o comparador considerado adequado foi melhores cuidados de suporte, a questão da data índice perde grande parte da sua potencial relevância.

7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito, tendo avaliado a certeza da evidência para cada medida de resultado.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para a sobrevivência global, uma vez que os estudos incluídos não eram aleatorizados. A certeza da evidência global foi classificada como baixa. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada, e que o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão avaliou o benefício adicional de entrectinib na indicação *“em monoterapia, para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos, com tumores sólidos que expressem uma fusão dos genes dos recetores da tirosina cinase neurotrófico (NTRK), que tenham uma doença localmente avançada, metastática ou para a qual é provável que a ressecção cirúrgica resulte em morbilidade grave, e que não tenham recebido anteriormente um inibidor NTRK que não disponham de opções de tratamento satisfatórias”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de entrectinib em duas populações: doentes adultos com tumores sólidos que expressem uma fusão dos genes NTRK, e tenham uma doença localmente avançada ou metastática (subpopulação 1), em que a intervenção era entrectinib, e o comparador melhores cuidados de suporte; e doentes pediátricos (idade ≥ 12 anos) com tumores sólidos que expressem uma fusão dos genes NTRK, e tenham uma doença localmente avançada ou metastática (subpopulação 2), em que a intervenção era entrectinib, e o comparador melhores cuidados de suporte. Os melhores cuidados de suporte devem ser entendidos como cuidados paliativos.

Para suportar o benefício adicional na população de interesse o TAIM submeteu um único estudo, que comparou os dados na população adulta com fusão NTRK dos estudos de entrectinib (ALKA-372-001, STARTRK-1 e STARTRK-2), com os dados de uma coorte comparável extraída da base de dados eletrónica Flatiron Health. Os doentes extraídos da base dados Flatiron Health tinham de ter mais de 18 anos, ter um tumor sólido, avançado ou metastático, com fusão NTRK, diagnosticado entre 1 de Janeiro de 2011 e 31 de Dezembro de 2019, com informação de seguimento até 30 de Junho de 2020, e que não tivessem sido previamente tratados com tratamentos TRKi (larotrectinib ou entrectinib) em qualquer linha de tratamento. Foram excluídos os doentes que não tivessem uma visita no prazo de 90 dias após o diagnóstico de tumor sólido, avançado ou metastático (para excluir doentes que pudessem potencialmente ter sido tratados num centro de uma rede não-Flatiron após o diagnóstico de tumor sólido, NTRK positivo), ou que não tivessem recebido qualquer tratamento para a sua doença. Este facto representa a principal limitação do estudo, uma vez que a coorte controlo não corresponde a uma população que recebeu melhores cuidados de suporte (que não dispunham de opções de tratamento satisfatórias) mas a uma população que recebeu tratamento ativo, não sendo adequada para avaliar a comparação de interesse.

O estudo não mostrou diferença estatisticamente significativa, entre entrectinib e melhores cuidados de suporte, em relação à sobrevivência global. A sobrevivência global ajustada mostrou uma razão de riscos de 0,50 (IC95% 0,186 a 1,326; $p=0,0703$).

Estudos pré-clínicos demonstraram que o entrectinib inibe seletivamente a atividade proliferativa das células que expressam proteínas de fusão NTRK, causando inibição do ciclo celular e apoptose dessas células. Uma vez que vários tipos de tumor respondem a este tratamento, o TAIM defende que o entrectinib pode ser utilizado no tratamento de diferentes tipos de tumores sólidos, sendo considerado um tratamento independente da histologia ou “tumor-agnóstico”. Trata-se de um conceito novo, que coloca um forte desafio a esta avaliação.

Na evidência comparativa submetida, as populações com os mesmos tipos de tumores, apresentavam diferenças significativas entre grupos de tratamento, na proporção de doentes com cada tipo de tumor, e também diferenças importantes nas outras características basais destas populações. Por esse motivo, o TAIM procedeu a um ajustamento. O ajustamento foi realizado através de um modelo que usa a pontuação de ponderação ‘*nearest neighbor propensity score*’. O primeiro ajustamento foi realizado para cada tipo tumoral observado na população do estudo (ajustamento direto por tipo tumoral). A pontuação de ponderação foi estimada através de regressão logística usando um conjunto de variáveis de prognóstico selecionadas *a priori*. Estas incluíram idade, tipo histológico do tumor, estadió da doença, número de linhas prévias de tratamento para doença metastática, tratamento prévio recebido, doenças concomitantes, estado funcional, número de locais metastáticos, e período de tempo (atual vs histórico). Contudo, dos nove fatores de prognóstico selecionados *a priori*, o TAIM incluiu apenas quatro fatores nas análises (idade superior ou igual a 65 anos, tempo desde o diagnóstico inicial até ao índice superior ou igual a 6 meses, estadió da doença III ou IV, e duas ou mais linhas prévias de tratamento). A Comissão reconhece que o pequeno tamanho da amostra não permitia um ajustamento para um número tão elevado de fatores de prognóstico, mas considera que o relatório deveria fornecer uma justificação para este facto (redução no número de fatores de prognóstico utilizados no ajustamento) e, sobretudo, deveria explicar qual foi o critério de seleção. Após o ajustamento, as populações em comparação eram comparáveis em relação aos fatores de prognóstico utilizados no ajustamento, mas o tamanho da amostra reduziu-se significativamente: o tamanho da amostra (pseudo-população) após ponderação incluía 12 doentes no grupo de melhores cuidados de suporte e 37 doentes no grupo entrectinib. O pequeno tamanho de amostra incluído na análise representa uma limitação à aplicabilidade dos resultados à população da indicação, e reduz marcadamente a credibilidade dos resultados. Adicionalmente, fatores de prognóstico potencialmente relevantes como o estado funcional (ECOG) não foram tidos em conta.

A análise agregada de estudos de entrectinib incluía o efeito do tratamento em 12 tipos de tumores. Alguns tipos de tumores incluíam um número muito reduzido de doentes ($n=1$) que dificulta a avaliação do efeito de tratamento nesses tipos de tumores. Acresce que a análise comparativa incluiu apenas 7 tipos de tumores, como resultado da necessidade de incluir os mesmos tipos de tumores nos dois grupos em comparação. Sendo plausível que os genes de fusão NTRK possam estar presentes em largas dezenas de tumores, parece poder concluir-se que a população elegível para entrectinib é mais larga que a população incluída nos estudos de entrectinib. Daqui

resulta que a eficácia comparativa de entrectinib em vários grupos incluídos na indicação é ainda desconhecida. Embora o TAIM assuma que o efeito do tratamento com entrectinib é o mesmo para todos os tipos de tumores sólidos que expressem proteínas de fusão NTRK, este pressuposto não está demonstrado. A evidência submetida sugeriu que a resposta ao tratamento (taxa de resposta objetiva) variou em diferentes tipos de tumores.

As datas índice utilizadas foram a data de início de tratamento com entrectinib para a coorte entrectinib, e a data do teste NTRK positivo para a coorte de melhores cuidados de suporte. Estes critérios diferenciados de data índice resultaram do facto de a base de dados Flatiron Health não incluir informação, em alguns doentes, sobre qual a data de início de tratamento após o teste NTRK positivo. O TAIM afirma que, nos doentes com informação, o tempo médio entre a data do teste NTRK+ e o início de tratamento foi de 4,5 meses, mas não reporta qual o número de doentes em que esta informação estava disponível. A ser verdade, este tempo não pode ser considerado desprezível e poderia enviesar o resultado. Contudo, incluindo a amostra utilizada na análise comparativa apenas 17 doentes (12 doentes na pseudo-população após ponderação) na coorte de melhores cuidados de suporte, a informação sobre o tempo médio entre a data do teste NTRK+ e o início de tratamento, não parece confiável. Adicionalmente, sendo o comparador selecionado melhores cuidados de suporte (cuidados paliativos), o tempo médio entre a data do teste NTRK+ e o início de tratamento não parece relevante.

Para avaliar o efeito do viés de imortalidade (o tempo imortal é o tempo durante o qual os participantes de uma coorte não podem experienciar o resultado, neste caso o tempo entre a data do teste NTRK+ e o início de tratamento que é desconhecido), o TAIM realizou análises de sensibilidade, em que o índice é o início do próximo tratamento. Nos doentes sem data de início, foi imputada a data de início usando a mediana de tempo desde o teste NTRK+ até à data do próximo tratamento dos doentes que tinham essa informação. Uma vez mais, para a interpretação dos resultados falta informação sobre o número de doentes que tinham essa informação. Utilizando este método de imputação, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento na sobrevivência global (razão de riscos 0,293; IC95% 0,154 a 0,555; $P = 0,000296$). No entanto, a Comissão salienta que, uma vez que o comparador considerado adequado foi melhores cuidados de suporte, a questão da data índice perde grande parte da sua potencial relevância. Adicionalmente, as análises de sensibilidade apenas podem ser utilizadas para robustecer a análise primária, não podendo ser utilizadas em sua substituição.

O TAIM submeteu posteriormente dados atualizados: em relação à coorte de entrectinib, os dados atualizados tinham uma data de corte de 31 de julho de 2019 (inclusão), e 31 de Agosto 2020 (seguimento), e incluía agora 121 doentes; em relação ao registo Flatiron Health, a nova data de corte foi 31 de Dezembro de 2020 (seguimento), e incluía agora 25 doentes. Nesta análise, apenas se incluíram doentes cujos tipos de tumor estivessem representados em ambos os grupos, tendo-se excluído por isso 27 doentes da coorte entrectinib e 2 doentes da coorte de controlo, restando respetivamente 94 e 23 doentes em cada grupo.

Não havendo equilíbrio entre os dois grupos nas características dos doentes que os compõem, foi criada uma pseudo-população do grupo de controlo, produzida através de ponderações baseadas em *propensity scores*. De acordo com o TAIM, foi depois necessário excluir um doente do grupo entrectinib, por não ter disponível a data de diagnóstico de doença avançada, e quatro doentes do grupo de controlo, por ausência de informação sobre linhas de tratamento prévias. Os dois grupos passaram assim a ser compostos por 93 e 19 doentes, respetivamente. Depois de feita a correspondência por tipos de tumor e de feito o emparelhamento por *propensity scores* foi possível obter duas coortes comparáveis de doentes, com 69 (grupo entrectinib) e 14 doentes (grupo de controlo), ou seja, o tamanho da amostra do grupo controlo reduziu-se em relação à análise anterior. De acordo com o TAIM, 9 doentes do grupo controlo não receberam tratamento para doença avançada ou metastática, tendo sido considerado que teriam recebido cuidados paliativos. Contudo, a comparação da coorte de entrectinib com este grupo controlo (cuidados paliativos), após ponderação, incluiu uma pseudo-população de 36 doentes no grupo entrectinib e 5 doentes no grupo controlo, tornando esta análise não confiável. Uma vez que a principal questão levantada durante a avaliação, foi que o grupo controlo (Flatiron Health) não coincide com o comparador de interesse, esta nova análise não altera nada de substancial, sendo os seus resultados não informativos para a tomada de decisão.

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão avaliou o benefício adicional de entrectinib na indicação “*em monoterapia, para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos, com tumores sólidos que expressem uma fusão dos genes dos recetores da tirosina cinase neurotrófico (NTRK), que tenham uma doença localmente avançada, metastática ou para a qual é provável que a ressecção cirúrgica resulte em morbilidade grave, e que não tenham recebido anteriormente um inibidor NTRK que não disponham de opções de tratamento satisfatórias*”.

A Comissão concluiu que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de entrectinib em relação a melhores cuidados de suporte.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Uma comparação indireta entre entrectinib e melhores cuidados de suporte, na população com tumores sólidos com fusão NTRK, que comparou os dados na população adulta com fusão NTRK dos estudos de entrectinib (ALKA-372-001, STARTRK-1 e STARTRK-2), com os dados de uma coorte comparável extraída da base de dados eletrónica Flatiron Health, não mostrou diferença estatisticamente significativa, entre entrectinib e melhores cuidados de suporte, em relação à sobrevivência global. A sobrevivência global ajustada mostrou uma razão de riscos de 0,50 (IC95% 0,186 a 1,326; $p=0,0703$).
- A evidência submetida foi considerada não apropriada para avaliar a comparação de interesse. A coorte comparadora, extraída da base de dados eletrónica Flatiron Health, não coincide com uma população que recebeu melhores cuidados de suporte, ou seja, cuidados paliativos (que não dispunham de opções de tratamento satisfatórias), mas a uma população que recebeu tratamento ativo, não sendo adequada para avaliar a comparação de interesse.

10. Conclusões

A Comissão avaliou o benefício adicional de entrectinib na indicação *“em monoterapia, para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos, com tumores sólidos que expressem uma fusão dos genes dos recetores da tirosina cinase neurotrófico (NTRK), que tenham uma doença localmente avançada, metastática ou para a qual é provável que a ressecção cirúrgica resulte em morbilidade grave, e que não tenham recebido anteriormente um inibidor NTRK que não disponham de opções de tratamento satisfatórias”*.

A Comissão concluiu que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de entrectinib em relação a melhores cuidados de suporte.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Uma comparação indireta entre entrectinib e melhores cuidados de suporte, na população com tumores sólidos com fusão NTRK, que comparou os dados na população adulta com fusão NTRK dos estudos de entrectinib (ALKA-372-001, STARTRK-1 e STARTRK-2), com os dados de uma coorte comparável extraída da base de dados eletrónica Flatiron Health, não mostrou diferença estatisticamente significativa, entre entrectinib e melhores cuidados de suporte, em relação à sobrevivência global. A sobrevivência global ajustada mostrou uma razão de riscos de 0,50 (IC95% 0,186 a 1,326; $p=0,0703$).
- A evidência submetida foi considerada não apropriada para avaliar a comparação de interesse. A coorte comparadora, extraída da base de dados eletrónica Flatiron Health, não coincide com uma população que recebeu melhores cuidados de suporte, ou seja, cuidados paliativos (que não dispunham de opções de tratamento satisfatórias), mas a uma população que recebeu tratamento ativo, não sendo adequada para avaliar a comparação de interesse.

11. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (entrectinib). INFARMED IP. 16 de fevereiro de 2021
2. *Clinical Study Report. A phase 1, dose escalation study of entrectinib (RXDX-101) in adult patients with advanced/metastatic solid tumors (ALKA). 4 October 2018*
3. *Clinical Study Report. A phase 1, multicenter, open-label study of oral entrectinib (RXDX-101) in adult patients with locally advanced or metastatic cancer confirmed to be positive for NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, or ALK molecular alterations (STARTRK-1). Version 1.0. October 2018*
4. *Clinical Study Report. Interim Clinical Study Report – GO40782 (STARTRK-2): an open-label, multicenter, global phase II basket study of entrectinib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic solid tumors that harbor NTRK 1/2/3, ROS1, or ALK gene rearrangements. Report No 1089936. November 2018*
5. *Supplementary results report – third efficacy analysis of entrectinib (RO7102122) in patients with NTRK fusion-positive solid tumors (CCOD. 31 October 2018)*
6. *Clinical Study Report. Primary Clinical Study Report – Protocol RXDX-101-03/CO40778 – a phase 1 / 1b, open-label, dose-escalation and expansion study of entrectinib (RXDX-101) in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors and primary CNS tumors, with or without TRK, ROS1, or ALK fusions (STARTRK-NG). Report No 1089445. October 2018*
7. Krebs MG et al. *Intra-patient comparisons of efficacy in a single-arm trial of entrectinib in tumor-agnostic indications.*
8. Hibar D, Fecker J, Girardot-Rotar L, Janke H, Zebrini C, Veronese L, Laura Perez. *A comparative analysis of the treatment of entrectinib in NTRK fusion positive solid tumors between trial patients (pooled dataset) and patients from the Flatiron/FMI clinic-genomic database as external control.*