

**Dossiê ANS – XALKORI® (crizotinibe) para o  
tratamento de câncer de pulmão não pequenas  
células avançado positivo para 1 c-ros oncogene  
(ros1).**

**Dr. Renan Orsati Clara**

**Gerente Geral  
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica  
SBOC**

São Paulo

2019

Dr. Renan Orsati Clara

**Revisão Sistemática – XALKORI® (crizotinibe) para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para 1 c-ros oncogene (ros1).**

Revisão sistemática apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do XALKORI® (crizotinibe) para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para 1 c-ros oncogene (ros1). Este presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo

2019

## SUMÁRIO

<b>RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>4</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....</b>	<b>6</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>8</b>
<b>1. CONTEXTO .....</b>	<b>9</b>
1.1 Questão do Estudo .....	9
1.2 Estratégia de busca .....	10
1.3 Resultados da busca realizada .....	11
1.4 Descrição dos estudos selecionados.....	12
1.5 Outras evidências científicas .....	19
1.6 Considerações sobre as evidências científicas.....	31
<b>2. ANEXOS .....</b>	<b>33</b>
<b>3. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>37</b>

## RESUMO EXECUTIVO

**Introdução:** Globalmente, o câncer de pulmão (CP) é um dos tumores de maior prevalência, sendo responsável por altas taxas de mortalidade em todo o mundo. (1) No Brasil, estima-se que a prevalência seja de 28,8 por 100.000 habitantes, (2) com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 13 casos a cada 100.000. (3) Como, geralmente, é detectado em estágios avançados, (4, 5) o CP permanece como uma doença altamente letal. (4) Um dos maiores avanços no tratamento do CP foi a possibilidade de detecção de mutações em genes específicos seguida da utilização de terapias direcionadas (terapias-alvo). Recentemente, o gene ROS1 (que acomete aproximadamente 2% dos pacientes) foi descoberto e parece apresentar semelhanças ao gene ALK, de maior prevalência, em relação a idade dos pacientes (geralmente mais jovens) e ao fato de que a maioria não têm o hábito de fumar. Após intensos estudos, ROS1 tornou-se um novo alvo terapêutico para o CP, sendo que o XALKORI® (crizotinibe) é o único medicamento aprovado no Brasil direcionado, especificamente, para a população de pacientes com rearranjo neste gene. O medicamento foi incluído no mais recente *guideline* da NCCN, que o insere como preferencial para pacientes diagnosticados com CPNPC avançado ROS1 positivo. (6) No atual Rol de Procedimentos em Saúde da ANS, o XALKORI® (crizotinibe) está inserido para tratamento do CPNPC ALK positivo. Esta documentação tem o objetivo de solicitar a ampliação do seu uso, também, para tratamento do CPNPC ROS1 positivo.

**Tecnologia:** XALKORI® (crizotinibe) é um antineoplásico da classe do inibidor de tirosina quinase com afinidade para ALK e ROS1, sendo indicado para o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK) ou positivo para ROS1. (7)

**Pergunta:** O uso de crizotinibe é eficaz e seguro no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para oncogene 1 c-ros (ROS1)?

**Busca e análise das evidências científicas:** Dois revisores realizaram buscas até março de 2019 nas principais bases de dados eletrônicas, utilizando os descritores apropriados para cada base, com vistas a localizar estudos que respondessem a pergunta de pesquisa, que foi estruturada no formato PICO. Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram, adicionalmente, o Google® e outras ferramentas *online*. Foram incluídos ensaios

clínicos que avaliaram a eficácia, segurança e qualidade de vida do crizotinibe no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para oncogene 1 c-ros (ROS1). Para corroborar as evidências encontradas e, considerando que o gene ROS1 foi descoberto muito recentemente, também foram apresentados dados de segurança provenientes dos ensaios clínicos conduzidos com pacientes com a mutação ALK, além de evidências de mundo real.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** No total, foram selecionados dois estudos clínicos que preencheram os critérios de elegibilidade para responder a pergunta PICO e que avaliaram a eficácia, segurança e QV do uso do crizotinibe em pacientes com CPNPC avançado ROS1 positivo. (8, 9) Adicionalmente, sete estudos foram incluídos como outras evidências, sendo cinco deles avaliando crizotinibe em pacientes com CPNPC positivos para a mutação ALK, uma vez que foram considerados relevantes para corroborar os dados de segurança, (10-14) e mais dois estudos observacionais, que avaliaram o crizotinibe em um ambiente de mundo real. (15, 16) XALKORI® (crizotinibe) demonstrou ser eficaz em pacientes com rearranjos de ROS1, apresentando taxas de resposta em cerca de 70% a 80%, incluindo respostas completas. No estudo de coorte expandida do PROFILE 1001, (8) dentre os 50 pacientes com CPNPC avançado positivos para rearranjo ROS1, o XALKORI® (crizotinibe) apresentou uma taxa de resposta objetiva de 72% (IC 95%, 58% - 84%); havendo três respostas completas e 33 parciais. No estudo de fase II (OO12-01), (9) a mediana de duração da resposta foi de 17,6 meses (IC 95%: 14,5 - não alcançado). O uso de crizotinibe também gerou melhora na QV e na sintomatologia dessa população de pacientes. Em relação à segurança, crizotinibe demonstrou ser, geralmente, bem tolerado, apresentando poucos efeitos tóxicos. Observa-se ainda, que o perfil de segurança de crizotinibe é semelhante ao observado em pacientes com CPNPC ALK positivo.

**Impacto clínico da incorporação no rol de procedimentos da ANS:** A incorporação de XALKORI® (crizotinibe) para o tratamento de pacientes com CPNPC RO1 positivo no Rol de Procedimentos em Saúde da ANS proporcionará ganhos terapêuticos para essa população específica de pacientes, que atualmente não possui uma terapia alvo específica à disposição; contribuirá para melhora da qualidade de vida dos pacientes, aspecto esse altamente relevante por se tratar de pacientes com doença avançada, além de permitir maior opção de escolha de tratamento por parte dos médicos assistentes, dada a atual limitação da quimioterapia citotóxica disponível no Brasil.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATÖES

<b>ALK</b>	Quinase do linfoma anaplásico
<b>ANS</b>	Agência Nacional de Saúde Suplementar
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>CP</b>	Câncer de pulmão
<b>CPNPC</b>	Câncer de pulmão não pequenas células
<b>CPPC</b>	Câncer de pulmão pequenas células
<b>EAs</b>	Eventos adversos
<b>EORTC</b>	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
<b>HR</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>PS</b>	<i>Performance status</i>
<b>QLQ-C30</b>	<i>Quality-of-life questionnaire</i>
<b>QLQ-LC13</b>	<i>Quality-of-life questionnaire for Lung Cancer</i>
<b>QV</b>	Qualidade de vida
<b>ROS1</b>	Oncogene 1 c-ros
<b>SG</b>	Sobrevida global
<b>SLP</b>	Sobrevida livre de progressão
<b>TKI</b>	Inibidores de tirosina quinase
<b>TRO</b>	Taxa de resposta objetiva

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Questão estruturada no formato PICO para responder à questão de pesquisa sobre o XALKORI® (crizotinibe) no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para oncogene 1 c-ros (ROS1). .....	9
<b>Tabela 2.</b> Estudos incluídos na revisão da literatura sobre a eficácia e a segurança do XALKORI® (crizotinibe) no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para ROS1, após avaliação do texto completo. ....	12
<b>Tabela 3.</b> Resumo dos estudos de eficácia e segurança do XALKORI® (crizotinibe) no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para ROS1, após avaliação do texto completo e incluídos para análise. ....	17
<b>Tabela 4.</b> Eventos adversos de qualquer causa* observados no grupo tratado com crizotinibe em relação àqueles tratados com quimioterapia, segundo Shaw e colaboradores, 2013. (13) .....	21
<b>Tabela 5.</b> Efeito adverso grau 5 (cinco) de qualquer causa* observados no grupo tratado com crizotinibe em relação àqueles tratados com quimioterapia, segundo Shaw e colaboradores, 2013. (13) .....	22
<b>Tabela 6.</b> Eventos adversos de qualquer causa do crizotinibe em relação à quimioterapia, segundo Solomon e colaboradores, 2014. (14) .....	23
<b>Tabela 7.</b> Principais características dos estudos selecionados na metanálise desenvolvida por Qian e colaboradores, 2014. (12) .....	25
<b>Tabela 8.</b> Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão. ....	33
<b>Tabela 9.</b> Bases de dados para a busca de evidências científicas. ....	34
<b>Tabela 10.</b> Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas. ....	35
<b>Tabela 11.</b> Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO. ....	36

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança do XALKORI® (crizotinibe) no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para ROS1..... 12
- Figura 2.** Sobrevida livre de progressão avaliada na população de segurança que recebeu tratamento com crizotinibe, segundo Wu e colaboradores 2018. (9)..... 15
- Figura 3.** *Forest plot* para os dados agrupados da proporção de pacientes que necessitaram de redução da dose ou interromperam o tratamento devido à toxicidade de crizotinibe. (12)..... 26
- Figura 4.** Sobrevida livre de progressão(SLP) de pacientes com CPNPC ROS1 positivo, tratados com crizotinibe ou quimioterapia baseada em pemetrexede. Adaptado de Zhang *et al.*, 2016 (16)..... 28

## 1. CONTEXTO

Considerando-se a metodologia definida pelo Ministério da Saúde, por meio da sua Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos, (17) neste documento são apresentadas as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do XALKORI® (crizotinibe) no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para oncogene 1 c-ros (ROS1). Para isso, a partir da questão de estudo, foram localizados, selecionados, apresentados e discutidos os estudos clínicos disponíveis nas principais bases de dados científicas da literatura.

### 1.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 1).

**Tabela 1.** Questão estruturada no formato PICO para responder à questão de pesquisa sobre o XALKORI® (crizotinibe) no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para oncogene 1 c-ros (ROS1).

<b>População</b>	Pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para oncogene 1 c-ros (ROS1).
<b>Intervenção</b>	Crizotinibe.
<b>Comparador</b>	Quimioterapia citotóxica.
<b>Desfecho</b>	Sobrevida livre de progressão, sobrevida global e qualidade de vida relacionada à saúde e segurança.
<b>Tipo de estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados.

**Pergunta:** O uso de crizotinibe é eficaz e seguro no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para oncogene 1 c-ros (ROS1)?

#### 1.1.1 Intervenção

Crizotinibe.

#### 1.1.2 População

Pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para oncogene 1 c-ros (ROS1).

### **1.1.3 Comparação**

Quimioterapia citotóxica.

## **1.2 Estratégia de busca**

### **1.2.1 Fontes de dados**

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (Anexo 2). As buscas eletrônicas foram realizadas até março de 2019 nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

### **1.2.2 Vocabulário controlado**

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados especificamente para cada base de dado (Anexo 2). Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas no Anexo 3.

### **1.2.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos**

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos;

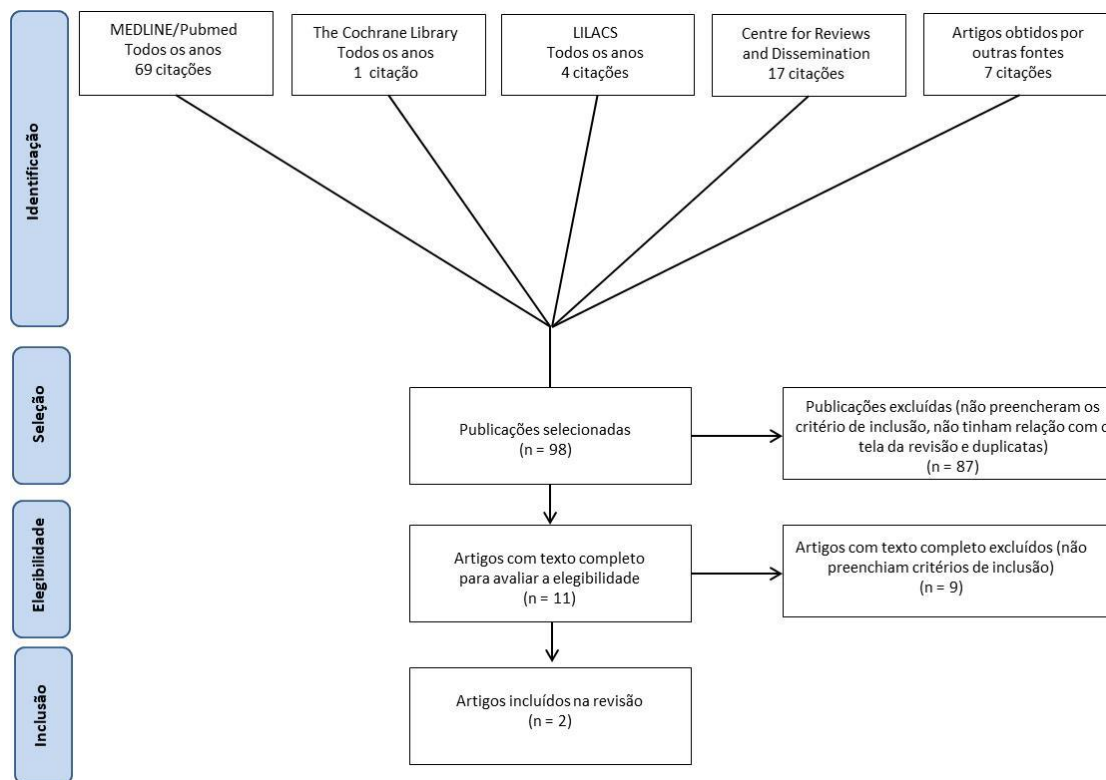
- Estudos envolvendo pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para oncogene 1 c-ros (ROS1).

Além disso, alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: revisões narrativas, ensaios fase I, estudos de mundo real, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e relatos ou séries de casos. É importante salientar que os estudos de mundo real e estudos clínicos conduzidos com pacientes com a mutação ALK positivo foram inseridos na seção “Outras evidências”, visto que podem corroborar, na prática clínica, com as informações encontradas nas evidências geradas pelos ensaios clínicos incluídos na análise e, principalmente, para reforçar os aspectos de segurança do medicamento.

### **1.3 Resultados da busca realizada**

#### **1.3.1 Seleção dos artigos**

Após a realização da busca nas bases de dados, 98 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 11 estudos para leitura na íntegra. Desses, 2 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 1 e Tabela 2).



**Figura 1.** Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança do XALKORI® (crizotinibe) no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para ROS1.  
LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 2.** Estudos incluídos na revisão da literatura sobre a eficácia e a segurança do XALKORI® (crizotinibe) no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para ROS1, após avaliação do texto completo.

Autor principal, <i>et al.</i>	Publicação	Ano	Referência
Shaw, <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2014	(8)
Wu, <i>et al.</i>	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	2018	(9)

#### 1.4 Descrição dos estudos selecionados

Na sequência estão apresentadas as evidências disponíveis sobre o XALKORI® (crizotinibe) no tratamento CPNPC avançado, positivo para ROS1, considerando os estudos selecionados nesta revisão. A descrição completa dos estudos incluídos está apresentada ao longo do texto. Ao final da seção a seguir, a Tabela 3 apresenta um resumo dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão.

##### Shaw *et al.*, 2014 – Coorte expandida (8)

Shaw e colaboradores, 2014, (8) conduziram um estudo de expansão de um ensaio clínico de fase I, realizado por Camidge *et al.*, 2014, (18) no qual foi

investigado o uso de crizotinibe como agente único no tratamento de CPNPC avançado, positivo para ROS1. Os pacientes elegíveis apresentavam CPNPC histologicamente confirmado, com rearranjo de ROS1. Aqueles selecionados para o estudo, receberam tratamento com crizotinibe via oral, na dose padrão de 250 mg duas vezes ao dia, com uso contínuo por 28 dias e avaliados quanto à segurança, farmacocinética e resposta à terapia, sendo a taxa de resposta, o desfecho primário considerado no estudo. Especificamente para este PTC, serão descritos apenas os resultados de eficácia e segurança.

Ao todo, 50 pacientes foram incluídos, sendo que a maioria (86%) recebeu pelo menos uma linha prévia de terapia padrão para CPNPC avançado. Dentre os 50 pacientes, 6% tiveram uma resposta completa, 66% resposta parcial e 18% apresentaram doença estável como sua melhor resposta. A taxa de resposta total foi de 72% (IC 95%: 58 a 84) e mediana do tempo para a primeira resposta foi de 7,9 semanas (variação de 4,3 a 32,0).

A duração mediana do tratamento foi de 64,5 semanas (variando de 2,3 a 182), sendo que 30 pacientes (60%) continuaram recebendo crizotinibe após a data de corte do estudo. A SLP mediana foi de 19,2 meses (IC 95%: 14,4 a não alcançado) e o acompanhamento mediano da SG foi de 16,4 meses (IC 95%: 13,8 a 19,8). A taxa de SG observada em 12 meses foi de 85% (IC 95%: 72 a 93) e a mediana não foi alcançada.

Em relação à segurança, os EAs relacionados ao tratamento, conforme determinado pelos investigadores do estudo, foram observados em, pelo menos, 10% dos pacientes. Dos 388 EAs relacionados ao tratamento, 365 (94%) foram de graus 1 e 2. De modo geral, os EAs mais comuns foram distúrbios visuais (82%), náusea (40%), diarreia (44%), vômito (34%), constipação (34%), edema periférico (40%), aumento dos níveis de aspartato aminotransferase (AST) (22%), fadiga (20%), disgeusia (18%) e tontura (16%). Não houve EAs graus 4 e 5 relacionados ao tratamento. Ocorreram cinco óbitos devido à progressão da doença e não foram relacionadas ao tratamento.

Os autores concluíram que o crizotinibe induziu respostas clínicas duráveis na maioria dos pacientes com CPNPC ROS1 positivo, sendo associado a baixos efeitos tóxicos.

## Wu *et al.*, 2018 – Estudo OO12-01 (9)

O estudo OO12-01, conduzido por Wu e colaboradores, 2018 (9) consistiu em um ensaio clínico aberto, de braço único e de fase II, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança de crizotinibe em uma coorte de pacientes da Ásia Oriental, com CPNPC ROS1-positivo. Os principais critérios de elegibilidade incluíram idade  $\geq 18$  anos, CPNPC localmente avançado ou metastático, confirmado citologicamente ou histologicamente, ALK-negativo e positivo para os rearranjos no gene ROS1. Além disso, o estudo considerou elegíveis pacientes que receberam até três linhas de tratamento prévio com terapia sistêmica para a doença em estágio avançado, uma ou mais lesões tumorais mensuráveis que não foram irradiadas e *performance status* (PS) *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 1. Os pacientes selecionados para o estudo receberam crizotinibe 250mg, via oral, administrado duas vezes ao dia continuamente, por ciclo de 28 dias.

O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva (TRO)<sup>1</sup> e os desfechos secundários incluíram duração da resposta, tempo para a primeira resposta do tumor, taxa de controle da doença, SLP, SG e segurança. A QV e os desfechos reportados pelos pacientes também foram avaliados por meio da aplicação dos questionários *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30)<sup>2</sup> e o seu módulo correspondente para CP (QLQ-LC13). Para esse estudo, considerou-se que uma variação nos escores EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC13  $\geq 10$  pontos, em relação ao *baseline*, seria clinicamente significativa.

Entre setembro de 2013 e janeiro de 2015, 127 pacientes com CPNPC ROS1 positivo foram incluídos no estudo. Todos os pacientes eram asiáticos e a maioria da China (58,3%) e Japão (20,5%), sendo 42,5% do sexo masculino e 57,5% do sexo feminino. A maioria dos pacientes tinha idade inferior a 65 anos (83,5%) e não relataram histórico de tabagismo (71,7%). A classificação histológica predominante foi a de adenocarcinoma (97,6%) e a maioria dos pacientes apresentava doença metastática (95,3%) na avaliação inicial.

A TRO foi de 71,7% (IC 95%: 63,0% a 79,3%), sendo que 17 pacientes alcançaram resposta completa e 74, resposta parcial. As respostas objetivas tiveram início rápido, com uma mediana de 1,9 mes (1,6 a 15,8 meses). As respostas também

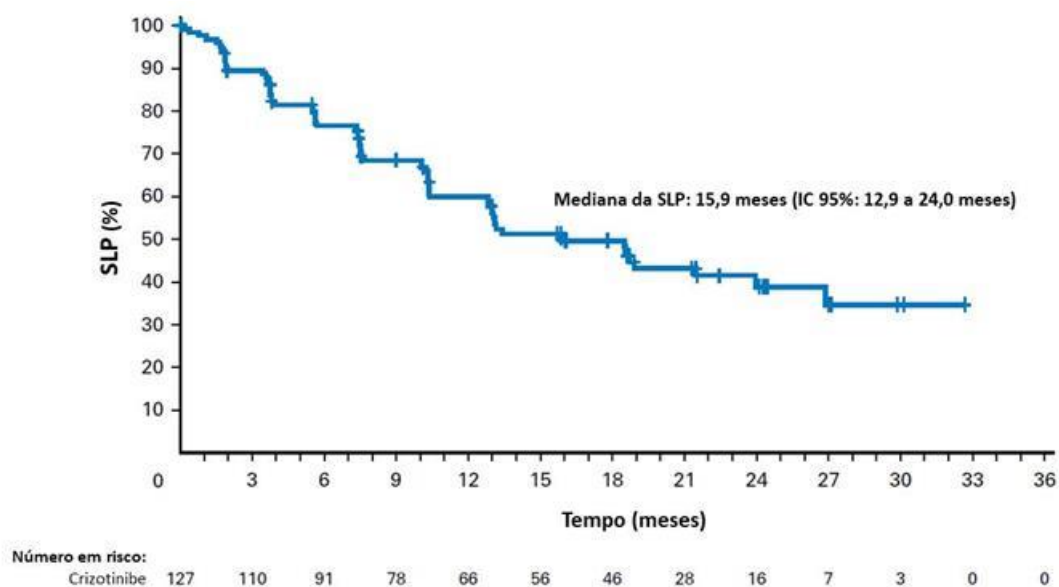
---

<sup>1</sup> Esse estudo considerou uma TRO de 30% clinicamente significativa.

<sup>2</sup> O EORTC QLQ-C30 consiste em 30 perguntas, avaliadas em uma escala de 0 a 4, medindo status funcional, sintomas e saúde global. Escores altos nas escalas de status funcional e de saúde global refletem QVRS melhor, enquanto escores mais altos nas escalas de sintomas indicam sintomas mais graves.

foram duráveis, apresentando uma mediana de 19,7 meses (IC 95%, 14,1 meses a não alcançado). A taxa de controle da doença foi mantida em 88,2% dos pacientes (IC 95%: 81,3% a 93,2%) na semana 8 e em 80,3% dos pacientes (IC 95%: 72,3% a 86,8%) na semana 16. Dentre 63 pacientes que apresentaram progressão da doença enquanto recebiam crizotinibe, 68,3% continuaram o tratamento por três semanas ou mais, após a progressão (mediana da duração: 20,7 semanas; variação de 3,3 a 92,7).

A SLP mediana foi de 15,9 meses (IC 95%: 12,9 a 24,0 meses), sendo 45 (35,4%) dos 127 pacientes ainda estavam em acompanhamento para SLP no momento da data de corte (Figura 2). A mediana da SG observada foi de 32,5 meses (IC 95%: 32,5 meses a não estimado); no entanto, 59,8% dos pacientes ainda estavam em acompanhamento no momento da data de corte. Portanto, os dados de SG foram considerados imaturos para análise. A probabilidade de SLP em 6 e 12 meses foram de, respectivamente, 92,0% (IC 95%, 85,7% a 95,6%) e 83,1% (IC 95%, 75,2% a 88,6%).



**Figura 2.** Sobrevida livre de progressão avaliada na população de segurança que recebeu tratamento com crizotinibe, segundo Wu e colaboradores 2018. (9)

No momento da data de corte, a mediana da duração do tratamento com crizotinibe foi de 18,4 meses (variação 0,1 a 34,1 meses) e 63 pacientes (49,6%) ainda estavam recebendo a terapia. O perfil de segurança do crizotinibe foi consistente com os relatos anteriores. (8, 13) A maioria dos EAs relacionados ao tratamento foi de graus 1 ou 2 e ocorreram em 96,1% dos pacientes. Os EAs (qualquer grau)

relacionados ao tratamento, mais frequentemente reportados, foram aumento dos níveis das transaminases (55,1%), distúrbios visuais (48%), náuseas (40,9%), diarreia (38,6%) e vômitos (32,3%). No total, eventos de graus 3 ou 4 relacionados ao crizotinibe foram observados em 32 pacientes (25,2%), sendo os mais comuns, neutropenia (10,2%) e elevação dos níveis das transaminases (5,5%). Um paciente (0,8%) descontinuou permanentemente o tratamento com crizotinibe devido a um EA de grau 1 relacionado ao tratamento (diarreia). Reduções de dose e interrupções associadas a EAs relacionados ao tratamento foram reportados por 15,7% e 22,8% dos pacientes, respectivamente. Até o momento da data de corte, 39 pacientes (30,7%) foram a óbito e a causa mais comum foi progressão da doença (27,6%). Ao todo, 10 pacientes (7,9%) apresentaram EAs de grau 5 (progressão da doença [n=6], insuficiência respiratória [n=2] e pneumonia [n=2]) e nenhum deles foi relacionado ao crizotinibe.

Ao longo dos 20 ciclos de tratamento, quase todos os pacientes (99% a 100%) completaram, pelo menos, uma questão do EORTC QLQ-C30 e do QLQ-LC13. Na população avaliável (n=123), uma melhora estatisticamente significativa na QV global foi observada nos ciclos 3 a 5, 7 e 10. Dos ciclos 2 a 20, a maioria dos pacientes apresentaram escores melhores ( $\geq 10$  pontos de melhora em relação ao *baseline*; 30,4% a 37,0%) ou estáveis ( $< 10$  pontos de variação em relação ao *baseline*, 38,4% a 46,8%) na QV global, durante a terapia. A variação média, em relação ao *baseline*, nos escores EORTC QLQ-C30 para os sintomas de insônia e dispnéia, apresentou melhora estatisticamente e clinicamente significativa ( $\geq 10$  pontos) em diversos momentos ao longo dos 20 ciclos de tratamento. Uma melhora similar foi observada nos escores EORTC QLQ-LC13 para os sintomas de tosse e de dor no peito. Uma melhora estatisticamente significativa também foi observada para outros sintomas, como fadiga, dor e perda de apetite. Já para os sintomas de constipação e diarreia, foi observada, em alguns ciclos, uma deterioração estatisticamente e clinicamente significativa em relação ao *baseline*.

Os autores concluíram, portanto, que crizotinibe gera um benefício clínico significativo em pacientes da Ásia Oriental com CPNPC avançado ROS-1 positivo, apresentando respostas clínicas duráveis, com melhora na QV e na sintomatologia. Em relação à segurança, crizotinibe demonstrou ser, geralmente, bem tolerado, com um perfil consistente ao previamente reportado.

**Tabela 3.** Resumo dos estudos de eficácia e segurança do XALKORI® (crizotinibe) no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para ROS1, após avaliação do texto completo e incluídos para análise.

Autor, data	Shaw <i>et al.</i> , 2014, (8)	Wu <i>et al.</i> , 2018 – Estudo OO12-01 (9)
<b>Desenho</b>	Estudo de expansão de um ensaio clínico de fase I, realizado por Camidge <i>et al.</i> , 2014. (18)	Ensaio clínico aberto, de braço único e de fase II.
<b>População</b>	Pacientes com CPNPC histologicamente confirmado, com rearranjo de ROS1.	Pacientes com ≥18 anos de idade, com CPNPC localmente avançado ou metastático, confirmado citologicamente ou histologicamente, ALK-negativo e positivo para os rearranjos no gene ROS1.
<b>Intervenção e comparadores</b>	Crizotinibe via oral, na dose padrão de 250 mg duas vezes ao dia, com uso contínuo por 28 dias.	Crizotinibe 250mg, via oral, administrado duas vezes ao dia continuamente, por um ciclo de 28 dias.
<b>Desfechos</b>	<b>Desfecho primário:</b> taxa de resposta. Adicionalmente, o perfil de segurança foi avaliado.	<b>Desfecho primário:</b> TRO. <b>Desfechos secundários:</b> duração da resposta, tempo para a primeira resposta do tumor, taxa de controle da doença, SLP, SG, QV (mensurados por meio de questionários EORTC QLQ-C30 e o seu módulo correspondente para CP [QLQ-LC13]) e segurança.
	N=50 pacientes	N=127 pacientes
<b>Resultados</b>	<p><b>Eficácia:</b>  <b>Resposta completa:</b> 6%.  <b>Resposta parcial:</b> 66%.  <b>Taxa de resposta total:</b> 72% (IC 95%: 58 a 84).  <b>Mediana do tempo para a primeira resposta:</b> 7,9 semanas (variação de 4,3 a 32,0).  18% dos pacientes apresentaram doença estável como sua melhor resposta.  <b>SLP mediana:</b> 19,2 meses (IC 95%: 14,4 a não alcançado).  <b>Acompanhamento mediano da SG:</b> 16,4 meses (IC 95%: 13,8 a 19,8).  <b>Taxa de SG observada em 12 meses:</b> 85% (IC 95%: 72 a 93).</p> <p><b>Segurança:</b>  <b>EAs relacionados ao tratamento:</b> presente em 10% dos pacientes.  <b>EAs relacionados ao tratamento:</b> 388 eventos observados, sendo 94% de graus 1 e 2.  <b>EAs mais comuns:</b> distúrbios visuais (82%), náusea (40%), diarreia</p>	<p><b>Eficácia</b>  <b>TRO:</b> 71,7% (IC 95%: 63,0% a 79,3%).  <b>Resposta completa:</b> 17 pacientes.  <b>Resposta parcial:</b> 74 pacientes.  <b>Duração da resposta mediana:</b> 19,7 meses (IC 95%, 14,1 meses a não alcançado).  <b>Taxa de controle da doença em 8 semanas:</b> 88,2% dos pacientes (IC 95%: 81,3% a 93,2%).  <b>Taxa de controle da doença em 16 semanas:</b> 80,3% dos pacientes (IC 95%: 72,3% a 86,8%).  <b>SLP mediana:</b> 15,9 meses (IC 95%: 12,9 a 24,0 meses).  <b>SG mediana:</b> 32,5 meses (IC 95%: 32,5 meses a não estimado) - os dados de SG foram considerados imaturos para análise, uma vez que 59,8% dos pacientes ainda estavam em acompanhamento no momento da data de corte do estudo.  <b>Probabilidade de sobrevida em 6 meses:</b> 92,0% (IC 95%, 85,7% a 95,6%).  <b>Probabilidade de sobrevida em 12 meses:</b> 83,1% (IC 95%, 75,2%</p>

<p>(44%), vômito (34%), constipação (34%), edema periférico (40%), aumento dos níveis de aspartato aminotransferase (AST) (22%), fadiga (20%), disgeusia (18%) e tontura (16%).</p> <p>Ocorreram cinco óbitos devido a progressão da doença e não foram considerados relacionadas ao tratamento.</p>	<p>a 88,6%).</p> <p><b>Segurança:</b> O perfil de segurança do crizotinibe foi consistente com os relatos anteriores. (8, 13)</p> <p><b>EAs relacionados ao tratamento de graus 1 ou 2:</b> 96,1% dos pacientes.</p> <p><b>EAs (qualquer grau) relacionados ao tratamento, mais frequentemente reportados:</b> transaminases elevadas (55,1%), distúrbios visuais (48%), náuseas (40,9%), diarreia (38,6%) e vômitos (32,3%).</p> <p><b>EAs de graus 3 ou 4:</b> 25,2% (mais comuns: neutropenia [10,2%] e transaminases elevadas [5,5%]).</p> <p><b>Reduções de dose:</b> 15,7%.</p> <p><b>Interrupções associadas a EAs:</b> 22,8%.</p> <p><b>Óbitos:</b> 39 pacientes (30,7%).</p> <p><b>Descontinuação do tratamento:</b> Um paciente (0,8%).</p> <p><b>QV:</b> <b>População avaliável:</b> 123 pacientes.</p> <p>Uma melhora estatisticamente significativa na QV global foi observada nos ciclos 3 a 5, 7 e 10.</p> <p>Dos ciclos 2 a 20, a maioria dos pacientes apresentaram escores melhores (<math>\geq 10</math> pontos de melhora em relação ao baseline; 30,4% a 37,0%) ou estáveis (<math>&lt; 10</math> pontos de variação em relação ao baseline, 38,4% a 46,8%) na QV global, durante a terapia.</p>
<p><b>Limitações</b> ND.</p>	<p>ND.</p>

EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança; QV: qualidade de vida; TRO: taxa de resposta objetiva; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; ND: não disponível.

## 1.5 Outras evidências científicas

Nesta seção foram incluídos cinco estudos que não estão de acordo com os critérios da pergunta PICO definida previamente, uma vez que incluem pacientes positivos para a mutação ALK. No entanto, eles foram considerados relevantes para corroborar os dados de segurança de XALKORI® (crizotinibe). Além disso, foi adicionado um *abstract* que apresenta resultados atualizados de eficácia e segurança e mais dois estudos de mundo real, também com o objetivo de apresentar informações sobre a segurança do medicamento.

### CPNPC ALK positivo

#### Kim *et al.*, 2012 – PROFILE 1005 (11)

No ensaio clínico de fase II em andamento, multicêntrico, aberto, braço único (PROFILE 1005)<sup>3</sup> (11) foi avaliada a eficácia e segurança do crizotinibe (250 mg duas vezes ao dia), em ciclos de 3 semanas, em pacientes com CPNPC ALK positivo que progrediram após  $\geq 1$  (um) quimioterapia para doença metastática/avançada/recorrente. Até junho de 2011, foram analisados 439 pacientes para segurança e 255 para resposta tumoral. Especificamente para este PTC, foram incluídos apenas os resultados de segurança do crizotinibe. A duração mediana do tratamento foi de 25 semanas (77% dos pacientes continuaram no tratamento).

Em relação à segurança, os EA mais frequentes relacionados ao tratamento foram distúrbios visuais (50%), náuseas (46%), vômitos (39%) e diarreia (35%), onde a maioria foi de grau 1 (um) ou 2 (dois). EA graves relacionados ao tratamento foram relatados em 29 pacientes (6,6%), incluindo dispneia e pneumonite (4 pacientes cada; 0,9%), além de neutropenia febril e cisto renal (2 pacientes cada; 0,5%).

Os autores concluíram que crizotinibe apresenta um perfil de segurança tolerável.

---

<sup>3</sup> Inserido na metanálise de Qian e colaboradores, 2014. (12)

### **Shaw et al., 2013 – PROFILE 1007 (13)**

Shaw e colaboradores, 2013, (13) publicaram o ensaio clínico randomizado, controlado, aberto, fase III (PROFILE 1007), comparando crizotinibe com quimioterapia em 347 pacientes com CPNPC ALK positivo, que tinham recebido um tratamento prévio á base de platina. Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber crizotinibe (250 mg duas vezes ao dia), em ciclos de 3 semanas, ou quimioterapia intravenosa com pemetrexede (500 mg por m<sup>2</sup> de superfície corporal) ou docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) a cada 3 semanas. Os pacientes na coorte de quimioterapia receberam docetaxel quando sua terapia prévia continha pemetrexede ou se a histologia do tumor fosse predominantemente de característica escamosa. Caso esses pacientes apresentassem progressão da doença (PD) poderiam migrar para o grupo de crizotinibe como parte de um estudo separado. O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão e os secundários foram SG, taxa de resposta (parcial – TRP ou completa – TRC), segurança e DRP. Especificamente para este PTC, foram incluídos apenas os resultados de segurança.

Um total de 343 pacientes foi incluído na análise de segurança. No tratamento com crizotinibe, os eventos adversos mais comuns (ao menos 5% maior que o observado com quimioterapia), foram distúrbios visuais (mais frequentemente borramento visual, fotopsia ou visão turva), diarreia, náusea, vômitos, constipação, elevação dos níveis de aminotransferase, edema, infecção do trato respiratório superior, disgeusia e tontura, sendo a maioria dos eventos adversos classificados como grau 1 (um) ou 2 (dois), com exceção da elevação dos níveis de aminotransferase, classificado como grau 3 (três) ou 4 (quatro) em 27 pacientes (16%) (Tabela 4).

Os EA mais comuns na quimioterapia (ao menos 5% maior que o observado com crizotinibe) foram fadiga, alopecia, dispneia e *rash* (Tabela 4). A incidência de EA relacionados ao tratamento de grau 3 (três) ou 4 (quatro) foi similar nos dois grupos (33% com crizotinibe e 32% com quimioterapia), assim como a incidência de EA graves foi inferior para o tratamento com o crizotinibe em comparação com quimioterapia (12% e 14% nos dois grupos, respectivamente).

**Tabela 4.** Eventos adversos de qualquer causa\* observados no grupo tratado com crizotinibe em relação àqueles tratados com quimioterapia, segundo Shaw e colaboradores, 2013. (13)

Evento adverso	n° pacientes (%)			
	Crizotinibe (n=172)		Quimioterapia (n=171)	
	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4
Distúrbio de visão <sup>‡</sup>	103 (60)	0	16 (9)	0
Diarreia	103 (60)	0	33 (19)	1 (1)
Náuseas <sup>†</sup>	94 (55)	2 (1)	64 (37)	1 (1)
Vômitos <sup>†</sup>	80 (47)	2 (1)	30 (18)	0
Constipação	73 (42)	4 (2)	39 (23)	0
Níveis elevados de aminotransferase <sup>†</sup>	66 (38)	27 (16)	25 (15)	4 (2)
Edema <sup>†</sup>	54 (31)	0	27 (16)	0
Fadiga	46 (27)	4 (2)	57 (33)	7 (4)
Infecção do trato respiratório superior <sup>†</sup>	44 (26)	0	22 (13)	1 (<1)
Disgeusia	44 (26)	0	16 (9)	0
Tontura <sup>†</sup>	37 (22)	1 (1)	14 (8)	0
Dispneia <sup>†§</sup>	23 (13)	7 (4)	32 (19)	5 (3)
<i>Rash</i>	15 (9)	0	29 (17)	0
Alopecia	14 (8)	0	35 (20)	0

\*Os eventos adversos estão listados na tabela se foram relatados em 15% ou mais dos pacientes em qualquer grupo de tratamento e se a diferença entre os dois grupos fosse no mínimo de 5%.

†Este item correspondeu a um grupo de eventos adversos que podem representar sintomas ou síndromes semelhantes.

‡A categoria de distúrbio de visão incluiu (em ordem decrescente de frequência) deficiência visual, ftopsia, visão turva, flocos vítreos, halo ou fotofobia, cromatopsia ou diplopia, e acuidade visual reduzida. §O uso de agentes antieméticos foi significativamente maior no grupo de quimioterapia do que no de crizotinibe (67% vs. 20%).

¶Está incluso um caso que preencheu os critérios para a lei de Hy (nível sérico de bilirrubina  $\geq 3$  vezes o limite superior de normalidade na ausência de obstrução biliar ou síndrome de Gilbert), com a ocorrência de falência hepática grau 5 após a data de corte.

§Um caso de dispneia grau 5 foi relatado em cada grupo de tratamento (< 1% dos pacientes de cada grupo).

Até a data de corte, 25 pacientes (15%) na coorte de crizotinibe e sete (4%) no grupo de quimioterapia foram a óbito por qualquer causa durante o curso do estudo. Ocorreram três óbitos relacionados ao tratamento no grupo de crizotinibe e um óbito no de quimioterapia (Tabela 5). Além disso, no grupo de crizotinibe, disfunção hepática que preencheu os critérios para a lei de Hy (nível sérico de bilirrubina  $\geq 3$  vezes o limite superior de normalidade na ausência de obstrução biliar ou síndrome de Gilbert), ocorreu em um paciente, que posteriormente evoluiu a óbito devido à falência hepática após a data de corte.

**Tabela 5.** Efeito adverso grau 5 (cinco) de qualquer causa\* observados no grupo tratado com crizotinibe em relação àqueles tratados com quimioterapia, segundo Shaw e colaboradores, 2013. (13)

Eventos adversos	n° pacientes (%)	
	Crizotinibe (n=172)	Quimioterapia (n=171)
Progressão da doença*	14 (8)	3 (2)
<b>Relacionado ao tratamento em estudo</b>		
Arritmia	1 (1)	0
Doença pulmonar intersticial ou pneumonite	2 (1)	0
Sepse	0	1 (1)
<b>Outros</b>		
Síndrome do desconforto respiratório agudo	1 (1) <sup>†</sup>	0
Distúrbio cognitivo	1 (1) <sup>‡</sup>	0
Dispneia	1 (1) <sup>§</sup>	1 (1) <sup>‡</sup>
Efusão pericárdica	0	1 (1)
Pneumonia	1 (1)	0
Embolia pulmonar	1 (1)	0
Falência respiratória	1 (1) <sup>‡</sup>	0
Sepse	1 (1)	0
Morte súbita	1 (1)	0
Hemorragia tumoral	0	1 (1)
Desconhecido	1 (1)	0
<b>Total</b>	<b>25 (15)</b>	<b>7 (4)</b>

\*Foram incluídos todos os eventos de progressão da doença com causalidade classificada como “doença em estudo”.

†A causalidade desse evento foi relatada como “infecção”.

‡A causalidade deste evento foi relatada como “doença em estudo”.

§A causalidade para este evento foi relatada como “bloco de escarro”.

¶Um óbito foi atribuído tanto à síndrome do desconforto respiratório agudo como a sepsse.

Os autores concluíram que crizotinibe apresenta um perfil de segurança manejável.

#### **Solomon et al., 2014 – PROFILE 1014 (14)**

Solomon e colaboradores publicaram, em 2014, (14) um ensaio clínico randomizado, aberto, fase III (PROFILE 1014), comparando crizotinibe com quimioterapia em 343 pacientes com CPNPC ALK positivo, que não tinham recebido tratamento prévio. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber crizotinibe (250 mg duas vezes ao dia), em ciclos de 3 semanas, ou quimioterapia intravenosa com pemetrexede (500 mg por m<sup>2</sup> de superfície corporal) associado com cisplatina (75 mg por m<sup>2</sup>) ou com carboplatina (área alvo sob a curva de 5 a 6 mg por mililitro por minuto) a cada 3 semanas em até seis ciclos.

Os pacientes na coorte em uso de quimioterapia, caso apresentassem progressão da doença, poderiam migrar para o grupo de crizotinibe como parte de um ensaio clínico separado. O desfecho primário avaliado foi SLP e os secundários foram

SG, taxa de resposta, segurança e desfechos relatados pelo paciente (DRP). Especificamente para este PTC, foram incluídos apenas os resultados de segurança.

Os eventos adversos (EA) mais comuns na quimioterapia (ao menos 5% maior que o observado com crizotinibe) foram fadiga, alopecia, anemia e neutropenia (Tabela 6). A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 (três) ou 4 (quatro) foi inferior para os pacientes tratados com crizotinibe *versus* quimioterapia (11% e 15% respectivamente), assim como a incidência de EA graves relacionados ao tratamento (12% e 14% nos dois grupos, respectivamente).

**Tabela 6.** Eventos adversos de qualquer causa do crizotinibe em relação à quimioterapia, segundo Solomon e colaboradores, 2014. (14)

Evento adverso	n° pacientes (%)			
	Crizotinibe (n=171)		Quimioterapia (n=169)†	
	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4
Distúrbio de visão‡	122 (71)	1 (1)	16 (9)	0
Diarreia	105 (61)	4 (2)	22 (13)	1 (1)
Edema§	83 (49)	1 (1)	21 (12)	1 (1)
Vômitos	78 (46)	3 (2)	60 (36)	5 (3)
Constipação	74 (43)	3 (2)	51 (30)	0
Elevação dos níveis de aminotransferase §	61 (36)	24 (14)	22 (13)	4 (2)
Infecção do trato respiratório superior §	55 (32)	0	27 (12)	1 (1)
Dor abdominal §	45 (26)	0	20 (12)	0
Disgeusia	45 (26)	0	9 (5)	0
Cefaleia	37 (22)	2 (1)	25 (15)	0
Febre	32 (19)	0	18 (11)	1 (1)
Tontura §	31 (18)	0	17 (10)	2 (1)
Dor nas extremidades	27 (16)	0	12 (7)	0
<b>Maior frequência no grupo de quimioterapia</b>				
Fadiga	49 (29)	5 (3)	65 (38)	4 (2)
Neutropenia §	36 (21)	19 (11)	51 (30)	26 (15)
Estomatite §	24 (14)	1 (1)	34 (20)	2 (1)
Astenia	22 (13)	1 (1)	41 (24)	2 (1)
Anemia §	15 (9)	0	54 (32)	15 (9)
Leucopenia §	12 (7)	3 (2)	26 (15)	9 (5)
Trombocitopenia §	2 (1)	0	31 (18)	11 (7)
<b>Frequência similar nos dois grupos</b>				
Náuseas	95 (56)	2 (1)	99 (59)	3 (2)
Diminuição do apetite	51 (30)	4 (2)	57 (34)	1 (1)
Tosse §	39 (23)	0	33 (20)	0
Neuropatia §	35 (20)	2 (1)	38 (22)	0
Dispneia §	30 (18)	5 (3)	26 (15)	4 (2)

\*Os EA estão listados na tabela se foram relatados em 15% ou mais dos pacientes em qualquer grupo de tratamento e se a diferença entre os dois grupos fosse no mínimo de 5%. † Somente eventos que ocorreram antes do cruzamento para crizotinibe foram incluídos. ‡ A categoria de distúrbio de visão incluiu (em ordem decrescente de frequência) deficiência visual, fotopsia, visão turva, flocos vítreos, halo ou fotofobia, cromatopsia ou diplopia, e acuidade visual reduzida. § Este item correspondeu a um grupo de eventos adversos que podem representar sintomas ou síndromes semelhantes.

Os autores concluíram que, nesta população de pacientes, crizotinibe apresenta um perfil de segurança consistente com o reportado previamente, e distinto do observado com a quimioterapia.

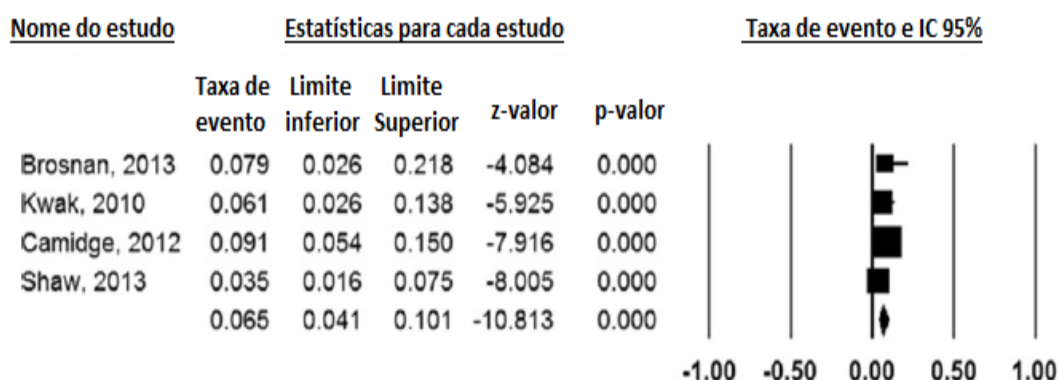
#### **Qian *et al.*, 2014 – Metanálise (12)**

Qian e colaboradores, 2014, (12) avaliaram a eficácia e segurança do crizotinibe no tratamento do CPNPC ALK positivo por meio de uma metanálise de ensaios clínicos publicados, utilizando um modelo de efeitos aleatórios. A eficácia e segurança foram avaliadas com base na sobrevida global (SG) em 1 (um) ano, SLP, taxa de resposta global, resposta parcial, resposta completa, doença estabilizada e redução da dose ou interrupção devido a toxicidade do crizotinibe. Especificamente para este PTC, foram incluídos apenas os resultados de segurança de crizotinibe. No total, seis estudos foram incluídos na análise (Tabela 7).

**Tabela 7.** Principais características dos estudos selecionados na metanálise desenvolvida por Qian e colaboradores, 2014. (12)

Estudo	Média de idade (Anos)	Número de pacientes	Duração do acompanhamento (mês)	Dose e frequência da administração do crizotinibe	Fase do estudo	Tipo histológico do tumor (adenocarcinoma, %)	Extensão da doença (metastático, %)
<b>Shaw <i>et al.</i></b>	50	173	12,2	250 mg 2 vezes ao dia	Fase III	95	95
<b>Brosnan <i>et al.</i></b>	54,7	38	16,3	250 mg 2 vezes ao dia	NA	NA	NA
<b>Riely</b>	53	261	12	250 mg 2 vezes ao dia	Fase II	92	NA
<b>Camidge <i>et al.</i></b>	52	149	16,3	250 mg 2 vezes ao dia	Fase I	97	NA
<b>Shaw <i>et al.</i></b>	51	56	18	250 mg 2 vezes ao dia	Fase I	96	89
<b>Kwak <i>et al.</i></b>	51	82	6,4	250 mg 2 vezes ao dia	Fase I	96	NA

NA: não se aplica.



#### Modelos de efeitos aleatórios

**Figura 3.** *Forest plot* para os dados agrupados da proporção de pacientes que necessitaram de redução da dose ou interromperam o tratamento devido à toxicidade de crizotinibe. (12)

O estudo concluiu que o tratamento com crizotinibe para CPNPC ALK positivo apresenta uma toxicidade tolerável.

#### Blackhall *et al.*, 2017 – PROFILE 1005 (10)

Blackhall e colaboradores, 2017, (10) reportaram os resultados finais do estudo PROFILE 1005, um ensaio clínico de fase II, aberto, braço único, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do crizotinibe em pacientes de 18 anos ou mais, com CPNPC avançado ou metastático, ALK positivo, que progrediram após um ou mais regimes de tratamento sistêmicos. Adicionalmente, foi permitida a inclusão de pacientes do braço de quimioterapia do estudo PROFILE 1007. (13) Especificamente para este PTC, foram incluídos somente os resultados de segurança.

Aqueles que foram selecionados para o estudo, receberam tratamento com crizotinibe 250 mg, duas vezes ao dia, em ciclos de 3 semanas. O desfecho primário de eficácia incluiu a taxa de resposta objetiva (TRO)<sup>4</sup> e os desfechos secundários foram duração da resposta do tumor, tempo para a primeira resposta do tumor, SLP, SG e segurança. Além disso, a QV e os sintomas reportados pelos pacientes foram avaliados por meio do questionário de QV da EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC13, aplicados no *baseline*, no primeiro dia de cada ciclo e no final do tratamento. Questionários EuroQol-5D (EQ-5D) também foram aplicados a fim de mensurar os desfechos reportados pelos pacientes.

<sup>4</sup> Para a TRO foi considerada a porcentagem de pacientes com resposta confirmada completa ou parcial.

Entre janeiro de 2010 e setembro de 2014, 1069 pacientes foram incluídos no estudo e 1066 receberam crizotinibe, sendo 908 ALK positivo, determinado pela análise central ( $\pm$  localmente) e 158 determinados exclusivamente por testes locais. A duração mediana do tratamento foi de 45,6 semanas (IC 95%: 42,1 a 50,1). Um total de 122 pacientes (11%) ainda estava recebendo tratamento com crizotinibe no momento da data de corte do estudo. Os principais motivos para a descontinuação foram progressão da doença (31%) e a deterioração do estado de saúde (27%).

Os EAs mais frequentes (todos os graus) relacionados ao tratamento foram distúrbios visuais (58%), náuseas (51%), vômitos (47%) e diarreia (47%), onde a maioria foi de grau 1 ou 2. Outros eventos comuns (ocorrendo em  $\geq 30\%$  dos pacientes) foram edema (38%), constipação (35%) e transaminases elevadas (30%). Os EAs mais comuns relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 foram neutropenia (13%) e transaminases elevadas (8%). Um total de 119 pacientes (11%) apresentaram EAs sérios relacionados ao tratamento.

O estudo concluiu que crizotinibe apresenta um perfil de segurança geralmente tolerável e manejável por meio de interrupção ou redução da dose.

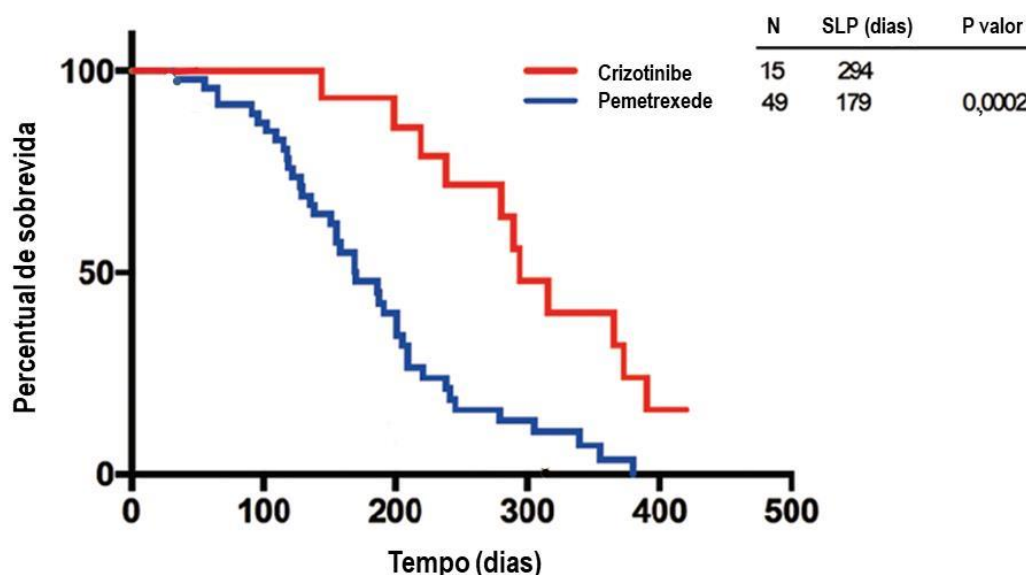
## **Estudos de mundo real**

### **Zhang *et al.*, 2016 (16)**

Zhang *et al.*, 2016, (16) conduziram um estudo retrospectivo, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança de crizotinibe, comparado à terapia baseada em pemetrexede, em uma população de pacientes chineses com CPNPC ROS1 positivo. Os pacientes incluídos tiveram seus registros médicos revisados e avaliados quanto à patologia clínica e os regimes de tratamento. O desfecho de eficácia foi a SLP, mensurada a partir do primeiro dia de tratamento até a progressão do tumor ou óbito.

Ao todo, 2.309 pacientes com CPNPC receberam o teste de detecção de rearranjo ROS1 e foram incluídos no estudo. Cinquenta e um pacientes (2,2%) foram positivos para rearranjo ROS1 e, desses, 15 receberam tratamento com crizotinibe e 49 receberam quimioterapia baseada em pemetrexede. Além disso, 44 pacientes receberam quimioterapia não baseada em pemetrexede. Para o presente PTC, especificamente, será considerada somente a população de pacientes com CPNPC ROS1 positivo, que receberam tratamento com crizotinibe ou quimioterapia baseada em pemetrexede.

A SLP observada para o grupo que recebeu tratamento com crizotinibe foi de 294 dias e, para o grupo de quimioterapia baseada em pemetrexede, foi de 179 dias ( $p=0,0002$ ), conforme apresentado na Figura a seguir.



**Figura 4.** Sobrevida livre de progressão(SLP) de pacientes com CPNPC ROS1 positivo, tratados com crizotinibe ou quimioterapia baseada em pemetrexede. Adaptado de Zhang *et al.*, 2016 (16).

O estudo concluiu, portanto, que, em um ambiente de mundo real, crizotinibe é um tratamento altamente efetivo para pacientes chineses com CPNPC ROS1 positivos, em comparação ao pemetrexede, confirmando os dados encontrados nos ensaios clínicos.

#### **Noronha *et al.*, 2017 (15)**

Noronha *et al.*, 2017, (15) conduziram um estudo observacional, retrospectivo, na Índia, com o objetivo de reportar a efetividade e segurança do crizotinibe em pacientes com CPNPC avançado, positivos para rearranjos ROS1. Os desfechos incluíram, além de segurança, a SG e SLP. Ao todo, 11 pacientes foram incluídos e, desses, cinco (46%) foram expostos ao tratamento com crizotinibe, quatro receberam quimioterapia baseada em platina e dois receberam tratamento com inibidor de tirosina quinase (TKI).

Em relação à segurança, dentre os pacientes que receberam tratamento com crizotinibe, três apresentaram fadiga de graus 1/2 e vômito de graus 1/2. Transaminite de graus 1/2, sintomas visuais, diarreia de graus 1/2, neutropenia de graus 1/2 e bradicardia assintomática foram eventos observados em um paciente, cada.

Dos cinco pacientes que receberam crizotinibe, quatro apresentaram resposta parcial (80%). Com uma mediana de acompanhamento de nove meses, a SLP mediana foi de 5,4 meses e a SG mediana observada foi de 8,5 meses, comparado a SLP e SG mediana de 2,5 meses ( $p=0,04$ ) e 4,2 meses ( $p=0,08$ ), respectivamente. A taxa de SG em um ano foi de 80% para aqueles que receberam crizotinibe e de 18% para os que não receberam tratamento baseado em crizotinibe.

Concluiu-se que crizotinibe é efetivo, com um perfil de segurança aceitável, em uma população de pacientes com CPNPC avançado ROS1 positivo.

## **Abstract**

### **Shaw *et al.*, 2016 (19)**

Shaw *et al.*, 2016 (19) publicaram um *abstract* com resultados atualizados de eficácia e segurança do estudo PROFILE 1001 (8). A metodologia de tal estudo foi descrita em detalhes previamente neste PTC.

No total, 53 pacientes com CPNPC avançado ROS1 positivo foram incluídos e tratados com crizotinibe por uma mediana de tempo de 23,2 meses. No momento da data de corte (novembro de 2014), 25 pacientes (47%) ainda estavam em tratamento. A TRO foi de 70% (IC 95%: 56% a 82%), incluindo cinco respostas completas e 32 respostas parciais. De acordo com a revisão do comitê independente de radiologia ( $n=50$ ), a TRO foi de 66% (IC 95%: 51% a 79%). As respostas foram duráveis (mediana da duração da resposta não foi alcançada; IC 95%: 15,2 a não alcançado). A mediana da SLP foi de 19,3 meses (IC 95%: 14,8 a não alcançado). A probabilidade da sobrevida em 6 e 12 meses foi de 91% (IC 95%: 79% a 96%) e 79% (IC 95%: 65% a 88%), respectivamente.

O perfil de segurança de crizotinibe na população de pacientes com CPNPC avançado ROS1 positivo é similar ao observado para pacientes ALK positivo. Os EAs relacionados ao tratamento mais comuns foram distúrbio na visão (85%), náusea (45%), diarreia (42%) e vômito (38%), sendo a maioria de graus 1 e 2. Os EAs

de grau 3 mais frequentes foram hipofosfatemia (13%), neutropenia (9%), transaminases elevadas (4%) e não foram observados EAs de grau 4. Houve 16 óbitos ao longo do estudo, porém nenhum foi relacionado ao crizotinibe.

Concluiu-se, portanto, que os dados atualizados de eficácia e segurança do crizotinibe confirmam seu benefício clinicamente significativo em pacientes com CPNPC avançado ROS1 positivo.

## 1.6 Considerações sobre as evidências científicas

Globalmente, o câncer de pulmão (CP) é um dos tumores de maior prevalência, sendo responsável por altas taxas de mortalidade em todo o mundo. (1) Dentre o subtipo histopatológico de CPNPC, destaca-se o gene ALK, de maior prevalência quando comparado ao gene ROS1, nesta população diagnosticada com câncer de pulmão. Para esta indicação, o XALKORI® (crizotinibe) está incorporado no Rol de Procedimentos em Saúde da ANS, de 2018.

Ocorre que, mais recentemente, foi descoberto o gene ROS1 que, apesar de menos prevalente e por isso com volume menor de informações disponíveis na literatura, parece apresentar semelhanças ao gene ALK em relação a idade dos pacientes (geralmente mais jovens) e que não têm o hábito de fumar. (20) Após novos estudos, o ROS1 tornou-se, portanto, um importante alvo terapêutico para o CP. (21) Assim, atualmente, XALKORI® (crizotinibe) é o único medicamento aprovado no Brasil direcionado, especificamente, para a população de pacientes com CPNPC, que apresentam rearranjos no gene ROS1. O medicamento foi incluído no mais recente *guideline* da NCCN, que o insere como preferencial para pacientes diagnosticados com CPNPC avançado, cuja mutação foi descoberta antes ou durante o tratamento em primeira linha com quimioterapia citotóxica. (6)

Para a elaboração deste PTC, realizou-se uma ampla revisão da literatura, considerando as recomendações metodológicas do Ministério da Saúde. (17) No total, foram selecionados 2 estudos clínicos que preencheram os critérios de elegibilidade para responder a pergunta PICO e que avaliaram a eficácia, segurança e QV do uso do crizotinibe em pacientes com CPNPC avançado ROS1 positivo. Adicionalmente, oito estudos foram incluídos como outras evidências, sendo cinco deles avaliando crizotinibe em pacientes com CPNPC positivo para a mutação ALK, uma vez que foram considerados relevantes para corroborar os dados de segurança, e mais dois estudos observacionais, que avaliaram o crizotinibe em um ambiente de mundo real.

De acordo com a revisão da literatura, XALKORI® (crizotinibe) demonstrou ser eficaz em pacientes com rearranjos de ROS1, apresentando taxas de resposta em cerca de 70% a 80%, incluindo respostas completas. No estudo de coorte expandida do PROFILE 1001, (8) dentre os 50 pacientes com CPNP avançado positivos para rearranjo ROS1, o XALKORI® (crizotinibe) apresentou uma taxa de resposta objetiva de 72% (IC 95%, 58% - 84%); havendo três respostas completas e 33 parciais. No estudo de fase II (OO12-01), (9) a mediana de duração da resposta foi de 17,6 meses

(IC 95%: 14,5 - não alcançado). Adicionalmente, o uso de crizotinibe gerou melhora na QV e na sintomatologia dessa população de pacientes.

Em relação à segurança, crizotinibe demonstrou ser, geralmente, bem tolerado, apresentando baixos efeitos tóxicos. Observa-se ainda, que o perfil de segurança de crizotinibe é semelhante ao observado em pacientes com CPNPC ALK positivo. A síntese das evidências encontra-se a seguir:

- a. **Shaw *et al.*, 2014 – Coorte expandida (8):** ensaio clínico de expansão do ensaio clínico de fase I, realizado por Camidge *et al.*, 2014, (18), no qual o uso de crizotinibe como agente único no tratamento de CPNPC avançado, positivo para ROS1, foi investigado. Verificou-se que crizotinibe induziu respostas clínicas duráveis na maioria dos pacientes com CPNPC ROS1 positivos, sendo associado a baixos efeitos tóxicos.
- b. **Wu *et al.*, 2018 - Estudo OO12-01 (9):** ensaio clínico aberto, de braço único e de fase II, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança de crizotinibe em uma coorte de pacientes da Ásia Oriental, com CPNPC ROS1-positivos. O estudo verificou que crizotinibe gera um benefício clínico significativo nesta população de pacientes, apresentando respostas clínicas duráveis, com melhora na QV e na sintomatologia. Além disso, crizotinibe demonstrou ser, geralmente, bem tolerado pelos pacientes.

Considerando, portanto, as melhores evidências disponíveis na literatura, apresentadas no presente PTC, conclui-se que a incorporação de XALKORI® (crizotinibe) para o tratamento de pacientes com CPNPC RO1 positivo no rol de procedimentos da ANS proporcionará: a) ganhos terapêuticos para essa população específica de pacientes, que atualmente não possui uma terapia alvo específica à disposição; b) melhora da qualidade de vida dos pacientes, aspecto esse altamente relevante por se tratar de pacientes com doença avançada; c) maior opção de escolha do tratamento por parte dos médicos assistentes, dada a atual limitação da quimioterapia citotóxica.

## 2. ANEXOS

### ANEXO 1. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Os estudos avaliados na íntegra e que foram excluídos, assim como os motivos para a exclusão estão apresentados na Tabela abaixo.

**Tabela 8.** Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
<b>Zhang <i>et al.</i></b>	2016	(16)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
<b>Zhong <i>et al.</i></b>	2016	(22)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
<b>Noronha <i>et al.</i></b>	2017	(15)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
<b>Shaw <i>et al.</i></b>	2013	(13)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
<b>Solomon <i>et al.</i></b>	2014	(14)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
<b>Qian <i>et al.</i></b>	2014	(12)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
<b>Kim <i>et al.</i></b>	2012	(11)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
<b>Shaw <i>et al.</i></b>	2016	(19)	Atualização do estudo PROFILE 1001 (8) publicada em <i>abstract</i> .
<b>Blackhall <i>et al.</i></b>	2017	(10)	População não está de acordo com a pergunta PICO.

## ANEXO 2. BASES DE DADOS

**Tabela 9.** Bases de dados para a busca de evidências científicas.

<b>Bases de Dados</b>	<b>Endereço</b>	<b>Acesso</b>
<b><i>Cochrane Library</i></b>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
<b>Medline (via PubMed)</b>	www.pubmed.gov	LIVRE
<b>LILACS</b>	www.bireme.br	LIVRE
<b>CRD</b>	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

### ANEXO 3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

**Tabela 10.** Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas.

	Linha da patologia	Linha da intervenção	Linha do comparador
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	("Crizotinib" OR "Xalkori")	-
<b>PUBMED</b>	((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Non-small Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer") AND ("ROS1 protein, human" [Supplementary Concept])))	("Crizotinib"[Mesh] OR "PF-02341066" OR "PF-2341066" OR "PF2341066" OR "PF 02341066" OR "PF02341066" OR "Xalkori")	-
<b>LILACS</b>	(tw:("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Carcinoma de Pulmón de Células no Pequenas " OR "Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas")) AND (tw:("ROS1"))	(tw:("crizotinib" OR "xalkori"))	-
<b>CRD</b>	-	("crizotinib" OR "xalkori")	-

RS: revisão sistemática; EC: estudo clínico; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 11.** Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.

---

**PUBMED**

▪ **ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES**

((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer") AND ("ROS1 protein, human" [Supplementary Concept])) AND ("Crizotinib"[Mesh] OR "PF-02341066" OR "PF-2341066" OR "PF 2341066" OR "PF2341066" OR "PF 02341066" OR "PF02341066" OR "Xalkori")))

**Resultados: 69**

**LILACS**

▪ **ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES**

(tw:("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Carcinoma de Pulmón de Células no Pequenas " OR "Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas")) AND (tw:("ROS1")) AND (tw:("crizotinib" OR "xalkori"))

**Resultados: 4**

**CRD**

▪ **ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES**

("crizotinib" OR "xalkori")

**Resultados: 17**

**COCHRANE**

▪ **ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES (REVISÕES COMPLETAS)**

("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung") AND ("Crizotinib" OR "Xalkori")

**Resultado: 1**

---

EC: estudo clínico; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

### 3. REFERÊNCIAS

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *Ca Cancer J Clin*. 2015;65:87–108.
2. GLOBOCAN. Lung fact sheets: World. The Global Cancer Observatory. 2018 [Acesso em: 20 de março de 2019]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>.
3. GLOBOCAN. Fact sheets: Brazil. 2018 [Acesso em: 02 de abril de 2019]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de Câncer no Brasil Rio de Janeiro, Brasil.: Ministério da Saúde; 2018 [Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>].
5. Semlitsch M, Jeitler K. Crizotinib (Xalkori®) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). . Horizon Scanning in Oncology 2013;35.
6. National Comprehensive Cancer Network NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer. 2019;Version 3.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Xalkori (Crizotinibe) [Bula]. Brasília, Brasil: Ministério da Saúde; 2018. p. 1–27.
8. Shaw AT, Ou SH, Bang Y-J, Camidge RD, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1963–71.
9. Wu Y-L, Yang JC-H, Kim D-W, Lu S, Zhou J, Seto T, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:1405-11.
10. Blackhall F, Camidge DR, Shaw AT, Soria J-C, Solomon BJ, Mok T, et al. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non small- cell lung cancer. *ESMO Open* 2017;2:e000219.
11. Kim D-W, Ahn M-J, Shi Y, Pas TM, Yang P-C, Riely GJ, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2012;30(15 Suppl):7533.
12. Qian H, Gao F, Wang H, Ma F. The efficacy and safety of crizotinib in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cancer*. 2014;14:683.
13. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(25):2385-94.
14. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:2167–77.
15. Noronha V, Chandrakanth MV, Joshi AP, Patil V, Chougule A, Mahajan A, et al. ROS1 rearranged nonsmall cell lung cancer and crizotinib: An Indian experience. *Indian Journal of Cancer*. 2017;54(2):436-8.
16. Zhang L, Jiang T, Zhao C, Li W, Li X, Zhao S, et al. Efficacy of crizotinib and pemetrexed-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients with ROS1 rearrangement. *Oncotarget*. 2016;7(46):75145-54.

17. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 3 ed. Brasília. 2011. p. 80.
18. Camidge DR, Bang Y-J, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1011–9. .
19. Shaw A, Riley GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Varella-Garcia M, et al. Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from PROFILE 1001. *Annals of Oncology*. 2016;27(6):vi416–vi54.
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Crizotinib for treating ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer 2018 [Acesso em: 01 de abril de 2019]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta529/chapter/1-Recommendations>.
21. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. . *J Clin Oncol*. 2015;33:992-9.
22. Zhong E, Huang H. Crizotinib in ROS1 rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC), from response to resistance. *BMJ Case Report*. 2016;2016:bcr2016217322.