

EFEITOS ECONÔMICOS DA INCORPORAÇÃO DE TERAPIAS AGNÓSTICAS ONCOLÓGICAS

ECONOMIC EFFECTS OF THE INCORPORATION OF TUMOR-AGNOSTIC ONCOLOGY THERAPIES

Autores:

Thayna Pizzocaro Gomez; Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo/SP; thaynapizzocaro@gmail.com (ORCID: 0000-0001-9300-5844).

Jaqueline Vilela Bulgareli; Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Uberlândia, MG – Brasil; jaqueline.bulgareli@ufu.br; (ORCID: 0000-0001-7810-0595).

Resumo

As terapias agnósticas oncológicas representam uma inovação no tratamento do câncer ao atuarem com base em características moleculares dos tumores, independentemente de sua localização anatômica. Este trabalho realizou uma revisão integrativa sistematizada da literatura para investigar os efeitos econômicos da incorporação dessas terapias nos sistemas de saúde. Foram selecionadas 5 bases de dados (Embase, Pubmed, Web of Science, Lilacs e Google Scholar) e analisadas 3.628 publicações, das quais 9 atenderam aos critérios de inclusão. Os estudos selecionados evidenciam desafios metodológicos significativos, como a heterogeneidade tumoral, ausência de grupos controle e baixa prevalência de biomarcadores, que dificultam a avaliação econômica. Modelos como sobrevida particionada, hierárquico bayesiano e impacto orçamentário foram utilizados para estimar custo-efetividade e sustentabilidade. A testagem genética mostrou-se um fator crítico, impactando diretamente os resultados econômicos. Estratégias como acordos de entrada gerenciada, testagem direcionada e geração de dados de mundo real foram propostas para viabilizar o uso eficiente dessas terapias. Conclui-se que a incorporação responsável de terapias agnósticas exige adaptação aos contextos nacionais, especialmente em sistemas públicos como o SUS, onde a equidade e a sustentabilidade são fundamentais.

Palavras-chaves: Terapias agnósticas, modelos econômicos, sistema de saúde, testagem genética, custo efetividade.

Abstract

Tumor-agnostic therapies represent a significant innovation in cancer treatment by targeting molecular characteristics of tumors regardless of their anatomical origin. This study conducted a systematic integrative literature review to assess the economic effects of incorporating these therapies into healthcare systems. A total of 5 databases was selected (Embase, Pubmed, Web of Science, Lilacs and Google Scholar), and 3,628 publications were screened, with 9 meeting the inclusion criteria. The selected studies highlight major methodological challenges, including tumor heterogeneity, lack of control groups, and low biomarker prevalence, which complicate economic evaluations. Models such as partitioned survival, Bayesian hierarchical, and budget impact were used to estimate cost-effectiveness and sustainability. Genetic testing emerged as a critical factor, directly influencing economic outcomes. Strategies such as managed entry agreements, targeted testing, and real-world data generation were proposed to enable efficient use of these therapies. The study concludes that responsible incorporation of tumor-agnostic therapies requires adaptation to national contexts, particularly in public systems like Brazil's SUS, where equity and sustainability are essential.

Keywords: Tumor-agnostic therapies, economic models, healthcare system, genetic testing, cost-effectiveness.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença muito desafiadora, e que ainda tem muitos fatores desconhecidos. As células cancerígenas possuem uma alta capacidade de adaptação, criam mecanismos capazes resistir aos tratamentos. A cura do câncer sempre foi e ainda é um desafio para a comunidade científica, devido principalmente a sua heterogeneidade tumoral, características biológicas distintas, as disparidades socioeconômicas, acesso as terapias e os diferentes estilos de vida.¹⁻³

Dados epidemiológicos apontam que o câncer é a segunda principal causa de mortes em todo o mundo, atrás somente de doenças cardiovasculares.⁴ A depender de alguns países com maiores disparidades econômicas e dificuldades de acesso o índice de mortalidade aumenta. E ainda, as tendências apontam que pode se tornar a principal causa de morte globalmente.⁴⁻⁶ Em 2022, de acordo com estimativas do GLOBOCAN, ocorreu aproximadamente 9,7 milhões de mortes por câncer em todo o mundo.⁷

A busca por novas abordagens para no tratamento do câncer é constante, visando superar os desafios associados a essa doença. Nos últimos anos, novas tecnologias têm surgido, capazes de combater de maneira mais específica a doença. Com os avanços tecnológicos e as novas abordagens terapêuticas, cada vez mais, os pacientes estão tendo melhores desfechos com o aumento sobrevida em seus tratamentos.⁸

O tratamento do câncer não se restringe mais apenas aos métodos convencionais, como quimioterapia, radioterapia e cirurgia. Nos últimos anos, abordagens como imunoterapia, terapia gênica e terapias direcionadas ganharam destaque, trazendo avanços significativos para os tratamentos.^{8,9}

Dentre essas novas abordagens terapêuticas, as terapias agnósticas têm ganhado relevância como uma alternativa para o tratamento de diversos tipos de câncer, especialmente para aqueles cânceres considerados raros ou para aqueles que as terapêuticas convencionais são limitadas ou ineficazes.¹⁰

As terapias agnósticas não se baseiam no local específico onde o câncer se origina, mas sim em alterações moleculares ou genéticas que podem estar presentes em diferentes tipos de tumores. Assim, elas se concentram na identificação de mutações genéticas acionáveis que são compartilhadas entre diferentes tipos de tumores, permitindo que uma mesma terapia possa combater diversos cânceres. Essa abordagem é considerada uma inovadora, pois oferece um tratamento mais personalizado.¹¹⁻¹²

O pembrolizumabe, um inibidor de *checkpoint* imunológico, foi a primeira terapia agnóstica foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2017, com indicação para o tratamento de tumores com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência de reparo de incompatibilidade (dMMR). Desde então, outras terapias agnósticas têm surgido no mercado e sido aprovadas pelo FDA, como o larotrectinibe e entrectinibe (inibidores de NTKR), dostarlimabe (para cânceres dMMR/MSI-H), dabrafenibe/tranetinibe (para cânceres com mutação BRAF^{V600E}), selpercatinibe (tumores que apresentam fusões no gene RET). Além disso, outras terapias estão em processo de aprovação/desenvolvimento.¹¹

Os tipos de estudos para o desenvolvimento de terapias agnósticas, baseiam-se principalmente em estudos *basket*, pois permitem avaliar um tratamento que visa um biomarcador específico para múltiplos tipos de câncer. Entretanto, esse tipo de abordagem apresenta desafios para a avaliação econômica de tecnologia em saúde, devido à potencial variabilidade nos efeitos do tratamento, ensaios com amostras pequenas, diferentes padrões de tratamento e à falta de dados comparativos provenientes de ensaios de braço único.^{13,14}

Apesar dos altos custos envolvidos nas terapias agnósticas, elas podem potencialmente reduzir os custos de saúde ao melhorar a sobrevivência global para os pacientes, principalmente aqueles com poucas opções de terapias.¹⁵

O acesso a terapias agnósticas enfrenta dificuldades tanto nos sistemas privados de saúde quanto nos sistemas públicos. Os elevados custos dessas terapias dificultam a estrutura de reembolso, além da falta de uniformidade na cobertura de seguros, e as dificuldades estruturais de acesso aos serviços, como fatores socioeconômicos e localização geográfica, que impactam o tratamento.^{15,16}

Diante desse cenário, esse trabalho visa investigar os efeitos econômicos da incorporação dessas terapias nos sistemas de saúde, a fim de entender os possíveis impactos econômicos e de acesso das terapias agnósticas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa sistematizada que visa entender o impacto financeiro e a viabilidade da utilização terapias agnósticas para o tratamento de cânceres. Para garantir a qualidade do presente artigo, foi utilizado o “PROCEDIMENTO TÉCNICO DE METODOLOGIA DE PESQUISA- Indicativos de qualidade para artigos de Revisão Integrativa”.¹⁷

Foi utilizada a seguinte pergunta de pesquisa: “O que a literatura científica tem produzido a respeito dos efeitos econômicos da incorporação de terapias agnósticas?” Com base na pergunta de pesquisa e no objetivo do estudo, foram identificados pólos descritores, selecionados através da plataforma Descritores em Ciência da Saúde (<http://decs.bvs.br/>), como palavras-chave para a busca sistematizada na literatura. Os pólos foram definidos em:: 1) Fenômeno: “Terapias Agnósticas”; 2) População: “Pacientes Oncológicos” e 3) Contexto: “Efeitos Econômicos”. Os pólos e os respectivos descritores utilizados são expostos no Quadro 1:

Quadro 1: Descrição dos pólos e descritores.

Terapias Agnósticas		
Molecular Targeted Therapy	Larotrectinib	B-Raf proto-oncogene
Medical oncology	Entrectinib	HER-2 protein
Precision Medicine	Dostarlimab	Receptor Protein-Tyrosine Kinases
Microsatellite Instability	Trametinib	ret-PTC fusion oncoproteins, human
Biomarkers, Tumor	Dabrafenib	Pembrolizumab
Immunotherapy	Selpercatinib	Trastuzumab deruxtecan
Efeitos Econômicos		
Cost-Benefit Analysis	Health Expenditures	Health Economics
Economics, Pharmaceutical	Health Care Economics and Organizations	
Oncológicas		
Neoplasms	Tumor	Tumor burden

A partir desses três pólos, foi criada a sintaxe para a estratégia de busca de cada pólo, utilizando descritores indexados no MeSH em inglês. Durante a busca, verificou-se que o termo “agnóstico” não estava indexado, então utilizou-se as palavras indexadas de um artigo que avaliou o cenário das terapias agnósticas (Subbiah V., et al¹¹), expandindo a busca no MeSH a partir dos termos descritos nesse artigo. Também foram incluídos no polo fenômeno, os nomes das terapias agnósticas já aprovadas pelo FDA.

Inicialmente, os descritores foram testados individualmente e, posteriormente, combinados entre si utilizando o operador booleano 'OR', formando grupos temáticos (ou polos). Em seguida, esses grupos foram integrados na construção da sintaxe final com o uso do operador booleano 'AND'. A sintaxe final utilizada, bem como os resultados obtidos em cada base de dados, está apresentada no Quadro 2.

Quadro 2: Sintaxe final da pesquisa nas bases de dados

Base de Dados	Sintaxe final	Resultados
Embase	<i>("Molecular Targeted Therapy" OR "Precision Medicine" OR "Microsatellite Instability" OR "Biomarkers, Tumor" OR "Immunotherapy" OR "Pembrolizumab" OR "Larotrectinib" OR "Entrectinib" OR "dostarlimab" OR "Trametinib" OR "Dabrafenib" OR "Selpercatinib" OR "trastuzumab deruxtecan" OR "B-Raf proto-oncogene" OR "HER-2 protein" OR "Receptor Protein-Tyrosine Kinases" OR "ret-PTC fusion oncoproteins, human" OR "Medical oncology") AND ("Cost-Benefit Analysis" OR "Health Expenditures" OR "Health Economics" OR "Economics, Pharmaceutical" OR "Health Care Economics and Organizations") AND ("Neoplasms" OR "Tumor" OR "Tumor burden")</i>	1512 publicações
Pubmed	<i>("Molecular Targeted Therapy" OR "Precision Medicine" OR "Microsatellite Instability" OR "Biomarkers, Tumor" OR "Immunotherapy" OR "Pembrolizumab" OR "Larotrectinib" OR "Entrectinib" OR "dostarlimab" OR "Trametinib" OR "Dabrafenib" OR "Selpercatinib" OR "trastuzumab deruxtecan" OR "B-Raf proto-oncogene" OR "HER-2 protein" OR "Receptor Protein-Tyrosine Kinases" OR "ret-PTC fusion oncoproteins, human" OR "Medical oncology") AND ("Cost-Benefit Analysis" OR "Health Expenditures" OR "Health Economics" OR "Economics, Pharmaceutical" OR "Health Care Economics and Organizations") AND ("Neoplasms" OR "Tumor" OR "Tumor burden")</i>	2066 publicações
Web of Science	<i>("Molecular Targeted Therapy" OR "Precision Medicine" OR "Microsatellite Instability" OR "Biomarkers, Tumor" OR "Immunotherapy" OR "Pembrolizumab" OR "Larotrectinib" OR "Entrectinib" OR "dostarlimab" OR "Trametinib" OR "Dabrafenib" OR "Selpercatinib" OR "trastuzumab deruxtecan" OR "B-Raf proto-oncogene" OR "HER-2 protein" OR "Receptor Protein-Tyrosine Kinases" OR "ret-PTC fusion oncoproteins, human" OR "Medical oncology") AND ("Cost-Benefit Analysis" OR "Health Expenditures" OR "Health Economics" OR "Economics, Pharmaceutical" OR "Health Care Economics and Organizations") AND ("Neoplasms" OR "Tumor" OR "Tumor burden")</i>	34 publicações

Lilacs	<i>("Molecular Targeted Therapy" OR "Precision Medicine" OR "Microsatellite Instability" OR "Biomarkers, Tumor" OR "Immunotherapy" OR "Pembrolizumab" OR "Larotrectinib" OR "Entrectinib" OR "dostarlimab" OR "Trametinib" OR "Dabrafenib" OR "Selpercatinib" OR "trastuzumab deruxtecan" OR "B-Raf proto-oncogene" OR "HER-2 protein" OR "Receptor Protein-Tyrosine Kinases" OR "ret-PTC fusion oncoproteins, human" OR "Medical oncology") AND ("Cost-Benefit Analysis" OR "Health Expenditures" OR "Health Economics" OR "Economics, Pharmaceutical" OR "Health Care Economics and Organizations") AND ("Neoplasms" OR "Tumor" OR "Tumor burden")</i>	14 publicações
Google Scholar	<i>Busca manual com base nos artigos não identificados na estratégia de busca nas bases de dados.</i>	2 publicações

Foram utilizadas para a revisão da literatura quatro diferentes bases de dados: Embase (<https://embase.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Web of Science (<https://webofscience.com/>), Lilac- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da saúde (<https://lilacs.bvsalud.org>).

Após a identificação nas bases de dados mencionadas acima, foi também realizada uma busca no Google Scholar (<https://scholar.google.com.br/>). A busca foi realizada em fevereiro de 2025 a partir dos títulos e autores dos artigos previamente selecionados nas demais bases, com o objetivo de identificar publicações adicionais relevantes que não foram capturadas pela estratégia estruturada. Essa abordagem resultou na inclusão de 2 publicações complementares.

A partir dos resultados encontrados em cada base de dados, foi utilizada a ferramenta Rayyan para triagem dos artigos selecionados.

Foram incluídos na revisão, artigos completos em português, inglês e espanhol, publicados a partir de 2017 (ano em que a primeira indicação agnóstica foi aprovada pelo FDA¹¹), que contemplavam o tema e eram direcionados ao uso agnóstico das terapias. Assim, foram publicações em outras línguas que não as estabelecidas no critério de inclusão, publicações anteriores a 2017, estudos clínicos de fase 1, 2 e 3, artigos que não se referiam ao tema proposto de análise ou que não abordaram a parte econômica e/ou tratavam de uma indicação para um tumor específico, em vez de terapia para tumores de maneira geral.

RESULTADOS

Após a realização das buscas, foram identificadas 3.628 publicações, as quais foram importadas para a ferramenta Rayyan (<https://new.rayyan.ai/>). Por meio dessa ferramenta, 480 duplicatas foram excluídas automaticamente. Das 3.146 publicações remanescentes, 1.297 foram descartadas por estarem publicadas antes de 2017, em conformidade com o critério de exclusão estabelecido na metodologia. Para a análise dos títulos, foram selecionadas 1.851 publicações, das quais 1.573 foram excluídas nesta etapa. Seguiu-se para a análise dos resumos 278 publicações, sendo que 250 foram removidas nessa etapa. Os principais motivos para a exclusão foram os artigos que não abordavam um uso agnóstico da terapia (N = 180), como, por exemplo, aqueles que tratavam do uso de medicamentos com indicação agnóstica, mas que também possuíam indicações específicas para tipos de câncer, e cujos dados de custos referiam-se apenas às indicações específicas, não abrangendo o uso agnóstico; e artigos com temática divergente (N = 70), como aqueles que não incluíam análise de custos associada ao uso da terapia, ou que eram relacionados a testes de biomarcadores, entre outros temas. Para a leitura completa, foram selecionadas 18 publicações, das quais 9 foram excluídas pelos seguintes motivos: ausência do texto completo ou abstract (N = 1); falta de análise de custos (N = 4); e artigos fora do escopo temático (N = 3). Ao final, 9 publicações que contribuíram para o tema da revisão.

O processo de identificação até a inclusão dos artigos pode ser verificado no Fluxograma PRISMA, apresentado na Figura 1.

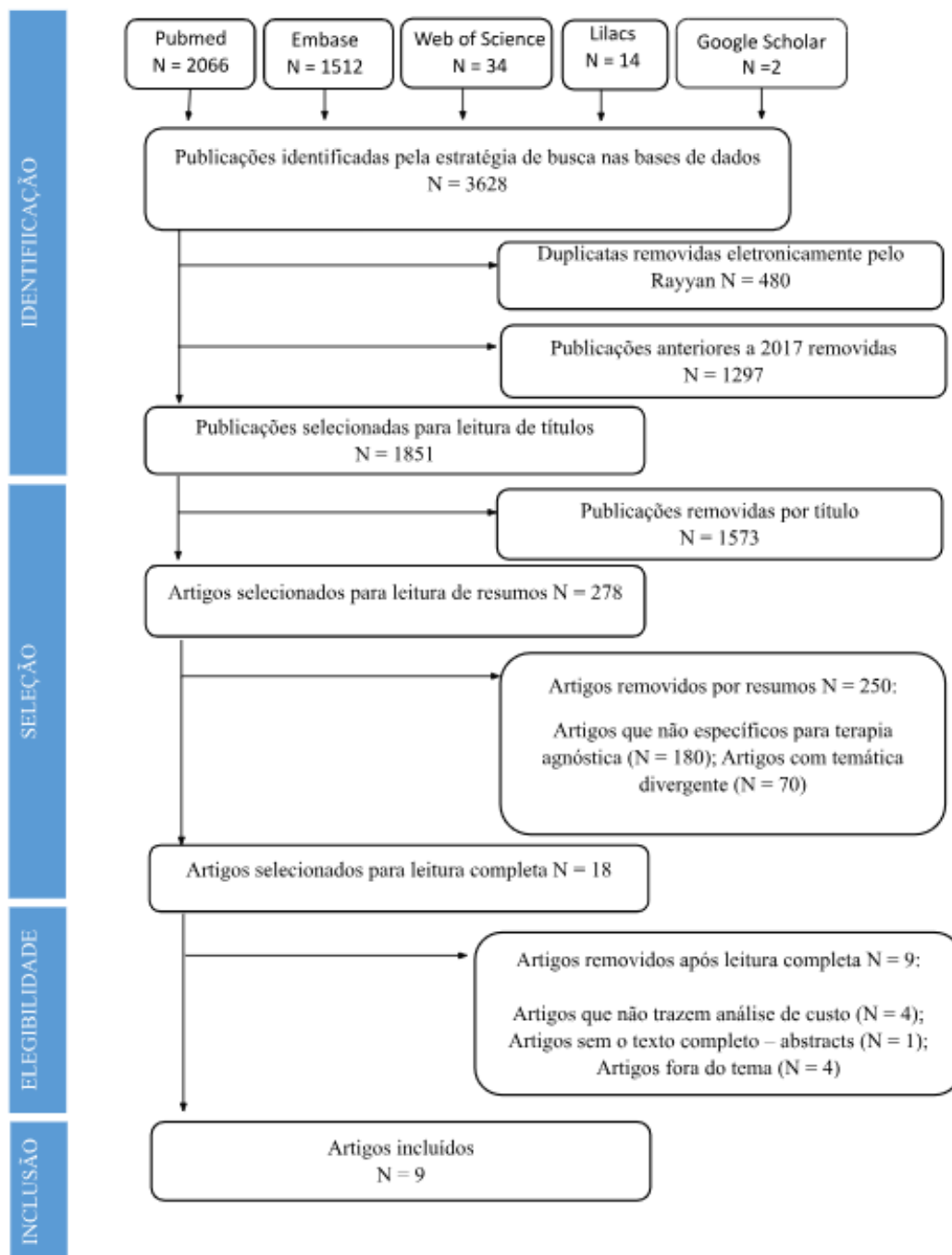


Figura 1: Fluxograma PRISMA

Através dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 9 artigos como resultado da revisão. O Quadro 3 traz a lista dessas publicações por autor/ano, título e revista publicada.

Quadro 3: Descrição dos artigos incluídos para análise.

Autor(es) e ano	Título	Revista
Murphy P., et al. 2021 ¹⁸	Exploring Heterogeneity in Histology-Independent Technologies and the Implications for Cost-Effectiveness.	Medical Decision Making
Briggs A., et al. 2022 ¹⁹	Comparison of Alternative Methods to Assess the Cost-Effectiveness of Tumor-Agnostic Therapies: A Triangulation Approach Using Larotrectinib as a Case Study.	Value in Health
Michels RE., et al. 2022 ²⁰	Economic Evaluation of a Tumour-Agnostic Therapy: Dutch Economic Value of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers.	Applied Health Economic Health Policy
Huygens S., et al. 2023 ²¹	Cost-Effectiveness Analysis of Treating Patients With NTRK-Positive Cancer With the Histology-Independent Therapy Entrectinib.	Value in Health
Vellekoop H., et al. 2023 ²²	Cost-effectiveness of alternative NTRK testing strategies in cancer patients followed by histology-independent therapy with entrectinib: an analysis of three European countries.	Personalized Medicine
McCarthy G., et al. 2024 ²³	Cost-effectiveness of pembrolizumab for previously treated MSI-H/dMMR solid tumours in the UK.	Journal of medical economics
Roskoski R. 2024 ²⁴	Cost in the United States of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors used in the treatment of neoplastic and non-neoplastic diseases	Pharmacological Research

Bhandari N. et al 2024 ²⁵	Integrated budget impact model to estimate the impact of introducing seliperatinib as a tumor-agnostic treatment option for patients with RET-altered solid tumors in the US	Journal of Medical Economics
Chen Y. et al 2022 ²⁶	Tackling Challenges in Assessing the Economic Value of Tumor-Agnostic Therapies: A Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab as a Case Study	Value in Health

Dos estudos incluídos na análise, os tipos de estudo mais prevalentes foram avaliações de custo-efetividade e modelagens econômicas, conduzidos principalmente em países europeus, em especial para o Reino Unido e Países Baixos, além de publicações oriundas dos Estados Unidos. As terapias agnósticas mais frequentemente investigadas foram entrectinibe e larotrectinibe, ambas indicadas para tumores sólidos com fusão do gene NTRK, seguidas pelo pembrolizumabe, utilizado para tumores com instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência na enzima de reparo do DNA (dMMR). A maioria das publicações identificadas concentrou-se nos anos de 2023 e 2024, evidenciando a recente expansão das discussões e do desenvolvimento dessas terapias.

Os estudos incluídos apresentaram diferentes abordagens metodológicas, alguns incorporaram os custos relacionados à realização de testes diagnósticos para identificação das alterações genômicas alvo, enquanto outros restringiram-se à análise econômica das terapias propriamente dita. Adicionalmente, parte dos estudos utilizou comparadores com as terapias padrão vigente, enquanto outros realizaram estimativas do impacto econômico sem braço comparador, por meio de projeções orçamentárias baseadas em modelagens.

Os artigos selecionados para compor o resultado do estudo foram categorizados e sintetizados para análise de acordo com o autor, desenho do estudo, país analisado, objetivo, efeito econômico e terapia agnóstica analisada (Quadro 4).

Quadro 4: Síntese dos artigos incluídos.

Autor(es)/ Ano	Desenho de estudo	País(es)	Objetivo	Efeito Econômico	Tipo de terapia agnóstica
Murphy P., et al. 2021 ¹⁸	Modelagem econômica (BHM)	Reino Unido	Explorar a heterogeneidade em tecnologias independentes de histologia e suas implicações para a custo-efetividade.	ICER variou de £46,137 a £50,339. A heterogeneidade significativa nas taxas de resposta impactou a custo-efetividade.	Larotrectinibe (tumores sólidos com fusão de NTRK)
Briggs A., et al. 2022 ¹⁹	Avaliação de custo-efetividade (Triangulação)	Reino Unido	Avaliar o valor econômico de terapias agnósticas, especificamente o larotrectinibe, em contextos onde há apenas dados de braço único.	O ICER médio triangulado foi de £95.587 por QALY (intervalo de incerteza: £70.449–£137.431), com valores similares entre os métodos (variando de £83.868 a £104.922/QALY).	Larotrectinibe (tumores sólidos com fusão de NTRK)
Michels RE., et al. 2022 ²⁰	Avaliação de custo-efetividade (Modelagem econômica)	Países Baixos (Holanda)	Avaliar a relação custo-efetividade do Larotrectinib comparação com o padrão de tratamento em cânceres positivo para a fusão NTRK.	ICER de €41.424/QALY, abaixo do limiar de €80.000, com 88% de chance de ser custo-efetivo frente ao tratamento padrão.	Larotrectinib (tumores sólidos com fusão de NTRK)
Huygens S., et al. 2023 ²¹	Avaliação de custo-efetividade	Países Baixos	Avaliar a custo-efetividade de testar todos os pacientes para fusões NTRK e tratar os casos positivos com entrectinibe, em comparação com a ausência de testagem e tratamento padrão	Estratégia de testagem para fusões NTRK seguida de tratamento com entrectinibe apresentou um ICER de €169.957 por QALY, acima do limiar de custo-efetividade de €80.000/QALY estabelecido. Ao	Entrectinibe (tumores sólidos com fusão de NTRK)

				excluir os custos de testagem genética, o ICER foi reduzido para €36.290 por QALY.	
Vellekoop H., et al. 2023 ²²	Avaliação de custo-efetividade	Inglaterra, Hungria e Holanda	Analisar o custo-efetividade de estratégias alternativas de teste NTRK em pacientes tratados com entrectinibe, quando comparado a não testagem e a terapia padrão.	Nenhuma das estratégias de teste foi considerada custo-efetiva. Em uma análise restrita a pacientes NTRK positivos (sem considerar os custos de testagem), o entrectinib foi potencialmente custo-efetivo na Inglaterra e na Holanda, mas não na Hungria, devido ao alto custo do medicamento em comparação ao tratamento padrão.	Entrectinibe (tumores sólidos com fusão de NTRK)
McCarthy G., et al. 2024 ²³	Avaliação de custo-efetividade (Modelagem econômica)	Reino Unido	Avaliar a custo-efetividade do pembrolizumabe comparado ao tratamento padrão em tumores sólidos MSI-H/dMMR previamente tratados.	ICER de £32,085 por QALY; custos totais de £129,469 com 3.88 QALYs. Custos totais com tratamento padrão £28.222 com 0,72 QALYs.	Pembrolizumabe (indicação agnóstica para tumores com instabilidade de microssatélites alta – MSI-H – ou deficiência de reparo de DNA – dMMR)
Roskoski R. 2024 ²⁴	Análise de custos	Estados Unidos	Analisar o custo dos inibidores de quinase de proteína pelo FDA para doenças neoplásicas e não neoplásicas.	Os custos mensais estimados para as terapias agnósticas descritas no artigo: <ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib: US\$ 22.000/mês • Larotrectinib: US\$ 39.000/mês • Entrectinib: US\$ 18.000/mês 	Entrectinib e Larotrectinib (tumores sólidos com fusão de NTRK), Selpercatinibe (tumores sólidos com alteração do gene RET).

				Não há avaliação formal de custo-efetividade ou QALY	
Bhandari N. et al 2024 ²⁵	Modelagem de impacto orçamentário	Estados Unidos	Estimar o impacto orçamentário potencial para pagadores de terceiros com a introdução de selpercatinibe como tratamento agnóstico para pacientes com tumores sólidos com alterações RET	Na perspectiva comercial, os custos incrementais totais variaram de \$873.099 (Ano 1) a \$2.561.281 (Ano 3), com PMPM entre \$0,073 e \$0,213. Na perspectiva do Medicare, os custos foram de \$4.447.832 a \$12.637.458, com PMPM entre \$0,371 e \$1,053 ao longo dos três anos.	Selpercatinibe (tratamento agnóstico para tumores sólidos com alteração do gene RET)
Chen Y. et al 2022 ²⁶	Modelagem econômica	Estados Unidos	Avaliar a custo-efetividade do pembrolizumabe como terapia agnóstica, comparado ao padrão de tratamento (quimioterapia) em pacientes com tumores MSI-H ou dMMR avançados.	Pembrolizumabe foi custo-efetivo para câncer colorretal (\$121.967/QALY) e endometrial (\$139.257/QALY), mas não foi custo-efetivo para outros tumores (limite \$150.000/QALY)	Pembrolizumabe (indicação agnóstica para tumores com instabilidade de microssatélites alta – MSI-H – ou deficiência de reparo de DNA – dMMR).

DISCUSSÃO

As terapias agnósticas oncológicas representam uma inovação significativa no tratamento do câncer, ao atuarem com base em características moleculares dos tumores, independentemente de sua localização anatômica. Entre os medicamentos analisados nos estudos incluídos nesta revisão, destacam-se os inibidores de NTRK, larotrectinibe e entrectinibe, inibidor de checkpoint imunológico, pembrolizumabe e o inibidor seletivo da quinase RET, selpercatinibe.

Os inibidores de NTRK atuam em tumores que apresentam fusões no gene NTRK, que resultam na produção de proteínas oncogênicas da família TRK. Essas proteínas promovem a ativação anormal de receptores tirosina quinase, levando à proliferação celular descontrolada e à sobrevivência tumoral. Larotrectinibe e entrectinibe se ligam às proteínas TRK e inibem sua atividade, interrompendo a sinalização oncogênica e induzindo a morte celular em tumores dependentes dessa via. Uma das principais vantagens desses inibidores é a sua aplicabilidade em diferentes tipos de câncer, desde que haja a presença da fusão gênica NTRK. Embora essas fusões sejam mais prevalentes em tumores raros e pediátricos, como: fibrossarcoma infantil, carcinoma secretório da mama, nefroma meroblástico congênito e sarcomas de tecidos moles pediátricos. A detecção dessas fusões é essencial para a elegibilidade ao tratamento. Os métodos incluem sequenciamento de nova geração (NGS), imuno-histoquímica (IHC), hibridização in situ por fluorescência (FISH) e RT-PCR, sendo o NGS o mais abrangente, especialmente por detectar eventos de splicing e fornecer evidência direta da transcrição. Estudos clínicos demonstram alta eficácia dos inibidores de NTRK. O larotrectinibe, por exemplo, apresentou uma taxa de resposta global (ORR) de 79%, com duração média de resposta de 35,2 meses, sendo que 59% dos pacientes mantiveram resposta por mais de 24 meses.

11, 28-30

Já o pembrolizumabe, é um anticorpo monoclonal humanizado que atua como inibidor de checkpoint imunológico, bloqueando a interação entre o receptor PD-1 nas células T e seus ligantes nas células tumorais. Essa inibição restaura a resposta imunológica antitumoral, permitindo que células T reconheçam e destruam células cancerígenas. Essa terapia é especialmente eficaz em tumores com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência no reparo de mismatch (dMMR), que apresentam elevada carga mutacional e perfil imunogênico. Os principais tipos de câncer que

expressam esses biomarcadores incluem: câncer colorretal, câncer endometrial, câncer gástrico e câncer de ovário. Dados clínicos reforçam a eficácia do pembrolizumabe nesses contextos. Em pacientes com tumores MSI-H/dMMR, a taxa de resposta objetiva foi de 33,3% com 10,3% de remissão completa e duração mediana de resposta de 63,2 meses. A mediana de sobrevida global foi de 27,8 meses.¹¹ O estudo de fase 3 KEYNOTE-177³¹ demonstrou superioridade do pembrolizumabe em relação à quimioterapia convencional na primeira linha de tratamento de câncer colorretal metastático MSI-H/dMMR. Além disso, o pembrolizumabe apresentou menor incidência de eventos adversos graves e melhora significativa na qualidade de vida. Em câncer de endométrio MSI-H/dMMR, a taxa de resposta foi de 48%, com respostas frequentemente superiores a dois anos.³³

Selpercatinibe é um inibidor altamente seletivo da quinase RET, aprovado para uso tumor-agnóstico em pacientes com tumores sólidos que apresentam fusões ou mutações nesse gene. Seu mecanismo de ação consiste em bloquear a atividade da proteína RET, que, quando alterada, está associada à proliferação celular, invasão tumoral e metástase. Ao inibir essa via, selpercatinibe interrompe os sinais de crescimento tumoral, promovendo redução do tumor e melhora clínica em pacientes com tumores RET-alterados. Demonstrou eficácia significativa em diversos tipos de câncer, especialmente no câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) e no câncer medular de tireoide (MTC), com perfil de segurança favorável. Modelos econômicos indicam que sua incorporação aos sistemas de saúde gera impacto orçamentário modesto. No entanto, a testagem para alterações RET é um fator essencial para garantir o uso eficiente e direcionado da terapia.²⁵

Um consenso publicado pela European Society For Medical Oncology (ESMO)²⁹, com participação de 19 oncologistas de diversas sociedades internacionais, avaliou as implicações clínicas das terapias agnósticas. As recomendações incluíram: inibidores de NTRK: fortemente recomendados para pacientes com fusões NTRK, especialmente quando não há outras opções terapêuticas eficazes. A testagem inclui ISH e RT-PCR para tumores com alta probabilidade de fusão, e NGS para detecção ampla. A IHC é recomendada apenas como triagem inicial. Inibidores de PD-1 (como pembrolizumabe): recomendados para tumores MSI-H/dMMR avançados, especialmente quando irresecáveis ou metastáticos. A testagem por IHC é altamente recomendada e pode ser realizada antes ou durante o tratamento.

A identificação precisa desses biomarcadores é essencial para garantir o acesso a terapias direcionadas, impactando diretamente no prognóstico e na personalização do tratamento oncológico.

Após contextualizar o papel das terapias agnósticas na prática clínica, esta seção avança para a análise dos aspectos econômicos e das barreiras de acesso identificadas nos estudos incluídos nesta revisão sistemática integrativa. Os resultados evidenciam que a literatura científica tem avançado na compreensão dos efeitos econômicos da incorporação de terapias agnósticas oncológicas, embora persistam lacunas importantes. Os estudos analisados revelam que, embora promissoras do ponto de vista clínico, essas terapias enfrentam desafios significativos para avaliação econômica, especialmente devido à heterogeneidade entre os tipos de tumor, à ausência de grupos controle nos estudos clínicos e à baixa prevalência de biomarcadores-alvo, como NTRK ou RET.

Diante da diversidade metodológica, dos contextos avaliados e das abordagens econômicas identificadas, optou-se por organizar a discussão em eixos temáticos. Essa estrutura permite uma análise mais aprofundada e comparativa dos principais desafios e estratégias relacionadas à incorporação de terapias agnósticas nos sistemas de saúde. Os eixos foram definidos com base na recorrência dos temas abordados na literatura e na sua relevância para os objetivos deste trabalho, sendo eles: (1) barreiras metodológicas dos estudos clínicos; (2) modelos econômicos e estratégias analíticas; (3) testagem genética e impacto econômico; (4) sustentabilidade e impacto orçamentário; (5) estratégias para uso eficiente; e (6) aplicabilidade clínica e contextualização.

1. Barreiras Metodológicas dos Estudos Clínicos

Os estudos clínicos que embasam as terapias agnósticas são majoritariamente do tipo *basket*, que avaliam a eficácia de uma mesma terapia em diferentes subgrupos de pacientes definidos por características moleculares ou biomarcadores específicos, independentemente do tipo histológico ou localização anatômica do tumor. Esses estudos agrupam pacientes que compartilham uma alteração molecular-alvo, como apontado por diversos autores¹⁸⁻²⁶.

Ainda segundo esses estudos¹⁸⁻²⁶, há predominância de amostras pequenas, heterogêneas (o que é inerente ao conceito de terapia agnóstica) e ausência de grupo controle. A falta de um comparador direto dificulta a construção de modelagens econômicas robustas, especialmente para definir um tratamento padrão (SoC – *Standard of Care*), tornando as comparações indiretas e suscetíveis a viés. A heterogeneidade entre

os tipos tumorais compromete a análise do benefício clínico específico, já que os resultados são apresentados como médias agregadas, sem considerar variações de eficácia entre histologias¹⁸. Isso pode levar à superestimação ou subestimação do valor terapêutico em determinados tumores, dificultando a avaliação de custo-efetividade e gerando incertezas nas decisões de incorporação. Essas limitações representam desafios importantes para as agências reguladoras, que tradicionalmente baseiam suas decisões em evidências específicas por histologia.

Um estudo avaliou o larotrectinibe e demonstrou alta variabilidade nos efeitos clínicos entre histologias, com custo por QALY variando de £43.639 para fibrossarcoma infantil até £73.446 para colangiocarcinoma. O estudo concluiu que é essencial considerar a heterogeneidade nas taxas de resposta ao avaliar a eficácia e o custo-efetividade de terapias agnósticas, a fim de otimizar a alocação de recursos¹⁸.

Outro estudo reforçou a dificuldade de demonstrar o valor da terapia quando comparada ao SoC, já que este não é diretamente avaliado na maioria dos estudos. O autor alertou para o risco de comparações ingênuas, que são aquelas que não ajustam variáveis de confusão entre os grupos, baseadas em dados não randomizados, o que introduz incertezas e limitações metodológicas relevantes para a interpretação dos resultados econômicos.

Chen et al.²⁷ também destacaram, por meio de uma análise econômica do pembrolizumabe, que a terapia foi custo-efetiva apenas para dois tipos de histologia (câncer colorretal e endometrial), evidenciando a natureza heterogênea dos dados clínicos e reforçando que a incorporação de terapias agnósticas depende sim da localização do tumor. O estudo demonstrou, contudo, o valor econômico da terapia para perfis específicos de pacientes, reforçando a necessidade de abordagens por tipo tumoral, mesmo dentro de uma indicação agnóstica, e alertando para os riscos de decisões baseadas em médias populacionais.

2. Modelos econômicos e estratégias analíticas

A discussão sobre os modelos econômicos está intimamente ligada às barreiras metodológicas previamente descritas, uma vez que essas influenciam diretamente a escolha e a construção do modelo mais adequado para cada cenário. A avaliação econômica de terapias agnósticas exige abordagens metodológicas adaptadas à complexidade desses tratamentos e à sua natureza heterogênea. Os estudos incluídos nesta revisão utilizaram diferentes modelos econômicos, cada um com suas vantagens,

limitações e adequações ao contexto analisado, o que evidencia os desafios enfrentados para sua aceitação por agências reguladoras.

O modelo de sobrevida particionada, utilizado por Briggs et al.¹⁹, Michels et al.²⁰ e Chen et al.²⁷, foi um dos mais recorrentes. Ele simulou o percurso clínico do paciente ao longo do tempo, dividindo-o em três estados de saúde: livre de progressão, progressão da doença e morte. As curvas de PFS (progressão livre de doença) e OS (sobrevida global) são utilizadas para estimar a ocupação dos estados ao longo do tempo. Essa abordagem é útil para representar a trajetória clínica em doenças oncológicas, permitindo estimativas de QALYs e custos totais ao longo da vida do paciente. No estudo de Michels et al.²⁰, o modelo foi adaptado para múltiplos tipos de câncer, refletindo a complexidade das terapias agnósticas e resultando em um ICER de €41.424/QALY, considerado custo-efetivo na Holanda, onde o limiar estabelecido no estudo foi de €80.000/QALY.

O modelo hierárquico bayesiano (BHM), descrito por Murphy et al.¹⁸, Chen et al.²⁷ e McCarthy et al.²⁴, permitiu estimar taxas de resposta ao tratamento considerando a heterogeneidade entre os diferentes tipos de tumor. Ao assumir que os efeitos são semelhantes, mas não idênticos entre as histologias, o BHM possibilita o “empréstimo de informação” entre grupos com poucos dados, aumentando a precisão das estimativas. Murphy et al.¹⁸ demonstrou que ignorar essa variabilidade pode levar a análises equivocadas, com ICERs variando significativamente entre histologias. Chen et al.²⁷, ao aplicar o BHM na análise do pembrolizumabe, mostrou que a terapia foi custo-efetiva apenas para câncer colorretal e endometrial, reforçando a importância de abordagens específicas por tipo tumoral.

Briggs et al.¹⁹ propuseram uma triangulação de métodos para estimar a eficácia comparativa do larotrectinibe, utilizando três estratégias: controle histórico (revisão da literatura), comparação intra-coorte e controle de não respondedores. Essa triangulação permitiu uma visão mais robusta da incerteza e resultou em um ICER médio de £95.587/QALY. A análise de sensibilidade probabilística mostrou sobreposição dos resultados entre os métodos, indicando consistência nas estimativas.

O estudo de Bhandari et al.²⁶ introduziu o modelo integrado de impacto orçamentário (iBIM), voltado para estimar o impacto financeiro da introdução do selipercatinibe, considerando os cenários de planos comerciais e do Medicare nos Estados Unidos. O modelo considera o custo por membro por mês (PMPM), análises de sensibilidade e cenários alternativos, como diferentes taxas de testagem. Embora não seja um modelo de custo-efetividade tradicional, o iBIM oferece uma perspectiva útil para

decisões de cobertura e planejamento orçamentário. Em uma população hipotética de 1 milhão de membros, o custo incremental por membro por mês variou de \$0.073 a \$0.213 no cenário comercial e chegou a \$1.053 no Medicare.

Os modelos analisados utilizaram diferentes estratégias para a criação de braços comparadores, recorrendo a dados de estudos clínicos, revisões sistemáticas por tipo tumoral, identificação de tratamentos padrão com base em diretrizes clínicas como as do NCCN, e validação por especialistas. Essas abordagens, embora úteis, ainda enfrentam limitações metodológicas, especialmente em contextos de alta heterogeneidade tumoral e ausência de dados randomizados. Isso reforça a necessidade de aprimorar a qualidade das análises econômicas em terapias agnósticas, com foco na construção de comparadores mais robustos, ajustados por características clínicas e moleculares, e, sempre que possível, apoiados por dados de mundo real.

Em síntese, os modelos econômicos utilizados na literatura refletem a necessidade de adaptar as análises à realidade das terapias agnósticas. A escolha do modelo influencia diretamente os resultados e a interpretação da custo-efetividade, sendo essencial considerar a heterogeneidade tumoral, a ausência de comparadores diretos e a baixa prevalência dos biomarcadores. Estratégias como triangulação de métodos, uso de BHM e modelos orçamentários integrados são possíveis ferramentas para apoiar decisões mais informadas e eficientes nos sistemas de saúde.

3. Testagem Genética e Impacto Econômico

A maioria dos autores traz à discussão um componente essencial para a viabilidade das terapias agnósticas: a testagem genética. Essa etapa é fundamental para identificar pacientes com biomarcadores-alvo, como NTRK, RET e MSI-H/dMMR. No entanto, os estudos divergem quanto à forma de incorporar os custos da testagem nas análises econômicas. Alguns os incluem como despesas adicionais ao tratamento, enquanto outros os excluem, alegando que já estão integrados e reembolsados pelos sistemas de saúde dos países avaliados. Há ainda análises que comparam diretamente o impacto econômico da realização versus a não realização da testagem, revelando que terapias inicialmente custo-efetivas podem perder essa característica quando esses custos são considerados.

Michels et al.²⁰ optaram por não incluir os custos de testagem em seu modelo econômico, justificando que, no contexto holandês, os testes de NGS já são reembolsados pelo sistema de saúde e fazem parte da prática clínica consolidada. Essa escolha reflete

uma realidade local e limita a extrapolação dos resultados para sistemas onde a testagem ainda não é financiada, impactando a aplicabilidade dos achados.

Por outro lado, estudos como os de Huygens et al.²² e Vellekoop et al.²³ incorporaram os custos da testagem genética em suas análises, evidenciando que a baixa prevalência dos biomarcadores, como as fusões NTRK, presentes em menos de 1% dos pacientes, gera um impacto econômico significativo. No estudo de Huygens²², por exemplo, o ICER passou de €38.563/QALY (sem testagem) para €169.957/QALY (com testagem), tornando a estratégia não custo-efetiva no cenário avaliado. Isso ocorreu porque todos os pacientes da coorte foram testados, mas apenas 0,28% apresentaram a alteração genética. Vellekoop et al.²³ reforçam que, mesmo com estratégias de testagem otimizadas, como protocolos sequenciais ou estratificados, os resultados econômicos permanecem desfavoráveis em países com menor capacidade de investimento em saúde.

Já o estudo de Bhandari et al.²⁶, ao utilizar o modelo iBIM, demonstrou que a testagem para RET é um dos principais determinantes de custo, especialmente na perspectiva do Medicare. A análise mostrou que reduzir a taxa de testagem de 100% para 50% pode diminuir pela metade o impacto orçamentário, evidenciando o papel estratégico da testagem na sustentabilidade da incorporação.

Além dos custos diretos, os estudos também apontam que a estrutura de testagem existente nos sistemas de saúde influencia a viabilidade econômica das terapias agnósticas. Sistemas com diretrizes clínicas que já recomendam a testagem, como o NICE, tendem a apresentar menor impacto incremental, como observado no estudo de McCarthy et al.²⁴

Portanto, a testagem genética é um fator crítico na avaliação econômica das terapias agnósticas. A inclusão ou exclusão de seus custos deve ser cuidadosamente considerada, pois afeta diretamente os resultados de custo-efetividade e o impacto orçamentário. Estratégias como testagem direcionada, protocolos sequenciais, uso de dados genômicos populacionais e acordos de entrada gerenciada (MEAs) são alternativas relevantes para otimizar o uso eficiente dessas terapias e garantir sua sustentabilidade nos sistemas de saúde.

4. Sustentabilidade e impacto orçamentário

Apesar dos altos custos unitários dos medicamentos agnósticos, o impacto orçamentário pode ser moderado quando bem direcionado e aplicado a populações específicas. O estudo de Bhandari et al.²⁶, por exemplo, utilizou o modelo iBIM para

estimar o impacto financeiro da introdução do selpercatinibe em uma estimativa de um plano de saúde com 1 milhão de membros. Os resultados mostraram que, no cenário comercial, o custo incremental por membro por mês (PMPM) variou de \$0.073 a \$0.213, enquanto no Medicare, os valores foram mais altos, chegando a \$1.053 no terceiro ano, devido à maior prevalência de pacientes idosos com tumores RET-alterados. Esses dados indicam que, embora o custo por paciente seja elevado, o impacto agregado pode ser gerenciável, especialmente em sistemas com maior capacidade de absorção.

Por outro lado, estudos como os de Huygens et al.²² e Vellekoop et al.²³ mostraram que a sustentabilidade pode ser comprometida em cenários de testagem universal, especialmente quando a prevalência do biomarcador é baixa. No estudo de Huygens²², o impacto orçamentário foi estimado em €93 milhões ao longo de três anos, sendo 82% desse valor atribuído à testagem genética. Isso evidencia que, em sistemas públicos com orçamento limitado, estratégias de testagem mais seletivas ou estratificadas são fundamentais para viabilizar a incorporação.

O estudo de Vellekoop et al.²³ reforçou essa perspectiva ao comparar quatro estratégias de testagem para entrectinibe em três países europeus. Mesmo com abordagens otimizadas, como testagem sequencial ou estratificada, nenhuma foi considerada custo-efetiva em comparação ao cenário de não testagem, especialmente em países com menor capacidade de investimento, como a Hungria. Isso destaca a importância de adaptar as estratégias de incorporação ao contexto nacional, considerando infraestrutura, orçamento e dados locais.

Além disso, Rokoski et al.²⁵ abordaram a questão da toxicidade financeira associada aos inibidores de quinase, incluindo terapias agnósticas como larotrectinibe, entrectinibe e selpercatinibe. Os custos mensais desses medicamentos variam entre \$18.000 e \$39.000, o que pode gerar desigualdade no acesso. O estudo sugere que não há correlação direta entre custo e benefício clínico, reforçando a necessidade de modelos de financiamento inovadores, como pagamento por performance ou cobertura condicional.

Em síntese, a sustentabilidade da incorporação de terapias agnósticas depende de múltiplos fatores: prevalência do biomarcador, estrutura de testagem, perfil populacional, tipo de sistema de saúde e estratégias de financiamento. Modelos como o iBIM, análises de impacto orçamentário e abordagens adaptadas ao contexto local são essenciais para garantir que essas terapias sejam acessíveis sem comprometer a viabilidade econômica dos sistemas de saúde.

5. Estratégias para uso eficiente

Apesar da complexidade clínica e econômica das terapias agnósticas, os estudos selecionados propõem estratégias para garantir seu uso eficiente e sustentável nos sistemas de saúde. Uma das estratégias discutidas por Huygens et al.²² é a adoção dos Acordos de Entrada Gerenciada (Managed Entry Agreements – MEAs), que permitem a introdução controlada de novas tecnologias enquanto se coleta evidência adicional sobre sua efetividade e custo-efetividade. Esses acordos podem incluir reembolso condicional, pagamento por performance ou cobertura com desenvolvimento de evidência, envolvendo a participação direta da indústria farmacêutica na negociação de preços, compartilhamento de risco e apoio à coleta de dados clínicos e econômicos.

Michels et al.²⁰ destacam a importância do monitoramento pós-comercialização, com a geração de dados de mundo real para avaliar o desempenho das terapias na prática clínica. Essa estratégia é essencial para reduzir incertezas e ajustar decisões de incorporação com base em evidências mais robustas. Já McCarthy et al.²⁴ apontam a necessidade de flexibilização regulatória, especialmente em relação aos critérios tradicionais de avaliação econômica. Terapias agnósticas exigem abordagens específicas, como o uso de modificadores de severidade ou critérios de fim de vida, que permitem elevar os limites de custo-efetividade em populações com alta necessidade clínica.

Outras estratégias complementares também são discutidas na literatura. Michels et al.²⁰ sugerem a criação de centros especializados para garantir a correta indicação, testagem e acompanhamento dos pacientes, além de facilitar a coleta de dados em ambientes controlados. Vellekoop et al.²³ propõem protocolos de testagem genética direcionada ou estratificada, como a testagem sequencial (IHC seguida de RNA-NGS), que se mostraram mais custo-efetivos do que a testagem universal em países com recursos limitados. Os mesmos autores também destacam o investimento em bancos de dados genômicos populacionais como ferramenta para melhorar a identificação de pacientes elegíveis e apoiar decisões mais precisas de incorporação. Huygens et al.²² ainda sugerem modelos híbridos de financiamento e reembolso condicional, combinando recursos públicos com acordos de risco compartilhado com a indústria para viabilizar o acesso sem comprometer a sustentabilidade. Por fim, Rokoski et al.²⁵ discutem a necessidade de negociação de preços com base em volume ou performance, especialmente diante dos altos custos unitários dos medicamentos agnósticos, reforçando que o preço deve estar alinhado ao valor clínico entregue.

Sendo assim, o uso eficiente das terapias agnósticas depende de uma combinação de estratégias regulatórias, operacionais e analíticas. A literatura aponta que, para garantir acesso equitativo e sustentável, é necessário integrar mecanismos de controle, geração de evidência e adaptação ao contexto local, promovendo decisões mais informadas e responsáveis.

6. Aplicabilidade clínica e contextualização

A aplicabilidade clínica das terapias agnósticas e a viabilidade de sua incorporação variam significativamente conforme o contexto nacional, refletindo diferenças estruturais entre os sistemas de saúde, capacidade de investimento, infraestrutura de testagem e disponibilidade de dados genômicos. Os estudos incluídos nesta revisão destacam que países com sistemas mais robustos e organizados tendem a apresentar maior capacidade de absorver essas tecnologias, enquanto países com limitações orçamentárias ou ausência de dados locais enfrentam barreiras adicionais.

O estudo de Vellekoop et al.²³ exemplifica essa disparidade ao comparar estratégias de testagem para entrectinibe em três países europeus: Países Baixos, Inglaterra e Hungria. Nos Países Baixos, onde há acesso a registros nacionais com dados genômicos e clínicos detalhados, foi possível adaptar o modelo econômico com maior precisão, resultando em estimativas mais confiáveis. Já na Hungria, a ausência de dados locais e a menor capacidade de investimento dificultaram a avaliação adequada da custo-efetividade, levando a resultados desfavoráveis mesmo em estratégias otimizadas. A Inglaterra, embora também possua um sistema centralizado, enfrentou limitações semelhantes devido à falta de dados genômicos específicos.

Huygens et al.²² reforçam que a baixa prevalência de biomarcadores como NTRK exige testagem em grandes populações para identificar poucos pacientes elegíveis, o que pode inviabilizar economicamente a incorporação em sistemas com menor orçamento.

Por outro lado, Michels et al.²⁰ mostram que, na Holanda, a testagem genética já está consolidada como prática clínica e é reembolsada pelo sistema de saúde, o que permite que os custos associados à testagem não sejam considerados incrementais na análise econômica. Esse contexto favorece a incorporação de terapias agnósticas, como o larotrectinib, que foi considerado custo-efetivo no país com um ICER de €41.424/QALY, abaixo do limiar de €80.000/QALY.

Além disso, McCarthy et al.²⁴ destacam que a aplicabilidade clínica também depende da existência de diretrizes nacionais que recomendem a testagem para

determinados biomarcadores. No Reino Unido, por exemplo, o NICE já recomenda a testagem para MSI-H/dMMR em câncer colorretal e endometrial, o que reduz o impacto incremental da testagem nesses grupos e favorece a avaliação positiva do pembrolizumabe.

Em síntese, a aplicabilidade clínica das terapias agnósticas está diretamente ligada ao contexto nacional. Sistemas com infraestrutura de testagem consolidada, diretrizes clínicas atualizadas e registros genômicos robustos têm maior capacidade de incorporar essas terapias de forma custo-efetiva. Já sistemas com menor orçamento, ausência de dados locais ou práticas clínicas não padronizadas enfrentam desafios adicionais, reforçando a importância de adaptar os modelos de avaliação ao contexto específico de cada país.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão da literatura evidencia que essas terapias, embora promissoras do ponto de vista clínico, apresentam elevada complexidade metodológica, incertezas econômicas e forte dependência de infraestrutura para testagem genética e coleta de dados.

Considerando o Brasil, no contexto do SUS, onde os recursos são limitados e a equidade é um princípio central, a adoção dessas tecnologias exige cautela e planejamento. Países como os Países Baixos demonstram que a presença de registros genômicos robustos, diretrizes clínicas atualizadas e financiamento estruturado favorecem a aplicabilidade e a sustentabilidade dessas terapias. Em contrapartida, experiências como a da Hungria mostram que, na ausência de dados locais e com menor capacidade de investimento, mesmo estratégias otimizadas podem se tornar inviáveis.

Para o Brasil, a aplicabilidade dos modelos econômicos e estratégias analisadas depende da adaptação ao nosso cenário. Isso inclui o fortalecimento da infraestrutura de testagem molecular no SUS, a criação de centros de referência em medicina de precisão, o desenvolvimento de bancos de dados genômicos nacionais e a adoção de mecanismos como acordos de entrada gerenciada (MEAs), que permitam acesso controlado enquanto se gera evidência local. Além disso, é fundamental que as avaliações de tecnologias em saúde (ATS) considerem a heterogeneidade tumoral, a baixa prevalência dos biomarcadores e a necessidade de abordagens regulatórias mais flexíveis.

Portanto, a incorporação eficiente e responsável de terapias agnósticas no SUS dependerá da capacidade do sistema de integrar inovação com sustentabilidade, promovendo acesso equitativo sem comprometer a alocação racional de recursos. A

experiência internacional oferece caminhos possíveis, mas a construção de soluções viáveis exige um olhar atento às especificidades do sistema de saúde brasileiro.

Financiamento

Este estudo não recebeu nenhum suporte financeiro externo.

Referências

1. Aggarwal BB, et al. Models for prevention and treatment of cancer: Problems vs promises. *Biochem Pharmacol.* 2009;78(9):1083-1094.
2. Piña-Sánchez P, et al. Cancer Biology, Epidemiology, and Treatment in the 21st Century: Current Status and Future Challenges From a Biomedical Perspective. *Cancer Control.* 2021;28:10732748211038735.
3. Storme G. Are We Losing the Final Fight against Cancer? *Cancers (Basel).* 2024;16(2):421.
4. Kocarnik JM, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019. *JAMA Oncol.* 2021;8(3).
5. Wu Z, Xia F, Lin R. Global burden of cancer and associated risk factors in 204 countries and territories, 1980–2021: a systematic analysis for the GBD 2021. *J Hematol Oncol.* 2024;17(1).
6. Bray F, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer.* 2021;127(16).
7. Bray F, et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263.
8. Zafar A, et al. Revolutionizing cancer care strategies: immunotherapy, gene therapy, and molecular targeted therapy. *Mol Biol Rep.* 2024;51(1).
9. Shifana AS, et al. A Comprehensive Review on Novel Pathways in Cancer Treatment: Clinical Applications and Future Prospects. *Curr Cancer Drug Targets.* 2024;24.
10. Mun J, Lim B. The hallmarks of tissue-agnostic therapies and strategies for early anticancer drug discovery. *Drug Discov Today.* 2024;29(12):104203.
11. Subbiah V, et al. The evolving landscape of tissue-agnostic therapies in precision oncology. *CA Cancer J Clin.* 2024 May 30.

12. Thein KZ, et al. Target-Driven Tissue-Agnostic Drug Approvals—A New Path of Drug Development. *Cancers (Basel)*. 2024;16(14):2529.
13. Weymann D, et al. Toward Best Practices for Economic Evaluations of Tumor-Agnostic Therapies: A Review of Current Barriers and Solutions. *Value Health*. 2023 Aug 1.
14. Chen Y, et al. Tackling Challenges in Assessing the Economic Value of Tumor-Agnostic Therapies: A Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab as a Case Study. *Value Health*. 2024;27(7):926-935.
15. Haslem DS, et al. Precision oncology in advanced cancer patients improves overall survival with lower weekly healthcare costs. *Oncotarget*. 2018;9(15):12316-12322.
16. Simoens S, De Groote K, Boersma C. Critical Reflections on Reimbursement and Access of Advanced Therapies. *Front Pharmacol*. 2022;13.
17. Reis JG, Martins MFM, Lopes MHB. Indicativos de qualidade para artigos de Revisão Integrativa. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2015. Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/10952>
18. Murphy P, Claxton L, Hodgson R, et al. Exploring Heterogeneity in Histology-Independent Technologies and the Implications for Cost-Effectiveness. *Med Decis Making*. 2021;41(2):165-178. doi:10.1177/0272989X20980327
19. Briggs A, Wehler B, Gaultney JG, et al. Comparison of Alternative Methods to Assess the Cost-Effectiveness of Tumor-Agnostic Therapies: A Triangulation Approach Using Larotrectinib as a Case Study. *Value Health*. 2022;25(6):1002-1009. doi:10.1016/j.jval.2021.11.1354
20. Michels RE, Arteaga CH, Peters ML, et al. Economic Evaluation of a Tumour-Agnostic Therapy: Dutch Economic Value of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers. *Appl Health Econ Health Policy*. 2022;20(5):717-729. doi:10.1007/s40258-022-00740-1
21. Carreras MJ, Tomás-Guillén E, Farriols A, et al. Use of Drugs in Clinical Practice and the Associated Cost of Cancer Treatment in Adult Patients with Solid Tumors: A 10-Year Retrospective Cohort Study. *Curr Oncol*. 2023;30(9):7984-8004. doi:10.3390/currenco130090580
22. Huygens S, Vellekoop H, Versteegh M, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Treating Patients With NTRK-Positive Cancer With the Histology-Independent

- Therapy Entrectinib. *Value Health*. 2023;26(2):193-203.
doi:10.1016/j.jval.2022.08.006
23. Vellekoop H, Huygens S, Versteegh M, et al. Cost-effectiveness of alternative NTRK testing strategies in cancer patients followed by histology-independent therapy with entrectinib: an analysis of three European countries. *Per Med*. 2023;20(4):321-338. doi:10.2217/pme-2022-0070
 24. McCarthy G, Young K, Madin-Warburton M, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab for previously treated MSI-H/dMMR solid tumours in the UK. *J Med Econ*. 2024;27(1):279-291. doi:10.1080/13696998.2024.2311507
 25. Roskoski R Jr. Cost in the United States of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors used in the treatment of neoplastic and non-neoplastic diseases. *Pharmacol Res*. 2024;199:107036. doi:10.1016/j.phrs.2023.107036
 26. Bhandari NR, Gilligan AM, Myers J, et al. Integrated budget impact model to estimate the impact of introducing selpercatinib as a tumor-agnostic treatment option for patients with RET-altered solid tumors in the US. *J Med Econ*. 2024;27(1):348-358. doi:10.1080/13696998.2024.2317120
 27. Chen Y, Martin P, Inoue LYT, et al. Tackling Challenges in Assessing the Economic Value of Tumor-Agnostic Therapies: A Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab as a Case Study. *Value Health*. 2024;27(7):926-935. doi:10.1016/j.jval.2024.03.010
 28. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol*. 2019;32(1):147-153. doi:10.1038/s41379-018-0118-3
 29. Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, et al. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol*. 2020;31(7):861-872. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.299
 30. Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl_8):viii16-viii22. doi:10.1093/annonc/mdz384
 31. Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):659-670. doi:10.1016/S1470-2045(22)00197-8

32. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):752-761.
doi:10.1200/JCO.21.01874
33. Hobbs BP, Pestana RC, Zabor EC, Kaizer AM, Hong DS. Basket Trials: Review of Current Practice and Innovations for Future Trials. *J Clin Oncol.* 2022;40(30):3520-3528. doi:10.1200/JCO.21.02285