



RELATÓRIO PARA SOCIEDADE

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

LAROTRECTINIBE PARA PACIENTES COM
TUMORES SÓLIDOS LOCALMENTE
AVANÇADOS OU METASTÁTICOS POSITIVOS
PARA FUSÃO DO GENE NTRK

2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração do texto

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

Patrícia Mandetta Gandara

Tatiane Araújo Costa

Layout e diagramação

Leo Galvão

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



Este documento é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

As recomendações da Comissão são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação, exclusão ou alteração da tecnologia analisada.

A recomendação final é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE/MS, que decide sobre quais tecnologias em saúde serão disponibilizadas no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:

conitec.gov.br

LAROTRECTINIBE PARA PACIENTES COM TUMORES SÓLIDOS LOCALMENTE AVANÇADOS OU METASTÁTICOS POSITIVOS PARA FUSÃO DO GENE NTRK

O que são tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK?

Os tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK envolvem todos os tumores (exceto os de origem sanguínea) não tratáveis com cirurgia ou radioterapia, situados em uma área específica ou espalhados por outras partes do corpo. Podem registrar presença de alterações genéticas decorrentes da ligação do gene NTRK com um gene não relacionado, causando o aumento da proteína TRK (quinase da tropomiosina ou tirosina). Essas proteínas são responsáveis por ligações químicas, dentro e fora das células, que resultam em várias funções, principalmente no sistema nervoso, a exemplo de multiplicação, crescimento, sobrevivência e prevenção de morte das células do corpo.

As fusões do gene NTRK são mais frequentes em tumores sólidos de glândulas salivares raros análogos aos mamários, de tecidos fibrosos congênitos e renais raros, sendo menos comuns nos tumores sólidos mais prevalentes como os colorretais, de bexiga, de mama e de pulmão de não pequenas células.

De maneira geral, a ocorrência de casos novos e o total de casos existentes de fusão do gene NTRK em diversos tumores sólidos, em cinco anos, são de 0,52 e 1,52 por cem mil pessoas, respectivamente. Estudos sobre a frequência de fusões NTRK em tumores sólidos avaliaram 98 diferentes tipos histológicos de tumores sólidos, dos quais 12 apresentam frequência maior que 10%, com as maiores identificadas para tumor de partes moles congênito infantil (90,56%), tumor de raro análogo mamário (glândula salivar – 79,68% e mama - 92,87%) e tumor renal congênito raro (21,52%).

O diagnóstico da fusão do gene NTRK varia de acordo com a frequência em determinado tipo histológico (tipo de tecido celular) de tumor sólido. Assim, para tumores associados à alta frequência, indica-se a utilização de método de investigação genética capaz de sequenciar simultaneamente diversos genes, em uma etapa. Já para tumores com menor frequência de fusões do gene NTRK é possível que se faça uma seleção com exames de avaliação de proteínas e confirmação com sequenciamento de nova geração, em duas etapas.

Recomenda-se a testagem para fusão do gene NTRK nos seguintes grupos: 1) pacientes diagnosticados com tumores sólidos inoperáveis ou metastáticos sem a presença de mutações/fusões/amplificações pró-cancerígenas e que são alvos de tratamentos clinicamente disponíveis; 2)

pacientes diagnosticados com tumores sólidos inoperáveis ou metastáticos que estão associados a alta incidência de fusões NTRK, especialmente para a fusão ETV6-NTRK3; e 3) pacientes com tumores sólidos localmente avançados associados a alta frequência de fusões NTRK, quando se considera realizar tratamento antes de intervenção cirúrgica. Há ainda a indicação de se avaliar a testagem para a fusão do gene NTRK de todos os pacientes com tumores sólidos inoperáveis ou metastáticos que não os especificados nas recomendações 1 e 2.

Qual o tratamento indicado para pacientes diagnosticados com tumores sólidos e fusão do gene NTRK?

Em relação ao tratamento de indivíduos diagnosticados com tumores sólidos com fusão do gene NTRK, a orientação de especialistas é utilizar medicamentos inibidores da atividade das proteínas TRK (quinase da tropomiosina ou tirosina), quando, durante o curso do tratamento, não se disponham de tratamentos alternativos satisfatórios, dependendo do contexto clínico. Considera-se que essa recomendação deve ser aplicada somente para indivíduos diagnosticados com tumores sólidos associados a alta frequência para fusão do gene NTRK, para os quais não existam outros tratamentos efetivos em primeira linha. No caso de haver tratamentos efetivos em primeira linha,

deve-se avaliar a utilização dos inibidores em momento posterior porque não existem estudos que comparem diretamente os medicamentos inibidores da atividade das proteínas TRK com outros tipos de tratamento.

Medicamento analisado: larotrectinibe

A solicitação de incorporação do larotrectinibe para tratamento de pacientes com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK (independentemente da histologia) no SUS é uma demanda da empresa Bayer S.A.

O larotrectinibe é um inibidor da atividade das proteínas TRK (quinase da tropomiosina ou tirosina), que atuam na multiplicação de células, no crescimento de tumores e no surgimento de câncer com fusão TRK. O medicamento é apresentado na forma de cápsula e administrado por via oral. Possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com indicação aprovada para tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos que apresentam fusão do gene NTRK.

Os estudos apresentados pelo demandante apontam que o larotrectinibe diminuiu em pelo menos 30% ou eliminou os tumores, sem o surgimento de novas lesões. Além disso, há evidência de que a qualidade de vida durante o tratamento se manteve igual à observada na linha de base ou melhorou para

a maioria dos pacientes tratados. Os benefícios clínicos do larotrectinibe relativos à sobrevida livre de progressão da doença e à sobrevida global ainda necessitam de confirmação. Foram identificados eventos adversos de grau 3 ou 4 relacionados ao uso da tecnologia em análise, tais como aumento de enzimas hepáticas (AST e ALT), anemia, diminuição da contagem de glóbulos brancos do sangue, náuseas e tontura. Ademais, observou-se que o medicamento não é eficaz em indivíduos que possuem determinados tipos de mutações primárias ou adquiridas na região de ligação da proteína-alvo.

A avaliação econômica indicou um acréscimo de R\$ 424.250,07 para anos de vida ganhos quando se comparou larotrectinibe a outros tratamentos utilizados em tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e de R\$ 643.159,30 para o desfecho de anos de vida ganhos ajustados pela qualidade de vida.

A estimativa das consequências financeiras da incorporação do larotrectinibe no SUS apresentada pelo demandante foi de R\$ 14.863.444,22, no primeiro ano, considerando a utilização de outros quimioterápicos para o tratamento de diversos tumores sólidos com fusão do gene NTRK, e, de R\$ 269.941.502,17, em cinco anos, não incluindo os exames diagnósticos necessários à detecção da fusão do gene NTRK. Tendo em vista o acesso universal a ambos os exames diagnósticos, o impacto adicional seria de R\$ 1.021.985.213,02 em cinco anos.

Perspectiva do Paciente

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

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

e melhoras na qualidade de vida durante o uso do medicamento, que foi interrompido em dezembro de 2020, em virtude do surgimento de novos pontos de metástase. Ela também fez referência aos impactos emocionais e sociais da experiência com a condição de saúde e às dificuldades enfrentadas durante a sua participação no estudo clínico no exterior, sobretudo, aquelas relativas ao desgaste físico e mental decorrente das viagens periódicas.

Já a representante suplente relatou ao Plenário a sua experiência como mãe de paciente pediátrico diagnosticado com tumor de face inoperável aos três meses de vida. Ela relatou que o filho foi submetido à quimioterapia, não obteve resposta terapêutica adequada e apresentou complicações no quadro de saúde em decorrência dos efeitos adversos graves do tratamento, a exemplo de falência hepática, o que demandou cuidados hospitalares prolongados e de elevado custo financeiro para a família. Segundo a participante, a situação de saúde da criança motivou os pais a buscarem alternativas de tratamento fora do país. O paciente começou a participar de um estudo clínico do larotrectinibe nos Estados Unidos, o que resultou na diminuição das internações hospitalares, remoção do cateter venoso do corpo da criança e redução do tumor em 70%, destacando ainda a vantagem da forma de administração do medicamento por via oral, sem a necessidade de suporte do serviço de saúde. De acordo com a participante,

além dos benefícios clínicos, o uso da tecnologia avaliada melhorou a qualidade de vida do paciente e da sua família, restabelecendo a vida cotidiana. Ademais, ela informou que o paciente não teve reações indesejáveis ao medicamento e, atualmente, observou-se o desaparecimento do tumor. Assim como a representante titular, a suplente também registrou as viagens para o exterior como um aspecto negativo.

O vídeo da 100ª Reunião pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação do larotrectinibe para o tratamento de adultos e crianças no SUS com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e que apresentam a fusão do gene NTRK (independentemente da histologia).

Esse tema foi discutido durante a 100ª reunião ordinária da Comissão, realizada nos dias 04 e 05 de agosto de 2021. Na ocasião, o Plenário considerou que os estudos sobre benefícios e segurança são de fases 1 e 2, ainda em andamento, nos quais se utiliza um desfecho clínico substituto. Além disso, para determinados tipos de tumor, o número de pacientes é bastante reduzido. Desse modo, avaliou-se que os dados ainda são incipientes para subsidiar a incorporação da tecnologia no SUS.

O assunto esteve disponível na consulta pública nº 72, durante 20 dias, no período de 10/09/2021 a 29/09/2021, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 981 contribuições, sendo 216 de cunho técnico-científico e 765 sobre experiência ou opinião, todas contrárias à recomendação preliminar da Conitec.

Por meio das contribuições técnicas, foram recebidos 26 artigos, dos quais dez foram incluídos no relatório por estarem de acordo com a proposta de estudo apresentada pelo demandante. Os novos artigos correspondiam a análises agrupadas mais recentes de estudos clínicos já incluídos no relatório inicial, que demonstram a manutenção dos benefícios e a segurança do medicamento, de médio a longo prazo, com tempo de acompanhamento de cerca de cinco anos.

Nas participações de experiência e opinião, observou-se um balanço positivo a favor da utilização da tecnologia avaliada. Desse modo, os resultados da consulta pública não alteraram o entendimento do Plenário e a recomendação inicial da Conitec foi mantida.

Recomendação final da Conitec

A Conitec, durante a 103ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 10 e 11 de novembro de 2021, recomendou a não incorporação no SUS de larotrectinibe para tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e que apresentam a fusão do gene NTRK (independentemente da histologia).

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação do larotrectinibe para o tratamento de adultos e crianças com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e que apresentam a fusão do gene NTRK (independentemente da histologia).

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20211207_Relatorio_679_Larotrectinibe_tumores_solidos_com_fusao_gene_NTRK.pdf.