

Brasília, DF | Agosto de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 1031

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

2025 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 da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

CENTRO DE DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO EM SAÚDE DA FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – CDTS/Fiocruz

Carmen Nila Phang Romero Casas

Tácio Lima

Cid Manso de Mello Vianna

Tayna F. Gomes de Souza Bandeira

Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui

Marcus Paulo da Silva Rodrigues

Monitoramento do horizonte tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aline do Nascimento

Ana Carolina de Freitas Lopes

Patente

MunIQUE Gonçalves Guimarães – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Marina Kuebler Silva

Bruna Viana

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Luiza Nogueira Losco

Andrea Brígida de Souza

Melina Sampaio de Ramos Barros

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

Marina Kuebler Silva – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Annemeri Livinalli – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo

é enviado para decisão da Secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

TABELAS

Tabela 1. AIC e BIC para as funções de distribuições derivadas para SLP	40
Tabela 2. AIC e BIC para as funções de distribuições derivadas para SG	40
Tabela 3. AIC para as funções de distribuições derivadas para SPMp	42
Tabela 4. Razão de custo-efetividade incremental para as estratégias em comparação.	47
Tabela 5. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 44/2025	61

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	20
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	23
Quadro 3. Estimativa de uso do Larotrectinibe por faixa etária.....	23
Quadro 4. Pergunta PICOS (População, Intervenção, Comparador, desfechos e desenho do estudo) demandante.....	24
Quadro 5. Pergunta PICOS (População, Intervenção, Comparador, desfechos e desenho do estudo) revisada.....	24
Quadro 6. Estudos apresentados pelo demandante e razões para exclusão neste parecer.	28
Quadro 7. Características dos estudos analisados pelo demandante e incluídos neste parecer.	29
Quadro 8. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.....	35
Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	37
Quadro 10. Valores do AIC para a Sobrevida Global - SPMp.....	42
Quadro 11. Valores de AIC e BIC para Sobrevida Livre de Progressão – IFS.....	42
Quadro 12. Valores de AIC e BIC para Sobrevida Global – FI	43
Quadro 13. Frequência dos eventos adversos larotrectinibe e comparador	43
Quadro 14. Utilidade para a larotrectinibe e comparador	44
Quadro 15. Desutilidade associada aos eventos adversos.....	44
Quadro 16. Valor da APAC no tratamento quimioterápico em pacientes pediátricos	44
Quadro 17. Custo dos procedimentos empregados nos estados de saúde	45
Quadro 18. Valor dos procedimentos do tratamento dos eventos adversos.	45
Quadro 19. Custo de identificação de um paciente <i>NTRK+</i>	46
Quadro 20. Número de pacientes em 2023 portadores <i>NTRK+</i> elegíveis ao tratamento com larotrectinibe.....	49
Quadro 21. Projeção da população elegível ao tratamento com larotrectinibe 2025 – 2029	50
Quadro 22. População e custo do teste diagnóstico	51
Quadro 23. Impacto orçamentário 100% larotrectinibe	52
Quadro 24. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes pediátricos	54

Quadro 25. Opiniões favoráveis à incorporação da tecnologia.....	62
Quadro 26. Experiência dos participantes acerca dos efeitos positivos/facilidades e negativos/dificuldades	63
Quadro 27. Experiência dos efeitos positivos/facilidades e negativos/dificuldades de outras tecnologias.....	64
Quadro 28. Análise das contribuições Pessoa Física	66

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.	26
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos revisados.	27
Figura 3. Risco de viés do estudo incluído pelo pareceristas.....	33
Figura 4. Estrutura do modelo de sobrevida	39
Figura 5. Curvas paramétricas de SLP para o larotrectinibe.	39
Figura 6. Curvas de Sobrevida Global para o larotrectinibe.	40
Figura 7. Curvas de sobrevida livre de progressão – SPMp.....	41
Figura 8. Curvas de sobrevida Global – SPMp	41
Figura 9. Curva de Sobrevida Livre de Progressão – FI.....	42
Figura 10. Curva de Sobrevida Global – FI	43
Figura 11. Frequência de outros medicamentos citados pelos participantes.	64

GRÁFICO

Gráfico 1. Diagrama de tornado	47
Gráfico 2. Gráfico de dispersão entre o larotrectinibe e comparador	48

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	7
2	CONFLITO DE INTERESSES.....	7
3	RESUMO EXECUTIVO	8
4	INTRODUÇÃO	13
4.1	Aspectos moleculares e epidemiológicos das doenças.....	13
4.2	Diagnóstico e estadiamento da doença	14
4.3	Tratamento recomendado	17
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	19
5.1	Características gerais.....	19
5.2	Preço proposto para incorporação	23
5.3	Custo do medicamento	23
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	24
6.2	Caracterização dos estudos incluídos	28
6.3	Evidência Clínica	30
6.3.1	Efeitos desejáveis da tecnologia	31
6.3.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia	32
6.4	Avaliação do risco de viés (ROBINS-I V2)	32
6.5	Certeza geral das evidências (GRADE)	34
6.6	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis	37
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	37
7.1	Avaliação econômica.....	37
7.2	Metodologia e Pressupostos	38
7.2.1	Resultado	46
7.2.2	Análise de Sensibilidade.....	47
7.2.3	Limitações do modelo.....	48
7.3	Impacto orçamentário.....	49
7.3.1	Metodologia e Pressupostos.....	49
7.3.2	Resultado	51
8	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	52
9	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	53
9.1	Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas.....	54
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	56
12	DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	58
13	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	58
14	EVIDÊNCIA COMPLEMENTAR	59
15	CONSULTA PÚBLICA.....	60
15.1	Método de análise de dados qualitativos	60
15.1.1	Análise.....	60

15.2	Evidências Clínicas	66
15.3	Evidências Econômicas	67
16	DISCUSSÃO FINAL DA CONITEC	69
17	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	70
	REFERÊNCIAS	71
	APÊNDICE	77
	ANEXOS	79

1 APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE) sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do larotrectinibe para pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos, positivos para fusão do gene NTRK, no Sistema Único de Saúde (SUS).

Esta análise crítica foi elaborada pelo Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (CDTS/Fiocruz), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2 CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declararam que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Larotrectinibe

Indicação: Tratamento de pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK.

Demandante: Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE).

Introdução: A fusão de dois genes é uma das alterações mais relevantes no DNA de uma célula, pois as proteínas resultantes podem representar verdadeiros “motores” cancerígenos. Exemplo destas fusões é aquela que envolve os genes do receptor neurotrófico da tirosina quinase ou *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase* (NTRK) (genes NTRK1; NTRK2 e NTRK3). Essas alterações resultam na produção de proteínas de fusão não controladas que conservam a região do receptor de tropomiosina quinase (TRK). As fusões genéticas NTRK atuam como condutores oncogênicos primários para uma ampla gama de tumores sólidos, de diferentes tipos histológicos, com maior ou menor frequência. As frequências mais altas de fusão deste gene foram relatadas em cânceres raros em adultos e crianças: fibrossarcoma infantil/congênito, câncer de mama secretor e nefroma mesoblástico congênito. Frequências mais baixas foram relatadas em câncer de pulmão de células não pequenas, adenocarcinoma colorretal, melanoma cutâneo e carcinoma de mama não secretor. A incidência global estimada do tumor de fusão do gene NTRK e a prevalência em cinco anos, para 2018, foi de 0,52 e 1,52 por 100.000 pessoas, respectivamente. No Brasil, informações epidemiológicas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) sobre estes cânceres infantis e juvenis apontam para a mesma baixa frequência destes tumores. Nestas neoplasias, os testes devem ser feitos no momento do diagnóstico, usando métodos confirmatórios de testes primários (RNA-NGS, RT-PCR ou FISH) diretamente. Como não existe um tratamento padrão para tumores sólidos com fusão positiva de NTRK, os atuais são baseados no local de início do câncer no corpo. O larotrectinibe é um tratamento independente de histologia, cujo alvo é a fusão do gene NTRK (alteração genética), encontrada em diferentes tipos de tumores, independentemente de onde o câncer inicia.

Recomendações anteriores da Conitec: O larotrectinibe para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e que apresentam a fusão do gene NTRK (independentemente da histologia) foi apreciado em 2021, conforme demanda da empresa Bayer. As evidências clínicas oriundas de estudos de fases 1 e 2 com braço único, sem comparador, demonstraram altas magnitudes e duração de efeito para o desfecho substituto taxa de resposta objetiva, de acordo com os critérios RECIST, o que significa, entre outros aspectos, que o medicamento diminuiu em pelo menos 30% ou eliminou os tumores (lesões-alvo), sem o surgimento de novas lesões, em tempo de acompanhamento de até 44 meses. Todavia, também houve o desenvolvimento de resistência adquirida durante o tratamento em função de mutações no sítio de ligação do medicamento. A razão de custo-efetividade incremental para o desfecho anos de vida ganhos foi de R\$ 424.250,07 e para o desfecho anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) foi de R\$ 643.159,30 frente a uma série de tratamentos utilizados em tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos. A análise de impacto orçamentário incremental da incorporação de larotrectinibe em relação à utilização de outros quimioterápicos para o tratamento de diversos tumores sólidos com fusão do gene NTRK foi de R\$ 14.863.444,22 no primeiro ano e R\$ 269.941.502,17 em cinco anos, sem considerar os exames diagnósticos necessários à detecção da fusão do gene NTRK, e de R\$ 1.021.985.213,02 em cinco anos, considerando o acesso aos exames diagnósticos. A decisão foi de não incorporar o larotrectinibe para a indicação proposta, conforme Portaria nº 72, publicada no Diário Oficial da União nº 229, seção 1, página 160, em 7 de dezembro de 2021.

Pergunta: Larotrectinibe é efetivo, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes pediátricos diagnosticados com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK?

Evidências clínicas: Foi conduzida uma revisão sistemática nas bases Medline via PubMed, Lilacs, Cochrane Library, Embase e Google Scholar, identificando estudos que avaliassem o larotrectinibe comparado aos cuidados usuais para o tratamento de pacientes pediátricos diagnosticados com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK. Um estudo (observacional com grupo comparador) atendeu aos critérios de elegibilidade. Para efetividade, observou-se que o larotrectinibe foi associado a uma redução de 80% na probabilidade de um evento de falha do tratamento em comparação com o grupo controle (HR: 0,20; IC 95%: 0,06–0,63; $p = 0,0060$). A mediana de sobrevida livre de progressão não foi atingida no grupo tratado com larotrectinibe, enquanto no grupo controle foi de 16,0 meses, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (HR: 0,80; IC 95%: 0,41–1,58; $p = 0,5284$). A taxa de resposta global foi de 90,2% no grupo do larotrectinibe e de 76,2% no grupo controle, também sem diferença significativa (OR: 1,77; IC 95%: 0,52–5,97; $p = 0,3596$). Por outro lado, a taxa de controle da doença foi de 100% no grupo tratado com larotrectinibe, comparada a 81,0% no grupo controle. Quanto à segurança, nenhum paciente no grupo do larotrectinibe interrompeu o tratamento devido a eventos adversos. No grupo de controle, um paciente sofreu um evento adverso grave. O risco de viés, avaliado pela ferramenta ROBINS-I v2, foi classificado como grave para todos os desfechos avaliados. A certeza da evidência, avaliada de acordo com a metodologia GRADE, foi classificada como muito baixa para sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, sobrevida global, eventos adversos relacionados ao tratamento e taxa de controle da doença. Para o tempo até a falha do tratamento, a certeza da evidência foi considerada baixa.

Avaliação econômica: A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) entre o larotrectinibe e o comparador foi de R\$ 718.891,17/QALY. Esse valor é 499% acima do limiar de 120.000/QALY. Por sua vez, o ganho em QALYs do larotrectinibe foi de 2,625 representando um ganho em torno de 47,2% em relação ao comparador. As análises de sensibilidade determinística e probabilística não modificaram o resultado inicial e a probabilidade de ser custo efetivo é zero.

Análise de impacto orçamentário: Para um período de cinco anos, baseado no modelo de custo-efetividade, pelo método epidemiológico e de acordo com o *market-share* proposto pelo demandante de 100% de uso a partir do primeiro ano, o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 135 milhões, incluindo o custo do teste genético.

Experiências internacionais: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou em 2020 o uso do larotrectinibe ao *Cancer Drugs Fund*, como opção para o tratamento de tumores sólidos positivos para fusão do receptor NTRK, em adultos e crianças, na presença de doença localmente avançada ou metastática ou nos casos em que a cirurgia cause graves problemas de saúde e, quando não existam opções de tratamento satisfatórias. Este órgão admite que as estimativas de custo-efetividade para o larotrectinibe são muito incertas, pois baseiam-se em dados de uma população diferente daquela observada no *National Health System* (NHS). A *Canada's Drug Agency* (CDA) o aprovou em setembro de 2021, com critérios explícitos de reembolso solicitados pelo fabricante, para tratar pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos que apresentam a fusão do receptor NTRK, com doença localmente avançada, metastática ou cuja ressecção cirúrgica possivelmente resultaria em morbidade alta, e com ausência de opções terapêuticas satisfatórias. O *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) (Austrália) incorporou o larotrectinibe ao sistema de saúde em agosto de 2024, usando critérios clínicos e de tratamento explícitos, com a indicação de tratamento de tumores sólidos com fusão genética NTRK confirmada. Na Espanha, a *Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia* (DGCCSSNSYF) emitiu uma resolução de não financiamento para o medicamento. (buscas realizadas em janeiro de 2025).

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas três tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes pediátricos diagnosticados com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK. São eles: Entrectinib, Repotrectinib e Zurletrectinib, todos inibidores de tirosina quinase TRK (*Tropomyosin Receptor Kinase*). O Entrectinib e o Repotrectinib possuem registro na FDA e EMA; e o Entrectinib já possui recomendação pelo NICE e CDA para esta condição. Nenhum deles tem registro na Anvisa até o momento.

Considerações finais: O larotrectinibe é uma opção terapêutica para pacientes pediátricos com tumores sólidos portadores de fusão do gene NTRK em estágio avançado, metastático ou cuja ressecção cirúrgica envolva alta morbidade, quando não há alternativas eficazes aprovadas. No entanto, há escassez de estudos que comparem sua eficácia e segurança com os tratamentos disponíveis no SUS, sendo identificado apenas um estudo observacional com limitações metodológicas e evidência de baixa certeza. Além disso, a raridade da doença e a heterogeneidade dos tumores dificultam a obtenção de amostras robustas para análises comparativas conclusivas. A avaliação econômica indica que o larotrectinibe não é custo-efetivo, com uma RCUI muito acima do limiar de aceitabilidade⁰. O impacto orçamentário estimado para cinco anos seria de R\$ 135 milhões. Internacionalmente, sua incorporação varia: recomendado pelo NICE no Reino Unido via Cancer Drugs Fund, rejeitado na Espanha, aprovado no Canadá e na Austrália sob critérios clínicos específicos.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 12/2025 esteve aberta de 10/01/2025 a 20/01/2025 e duas pessoas se inscreveram. No relato, a participante mencionou que é mãe de uma criança com fibrossarcoma positivo para a fusão do gene NTRK. Informou que acessaram o larotrectinibe ao participarem de um ensaio clínico no hospital MD Anderson Cancer Center, nos Estados Unidos da América (EUA). Durante cinco anos seu filho fez uso do medicamento, nos três primeiros meses perceberam uma redução de 70% no tamanho do tumor e em dois anos ele desapareceu. Não houve complicações durante o tratamento e o único evento adverso identificado foram leves alterações na função hepática de seu filho.

Discussão preliminar da Conitec: O Comitê de Medicamentos ponderou sobre a raridade da condição clínica, os desafios da população estudada e a ampla variabilidade dos tumores sólidos associados à fusão do gene NTRK. Contudo, os membros não se sentiram confortáveis em extrapolar os resultados oriundos de pacientes com fibrossarcoma infantil para todos os tumores sólidos, com base em um estudo observacional que apresentou limitações metodológicas e baixa certeza da evidência, e solicitou a inclusão no retorno de consulta pública de estudos que avaliassem o larotrectinibe para outros tumores sólidos, como evidência complementar, e de protocolos ou *guidelines* com o propósito de preencher a lacuna da evidência e auxiliar na tomada de decisão. O Comitê entendeu que a avaliação econômica e a análise de impacto orçamentário também foram impactadas pela evidência clínica apresentada, especialmente no que tange aos subsídios para a elaboração dos modelos, e sugeriu nova análise de sensibilidade, considerando a dose do larotrectinibe por área corporal, com base nas características da população pediátrica, e a possibilidade de descontinuação do tratamento até dois anos após resposta completa do tratamento, desde que não haja recomendações contrárias a esta conduta, nos estudos econômicos. Os membros demonstraram expectativas quanto à contribuição da empresa fabricante do larotrectinibe na consulta pública acerca de uma proposta de preço e do fornecimento do teste molecular para identificação e confirmação do gene NTRK como contrapartida e à possibilidade de melhor delimitação da população alvo com base nos tumores sólidos que mais são identificados pelos testes moleculares.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 139ª Reunião Ordinária, realizada no dia 02/04/2025, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do larotrectinibe para o tratamento de pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos, positivos para fusão do gene NTRK, por considerar as limitações das evidências clínicas e econômicas apresentadas, especialmente em relação à população alvo, dificultando extrapolar a recomendação conforme proposta submetida pelo demandante.

Evidência complementar: Atendendo à solicitação do Comitê de Medicamentos quanto à inclusão de evidências complementares, três de estudos clínicos de fase I/II demonstram que o larotrectinibe apresenta alta taxa de resposta objetiva e melhora da qualidade de vida em pacientes pediátricos com sarcomas avançados ou tumores sólidos associados à fusão do gene TRK, incluindo casos refratários a terapias convencionais. Os resultados indicam respostas parciais e

completas, com redução tumoral de até 64% e controle sustentado da doença após ressecção cirúrgica em parte dos pacientes, além de perfil de segurança favorável, com eventos adversos predominantemente leves a moderados. Tais achados reforçam o potencial terapêutico do larotrectinibe nesse grupo, embora a limitação do número de participantes e do desenho dos estudos exija cautela na generalização dos resultados.

Consulta pública: A Consulta Pública (CP) nº 44/2025 contou com 156 contribuições, 98,7% delas foram favoráveis à incorporação da tecnologia em avaliação ao SUS. As opiniões em prol da incorporação destacaram a efetividade do medicamento e a necessidade de ampliação do acesso e de alternativas terapêuticas. Os participantes descreveram a segurança do larotrectinibe e a sua indicação de uso restrita como um atenuante sobre o impacto orçamentário da incorporação. Como efeitos positivos, apontaram o aumento de sobrevida, a remissão da doença, a rápida resposta terapêutica e a baixa taxa de eventos adversos. Além disso, a administração oral da tecnologia foi considerada um facilitador do uso. As dificuldades relatadas destacaram o difícil acesso ao diagnóstico, ao medicamento e os seus critérios de armazenamento. Sobre o tratamento com outras tecnologias, citaram a resposta terapêutica limitada com remissão temporária da doença e a menor efetividade e segurança, quando comparado à terapia com o larotrectinibe. As contribuições sobre as evidências clínicas se concentraram em ressaltar os resultados positivos dos estudos de fase I/II mencionados no Relatório. Os estudos submetidos na CP foram excluídos segundo os critérios previamente estabelecidos na estratégia PICOS revisada. Na evidência econômica o modelo alternativo enviado pelo demandante foi considerado metodologicamente inconsistente. A empresa detentora do registro do larotrectinibe se disponibilizou a pagar integralmente os testes diagnósticos e não apresentou nova proposta de preço.

Discussão final da Conitec: O Comitê de Medicamentos refletiu novamente sobre a proposta de incorporação do larotrectinibe para tumores pediátricos com fusão do gene NTRK, a raridade da condição e as incertezas nas evidências clínicas e econômicas. Novos estudos foram incluídos como evidência complementar e apresentaram resultados satisfatórios, mas persistiram dúvidas quanto à robustez metodológica e à consistência dos achados dos estudos na síntese de evidências. Os estudos clínicos não conseguiram refletir da mesma forma os benefícios relatados por especialistas e pacientes. A nova avaliação econômica, atendendo os ajustes sugeridos pelo Comitê, manteve as incertezas. Além disso, a fragilidade do novo modelo e a inviabilidade de conduzir novas análises de sensibilidade na avaliação econômica inicial, devido à ausência de dados clínicos robustos, mantiveram dúvidas quanto ao auxílio dos modelos econômicos apresentados na tomada de decisão. Também foram destacadas a falta de uma nova proposta de preço e a necessidade de esclarecimentos sobre o fornecimento do teste genético. Por fim, o Comitê discutiu aspectos da assistência farmacêutica oncológica, a oportunidade de disponibilizar uma tecnologia com potencial de modificar o curso da condição clínica para um número restrito de pacientes, a viabilidade de um Protocolo Clínico e a possibilidade de superestimação dos custos projetados.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 24ª Reunião Extraordinária, em 15/08/2025, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação do larotrectinibe para o tratamento de pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK. Considerou-se a oportunidade de disponibilizar uma tecnologia com potencial de modificar o curso natural da condição clínica para um número restrito de pacientes, mediante negociação de preço e esclarecimentos quanto aos critérios, à população-alvo e ao período de fornecimento do teste genético junto à empresa farmacêutica, além da observância de uso do larotrectinibe estabelecido em Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1031/2025.

Compêndio Econômico

Preço CMED*	R\$ 60.425,45 (cápsulas duras de 100 mg em embalagem com 60 unidades) R\$ 20.141,80 (solução oral de 20 mg/mL em dois frascos com 50 mL)
Preço final proposto para incorporação	R\$ 42.675,01 (cápsulas duras de 100 mg em embalagem com 60 unidades) R\$ 14.224,99 (solução oral de 20 mg/mL em dois frascos com 50 mL)
Desconto sobre o preço CMED**	29,38%*
Custo de tratamento por paciente***	R\$ 519.212,60
RCEI final	RCUI: R\$ 718.891,17/QALY
População estimada****	28 pacientes no 1º ano e 138 pacientes no 5º ano
Impacto orçamentário*****	R\$ 12.299.458,60 no 1º ano e R\$ 135.082.708,00 em 5 anos

*Lista de preços de medicamentos – Preço Máximo de Venda ao Governo com ICMS de 18% (PMVG 18%) da Câmara de Regulação de Medicamento (CMED) – com data da pesquisa em abril de 2024. **Em sua contribuição na CP nº 44/2025, a empresa detentora do registro do larotrectinibe confirmou a manutenção dos preços propostos para incorporação pelo demandante e informou que correspondem a 14,76% de desconto sob o PMVG 0% reajustado em 2025 para ambas as apresentações. ***Custo de tratamento anual por paciente, com base na dose de 100 mg/m², duas vezes ao dia (dose máxima diária de 200 mg). ****População acumulada, considerando a incidência anual e a prevalência ao longo dos 5 anos. *****Neste impacto orçamentário, está incluído o custo do teste diagnóstico (em sua contribuição na CP nº 44/2025, a empresa detentora do registro do larotrectinibe se disponibilizou a pagar integralmente os testes diagnósticos, que poderia reduzir a estimativa do impacto orçamentário em 5 anos para cerca de R\$ 133,5 milhões).

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos moleculares e epidemiológicos das doenças

As neurotrofinas (NTs) são fatores de crescimento que regulam a plasticidade, o desenvolvimento e a sobrevivência neuronal, cujas ações são intermediadas pela ativação de receptores presentes na superfície celular da família do receptor de tropomiosina quinase (TRK) (1). Os receptores TRK (TRKA, TRKB e TRKC) são codificados pelos genes NTRK: NTRK1, NTRK2 e NTRK3 respectivamente, e são ativados pelos: (a) fator de crescimento nervoso (*nerve growth factor* - NGF), que se liga ao TRKA; (b) fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF - *brain-derived neurotrophic factor*), que é o ligante primário para TRKB e; (c) NT-3, que se liga aos três tipos de TRK, e NT-4/5, que liga TRKB (1,2). Os TRK vêm sendo investigados como alvos anticancerígenos, mas seu funcionamento permanece pouco conhecido (1). Uma maior compreensão destes mecanismos, do seu impacto ao nível das células tronco tumorais e dos seus efeitos nas vias de sinalização, ampliaria a perspectiva de proposição de uma alternativa de tratamento (1).

A fusão de dois genes é uma das alterações mais relevantes no DNA de uma célula, onde as proteínas resultantes podem representar verdadeiros “motores” cancerígenos. Um exemplo destas fusões é aquele que envolve os genes do NTRK (2). Essas alterações resultam na produção de proteínas de fusão não controladas que conservam a região do receptor de tropomiosina quinase (TRK). Estas proteínas levam a uma ativação permanente da sua via de sinalização, gerando um crescimento celular descontrolado e desenvolvimento de tumores (2). Como resultado, as fusões genéticas NTRK atuam como condutores oncogênicos primários para uma ampla gama de cânceres adultos e pediátricos (3).

Embora a fusão do gene NTRK seja uma anormalidade rara (0,3%-1% dos tumores sólidos com diferentes aspectos histológicos), apresenta alta frequência (>90%) em tumores específicos como o carcinoma secretor análogo mamário, (MASC), fibrossarcoma congênito infantil ou nefroma mesoblástico (2–5). Esta fusão tem uma frequência intermediária, entre 5% a 25%, em outros cânceres raros como tumor de Spitz, glioma de tronco cerebral infantil, nefroma mesoblástico congênito, tumores gastrointestinais, câncer de tireoide (2–4,6). Mas pode aparecer em tumores mais comuns, como colorretal, mama, pulmão, pâncreas e melanoma, embora com frequência inferior a 1% (2,3,6). Foram identificados cerca de 80 diferentes tipos de genes de fusão, mas a mais estudada é a do ETV6-NTRK3, presente em mais de 95% dos carcinomas secretores análogos mamários (3,7).

O tratamento tumor-agnóstico sólido com fusão do gene NTRK aponta a prevalência de fusões do gene NTRK de acordo com o tipo de tumor (3). Alta presença de fusões do NTRK (>90%) são vistas nos carcinomas secretores análogos mamários, nefroma congênito e fibrossarcoma infantil. Um valor médio de fusão destes genes (5%-40%) pode ser encontrado no câncer papilar de tireoide, tumor mesenquimal, tumor de Spitz, glioma de tronco cerebral infantil. Por fim, a histiocitose das células de Langerhans (HCL) possui uma frequência baixa de fusões do NTRK (<5%) (8). As frequências

mais altas de fusão deste gene foram relatadas em cânceres raros: fibrossarcoma infantil/congênito (90,56%, IC 95% 67,42–100,00), câncer de mama secretor (92,87%, IC 95% 72,62–100,00) e nefroma mesoblástico congênito (21,52%, IC 95% 13,06–32,20) (8) e as mais baixas no câncer de pulmão de células não pequenas (0,17%, IC 95% 0,09–0,25), adenocarcinoma colorretal (0,26%, IC 95% 0,15–0,36), melanoma cutâneo (0,31%, IC 95% 0,07–0,55) e carcinoma de mama não secretor (0,60%, IC 95% 0,00–1,50). A incidência global estimada do tumor de fusão do gene NTRK e a prevalência em cinco anos, para o ano de 2018, foi de 0,52 e 1,52 por 100.000 pessoas, respectivamente (8).

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) publicou em 2008 dados dos registros de base populacional e mortalidade de crianças e adolescentes com câncer (9). Não há informações diretas sobre a prevalência ou incidência de tumores sólidos com fusão do gene NTRK. A incidência de fibrossarcoma (grupo IX: sarcoma de partes moles), varia de 0,38 casos por milhão de crianças e adolescentes em Fortaleza, entre 1998 e 2002 a 2,8 casos por milhão de crianças e adolescentes em Aracaju, entre 1996 e 2000. Já o grupo III, formado por tumores de sistema nervoso central e miscelânea de neoplasias intracranianas e infraespinais, onde os gliomas estão inseridos, estes têm uma incidência por 1 000 000 de crianças e adolescentes, em Porto Alegre, 1998 a 2002, de 2,93, enquanto Recife não registrou casos entre 1997 e 2001 para este tipo de tumor (9). A ocorrência de carcinoma de tireoide em menores de 18 anos é relativamente rara, sendo o mais comum o carcinoma papilar (3,9). Entre 1961 e 2000, 38 pacientes entre 4 e 18 anos foram tratados no Hospital do Câncer de São Paulo. Destes, 29 tinham histologia de carcinoma papilar, quatro de folicular, um de células de Hurthle e quatro de carcinoma medular. Em quase 40 anos, no Brasil, 29 crianças e adolescentes foram tratados em São Paulo com a doença (9). Resumidamente, há informações sobre os grupos de tumores, e não específicas para tumores de fusão do gene NTRK.

4.2 Diagnóstico e estadiamento da doença

A testagem de pacientes com tumores sólidos para a fusão do gene NTRK é recomendada por protocolos internacionais (3,7) por meio da avaliação de amostras frescas ou de tecido parafinado (fixadas e preservadas de forma adequada). Alguns tipos raros de câncer geralmente abrigam fusões NTRK enquanto os tipos comuns de câncer raramente as possuem. Em números absolutos, os tipos comuns contribuem para a maioria dos pacientes com fusões NTRK (3,10). No Relatório de Recomendação nº 679/2021 da Conitec, indicou-se o teste de fusão do gene NTRK para pacientes diagnosticados: (a) com tumores sólidos irresssecáveis ou metastáticos sem a presença de mutações/fusões/amplificações pró-oncogênicas e que são alvos de tratamentos clinicamente disponíveis; (b) com tumores sólidos irresssecáveis ou metastáticos que estão associados a alta incidência de fusões NTRK, especialmente para a fusão ETV6-NTRK3 e (c) com tumores sólidos localmente avançados associados a alta incidência de fusões NTRK, quando se considera tratamento neoadjuvante antes da ressecção (5). Reforça-se a importância clínica de identificar com precisão e eficiência pacientes

com câncer causado por fusão NTRK devido ao uso de terapias-alvo direcionadas a mecanismos moleculares específicos, como o larotrectinibe e o entrectinibe, (10).

Existem métodos de identificação das fusões NTRK, que incluem a imuno-histoquímica (IHC) pan-TRK, hibridização fluorescente *in situ* ou *fluorescence in situ hybridisation* (FISH) e métodos de sequenciamento, todos com vantagens e desvantagens. Os algoritmos de teste dependem da disponibilidade dos tipos de testes e existência de recursos econômicos (10). A IHC para análise da expressão proteica é comumente usada em laboratórios clínicos, sendo relativamente barata, simples de implementar e validar. Exige apenas uma única lâmina sem coloração e tem um tempo de resposta rápido. O clone mais empregado e bem estudado é o EPR17341 (Abcam e Roche/Ventana), que reage com um peptídeo do terminal C com qualquer uma das fusões oncogênicas de NTRK (NTRK A, NTRKB e NTRKC). Esta técnica tem especificidade variável de acordo com o tipo de tumor. Embora o anticorpo pareça ter 100% especificidade em carcinomas do cólon, pulmão, tireoide, pâncreas e do trato biliar, observa-se diminuição da especificidade nos carcinomas da mama e das glândulas salivares (3,4,10).

O teste FISH é capaz de identificar variantes estruturais no nível do DNA e é bastante utilizado em laboratórios clínicos na detecção de fusões oncogênicas em tumores sólidos. Uma sonda comercial desmembrada está disponível para o gene ETV6 (Abbott, Chicago, IL). Nos casos que são histologicamente sugestivos de fusões ETV6-NTRK3, tais como fibrossarcoma infantil, nefroma mesoblástico congênito ou carcinoma secretor da glândula salivar ou da mama, tais testes têm utilidade na confirmação da translocação. As vantagens do FISH incluem a quantidade de material necessária (poucas lâminas sem coloração) e o tempo de resposta, que geralmente é de apenas alguns dias (10).

Um terceiro método envolve a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa ou *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR), empregado na detecção da presença de RNA transcrito, e pode ser usado qualitativa ou quantitativamente para captar a presença de uma única fusão oncogênica para a qual ambos os parceiros de fusão são conhecidos. Para fusões NTRK, devido ao número de diferentes parceiros de fusão e pontos de interrupção (*breakpoints*) envolvidos, a utilidade do RT-PCR para transcrições de fusão individuais é limitada, mas capaz de fornecer informações de evidências indiretas de uma fusão NTRK (10).

Outro método de identificação das fusões NTRK é o sequenciamento de próxima geração baseado em DNA ou *DNA-based next-generation sequencing* (NGS). Nesta técnica, o DNA tumoral é extraído de tecido fixado em formalina e embebido em parafina (FFPE) e depois é sequenciado para se investigar a presença de alterações específicas no tumor. Existem duas abordagens principais para isolar os genes de interesse para sequenciamento. Os ensaios NGS baseados em captura de hibridização direcionada usam sondas de captura que hibridizam as áreas de interesse no genoma (3,10). A vantagem do teste NGS baseado em DNA é a busca de muitos eventos genômicos, possibilitando avaliação direta simultânea e carga de mutação tumoral para fusões genéticas em nível de DNA. Este método também é eficaz para o

acompanhamento de pacientes com fusões NTRK para desenvolvimento de mutações de resistência. O NGS baseado em DNA para o monitoramento da evolução do tumor é útil em pacientes positivos para fusão NTRK tratados com terapia com inibidor de TRK (3,10).

Uma ferramenta distinta usada na detecção de fusões NTRK é NGS baseado em RNA, que apresenta vantagens sobre o NGS DNA (3,10). A detecção de fusões em nível de RNA gera evidência direta de que elas são transcritas funcionalmente, e a análise da sequência pode determinar se a proteína seria traduzida e enquadrada. As transcrições de fusão também podem ser detectadas com alta confiança no RNA de amostras de baixa pureza tumoral, pois as fusões de genes são altamente expressas no tecido (10).

Por sua vez, abordagens baseadas em captura para ensaios de sequenciamento de transcriptoma direcionado ou completo também podem ser usadas. Com este método, apenas um parceiro de fusão precisa ser conhecido. O ensaio clinicamente validado, OSU-SpARKFuse, que usa tal abordagem, demonstrou sensibilidade de 93,3% e especificidade de 100% para detecção de fusão (10). Alguns produtos comercialmente disponíveis são capazes de avaliar RNA e DNA ao mesmo tempo. As bibliotecas de DNA e RNA são preparadas separadamente, mas podem ser combinadas para análise posterior em uma única execução de sequenciamento. O *Oncomine Comprehensive Assay da ThermoFisher*, que usa tecnologia baseada em *amplicon*, abrange 161 genes relacionados ao câncer e detecta fusões envolvendo todos os três genes NTRK. O ensaio necessita apenas de três lâminas FFPE ou apenas 10 ng de DNA ou RNA. O ensaio *TruSight Oncology 500 da Illumina* usa tecnologia de captura de hibridização para detectar alterações no nível do DNA envolvendo 523 genes relacionados ao câncer, e também sequencia transcrições de RNA para detectar fusões envolvendo qualquer um dos 55 genes, incluindo todos os três genes NTRK (10).

Primeiro, deve ser feita a triagem baseada na histologia a fim de separar os subtipos raros de câncer que normalmente apresentam fusões NTRK, daquelas que apresentam probabilidade baixa no pré-teste para estas fusões (10). Métodos confirmatórios podem ser usados naqueles tumores que geralmente apresentam fusões NTRK oncogênicas. Nos carcinomas secretores, a IHC pan-TRK pode ser empregada como uma abordagem inicial para triagem. Se negativa, testes adicionais como FISH ou de fusão em nível de RNA devem ser utilizados. Em sarcomas, a IHC deve ser evitada devido à sua menor especificidade nestes tumores. Testes de fusão abrangentes são cada vez mais usados para testagem de primeira linha em sarcomas. A inclusão de *primers* NTRK em painéis mais abrangentes de testes de fusão de sarcoma são também recomendadas (10). Em neoplasias com probabilidade baixa no pré-teste para fusões NTRK, como na grande maioria dos carcinomas, gliomas e melanomas, testes moleculares, painéis de genes cancerígenos baseados em DNA são mais empregados. O status de *driver* pode ser utilizado para selecionar tumores que requerem avaliação adicional para fusões oncogênicas, uma vez que as fusões NTRK são mutuamente exclusivas em relação a outras alterações comuns no *driver* mitogênico, responsáveis pela ativação da sinalização MAPK (10).

Em resumo, nesta abordagem diagnóstica para cânceres causados pela fusão do gene NTRK, todos os tumores sólidos localmente avançados e metastáticos devem ser testados para fusões de genes NTRK (eventualmente por meio de pré-triagem com IHC seguido por teste confirmatório por RNA-NGS, RT-PCR ou FISH), em paralelo com outros *drivers* oncogênicos acionáveis (3). Para tumores que já passam por amplas alterações genômicas (ex. adenocarcinoma pulmonar avançado e células escamosas), testes de DNA e RNA-NGS são utilizados na sua identificação, além de testes de fusão genética NTRK no painel de testes RNA-NGS (3). Para tumores com prevalência alta de fusões do gene NTRK (>80%), como por exemplo o fibrossarcoma infantil, carcinomas secretores análogos mamários e nefroma mesoblástico congênito (CMN), testes de fusões de genes NTRK são necessários para um diagnóstico completo e confiável. Nestas neoplasias, os testes devem ser feitos usando métodos confirmatórios com testes primários (RNA-NGS, RT-PCR ou FISH) diretamente, ao invés de uma pré-seleção IHC inicial seguida por confirmação subsequente (3). Os algoritmos para o diagnóstico destes tumores, usando testes NTRK, merecem ser consultados (3,10).

O relatório nº 679/2021 da Conitec considerou 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 se tem alternativas efetivas em primeira linha. Havendo tratamentos efetivos em primeira linha, o uso dos inibidores em momento posterior merece ser considerado, pois existem poucos estudos de comparação direta (5).

4.3 Tratamento recomendado

Awada e colaboradores (3), ao tentarem estabelecer o lugar do larotrectinibe na sequência de tratamento para pacientes com tumores NTRK induzidos por fusão gênica, propõe uma categorização baseada: (a) no grau de avanço da doença (não ressecável/ metastático x localmente avançado), (b) na prevalência de fusões de genes NTRK, e, mais importante, no desfecho insatisfatório para o cuidado/tratamento padrão de determinados tipos de câncer. Os tumores identificados como “necessidade médica não atendida” são definidos como cânceres sem um padrão atual de cuidado que melhore significativamente o resultado do paciente, avaliado em relação à eficácia do tratamento (ex. sobrevida global, tempo de resposta, perfil de segurança). O critério referente à prevalência de fusões de genes NTRK foi especificamente incluído nesta categorização para destacar a importância do teste e tratamento não apenas para os tipos de tumor com alta frequência de fusões de genes NTRK, mas também para tumores com menor prevalência dessas alterações genéticas. Ainda, segundo relatórios do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos para Saúde (AEMPS), não existe um tratamento padrão para tumores sólidos com fusão positiva de NTRK, por isso, as atuais terapias são baseadas no local de início do câncer no corpo (11–13).

A *European Society For Medical Oncology* (ESMO) não possui guidelines para o tratamento de tumores com fusão NTRK. Mas possui um “dispositivo” chamado magnitude da escala de benefício clínico ou *Magnitude of Clinical Benefit*

Scale (ESMO-MCBS), que segundo esta sociedade, facilita uma tomada de decisão melhorada em relação ao valor das terapias anticancerígenas, promovendo a acessibilidade e reduzindo a iniquidade do acesso aos tratamentos oncológicos de alto valor. O larotrectinibe, nesta escala, para pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos que exibem uma fusão do gene NTRK, que têm doença localmente avançada, metastática ou onde a ressecção cirúrgica é susceptível de resultar em morbidade grave, e que não têm opções de tratamento satisfatórias, tem nota 3. O larotrectinibe é um tratamento independente de histologia, que tem como alvo uma alteração genética, a fusão do gene NTRK, encontrada em diferentes tipos de tumores, independentemente de onde o câncer inicia (3,12,14). Os tumores com fusões do gene NTRK diminuem em resposta ao larotrectinibe (10,15). Há evidências que o larotrectinibe funciona bem para alguns tipos de tumores positivos para fusão NTRK, mas pouco ou nenhuma evidência para outros tipos (16–18). É desafiador determinar com precisão sua eficácia, uma vez que há uma escassez de estudos com comparação direta com as estratégias atuais de tratamento no SUS para tumores sólidos. Até o momento, foi identificado apenas um estudo observacional, que indicou uma associação do larotrectinibe com a redução significativa na probabilidade de eventos de falha do tratamento em comparação ao grupo controle, embora não tenham sido observadas diferenças relevantes em outros desfechos avaliados, como sobrevida global e sobrevida livre de progressão (15).

Seu benefício foi avaliado em ensaios clínicos de braço único, envolvendo uma amostra pequena de pacientes com tumores que apresentam fusões do gene NTRK. Estes demonstraram uma atividade antitumoral promissora, mas a evidência é limitada pela ausência de estudos de fase III que confirmem sua eficácia e segurança em contextos comparativos mais robustos (16–18). Seus efeitos foram demonstrados com base na taxa de resposta global e na duração da resposta, em um número limitado de tipos de tumores. O resultado pode ser quantitativamente diferente, dependendo do tipo de tumor, bem como das alterações genéticas concomitantes (19). Por estas razões, deve apenas ser usado se não houver opções de tratamento para as quais tenha sido estabelecido benefício clínico ou quando tais opções tiverem sido esgotadas, isto é, sem alternativas satisfatórias (3).

4.4 Recomendações anteriores da Conitec

Em 2021, a Bayer demandou análise do larotrectinibe para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e que apresentam a fusão do gene NTRK (independentemente da histologia). Quanto às evidências clínicas, avaliou-se que o balanço entre efeitos positivos e negativos era favorável. Observaram-se, em estudos de fases 1 e 2 com braço único e sem comparador, altas magnitude e duração de efeito para o desfecho substituto taxa de resposta objetiva, de acordo com os critérios RECIST, o que significa, entre outros aspectos, que o medicamento diminuiu em pelo menos 30% ou eliminou os tumores (lesões -alvo), sem o surgimento de novas lesões, em tempo de acompanhamento de até 44 meses. Apontou-se como desvantagem do medicamento o

desenvolvimento de resistência adquirida durante o tratamento em função de mutações no sítio de ligação do medicamento (5).

Em relação a avaliação econômica, em estudo de custo-efetividade em que se comparam larotrectinibe e uma série de tratamentos utilizados em tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos, a razão de custo-efetividade incremental para o desfecho anos de vida ganhos foi de R\$ 424.250,07 e para o desfecho anos de vida ajustados pela qualidade foi de R\$ 643.159,30. Já a análise de impacto orçamentário incremental da incorporação de larotrectinibe em relação à utilização de outros quimioterápicos para o tratamento de diversos tumores sólidos com fusão do gene NTRK foi de R\$ 14.863.444,22 no primeiro ano e R\$ 269.941.502,17 em cinco anos sem considerar os exames diagnósticos necessários à detecção da fusão do gene NTRK. Considerando acesso universal a ambos os exames diagnósticos o impacto incremental seria de R\$ 1.021.985.213,02 em cinco anos.

A decisão final foi de não incorporar o 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) – SUS, conforme a Portaria nº 72, publicada no Diário Oficial da União nº 229, seção 1, página 160, em 7 de dezembro de 2021(5).

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O larotrectinibe é um inibidor seletivo dos receptores de tropomiosina quinase (TRK) projetado para prevenir a atividade em outras quinases e que compete com adenosina trifosfato (ATP). Seu alvo é a família de proteínas TRK, entre as quais estão TRKA, TRKB e TRKC, codificadas pelos genes NTRK1, NTRK2 e NTRK3, respectivamente (14,19,20). Nos modelos tumorais *in vitro* e *in vivo*, demonstrou atividade antitumoral em células com ativação constitutiva de proteínas TRK resultantes de fusões de genes, deleção de um domínio regulador de proteínas ou em células com superexpressão de proteínas TRK (14,19,20). Genes de fusão resultantes de rearranjos cromossômicos dos genes humanos NTRK1, NTRK2 e NTRK3 levam à formação de proteínas de fusão TRK oncogênicas. Estas novas proteínas oncogênicas quiméricas resultantes são expressas de forma anômala, apresentando uma ativação constitutiva do domínio quinase, com subsequente ativação de vias de sinalização das funções celulares envolvidas na proliferação e sobrevivência das células e, consequentemente, levando ao desenvolvimento do câncer com fusão NTRK (11,14,19,20)).

Foram observadas mutações de resistência adquirida aos inibidores de TRK e o larotrectinibe apresentou atividade mínima nas linhas celulares com mutações pontuais no domínio TRKA quinase, incluindo a mutação de resistência adquirida clinicamente identificada, G595R. Entre as mutações pontuais no domínio da quinase TRKC com

resistência adquirida clinicamente identificada ao larotrectinibe, incluem-se G623R, G696A e F617L. As causas moleculares da resistência primária ao larotrectinibe ainda não foram identificadas. Por esse motivo, não se sabe se pode haver alguma alteração concomitante, além da fusão do gene NTRK, que afete a eficácia da inibição do TRK (19).

O Vitrakvi™ (larotrectinibe) está disponível na forma líquida (20 mg por mL) e em cápsulas (100 mg) sendo ingerido por via oral. Para pacientes pediátricos, a dose recomendada é de 100 mg/m², duas vezes ao dia por via oral (dose máxima: 100 mg por dose) (14,20,21) (pacientes adultos devem tomar 100 mg duas vezes ao dia enquanto o câncer estiver estável e os efeitos colaterais forem aceitáveis). O larotrectinibe deve ser utilizado até que o paciente apresente progressão clínica da doença ou intolerância inaceitável. A dose pode ser ajustada em caso de eventos adversos (EAs) leves ou moderados, porém em caso de EA grau ≥ 3, pode-se considerar a descontinuação do tratamento e/ou reavaliação do paciente (14,20,21).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Sulfato de larotrectinibe
Nome comercial	Vitrakvi™
Apresentação	Solução oral de 20 mg/mL de larotrectinibe em cartucho contendo 2 frascos de 50 mL ou 20 mg/mL em cartucho com frasco de 100 mL Cápsula dura com 100 mg de larotrectinibe em cartucho com frasco com 60 cápsulas
Detentor do registro	Bayer S.A. (regularizador do registro)
Fabricante	PENN PHARMACEUTICAL SERVICES LIMITED
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos que apresentam fusão do gene NTRK
Indicação proposta	Tratamento de pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK
Posologia e forma de administração	Seleção de pacientes: deve-se confirmar a presença de uma fusão de genes NTRK em uma amostra de tumor antes de iniciar o tratamento com larotrectinibe. Pacientes pediátricos: a posologia baseia-se na área de superfície corporal (ASC). A dose recomendada de larotrectinibe em pacientes pediátricos (de 1 mês a 18 anos) é de 100 mg/m ² , por via oral, duas vezes ao dia (dose máxima de 100 mg por dose) até que o paciente não esteja mais clinicamente se beneficiando da terapia ou até que ocorra toxicidade inaceitável. Pode ser administrado com ou sem alimentos. Está disponível na forma de cápsulas ou solução oral com biodisponibilidade oral equivalente, e podem ser usadas de forma intercambiável. Administrar a solução oral pela boca ou por via enteral, através de um tubo de alimentação nasogástrica com uma seringa de dosagem. Cada mL da solução oral, contém 20 mg de larotrectinibe (equivalente a 24,6 mg/mL de sulfato de larotrectinibe).
Patente	PI0919873 (produto e novo uso; vigência prevista até 21/10/2029); BR112018070304 (formulação; vigência prevista até 04/04/2037).*

*Para mais informações, consultar o apêndice.

Fonte: Anvisa (14,20,22)

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa (larotrectinibe) ou a qualquer outro componente do medicamento.

Precauções: *Reações neurológicas. Foram observadas reações neurológicas, incluindo tontura, distúrbio da marcha e parestesia, em pacientes recebendo larotrectinibe. O aparecimento da maioria das reações neurológicas ocorreu nos primeiros três meses de tratamento. Os pacientes devem ser advertidos sobre terem cautela ao dirigir veículos e operar máquinas, até que estejam razoavelmente certos de que a terapia com larotrectinibe não os afeta negativamente. A suspensão, redução ou descontinuação da dose de larotrectinibe devem ser consideradas, dependendo da gravidade e persistência desses sintomas (14,20).*

Hepatotoxicidade. Anormalidades da função hepática, incluindo aumento de ALT, AST, ALP e bilirrubina foram observados em pacientes tratados com larotrectinibe. A maioria dos aumentos de ALT/AST ocorreu dentro de três meses do início de larotrectinibe. Casos de hepatotoxicidade com aumento de ALT e/ou AST de Grau 2, 3 ou 4 de severidade e aumento de bilirrubina $\geq 2 \times$ LSN foram relatados em pacientes adultos. Em pacientes com elevação da transaminase hepática, suspenda, modifique a dose ou descontinue permanentemente larotrectinibe baseado na severidade. Os pacientes devem ter a função hepática monitorada, incluindo avaliações de ALT, AST, ALP e bilirrubina, antes da primeira dose, então a cada duas semanas durante o primeiro mês de tratamento, então mensalmente nos próximos seis meses de tratamento e periodicamente durante o tratamento. Em pacientes que desenvolverem elevação de transaminase, avaliações mais frequentes são necessárias” (14,20).

Interações medicamentosas: *“O larotrectinibe é um substrato do citocromo P450 (CYP3A), glicoproteína-P (Pgp) e proteína de resistência de câncer de mama (BCRP). A coadministração de larotrectinibe com inibidores potentes ou moderados de CYP3A, inibidores da P-gp e da BCRP (por exemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol, toranja ou suco de toranja (“grapefruit”)) pode aumentar as concentrações plasmáticas do larotrectinibe. Os dados clínicos, em indivíduos adultos saudáveis, indicam que a coadministração de uma dose única de 100 mg de larotrectinibe com itraconazol (um inibidor potente do CYP3A e inibidor da P-gp e BCRP) 200 mg, uma vez por dia durante sete dias, aumentou a C_{max} e a AUC do larotrectinibe em 2,8 e 4,3 vezes, respectivamente. O modelo farmacocinético com base fisiológica (PBPK) prevê que a coadministração de larotrectinibe com inibidores moderados de CYP3A4 (fluconazol ou diltiazem) vai aumentar a C_{max} vezes de larotrectinibe em até 1,9 vezes e AUC em até 2,7. Não se espera que a alteração na exposição ao larotrectinibe quando coadministrado com inibidores moderados de CYP3A4 seja clinicamente relevante. Os dados clínicos, em indivíduos adultos saudáveis, indicam que a coadministração de uma dose única de 100 mg de larotrectinibe com uma dose única de 600 mg de rifampicina (inibidor da P-gp e BCRP) aumentou a C_{max} e a AUC do larotrectinibe em 1,8 e 1,7 vezes, respectivamente. Medicamentos que podem reduzir as concentrações plasmáticas de larotrectinibe: A coadministração de larotrectinibe com indutores potentes ou moderados do CYP3A e indutores potentes da P-gp (por*

exemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina ou erva de São João) pode reduzir as concentrações plasmáticas de larotrectinibe. Os dados clínicos, em indivíduos adultos saudáveis, indicam que a coadministração de uma dose única de 100 mg de larotrectinibe com rifampicina (um indutor potente do CYP3A e da P-gp) 600 mg, uma vez ao dia durante 11 dias, diminuiu a Cmax e AUC do larotrectinibe em 71% e 81%, respectivamente. Medicamentos cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas por larotrectinibe: dados clínicos, em indivíduos adultos saudáveis, indicam que a coadministração de larotrectinibe (100 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias) aumentou a Cmax e a AUC do midazolam (um substrato sensível do CYP3A), por via oral, em 1,7 vezes em comparação com o midazolam isolado, sugerindo que o larotrectinibe é um inibidor fraco do CYP3A. Deve-se ter cautela com o uso concomitante de substratos do CYP3A com intervalo terapêutico estreito (por exemplo, alfentanil, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanila, pimizida, quinidina, sirolimo ou tacrolimo) em pacientes que utilizam larotrectinibe. Se o uso concomitante destes substratos da CYP3A com intervalo terapêutico estreito for necessário em pacientes que estejam utilizando Vitrekvi™ (larotrectinibe), podem ser necessárias modificações de dose dos substratos de CYP3A em decorrência de reações adversas” (14,20).

Eventos adversos: As reações adversas mais comuns (>20%) reportadas com larotrectinibe foram aumento de ALT, aumento de AST, vômito, anemia, constipação, fadiga, diarreia, náusea e tontura. A maioria das reações adversas foram de grau 1 ou 2. Os maiores graus reportados com larotrectinibe foram de grau 4, contagem de neutrófilos diminuída, ALT e AST aumentados, fosfatase alcalina sanguínea aumentada, contagem de leucócitos diminuída, fraqueza muscular, contagem de plaquetas diminuída; e de grau 3, anemia, aumento de peso, diarreia, fadiga, distúrbio da marcha, vômito, tontura, mialgia, parestesia, náusea e constipação. Não houve reações adversas fatais. A descontinuação permanente, devido aos eventos adversos emergentes atribuíveis ao larotrectinibe, ocorreu em 2% dos pacientes (aumento de ALT, aumento de AST, aumento de amilase, apatia, fístula enterocutânea, aumento de gama-glutamyltransferase, hipoventilação, aumento de lipase, fraqueza muscular, náusea, diminuição na contagem de neutrófilos). A maioria dos eventos que resultou em redução de dose ocorreram nos primeiros três meses de tratamento (14,20)).

Reações adversas: “As reações adversas relacionadas ao uso do larotrectinibe mais comuns (≥20%), em ordem decrescente de frequência foram aumento de ALT (35%), aumento de AST (32%), vômitos (29%), anemia (28%), prisão de ventre (27%), diarreia (26%), náusea (23%), fadiga (22%) e tontura (20%). A maioria das reações adversas foi de grau 2 ou 3. O grau 4 foi o grau mais alto relatadas para as reações adversas de diminuição da contagem de neutrófilos (2%), aumento ALT (1%), aumento de AST, diminuição da contagem de glóbulos brancos, diminuição da contagem de células sanguíneas plaquetas, fraqueza muscular e aumento da fosfatase alcalina no sangue (cada um <1%). O grau mais alto relatado foi o grau 3 para as reações adversas de anemia (6%), aumento peso (4%), diarreia (3%), perturbações da marcha e vômitos (cada 1%) e fadiga, tonturas, parestesia, náusea, mialgia e constipação (cada uma <1%). Descontinuação

permanente de larotrectinibe devido a reações adversas que ocorrem durante o tratamento ocorreu em 2% dos pacientes. A maioria das reações adversas que levaram à redução da dose ocorreu nos primeiros três meses de tratamento” (14,20)).

5.2 Preço proposto para incorporação

De acordo com o Dossiê do demandante, o preço proposto para incorporação é de R\$ 14.224,99 pelos frascos de 20 mg/mL x 100 mL (1 frasco) e 20 mg/mL x 50 mL (2 frascos). A apresentação em cápsulas (100 mg x 60 cápsulas) tem como preço proposto R\$ 42.675,01. Conforme desconto de 11,5% ofertado pelo detentor da tecnologia na submissão anterior de larotrectinibe em cima do PMVG 17% (5), o preço proposto nesta submissão abarca os 11,5% de desconto. Segundo o Dossiê (23) do proponente, dado que o larotrectinibe foi incluído no convênio Confaz 162/94, a base de cálculo utilizada foi PMVG 0%, considerando a desoneração total do ICMS. Os preços propostos estão relacionados no Quadro 2 abaixo.

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo fabricante (R\$) ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ² (R\$)	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³ (R\$)
Cápsulas duras na concentração de 100 mg em embalagem com 60 unidades	42.675,01	60.425,45	Nenhum registro encontrado
Solução oral na concentração de 20 mg/mL em 2 frascos com 50 mL	14.224,99	20.141,80	Nenhum registro encontrado

1 - O preço apresentado pelo demandante, PMVG 0% com 11,5% de desconto (23)
2 - Lista de preços de medicamentos - preços fábrica e máximos de venda ao governo, publicada em 05/02/2025 às 12:00h, atualizada em 16/02/2025 às 09:00h.
3 - Os registros exibidos especificam as compras realizadas nos últimos 18 meses, o que corresponde ao seguinte período: 16/08/2023 a 16/02/2025 (nenhum registro encontrado). Os códigos CATMAT do larotrectinibe são 0464678 (COMPOSIÇÃO:SULFATO, CONCENTRAÇÃO:100 MG) e 0466033 (COMPOSIÇÃO:SULFATO, CONCENTRAÇÃO:20 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO ORAL) (24)

5.3 Custo do medicamento

O Quadro 3 abaixo traz a estimativa de custo do medicamento por faixa etária por mês e anual. Esta avaliação foi baseada nos dados de altura e peso da OMS (25) e da fórmula de Mosteller (26). Uma abordagem conservadora, onde a dose da população pediátrica seria de 100 mg/m², duas vezes ao dia (dose máxima diária de 200 mg) (23), o custo mensal seria de R\$ 43.267,12 o gasto anual de R\$ 519.212,6.

Quadro 3. Estimativa de uso do Larotrectinibe por faixa etária

Faixa etária	Peso médio estimado (kg)	Superfície corporal aproximada (m ²)	Dose recomendada (mg)	Posologia (BID)
1-2 anos	~11 kg	~0.47 m ²	47 mg por dose	~50 mg 2x/dia
3-4 anos	~15 kg	~0.62 m ²	62 mg por dose	~75 mg 2x/dia (ajustar)
5-6 anos	~20 kg	~0.79 m ²	79 mg por dose	~75-100 mg 2x/dia
7-9 anos	~28 kg	~1.00 m ²	100 mg por dose	100 mg 2x/dia
10-12 anos	~35 kg	~1.18 m ²	~118 mg por dose	100 mg 2x/dia
≥ 13 anos / ≥ 50 kg	≥ 50 kg	≥ 1.4 m ²	~140 mg por dose	100 mg 2x/dia

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A avaliação das evidências clínicas apresentadas a seguir foi realizada e revisada pelo CDTS/Fiocruz e considera as informações fornecidas pelo demandante.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

Construiu-se a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências (Quadro 4).

Quadro 4. Pergunta PICOS (População, Intervenção, Comparador, desfechos e desenho do estudo) demandante

População	Pacientes pediátricos (< 18 anos) diagnosticados com tumores sólidos positivos para a fusão do gene NTRK com doença localmente avançada ou metastática
Intervenção (tecnologia)	Larotrectinibe
Comparador	Controle ativo, não ativo ou ausência de comparador
Desfechos (Outcomes)	Sobrevida global; sobrevida livre de progressão; taxa de resposta objetiva; duração da resposta; segurança; qualidade de vida relacionada à saúde
Desenho de estudo	Revisões sistemáticas da literatura com ou sem meta-análises, estudos clínicos randomizados, estudos clínicos não randomizados, estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos) e estudos de comparação indireta

Fonte: Dossiê (23).

Após avaliação, os desfechos foram classificados em primários e secundários, conforme apresentado no Quadro

5. Todos os estudos foram analisados com base nessa informação.

Quadro 5. Pergunta PICOS (População, Intervenção, Comparador, desfechos e desenho do estudo) revisada.

População	Pacientes pediátricos (< 18 anos) diagnosticados com tumores sólidos positivos para a fusão do gene NTRK com doença localmente avançada ou metastática
Intervenção	Larotrectinibe
Comparador	Cuidados usuais
Desfechos (Outcomes)	<u>Desfechos primários (críticos):</u> Sobrevida global; sobrevida livre de progressão; taxa de resposta objetiva; segurança; <u>Desfechos secundários (importante):</u> Duração da resposta; qualidade de vida relacionada à saúde; taxa de falha ao tratamento; taxa de controle da doença.
Desenho de estudo	-Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise direta ou em rede que incluam ensaios clínicos randomizados de fase III ou ensaios clínicos randomizados de fase III. Na ausência de estudos com delineamentos citados acima, poderão ser incluídas revisões sistemáticas de estudos observacionais que incluam estudos que apresentem comparador e estudos observacionais comparativos bem delineados e com seguimento mínimo de um ano.

Fonte: Elaboração própria.

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

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

Critérios de inclusão revisada: Foram incluídas as publicações que atenderam aos critérios detalhados da pergunta PICO. O comparador adotado foi cuidados usuais, uma vez que não existe um tratamento específico direcionado à fusão do gene NTRK ou Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico para os tumores sólidos positivos para a fusão do gene NTRK em estágios localmente avançados ou metastáticos. Os protocolos disponíveis abordam tumores sólidos de forma geral, sem especificidade para esta população.

Critérios de exclusão do demandante: Estudos que avaliaram medicamentos ou desfechos que não eram de interesse dessa revisão foram excluídos, bem como aqueles que avaliaram pacientes sem fusão do gene NTRK ou com outras doenças.

Critérios de exclusão revisada: Foram excluídas análises *post-hoc* que não apresentassem a análise dos desfechos de interesse da PICO de forma individual. Estudos que realizaram comparações indiretas ajustadas por correspondência (MAIC), artigos em *preprint*; protocolos de revisões sistemáticas e ensaios clínicos; estudos sem análise estatística completa ou sem resultados individualizados.

As buscas foram realizadas nas plataformas MEDLINE via PubMed, Cochrane Library, Embase e Lilacs em 01/07/2024 (27–30). O fluxograma PRISMA de triagem apresentado pelo demandante está na Figura 1.

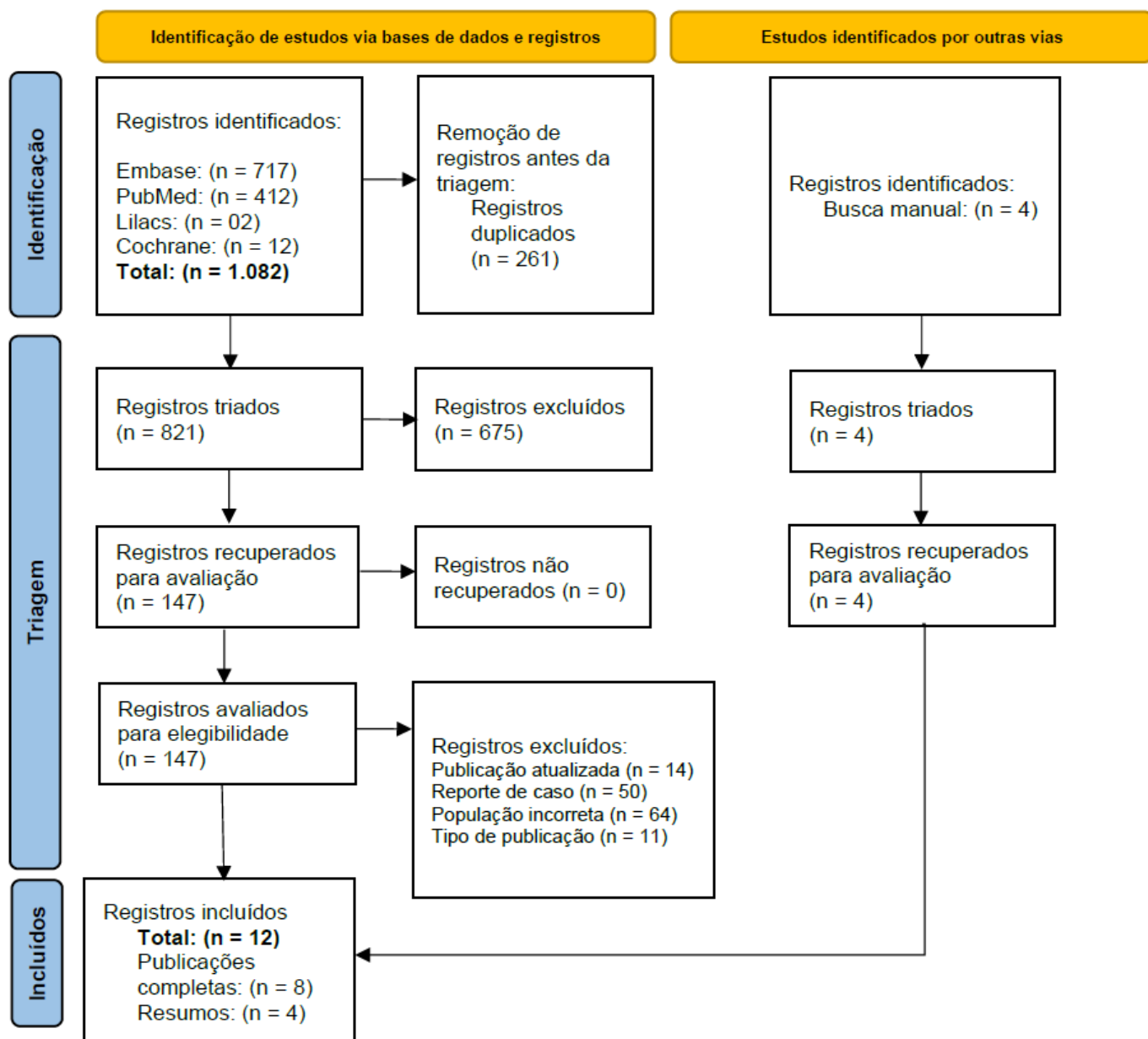


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

Na análise dos pareceristas, foi incluído o motor de buscas do Google Acadêmico (31). Não houve restrições com relação à data de publicação. A estratégia de busca de todas as bases utilizadas é apresentada no Anexo 1. O fluxograma PRISMA de triagem dos estudos é apresentado na Figura 2.

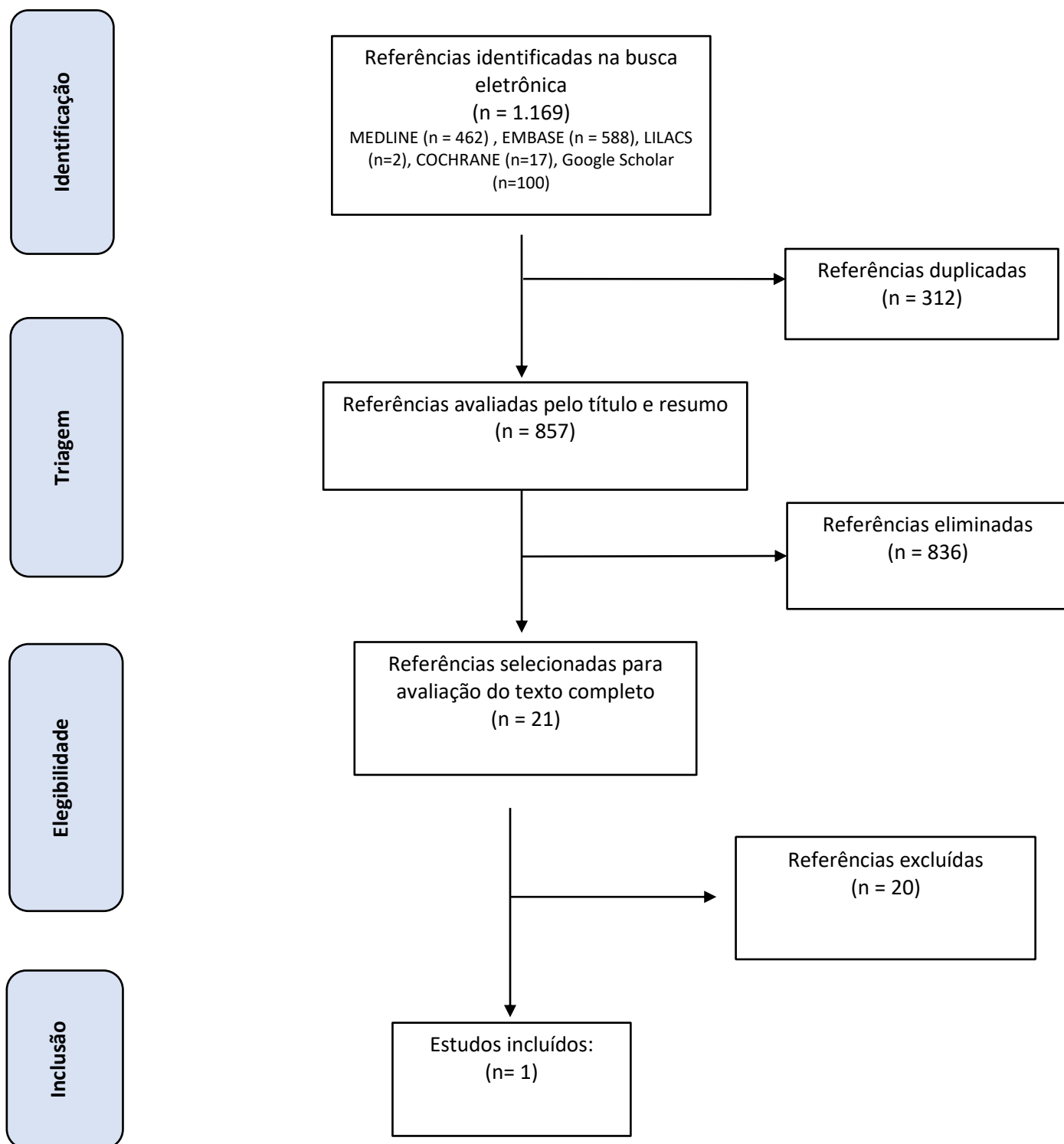


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos revisados.

A avaliação do risco de viés dos estudos não randomizados foi realizada por meio da ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions* (ROBINS-I V2) (32), que possui sete domínios principais: viés por confundimento, viés na seleção dos participantes, viés na classificação das intervenções, viés por desvio das intervenções

pretendidas, viés por dados faltantes, viés na medida dos desfechos e viés na seleção dos resultados reportados. Cada domínio pode ser avaliado como: baixo, moderado, grave, crítico ou sem informação risco de viés. Por fim, o risco de viés é avaliado de forma geral como: baixo risco de viés, risco moderado, risco grave e risco crítico.

Por fim, a avaliação da certeza da evidência foi realizada utilizando-se o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (33). Os desfechos foram graduados em alta, moderada, baixa ou muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação).

6.2 Caracterização dos estudos incluídos

No Quadro 6 a seguir são apresentados os estudos incluídos pelo demandante, com o respectivo motivo de exclusão daqueles que não foram incluídos nesta revisão sistemática.

Quadro 6. Estudos apresentados pelo demandante e razões para exclusão neste parecer.

Estudos selecionados pelo demandante	Incluído neste parecer	Motivo(s) da exclusão
Drilon et al., 2018 (34)		Dados de pacientes pediátricos e adultos agrupados, sem análise de subgrupo
DuBois et al., 2018 (16)		Braço único
Laetsch et al., 2018 (35)		Braço único
Hong et al., 2020 (36)		Dados de pacientes pediátricos e adultos agrupados sem análise de subgrupo
Doz et al., 2021 (37)		Dados de pacientes pediátricos e adultos agrupados sem análise de subgrupo
Kummar et al., 2021(18)		Braço único
Pollack et al., 2021 (38)		Dados de pacientes pediátricos e adultos agrupados
Orbach et al., 2024 (15)	x	
Federman, 2024 (39)		Apresentação em congresso
Albert et al., 2022 (40)		Resumo de congresso
Perreault et al., 2024(41)		Resumo de congresso
Vince et al. , 2024 (42)		Resumo de congresso

Fonte: elaboração própria

As características do estudo incluído neste Relatório estão disponíveis no Quadro 7.

Quadro 7. Características dos estudos analisados pelo demandante e incluídos neste parecer.

Estudo (Autor, ano)	País	Desenho do estudo	Tempo de seguimento	População (n)	Intervenção	Comparador	Resultados dos desfechos	Financiamento
Orbach et al., 2024 (15)	França, Alemanha e Estados Unidos	Estudo observacional, retrospectivo com grupo comparador (externo)	30,9 meses, IC 95%: 25,8-35,1 (GI) e 72,9 meses, IC 95%: 62,8-98,2 (GC)	Pacientes com FI localmente avançado ou metastático, com idade ≤ 21 anos, mediana 0,52 [0,0 - 17,8] (93, sendo 51 GI e 42 GC)	Larotrectinibe oral em 28 ciclos	Cuidados usuais (quimioterapia)	<u>Tempo para falha do tratamento(**)</u>: redução de 80% (HR: 0,20; IC 95%: 0,06-0,63, p = 0,0060) <u>SG</u>: a mediana de tempo não foi atingida em ambos os grupos. <u>SLP</u>: a mediana de tempo não foi atingida no GI e 16 meses no GC (HR: 0,80; IC 95%: 0,41-1,58, P = 0,5284) <u>TCD</u>: 100% no GI e 81% no GC (OR não estimável devido à quase-separação) <u>TRO</u>: 90,2% no GI e 76,2% no GC (OR: 1,77; IC 95%: 0,52-5,97, P = 0.3596) <u>EAET</u>: Nenhum paciente no grupo larotrectinibe descontinuou o tratamento devido a eventos adversos, enquanto um paciente no GC faleceu devido a toxicidade relacionada à quimioterapia.	Bayer HealthCare SAS

Legenda: EAET (Eventos Adversos Emergentes do Tratamento), FI (Fibrossarcoma infantil), GC (Grupo Controle), GI (Grupo Intervenção), SG (Sobrevida Global), SLP (Sobrevida livre de progressão), TCD (Taxa de controle da doença), TRO (Taxa de resposta objetiva); (**) Definido como o tempo, em meses, desde o início do tratamento até a ocorrência dos seguintes eventos: início de um tratamento sistêmico subsequente, terapia de radiação, cirurgia mutilante ou óbito por qualquer causa.

6.3 Evidência Clínica

Um estudo observacional com grupo comparador foi incluído no parecer (15). Os desfechos avaliados foram: tempo para falha do tratamento, sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de controle da doença, taxa de resposta objetiva e eventos adversos emergentes do tratamento. O estudo incluído utilizou como comparador o cuidado usual (quimioterapia), e foi considerado adequado sob a perspectiva do SUS.

O estudo conduzido por Orbach et al. (15), com delineamento retrospectivo, observacional e controlado externamente, avaliou os benefícios terapêuticos do larotrectinibe em comparação com o padrão histórico de cuidado (quimioterapia) em pacientes pediátricos com fibrossarcoma infantil (FI) localmente avançado ou metastático. A pesquisa foi realizada em colaboração das instituições Institut Curie (França), Bayer HealthCare (França e EUA) e University Hospital Bonn (Alemanha). Os dados do grupo larotrectinibe foram extraídos do ensaio clínico SCOUT (2015-2021), enquanto os dados do grupo controle externo foram obtidos a partir de registros históricos, como o Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) e o Institut Curie (2000-2022). O estudo incluiu pacientes com até 21 anos, diagnosticados com FI localmente avançado ou metastático, com ou sem fusão do gene NTRK, além de casos de nefroma mesoblástico congênito hiper celular avançado/metastático. Para equilibrar as características basais entre os grupos, foi utilizada uma ponderação por probabilidade inversa de tratamento, ajustando variáveis como classificação IRS (sistema de resposta ao tratamento), idade no início do tratamento e tempo entre o diagnóstico e o início da terapia.

A idade média dos participantes foi de 1,43 anos (mediana de 0,52 anos, amplitude de 0 a 17,8 anos). O tempo de seguimento foi de 30,9 meses no grupo tratado com larotrectinibe e 72,9 meses no grupo controle. A maioria dos pacientes apresentava FI (96,8%), fusão do gene NTRK documentada (97,8%) e tumor primário nos membros (61,3%). No grupo tratado com larotrectinibe, 37,3% receberam o medicamento como terapia de primeira linha, enquanto todos os pacientes do grupo controle receberam quimioterapia como primeira linha, utilizando regimes como vincristina/actinomicina-D/ciclofosfamida (VAC). Além disso, a maioria dos participantes não havia sido submetida a cirurgia (76,3%) nem radioterapia (96,8%) antes do início do tratamento.

Os desfechos principais avaliados no estudo foram definidos como:

- a) Tempo de falha do tratamento: tempo, em meses, do início do tratamento até a ocorrência dos seguintes eventos: linha sistêmica subsequente de tratamento, radioterapia, cirurgia mutiladora ou óbito por qualquer causa. Importante ressaltar que cirurgias conservadoras (ressecção cirúrgica diferente de amputação e outras cirurgias mutiladoras) não foram consideradas eventos nesse critério;

- b) Taxa de sobrevivência livre de eventos: intervalo de tempo entre o início do tratamento e a primeira progressão observada da doença (radiológica ou clínica, o que ocorrer primeiro; avaliada pelo médico assistente na(s) coorte(s) de controle histórico externo) ou morte por qualquer causa, caso esta ocorra antes que a progressão seja documentada;
- c) Taxa de resposta objetiva (TRO): proporção de pacientes que apresentaram uma melhor resposta geral ao tratamento, classificada como resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP), conforme avaliadas pelos pesquisadores. Os critérios para RC e RP foram baseados nos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), versão 1.1:
- Resposta Completa (RC): desaparecimento completo de todas as lesões-alvo, sem evidência de doença residual em exames de imagem ou avaliação clínica;
- Resposta Parcial (RP): redução de pelo menos 30% no diâmetro somado das lesões-alvo, em comparação com a medição inicial (*baseline*).
- d) Taxa de controle da doença (TCD): proporção de pacientes que alcançaram uma melhor resposta geral, incluindo RC, RP ou doença estável.

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Orbach et al. (2024) (15) observaram que o larotrectinibe foi associado a uma redução de 80% na probabilidade de um evento de falha do tratamento em comparação com o grupo de controle (**HR: 0,20; IC 95%: 0,06-0,63; p = 0,006**). No subgrupo de pacientes que receberam larotrectinibe como segunda linha ou posterior, a redução foi ainda mais significativa (**HR: 0,05; IC 95%: 0,01-0,20; p < 0,0001**). Porém, no subgrupo de pacientes que receberam larotrectinibe como primeira linha de tratamento, a redução na probabilidade de falha do tratamento não foi significativa (HR: 0,14; IC 95%: 0,02-1,06; p = 0,0571).

A taxa de sobrevivência livre de eventos em 24 meses foi de 94,3% no grupo do larotrectinibe versus 79,2% no grupo de controle. Não houve diferença significativa na sobrevida global (SG) entre os grupos. A mediana de SG não foi atingida em nenhum dos grupos. A mediana de SLP não foi atingida no grupo do larotrectinibe, enquanto foi de 16,0 meses no grupo controle e não houve diferença significativa entre os grupos (HR: 0,80; IC 95%: 0,41-1,58; p = 0,5284). No grupo do larotrectinibe, a TRO foi de 90,2% (49,0% de resposta completa e 41,2% de resposta parcial), enquanto no grupo controle a TRO foi de 76,2% (35,7% de resposta completa e 40,5% de resposta parcial), sem diferenças significativas (OR: 1,77; IC 95%: 0,52-5,97, p = 0,3596). A TCD foi de 100% no grupo do larotrectinibe e 81,0% no grupo controle (OR não estimável devido à quase-separação).

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Orbach et al. (2024) (15) reportaram que nenhum paciente no grupo do larotrectinibe interrompeu o tratamento devido a eventos adversos. É importante destacar que o estudo não especificou quais eventos adversos foram observados ou registrados. No grupo controle, que recebeu quimioterapia convencional, um paciente sofreu um evento adverso grave, que resultou em morte tóxica devido a uma overdose de actinomicina-D.

6.4 Avaliação do risco de viés (ROBINS-I V2)

O risco de viés do estudo não randomizado, avaliado pela ferramenta ROBINS-I V2 (32), está apresentado na Figura 3. De modo geral, o estudo apresentou um risco grave de viés para todos os desfechos analisados. Os domínios 1 e 2 foram classificados como de risco grave, enquanto os domínios 3 e 4 apresentaram risco moderado para todos os desfechos. Esses domínios foram avaliados dessa forma, uma vez que não houve uma descrição satisfatória dos ajustes para possíveis vieses de confusão e devido ao uso de um comparador externo. O domínio 5 foi classificado como de risco baixo para os desfechos “tempo para falha do tratamento”, “TRO” e “eventos adversos emergentes ao tratamento (EAET)”; risco moderado para “SLP” e “TCD”; e risco grave para “SG”, devido à ausência de dados disponíveis para este último desfecho. Já os domínios 6 e 7 foram considerados de risco baixo para todos os desfechos avaliados.

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Tempo para falha do tratamento	⊗	⊗	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊗
SG	⊗	⊗	⊖	⊖	⊗	⊕	⊕	⊗
SLP	⊗	⊗	⊖	⊖	⊖	⊕	⊕	⊗
TCD	⊗	⊗	⊖	⊖	⊖	⊕	⊕	⊗
TRO	⊗	⊗	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊗
EAET	⊗	⊗	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊗

Legenda: D1 (viés por confundimento), D2 (viés na seleção dos participantes), D3 (viés na classificação das intervenções), D4 (viés por desvio das intervenções pretendidas), D5 (viés por dados faltantes), D6 (viés na medida dos desfechos), D7. (viés na seleção dos resultados reportado), EAET (Eventos Adversos Emergentes do Tratamento), Overall (Geral), SG (Sobrevida Global), SLP (Sobrevida livre de progressão), TCD (Taxa de controle da doença), TRO (Taxa de resposta objetiva).

Figura 3. Risco de viés do estudo incluído pelo pareceristas

6.5 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza das evidências dos desfechos principais foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (30) para o estudo observacional. Na maioria dos desfechos, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa, com exceção do desfecho “tempo até a falha do tratamento”, que alcançou um nível de certeza considerado baixo. Todos os desfechos foram penalizados devido ao risco de viés, conforme avaliação realizada pela ferramenta ROBINS-I (32). Além disso, quase todos os desfechos sofreram rebaixamento por imprecisão, exceto o desfecho “tempo até a falha do tratamento”, que não apresentou essa limitação e demonstrou uma forte associação em termos de magnitude do efeito, contribuindo para um aumento no nível de certeza da evidência (Quadro 8).

Quadro 8. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.

Contexto: Larotrectinibe comparado à Quimioterapia convencional para Pacientes pediátricos (< 18 anos) diagnosticados com tumores sólidos positivos para a fusão do gene NTRK com doença localmente avançada ou metastática.

Avaliação da certeza da evidência							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% IC)		
Sobrevida Livre de Progressão (SLP)									
1	Estudo observacional	extremamente grave ^c	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	HR 0,80; 95% IC 0,41-1,58; p = 0,5284	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Taxa de resposta objetiva (TRO)									
1	Estudo observacional	extremamente grave ^a	não grave	não grave	grave ^f	nenhum	90,2% no GI e 76,2% no GC (OR 1,77; 95% IC 0,52-5,97; p = 0,3596)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Sobrevida Global (SG)									
1	Estudo observacional	extremamente grave ^h	não grave	não grave	muito grave ⁱ	nenhum	A mediana de tempo não foi atingida em ambos os grupos.	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos Adversos Emergentes do Tratamento (EAET)									
1	Estudo observacional	extremamente grave ^a	não grave	não grave	grave ^g	nenhum	Nenhum paciente no grupo larotrectinibe descontinuou o tratamento devido a eventos adversos, enquanto um paciente no grupo controle faleceu devido a toxicidade	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

							relacionada à quimioterapia.		
Tempo para falha do tratamento									
1	Estudo observacional	extremamente grave ^a	não grave	não grave	não grave	forte associação ^b	(HR 0,20; 95% IC 0,06-0,63, p = 0,0060)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Taxa de controle da doença (TCD)									
1	Estudo observacional	extremamente grave ^c	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	100% no GI e 81% no GC (OR não estimável devido à quase-separação)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

Explicação: a: O estudo observacional apresentou grave risco de viés para os domínios viés de confundimento e viés de seleção dos participantes, e moderado risco de viés para os domínios viés na classificação das intervenções e viés por desvio das intervenções pretendidas;

b: Efeito de Grande Magnitude-Aumenta a certeza da evidência - Um HR de 0,20 indica um efeito muito forte do larotrectinibe em comparação à quimioterapia padrão, com uma redução substancial na taxa de falha de tratamento. O intervalo de confiança também é consistente com um efeito robusto, e o valor de P reforça a significância estatística. Pelo sistema GRADE, efeitos tão grandes são difíceis de serem explicados apenas por vieses ou fatores de confusão, especialmente quando o HR é inferior a 0,5;

c: O estudo observacional apresentou grave risco de viés para os domínios viés de confundimento e viés de seleção dos participantes, e moderado risco de viés para os domínios viés na classificação das intervenções, viés por dados faltantes e viés por desvio das intervenções pretendidas;

d: O IC varia de 0,41 a 1,58, o que inclui tanto um efeito benéfico substancial (HR < 1) quanto um efeito prejudicial (HR > 1). Isso indica grande incerteza sobre o verdadeiro efeito do larotrectinibe em comparação à quimioterapia padrão. O valor de P = 0,5284 indica que o resultado não é estatisticamente significativo, o que reforça a incerteza sobre a existência de um efeito verdadeiro.

e: A ausência de uma estimativa do OR e de intervalos de confiança impossibilita determinar a precisão do efeito observado. Sem uma medida estatística clara, há incerteza sobre a magnitude e a robustez do efeito;

f: O desfecho TRO apresenta imprecisão grave devido ao intervalo de confiança amplo (IC 95%: 0,52–5,97), à ausência de significância estatística (P = 0,3596) e à incerteza sobre o verdadeiro efeito;

g: O número de pacientes em cada grupo é pequeno (GI = 51, GC = 42), o que limita a capacidade de detectar eventos adversos raros ou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A ausência de descontinuações no GI e apenas um evento grave no GC pode ser insuficiente para fornecer uma estimativa precisa da segurança relativa entre os grupos.

h: O estudo observacional apresentou grave risco de viés para os domínios viés de confundimento e viés de seleção dos participantes, viés por dados faltantes e moderado risco de viés para os domínios viés na classificação das intervenções e viés por desvio das intervenções pretendidas;

i: A ausência de mediana de SG atingida, o pequeno tamanho da amostra, a falta de estimativas estatísticas claras e o risco de viés por dados faltantes indicam imprecisão muito grave

Referência: Orbach et al. (2024) (15).

6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em relação ao desfecho “tempo para falha de tratamento”, o estudo conduzido por Orbach et al. (2024) (15), classificado com grave risco de viés e evidência de qualidade baixa, demonstrou que o larotrectinibe foi associado a uma redução de 80% na probabilidade de ocorrência de um evento de falha do tratamento em comparação com o grupo controle (HR: 0,20; IC 95%: 0,06–0,63; p = 0,006). Já o desfecho “SLP”, esse estudo, classificado com grave risco de viés e evidência de qualidade muito baixa, não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com larotrectinibe e o comparador externo (HR: 0,80; IC 95%: 0,41–1,58; p = 0,5284).

Para o desfecho “SG”, o mesmo estudo, classificado com grave risco de viés e evidência de qualidade muito baixa, não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo que a mediana de SG não foi atingida em nenhum dos grupos. No caso do desfecho “TCD”, também avaliado no mesmo estudo e classificado com grave risco de viés e evidência de qualidade muito baixa, a taxa foi de 100% no grupo do larotrectinibe e 81,0% no grupo controle e o Razão de Chances (OR) não foi estimável devido à quase-separação. Em relação ao desfecho “TRO”, o referido estudo, novamente classificado com grave risco de viés e evidência de qualidade muito baixa, não identificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos intervenção e controle (OR: 1,77; IC 95%: 0,52-5,97, p = 0,3596).

Por fim, o desfecho “EAET”, o estudo citado, classificado com grave risco de viés e evidência de qualidade muito baixa, relatou que nenhum paciente do grupo intervenção interrompeu o tratamento devido a eventos adversos, enquanto no grupo controle foi registrado um evento adverso grave.

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

A avaliação econômica e o impacto orçamentário apresentadas a seguir consideram as informações fornecidas pelo demandante e foram avaliados pelo CDTs/Fiocruz.

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 9 apresenta as principais características da avaliação econômica do uso do larotrectinibe para pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene *NTRK*.

Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo utilidade	Adequado.
	larotrectinibe	Adequado.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção Comparador) X	irinotecano + vincristina	
População em estudo e Subgrupos	Pacientes pediátricos (<18 anos) com Fibrossarcoma infantil (FSI) (n = 49 [51,6%]) e sarcomas de partes moles pediátricos (SPMp) (n = 39 [41,1%])	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de Vida ajustados por qualidade (QALY)	Adequado
Horizonte temporal	60 anos	Adequado.
Taxa de desconto	5%	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas da efetividade	Anos de Vida ajustados por qualidade (QALY)	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Foram considerados os custos envolvidos no teste diagnóstico, na aquisição do medicamento e no tratamento do câncer, inclusive dos efeitos adversos.	Adequado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Modelo de sobrevida particionado	Adequado
Pressupostos do modelo	Início do tratamento de pacientes com 0 anos	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequado.

Fonte: Autoria própria

7.2 Metodologia e Pressupostos

Desenvolveu-se um estudo de sobrevida com três estados de saúde – doença livre de progressão (DLP); doença progredida (DP); e morte, com ciclo de 7 dias e um horizonte temporal de 60 anos, na perspectiva do Sistema Único de Saúde. A população foi a de pacientes pediátricos acompanhados desde o nascimento e a taxa de desconto foi de 5%, de acordo com as diretrizes econômicas do Ministério da Saúde (43). Utilizou-se o irinotecano e vincristina como comparador ao larotrectinibe.

Antes do exame do modelo, deve-se observar que a verificação da evidência da eficácia do medicamento, acima realizada, incluiu apenas o estudo de Orbach et al (2024) (15) que traz dados de pacientes com fibrossarcoma infantil, inadequado para uma extrapolação numa avaliação que incluía todos os tipos de cânceres infantil. O modelo apresentado pelo demandante, baseou-se nas informações de Federman et al (2023) (39) que não foi considerado na revisão da literatura por ser uma apresentação em congresso.

A avaliação da ocupação dos estados de saúde é produto das funções paramétricas (exponencial; Weibull; Gonpertz; log-logística; log-normal; e gamma) extrapoladas a partir da curva de Kaplan-Meier (KM). Na seleção da função de distribuição utilizaram-se os seguintes critérios: o menor valor do ajuste do modelo estatístico medido pelo critério de informação de Aike (AIC) (44) e de informação Bayesiano (BIC) (44) e plausibilidade clínica da extrapolação visual (23).

O estado de saúde de Doença de Progressão (DP) é calculado dos dados da curva de SLP. A morte é determinada como sendo igual ao complemento da curva de SG ($1 - SG$). A DP é estimada pela diferença das curvas de SG e SLP, ou seja, $(DP = SG - SLP)$. A figura abaixo mostra estrutura do modelo (23).



Figura 4. Estrutura do modelo de sobrevida

Para o larotrectinibe, as curvas de SG e SLP foram derivadas dos estudos SCOUT e NAVIGATE em uma apresentação de uma sessão patrocinada pela Bayer do 55º congresso da sociedade de oncologia pediátrica (39). A função exponencial, de acordo com os critérios explicitados foi a selecionada para a Sobrevida Livre de Progressão. As figuras mostram as curvas derivadas.

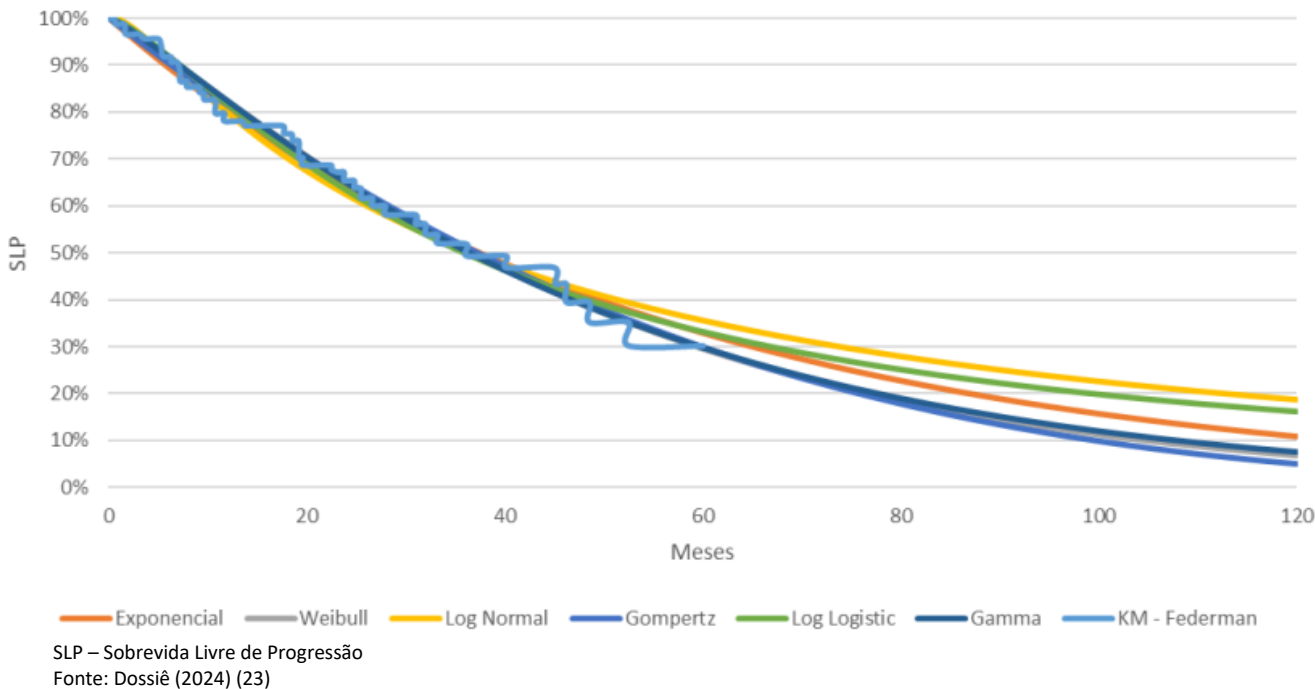


Figura 5. Curvas paramétricas de SLP para o larotrectinibe.

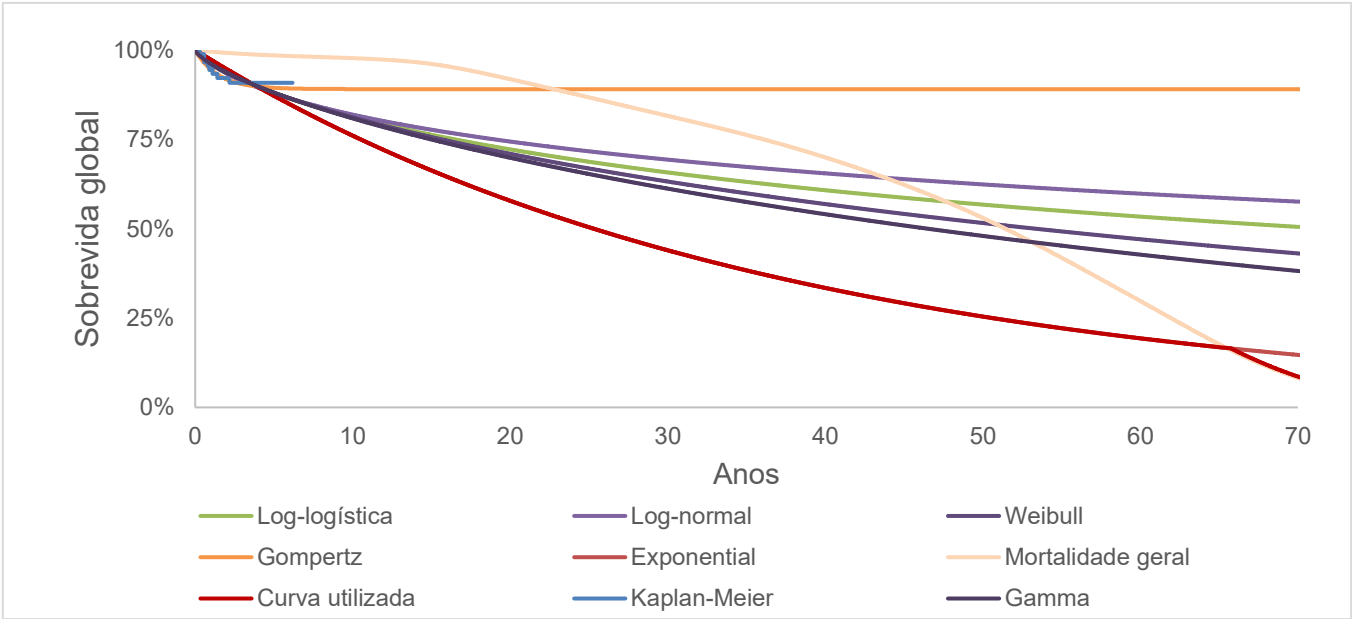
A Tabela abaixo apresenta os critérios AIC e BIC utilizados nessa seleção.

Tabela 1. AIC e BIC para as funções de distribuições derivadas para SLP

Distribuição	Exponencial	Weibull	Gamma	Log Normal	Gompertz	Log logística
AIC	390,966	392,034	391,898	392,899	392,626	391,98
BIC	393,509	397,121	396,985	397,986	397,713	397,067

Fonte: Dossiê (2024) (23)

As curvas de sobrevida Global encontram-se abaixo. Selecionou-se a função exponencial por apresentar resultados mais conservadores, uma vez que os dados do estudo clínico tem poucos pacientes (39). A partir de 65 anos, utilizou-se os dados da tabela de mortalidade geral do IBGE para ambos os sexos em 2023 (45), ao contrário da 2018 usada pelo demandante, para evitar que a mortalidade fosse menor do que a geral.



Fonte: Dossiê (2024) (23)

Figura 6. Curvas de Sobrevivência Global para o larotrectinibe.

A tabela abaixo apresenta os critérios AIC e BIC utilizados nessa seleção.

Tabela 2. AIC e BIC para as funções de distribuições derivadas para SG

Distribuição	Exponencial	Weibull	Gamma	Log Normal	Gompertz	Log logística
AIC	129,479	130,193	130,324	128,761	126,131	129,971
BIC	132,033	135,301	135,432	133,869	131,239	135,079

Fonte: Dossiê (2024) (22)

As curvas de SLP e SG do comparador (irinotecano associado à vincristina) foram estimadas a partir de Mascarenhas et al. (2010) (46) e de Federman et al (2023) (39), exceto para a de SG do Fibrosarcoma infantil (FI), que pela ausência de dados baseou-se nos resultados de uma coorte tratada com quimioterapia padrão (15). Estimou-se a média

das curvas de SLP e SG, supondo-se que 44% dos tumores são sarcoma de partes moles pediátrico (SPMp) e 56% Fibrossarcoma infantil (Fi) (39). Para o SPMp e IFS, escolheu-se a curva log-normal conforme apresentado abaixo.

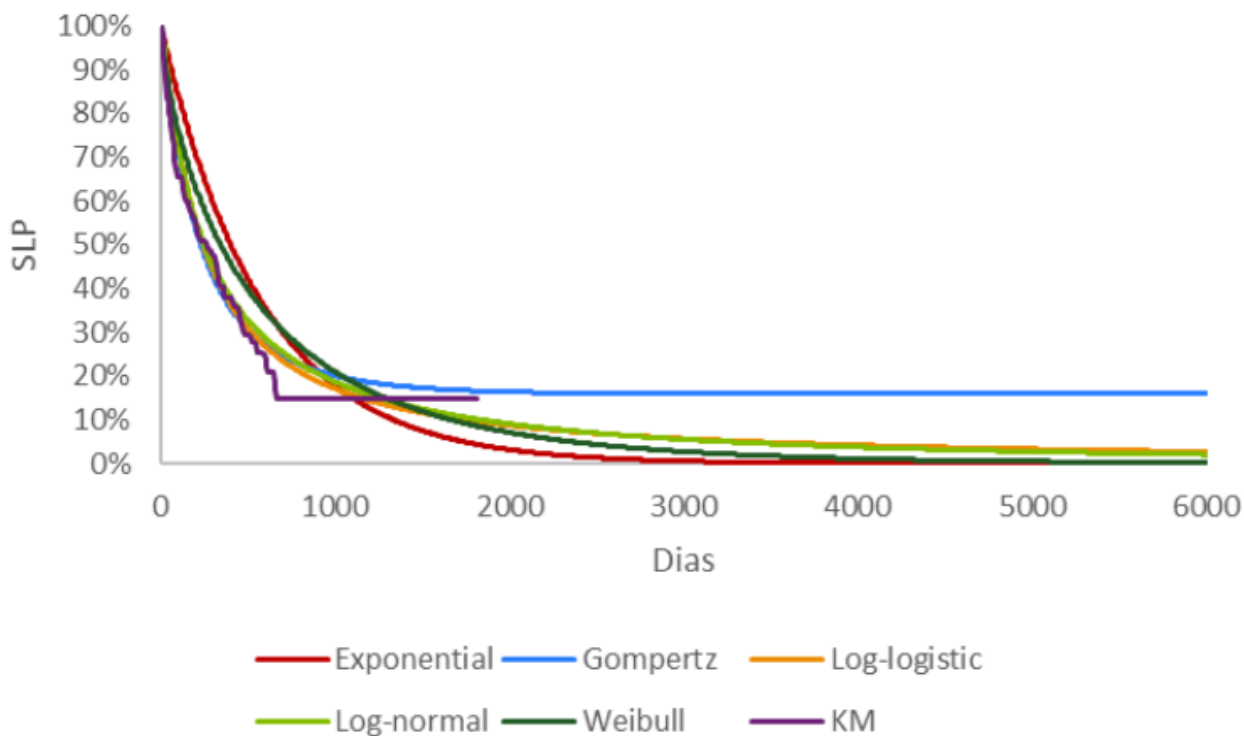


Figura 7. Curvas de sobrevida livre de progressão – SPMp

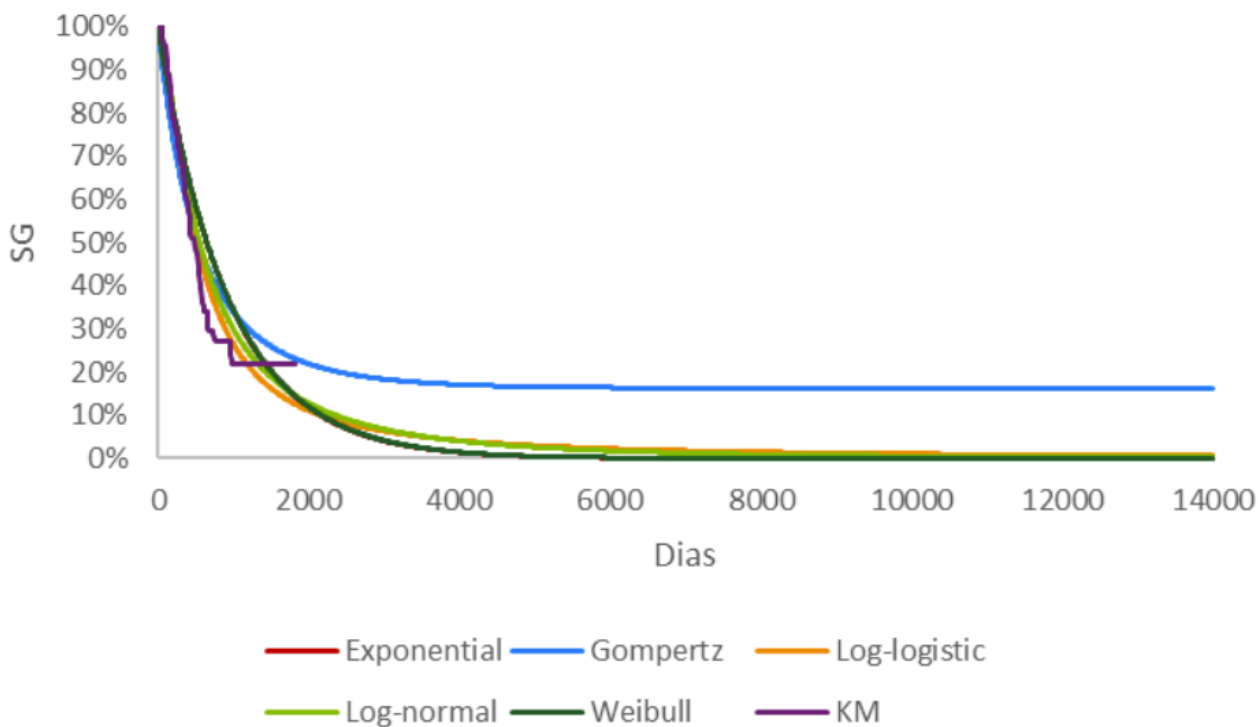


Figura 8. Curvas de sobrevida Global – SPMp

Tabela 3. AIC para as funções de distribuições derivadas para SPMp

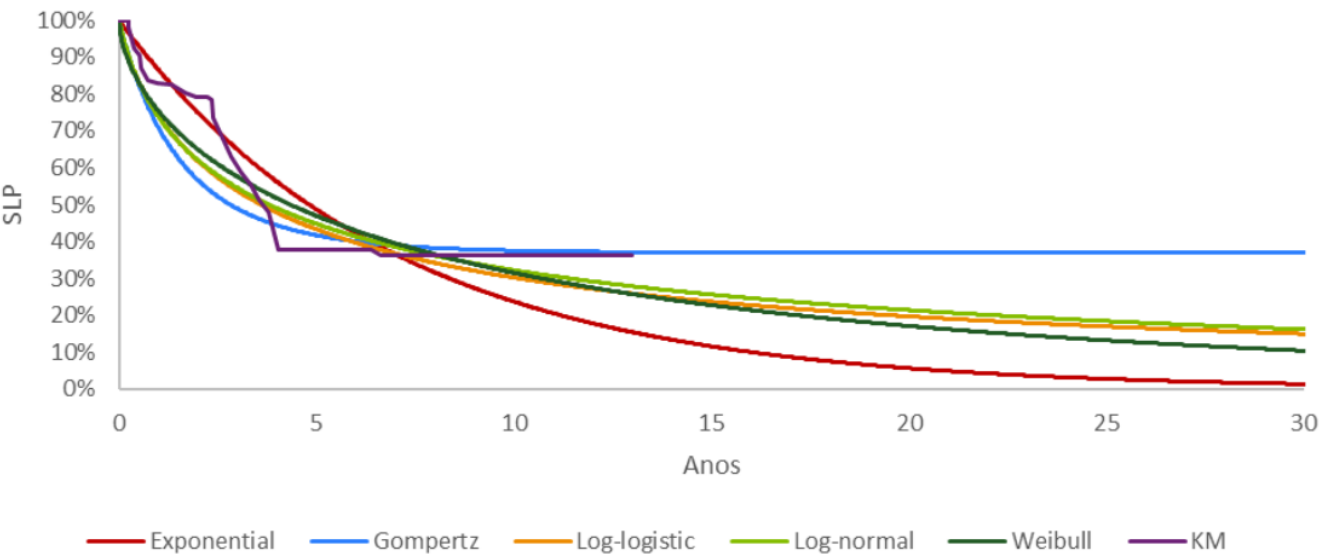
Distribuição	Exponencial	Weibull	Log Normal	Gompertz	Log logística
AIC	466,7081	449,6967	418.1099	414,0397	0422,9938

Fonte: Dossiê (2024) (23)

Quadro 10. Valores do AIC para a Sobrevida Gobal - SPMp

Distribuição	Exponencial	Weibull	Log Normal	Gompertz	Log logística
AIC	511,024	513,018	471,444	493,118	474,073

Fonte: Dossiê (2024) (23)



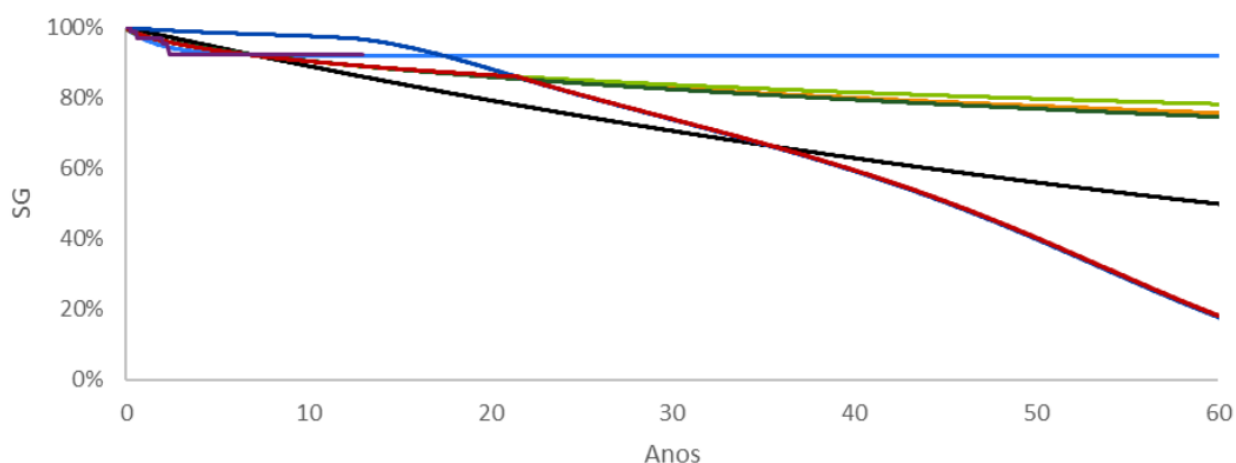
Fonte: Dossiê (2024) (23)

Figura 9. Curva de Sobrevida Livre de Progressão – FI

Quadro 11. Valores de AIC e BIC para Sobrevida Livre de Progressão – IFS

Distribuição	Exponencial	Weibull	Gamma	Log Normal	Gompertz	Log logística
AIC	251,486	243,645	245,516	239,525	233,752	240,243
BIC	253,224	247,121	248,991	243	237,227	243,718

Fonte: Dossiê (2024) (23)



Fonte: Dossiê (2024) (23)

Figura 10. Curva de Sobrevida Global – FI

Quadro 12. Valores de AIC e BIC para Sobrevida Global – FI

Distribuição	Exponencial	Weibull	Gamma	Log Normal	Gompertz	Log logística
AIC	49,6589	50,5898	50,6343	50,1628	48,72	50,5353
BIC	51,3965	54,0652	54,1096	53,6381	52,1953	54,0106

Fonte: Dossiê (2024) (23)

Os eventos adversos foram de grau 3 e 4 e as frequências encontram-se na tabela abaixo.

Quadro 13. Frequência dos eventos adversos larotrectinibe e comparador

Evento adverso	Larotrectinibe	SMPp/FI
Anemia	6,3%	28,0%
Diarreia	-	13,0%
Neutropenia febril	-	13,0%
Neutropenia	17,9%	34,0%
Anemia	6,3%	28,0%

Fonte: Dossiê (2024) (23). SMPp: Sarcoma de partes moles pediátrico; FI: Fibrossarcoma infantil

A qualidade de vida foi expressa em utilidades. Para o comparador, foi assumido valores do placebo do estudo de custo-efetividade do pazopanibe para Sarcoma de partes moles pediátrico publicado por Delea et al (2014) (47) e para o larotrectinibe utilizou-se, pela ausência de informações para a população pediátrica, um produto da média ponderada de todos os cânceres os valores apresentados pela Bayer na solicitação de incorporação em 2021 (48), Isto porque considerou-se que este cálculo tinha menor risco de viés, uma vez que se baseiam em estudo publicados, ao contrário do apresentado no Dossiê (23) que usa os dados de um estudo próprio da Bayer não publicado.

Quadro 14. Utilidade para a larotrectinibe e comparador

Estado/Utilidade	larotrectinibe	Comparador
Livre de progressão	0,72	0,678
Doença em progressão	0,575	0,425

Fonte: Dossiê (2024) (23)

O quadro abaixo traz os valores para a desutilidade dos eventos adversos. Por limitação dos dados derivados dos ensaios clínicos, o modelo adotou por simplificação que esse impacto ocorreria apenas no primeiro ciclo do tratamento (22).

Quadro 15. Desutilidade associada aos eventos adversos

Evento adverso	Desutilidade
Anemia	-0,08973
Diarreia	-0,0468
Neutropenia febril	-0,09002
Neutropenia	-0,08973

Fonte: Dossiê (2024) (23)

Pacientes com FI estão sujeitos a cirurgias invasivas e/ou mutilantes. No ramo do comparador, estas ocorreram nos primeiros 5 meses com taxas de 80% para cirurgias invasivas e de 4% de amputação de membro, valores obtidos a partir de quimioterapia convencional (15). Embora o larotrectinibe reduza a necessidade dessas cirurgias (15), estas não foram incluídas, uma vez que o modelo não separa os tumores FI e SPMp.

CUSTOS

No tratamento com larotrectinibe a dose utilizada foi a máxima prevista de 100 mg/dia duas vezes ao dia. O preço proposto pelo demandante foi de R\$ 42.675,01 conforme Quadro 2, ainda que não exista uma proposta oficial do fabricante. Na estimativa do custo do comparador usou-se os valores da APAC do tratamento por quimioterapia de pacientes pediátricos, segundo a tabela abaixo.

Quadro 16. Valor da APAC no tratamento quimioterápico em pacientes pediátricos

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

Fonte: Dossiê (2024) (23)

Na ausência de dados, o modelo considerou que os custos do manejo da doença nos estados pré e pós progressão do larotrectinibe e dos tumores agrupados do comparador eram iguais. Também pela indisponibilidade de referências utilizou-se as informações existentes no NICE no tratamento do sarcoma de parte moles em adultos (49) para quantificar

os recursos empregados no tratamento do FSI e SPMp. Os custos dos procedimentos usados encontram-se na tabela abaixo.

Quadro 17. Custo dos procedimentos empregados nos estados de saúde

Recurso	Código SIGTAP	Custo unitário	Frequência por ciclo*	Custo por ciclo*
Consulta em consultório (no horário normal ou preestabelecido)	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	R\$ 10,00	0,23	R\$ 2,31
Tomografia computadorizado intervencionista	Custo médio para tomografia computadorizada de crânio, pescoço, tórax, abdômen superior e inferior (02.06.03.001-0, 02.06.01.005-2, 02.06.02.003-1, 02.06.03.003-7, 02.06.01.007-9)	R\$ 119,57	0,06	R\$ 6,90
Radiografia pósterio anterior	02.04.03.015-3 - Radiografia de tórax (pa e perfil)	R\$ 9,50	0,06	R\$ 0,55
Manejo da dor	03.03.04.006-8 - tratamento conservador da dor rebelde de origem central ou neoplásica	R\$ 329,26	0,12	R\$ 37,99
Unidade de concentrado de granulócitos	03.04.08.001-2 - Fator estimulante do crescimento de colônias de granulócitos / macrófagos	R\$ 871,00	0,23	R\$ 201,0
Total		248,75		

Fonte: Dossiê (2024) (23) OBS * Ciclo de 7 dias.

Os custos associados ao fim de vida foram obtidos de Rozman (2018) (50), atualizados para dezembro de 2024 pela variação do IPCA, no valor de R\$ 36.594,06. Para o comparador no tratamento cirúrgico de ressecção do tumor considerou-se a média dos procedimentos 04.16.04.026-8 – ressecção alargada de tumor de partes moles de parede abdominal em oncologia / 04.16.09.013-3 - ressecção de tumor de partes moles em oncologia no valor de R\$ 5.270,94. O Custo da amputação foi calculado a partir da soma dos procedimentos 04.08.05.001-2 - amputação / desarticulação de membros inferiores e 04.08.02.029-6 - revisão cirúrgica de coto de amputação do membro superior (exceto mão), no valor de R\$ 1.064,68 (51).

Para os eventos adversos, assumiu-se que eles não dependem do tipo de tumor tratado e que, devido desconhecimento de quando eles ocorrem e quanto tempo demoram para ser resolvidos, os custos incidiram apenas no primeiro ciclo do modelo (23). O custeio dos procedimentos encontra-se na tabela abaixo e valor para o uso da larotrectinibe foi de R\$ 181,95 e de R\$ 567,36 para o comparador, de acordo com a frequência explicitada na tabela 11.

Quadro 18. Valor dos procedimentos do tratamento dos eventos adversos.

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

Fonte: Dossiê (2024) (23)

O diagnóstico do gene NTRK é a partir do exame de imunohistoquímica (IHQ) (procedimento 02.03.02.004-9 - imunohistoquímica de neoplasias malignas por marcador) para detecção da expressão da proteína TRK e do Sequenciamento de Próxima Geração (SPG), uma vez que apenas parte dos pacientes positivos para o primeiro teste tem a mutação do gene NTRK¹. O valor do primeiro é de R\$ 131,52 (46), enquanto para o segundo assumiu-se o preço de R\$ 2.500,00 conforme consta no Relatório de Recomendação da Conitec número 442 de março de 2019 (49). Este último exame foi incorporado pela Portaria nº18 de 27 de março de 2019 (52) como procedimento ambulatorial de alta complexidade não valorado na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, secundário ao procedimento 03.01.01.020-0 - Avaliação clínica para diagnóstico de doenças raras-Eixo I:2. Isto significa que o SUS reembolsa o custo do exame no valor de R\$ 800,00 do procedimento 03.01.01.020-0, enquanto o ente público que solicitou o exame arca com o restante (52). De qualquer forma, considerou-se que o preço estimado do teste seria responsabilidade do sistema público de saúde e estaria compatível com valores de licitações anteriormente realizadas. Os pacientes com FSI fazem direto o exame SPG, devido à alta frequência do gene NTRK, enquanto para os outros cânceres, primeiro realiza-se uma triagem com o teste IHQ e, para aqueles positivos, o SPG. O custo unitário total foi de R\$ 64.680,51, de acordo com o Quadro a seguir.

Quadro 19. Custo de identificação de um paciente *NTRK+*

Tumores	Representatividade.*	Inc. NTRK	IHC (R\$)	SPG (R\$)	Custo total (R\$)
Pediátrico Tumores sólidos	59,68%	0,34%	899,09	30.246,21	53.145,30
Fibrossarcoma infantil	1,20% %	90,56%		33,34	33,34
SPMp	17,0%	0,50%	R 4.471,10	5.905,65	10.376,75
SNC pediátrico	22,12	6,0%	484,79	640,33	1.125,12
Total ponderado			27.854,98	36.825,53	64.680,51

Fonte: Dossiê (23)* Representatividade do tumor em relação a sua incidência total de casos na população pediátrica com câncer avançado

7.2.1 Resultado

No cálculo atualizado com os valores da utilidade expressos no quadro 14 acima, o uso do larotrectinibe acumulou 8,18 QALYs contra 5,55 do comparador. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre as alternativas foi de R\$ 718.891,17/QALY. Esse valor é 499% acima do limiar de 120.000/QALY. A tabela abaixo apresenta esse resultado da avaliação econômica. O Anexo 2 traz os resultados apresentados pelo demandante.

¹ Ver item 4.2 acima.

Tabela 4. Razão de custo-efetividade incremental para as estratégias em comparação.

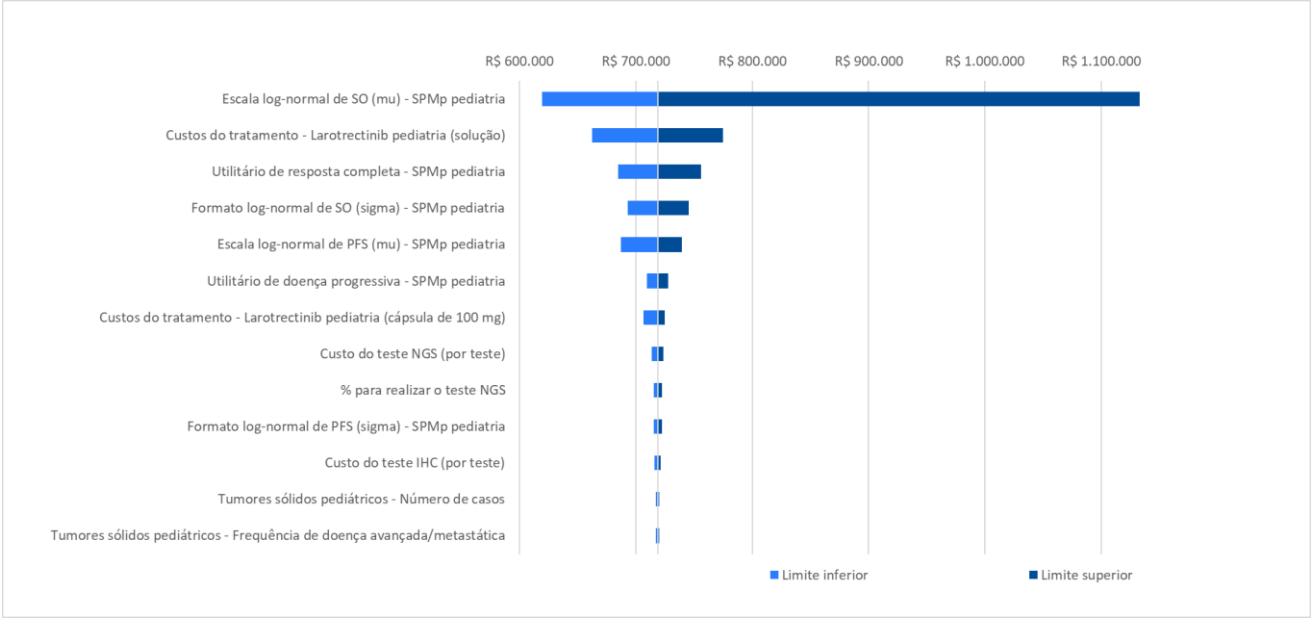
Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
Comparador	341.480,74	5,555	-	-	-
larotrectinibe	2.228.699,44	8,18	1.887.218,70	2,625	718.891,17

Fonte: Elaboração própria

7.2.2 Análise de Sensibilidade

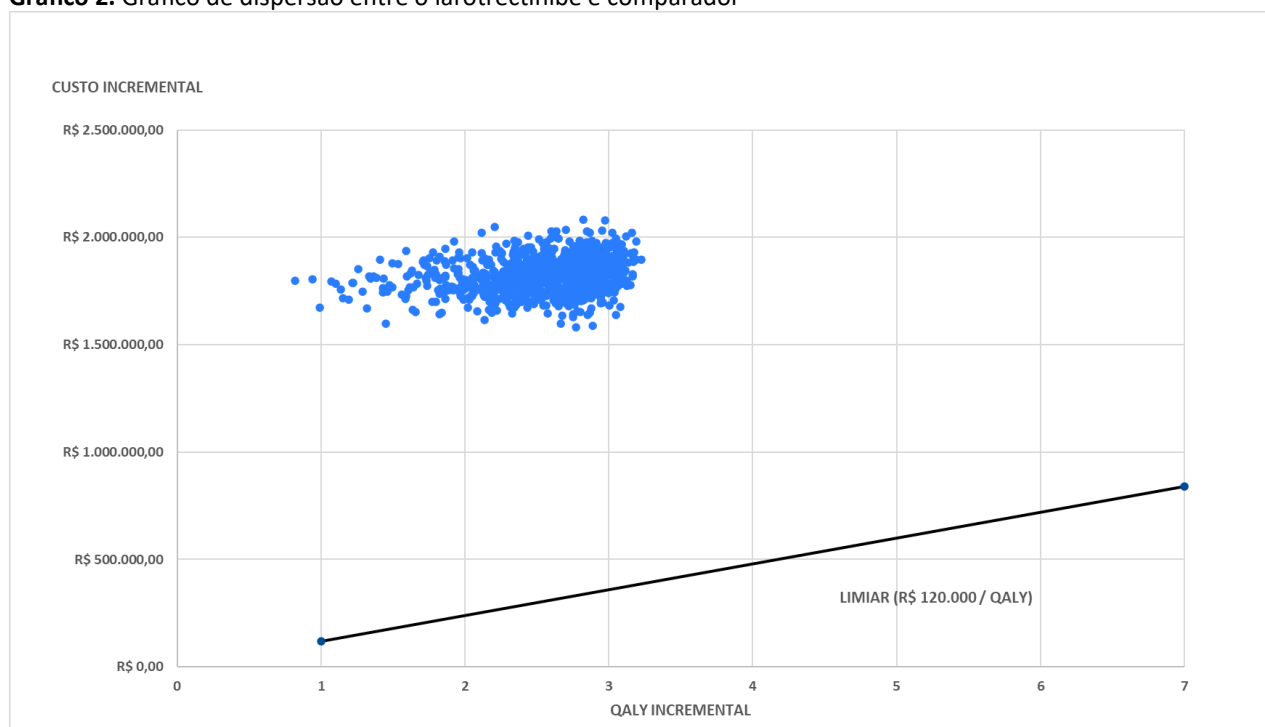
Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada determinística (ASD), utilizando o intervalo de confiança de 95%, quando disponível e, quando indisponível, uma variação de ± 25%. O diagrama de tornado abaixo mostra as variáveis que tiveram impacto na RCEI. Nenhuma delas atingiu o limiar de 120.000/QALY.

Gráfico 1. Diagrama de tornado



O resultado da análise de sensibilidade probabilística está no gráfico de dispersão a seguir. Assim como na ASD, não existe possibilidade da RCEI ficar abaixo do limiar de custo-efetividade.

Gráfico 2. Gráfico de dispersão entre o larotrectinibe e comparador



Embora a RCEI do modelo apresentado pelo do demandante (23) no valor de R\$ 415.812/QALY seja menor do que a estimada acima, a análise de sensibilidade também confirmou que não existe, para o limiar de R\$120.000,00/QALY nenhuma condição que o larotrectinibe seja custo efetivo.

7.2.3 Limitações do modelo

A principal limitação do modelo acima apresentado está nas informações sobre a eficácia do larotrectinibe e do comparador, inclusive dos efeitos adversos. Para o primeiro, embora os dados sejam retirados dos estudos SCOUT e NAVIGATE (39), elas advêm de uma apresentação em congresso de uma sessão patrocinada pelo próprio fabricante que fragiliza o valor da evidência. Para o segundo, as estimativas de SG e SLP foram retiradas de estudos distintos (15,46). Além disso, para a curva de SG do fibrossarcoma não se baseou nos resultados do uso dos medicamentos irinotecano e vincristina, mas sim de uma coorte tratada com quimioterapia padrão (35). A utilidade usada como medida da qualidade de vida com o uso do larotrectinibe foi derivada de uma ponderação de todos os cânceres, incluindo aqueles relacionados a adultos, uma vez que não existe dados para a população alvo. Nesse sentido, as incertezas são muitas altas e, provavelmente, não são captadas pela análise de sensibilidade.

Como também sinaliza o demandante (23), o estudo de custo efetividade acima realiza uma comparação indireta entre o larotrectinibe e o comparador, uma vez que os ensaios clínicos realizados para o primeiro não têm comparador. Outra limitação importante é que embora o medicamento seja indicado para o tratamento de tumores sólidos com a

presença da fusão do gene NTRK em qualquer localização, por falta de dado, empregou-se apenas o desfecho no SPMp e FSI.

7.3 Impacto orçamentário

Foi realizado um cálculo de impacto orçamentário da incorporação do larotrectinibe versus o tratamento com irinotecano e vincristina de pacientes com tumores sólidos avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK. A perspectiva adotada foi a do SUS, o horizonte temporal foi de 5 anos, a população elegível foi calculada pelo método epidemiológico e aplicou-se os custos diretos para estimar o resultado econômico.

7.3.1 Metodologia e Pressupostos

População alvo

Na estimativa da população alvo, os dados fornecidos pelo demandante não puderam, em muitos casos, ser confirmados seja por falta de referência, porque a bibliografia citada não tem os dados ou eles não condizem com as informações do texto. A estimativa a seguir baseia-se no preenchimento das lacunas encontradas.

Dados do Registro de Câncer de Base Populacional (9,53) apontam que uma incidência de 26% para leucemia e de 14% para os linfomas, sendo que os tumores sólidos seriam 4.758 (60%). Os de origem do sistema nervoso central (SNC) seriam 2.379 (30%) e os SPMp 537 (6,67%), sendo 58 (10,86%) correspondendo ao FSI (54). Estimou-se que os localmente alcançados ou metastáticos estariam presentes no FSI em 10 (17,5%) (55), no SPMp em 144 (30%) (56), 285 (12%) no SNC (57) e 534 (29%) nos pacientes com outros tumores (58). O gene NTRK apareceria em 9 pacientes (90,6%) com FSI e 1 com SPMP (0,5%) (8), 17 com SNC (6%) (59) e 2 provenientes de outros tumores (0,34%) (60). A tabela abaixo traz uma consolidação dessa estimativa.

Quadro 20. Número de pacientes em 2023 portadores NTRK⁺ elegíveis ao tratamento com larotrectinibe

Câncer Incidência	Incidência	Quantidade
<i>infantojuvenil (<19 anos)</i>		7.930
Tumores sólidos	60,00%	4.758
SNC	30,00%	2.379
SPMp	6,77%	537
FSI	10,86%	58
<i>Localmente avançados</i>		973
FSI	17,50%	10
SPMp	30,00%	144

SNC	12,00%	285
Outros cânceres	29,00%	534
<i>Fusão do gene NTRK</i>		29
FSI	90,60%	9
SPMp	0,50%	1
SNC	6,00%	17
Outro Tumores	0,34%	2

Fonte: Elaboração própria

Para a estimativa da população elegível para o período 2025 – 2029, utilizou-se os dados da projeção da população infantojuvenil (<19 anos) do IBGE (61), de acordo com o Quadro a seguir.

Quadro 21. Projeção da população elegível ao tratamento com larotrectinibe 2025 – 2029

Ano	2025	2026	2027	2028	2029
População	56.347.059	55.653.947	55.005.685	54.354.145	53.692.718
<i>Câncer infantojuvenil (<19 anos)</i>	7.745	7.649	7.560	7.471	7.380
Tumores sólidos	4647	4590	4536	4482	4428
SNC	2323	2295	2268	2241	2214
SPMp	524	518	512	506	500
FSI	57	56	56	55	54
<i>Localmente avançados</i>					
FSI	10	10	10	10	9
SPMp	140	138	137	135	134
SNC	279	275	272	269	266
Outros cânceres	522	515	509	503	497
<i>Fusão do gene NTRK</i>					
FSI	9	9	9	9	9
SPMp	1	1	1	1	1
SNC	17	17	16	16	16
Outro Tumores	2	2	2	2	2
Total por ano	28	28	28	27	27
Total acumulado	28	56	84	111	138

Fonte: Elaboração própria

Market Share

Construíram-se dois cenários para a estimativa do *marke share*: um cenário atual com o tratamento padrão e um alternativo com o uso de 100% do larotrectinibe.

Custos

A confirmação da fusão do gene NTRK é realizada pelo uso dos testes de imunohistoquímica e do Sequenciamento de Próxima Geração (SPG). O primeiro é aplicado a toda população com diagnóstico de tumores localmente avançado ou metastático e 6,95% (62) fariam o exame SPG. Além disso, todos os pacientes com FI fariam apenas este último teste devido a sua alta incidência. O custo total em cinco anos seria de R\$ 1.528.808,00 (Um milhão quinhentos e vinte e oito mil e oitocentos e oito reais) conforme Quadro abaixo.

Quadro 22. População e custo do teste diagnóstico

Ano	2025	2026	2027	2028	2029
Pacientes elegíveis					
tumores localmente avançados	951	939	928	917	906
SPMp	941	929	918	907	896
SPMp + FSI	76	75	74	73	72
Custo do teste					
IHQ	123.708,3	122.186,6	120.763,4	119.333,0	117.880,8
SPG	188.962,6	186.655,9	184.475,1	182.278,6	180.073,3
Total	312.670,9	308.842,6	305.238,5	301.611,6	297.954,1
Total 5 anos					1.528.808,00

Fonte: elaboração própria. Preço do teste: IHQ R\$ 131,5 (46); SPG R\$ 2,500,00 (49).

Os gastos com o tratamento do câncer, acompanhamento e eventos adversos são os mesmos que foram utilizados na avaliação econômica. A estimativa de custo baseia-se na evolução dos pacientes de acordo com o modelo de sobrevida particionado apresentado anteriormente.

7.3.2 Resultado

O impacto orçamentário baseado no *market share* proposto pelo demandante de uso integral do larotrectinibe seria da ordem de R\$ 135,0 milhões, incluindo o custo do teste diagnóstico acima.

Quadro 23. Impacto orçamentário 100% larotrectinibe

Anos	Cenário sem larotrectinibe	Cenário com larotrectinibe	Incremental
2025	1.501.644,2	13.801.102,8	12.299.458,6
2026	2.605.906,3	24.299.497,5	21.693.591,2
2027	3.512.750,8	32.517.494,1	29.004.743,3
2028	4.003.201,1	38.106.270,2	34.103.069,1
2029	4.425.842,4	42.407.688,3	37.981.845,8
Total	16.049.344,9	151.132.052,9	135.082.708,0

Fonte: elaboração própria

Por fim, devesse observar que o resultado acima tem algumas limitações. Primeiro, ele se baseia no modelo econômico e, em consequência, carrega todos os problemas da fragilidade das evidências ali utilizadas. Segundo, as projeções sobre incidência dos cânceres são em sua maioria produto de estudos internacionais e podem não traduzir a realidade brasileira.

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou em 2020 o uso do larotrectinibe ao *Cancer Drugs Fund*, como opção para o tratamento de tumores sólidos positivos para fusão do receptor NTRK, em adultos e crianças, se a doença é localmente avançada ou metastática ou se a cirurgia puder causar graves problemas de saúde e, por fim, quando não existam opções de tratamento satisfatórias (12). O comitê fez essas recomendações porque não existe um tratamento padrão para tumores sólidos com fusão positiva de NTRK, fazendo com que os tratamentos atuais se baseiam onde o câncer começa no corpo. O larotrectinibe é um tratamento independente de histologia, ou seja, que tem como alvo uma alteração genética, a fusão do gene NTRK, que é encontrada em tipos diferentes de tumores, independentemente de onde o câncer se inicia. Outra justificativa usada pelos membros deste comitê é que as evidências dos ensaios clínicos sugerem que os tumores com fusões do gene NTRK diminuem em resposta ao larotrectinibe. Admitem que é difícil saber até que ponto o larotrectinibe funciona bem, pois não há comparadores (com outros tratamentos) nos ensaios. Além disso, existem evidências que este medicamento funciona bem para alguns tipos de tumores positivos para fusão NTRK, mas pouca ou nenhuma evidência para outros tipos. As estimativas de custo-efetividade para o larotrectinibe são muito incertas, pois baseiam-se em dados de uma população diferente daquela observada no *National Health System* (NHS). Há, portanto, grande incerteza sobre quanto tempo as pessoas viveriam após a piora de sua doença (12).

Não se encontrou resultado para busca do medicamento nas páginas do *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (62) e do NHS (63) em pesquisa realizada em 17 de janeiro de 2025.

Em 2022, a *General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF)* (Espanha) emitiu uma resolução de não financiamento para o larotrectinibe no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos que apresentam a fusão do receptor NTRK, com doença localmente avançada, metastática ou cuja ressecção cirúrgica possivelmente resultaria em morbidade alta, e com ausência de opções terapêuticas satisfatórias (11).

A *Canada's Drug Agency (CDA)* reavaliou em 2021 (13) o pedido anteriormente negado de incorporação do larotrectinibe, aprovando-o em setembro de 2021, com critérios explícitos de reembolso solicitados pelo fabricante, para o tratamento de pacientes com critérios explícitos de reembolso solicitados pelo fabricante, para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos com fusão do receptor NTRK, sem uma mutação de resistência adquirida conhecida; metastáticos ou onde a ressecção cirúrgica provavelmente resultará em morbidade grave e; sem opções de tratamento satisfatórias (13).

Na Austrália, o *Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* incorporou o larotrectinibe ao sistema de saúde usando critérios clínicos e de tratamento explícitos, com a indicação de tratamento de tumores sólidos com fusão genética NTRK confirmada, em agosto de 2024 (64).

Em consulta à página da *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)* da Nova Zelândia em janeiro de 2025, nada foi encontrado a respeito da incorporação deste medicamento (65). Consulta semelhante foi efetuada na página da *Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC)*, do governo argentino, e não foram encontrados resultados para o larotrectinibe em janeiro de 2025 (66).

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov (67) e Cortellis™ (68), a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes pediátricos diagnosticados com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK. A busca foi realizada em 14 de fevereiro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) ClinicalTrials: *Solid Tumor AND NTRK fusion | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020* (67);
- (2) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Solid tumor) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) AND Any Text ("NTRK")* (68);

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (69), *European Medicines Agency* (EMA) (70) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (71). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (*National Institute for health and care excellence*) (72)e CDA (*Canada’s Drug Agency*) (73).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se três tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes pediátricos diagnosticados com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK (Quadro 24).

Quadro 24. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes pediátricos

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos deEficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Entrectinib (Rozlytrek®)	Inibidor de tirosina quinase TRK A, B e C	VO	Fase 1 e 2 ^b (8)	FDA (2019) EMA (2020)	NICE (2020) CDA (2022)
Repotrectinib (Augtyro®)	Inibidor de tirosina quinase TRK A, B e C	VO	Fase 1 e 2 ^a (9) Fase 1 e 2 ^a (10)	FDA (2024) EMA (2025)	-
Zurletrectinib	Inibidor de tirosina quinase TRK	VO	Fase 1 e 2 ^a (11)	-	-

Fontes: Clarivate Analytics; (68); Clinicaltrials (67); EMA (70); ANVISA (69); FDA (71). Atualizado em março de 2025.
Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; NICE - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada’s Drug Agency. ^a Recrutando, ^b Ativo, não recrutando

9.1 Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas

Entrectinib é uma molécula pequena, sendo desenvolvida em um ensaio clínico de fase 1 e 2 (NCT02650401 - STARTRK-NG (74)). No momento o estudo está na etapa ativa sem recrutamento e tem previsão de finalização em 2025. O medicamento possui registro na FDA desde 2019 e na EMA desde 2020 e não possui registro na Anvisa. Foi recomendado pelo NICE (2020) para o tratamento de tumores sólidos positivos para fusão do receptor de tirosina quinase neurotrófico (NTRK) em adultos e crianças com mais de 12 anos; e na CDA (2022) para o tratamento de adultos com tumores sólidos localmente avançado ou irressecável extracranianos metastáticos, incluindo metástases cerebrais, que possuem fusão do gene NTRK sem uma mutação de resistência adquirida conhecida e sem opções de tratamento satisfatórias.

Repotrectinib é uma molécula pequena, sendo desenvolvida em dois ensaios clínicos de fase 1 e 2 (NCT03093116 – TRIDENT-1 (75) e NCT04094610 – CARE (76)), que estão na etapa de recrutamento e tem previsão de finalização a partir de 2027. O objetivo dos estudos é avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e atividade antitumoral do medicamento em pacientes pediátricos e adultos com tumores sólidos avançados com rearranjos ALK, ROS1 ou NTRK1 a

3. O medicamento foi recentemente aprovado no FDA e EMA entre 2024 e 2025 para a mesma indicação deste Relatório. Ainda não possui informações de recomendação pelas agências de ATS.

Zurletrectinib é uma pequena molécula que está sendo testada em um ensaio clínico do tipo *basket* de fase 1 e 2, não randomizado e aberto de fases 1 e 2 na China (NCT05745623 (77)), para avaliar a eficácia do medicamento em pacientes a partir de dois anos com tumores sólidos avançados ou tumores primários do sistema central. O estudo está em fase de recrutamento no momento e tem previsão de finalização em 2028. Não foram identificados registros sanitários para a tecnologia nem avaliação de agências de ATS.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dado que o larotrectinibe se destina a linhas de tratamento tardias, onde não existem outras alternativas, e considerando os dados atualmente disponíveis, o larotrectinibe poderia ser uma opção terapêutica no tratamento de pacientes pediátricos com tumores sólidos que apresentam uma fusão do gene NTRK, com doença metastática localmente avançada ou cuja ressecção cirúrgica possa gerar alta morbidade, e com ausência de outras alternativas terapêuticas de eficácia reconhecida ou aprovada para cada tipo de tumor.

No caso de pacientes com fusão no gene apenas um estudo observacional foi identificado, no qual o larotrectinibe demonstrou estar associado a uma redução significativa na probabilidade de eventos de falha do tratamento (linha sistêmica subsequente de tratamento, radioterapia, cirurgia mutiladora ou óbito) em relação ao grupo controle, mas sem diferenças significativas para outros desfechos avaliados (15). Ele também apresenta um grave risco de viés nos desfechos analisados, com a certeza da evidência variando de muito baixa a baixa. A raridade da doença, as características da população estudada (pediátrica) e a ampla variabilidade dos tipos de tumores sólidos associados à fusão do gene NTRK dificultam tanto a geração de evidências robustas quanto o recrutamento de um tamanho amostral adequado para viabilizar uma comparação direta entre o larotrectinibe e a tratamento padrão. Essa limitação compromete a capacidade de realizar análises conclusivas sobre a eficácia e a segurança do larotrectinibe em relação às abordagens terapêuticas convencionais.

Na avaliação econômica, a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) entre o larotrectinibe e o comparador foi de R\$ 718.891,17/QALY. Esse valor é 499% acima do limiar de 120.000/QALY. Por sua vez, o ganho em QALYs do larotrectinibe foi de 2,625 representando um ganho em torno de 47,2% em relação ao comparador. As análises de sensibilidade determinística e probabilística não modificaram o resultado inicial e a probabilidade de ser custo efetivo é zero. Além disso, as várias limitações do modelo tornam este resultado mais incerto.

O impacto orçamentário foi calculado para um período de cinco anos, baseado no modelo de custo efetividade. Pelo método epidemiológico e de acordo, com o market-share proposto pelo demandante de 100% de uso a partir do primeiro ano, o número de pacientes elegíveis em cinco anos seria de 138 a um custo incremental de aproximadamente R\$ 135 milhões.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendou em 2020 o uso do larotrectinibe pelo Cancer Drugs Fund para o tratamento de tumores sólidos positivos para fusão do gene NTRK em adultos e crianças, quando a doença é avançada, metastática ou a cirurgia apresenta alto risco. O medicamento é considerado independente de histologia, pois atua na alteração genética NTRK, independentemente do local do tumor. Embora ensaios clínicos indiquem resposta positiva, há incertezas sobre sua eficácia, pois faltam comparações diretas com outros tratamentos e a relação custo-efetividade é incerta.

Internacionalmente, a incorporação do larotrectinibe varia. Não foi aceito na Espanha, onde a Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) decidiu não o financiar. Foi aprovado no Canadá (2021), após reavaliação e aceitação dos critérios de reembolso pelo fabricante. Incorporado na Austrália (2024) pelo Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), seguindo critérios clínicos definidos. Na Nova Zelândia, Escócia e Argentina, consultas aos órgãos reguladores não retornaram registros sobre o medicamento.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 12/2025 esteve aberta durante o período de 10 de janeiro de 2025 a 20 de janeiro de 2025 e recebeu duas inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A representante é mãe do usuário da tecnologia e iniciou sua apresentação declarando conflito de interesse por ter participado dos ensaios clínicos, procedimentos de investigação e desenvolvimento, do medicamento em avaliação.

Na trajetória de seu filho, identificaram um tumor maligno aos três meses de idade. Devido às características do tumor, ainda havia cinco possíveis diagnósticos para a condição de saúde. Nos oito meses seguintes conduziram o tratamento com a quimioterapia, contudo, não tiveram respostas satisfatórias, com uma redução do tumor de apenas 30%, aquém do esperado. Como eventos adversos do procedimento, a representante relatou que seu filho passou por uma resposta inflamatória desregulada (sepsis) e uma doença veno-oclusiva.

Em seu relato, destacou o impacto desse tratamento sobre seu filho e a família em geral, devido às necessidades de acompanhamento e mobilização do orçamento familiar. Frente às consequências da quimioterapia tanto para seu

filho, quanto para sua dinâmica familiar, iniciaram a busca por tratamentos alternativos. Com isso, realizaram o teste molecular que apontou positivo para a fusão do gene NTRK.

A participante informou que a partir disso entraram em contato com o hospital MD Anderson Cancer Center, nos Estados Unidos da América (EUA), para buscar uma alternativa de tratamento com o uso do larotrectinibe. Com acesso aos exames e após a consulta inicial, a equipe médica do hospital determinou que a criança, à época com 11 meses, se enquadraria no estudo dos ensaios clínicos da tecnologia. Devido à dificuldade de encontrar um número expressivo de crianças com a condição de saúde e com menos de um ano, o laboratório optou por custear o tratamento de seu filho.

Nos Estados Unidos, fizeram o diagnóstico da condição como fibrossarcoma, um tumor maligno e raro que pode ocorrer na face, muito agressivo e difícil de ser tratado. Assim, iniciaram o uso do larotrectinibe em agosto de 2018. Em três meses o tumor reduziu 70% e após dois anos (em setembro de 2020) o tumor desapareceu. Com indicação médica, optaram por manter o uso do medicamento até junho de 2022, a fim de assegurar a recuperação e por ainda estarem em fase de aprendizado no estudo. Ao completarem cinco anos de uso do larotrectinibe, a equipe médica informou uma chance de 75% de após interrompimento no uso do medicamento o tumor não voltar, o que levou ao encerramento do tratamento.

A representante afirmou que durante o tratamento foram percebidos bons resultados nos exames laboratoriais, sem eventos adversos ou complicações. A única ocorrência que identificaram foram leves alterações na função hepática de seu filho, ainda incomparáveis ao vivenciado durante a quimioterapia.

O Comitê solicitou à representante mais informações sobre a estadia da família nos EUA e a participação no ensaio clínico. A representante informou que a própria família solicitou uma consulta inicial com a equipe médica do MD Anderson Cancer Center, cujo custo para avaliação da condição de saúde foi 38 mil dólares. Considerando o impacto orçamentário, abriram uma campanha para arrecadar os recursos necessários e na consulta inicial diagnosticaram o tumor como um fibrossarcoma.

Por se enquadrar nos requisitos do ensaio clínico, o tratamento de seu filho foi custeado pelo laboratório. No primeiro mês do estudo, precisavam ir ao hospital semanalmente, depois as visitas passaram para ciclos de 28 dias. No terceiro mês, a equipe médica deu a opção de retornarem ao Brasil e visitarem os EUA a cada 28 dias, para fazer o acompanhamento do tratamento e receberem o medicamento. Com o início da pandemia da Covid-19, passaram a fazer teleconsultas.

Também foi questionada se teve contato com outras famílias que tiveram a condição de saúde e se tiveram acesso ao medicamento. A representante relatou que teve contato com uma criança que conseguiu acesso ao medicamento por

via judicial e, com o tratamento ainda em curso, tem tido resultados positivos. Por fim, afirmou que seu filho continua participando do estudo até hoje, a fim de contribuir como possível.

12 DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Comitê de Medicamentos ponderou sobre a raridade da condição clínica, os desafios da população estudada e a ampla variabilidade dos tumores sólidos associados à fusão do gene NTRK, que dificultam o recrutamento de uma amostra adequada de pacientes para viabilizar uma comparação direta entre o larotrectinibe e o tratamento usualmente realizado e a obtenção de evidências mais robustas.

Os membros do Comitê compreenderam o desafio da demanda atual em lidar com evidências clínicas incertas, mas não se sentiram confortáveis em extrapolar os resultados oriundos de pacientes com fibrossarcoma infantil para todos os tumores sólidos, com base em um estudo observacional que apresentou limitações metodológicas e baixa certeza da evidência, e solicitou aos pareceristas a inclusão no retorno de consulta pública de estudos que avaliaram o larotrectinibe para outros tumores sólidos, como evidência complementar, mesmo com qualidade metodológica inferior, e de protocolos ou *guidelines* com o propósito de preencher a lacuna da evidência e auxiliar na tomada de decisão.

O Comitê entendeu que a avaliação econômica e a análise de impacto orçamentário também foram impactadas pela evidência clínica apresentada, especialmente no que tange aos subsídios para a elaboração dos modelos, e refletiu sobre o argumento que os custos da ausência de tratamento dos pacientes não foram incluídos nas análises. Todavia, reforçou que os custos indiretos e os intangíveis não estão previstos nas atuais Diretrizes do Ministério da Saúde para ATS na perspectiva do SUS e sugeriu aos pareceristas nova análise de sensibilidade, considerando a dose do larotrectinibe por área corporal, com base nas características da população pediátrica, e a possibilidade de descontinuação do tratamento até dois anos após resposta completa, confirmado por meio de exames clínicos e de imagens, desde que não haja recomendações contrárias a esta conduta, nos estudos econômicos.

Por fim, os membros do Comitê demonstraram expectativas quanto à contribuição da empresa fabricante do larotrectinibe na consulta pública acerca de uma proposta de preço e do fornecimento do teste molecular para identificação e confirmação do gene NTRK como contrapartida e à possibilidade de melhor delimitação da população alvo com base nos tumores sólidos que mais são identificados pelos testes moleculares.

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 139ª Reunião Ordinária, realizada no dia 02 de abril de 2025, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do larotrectinibe para o tratamento de pacientes pediátricos com tumores

sólidos localmente avançados ou metastáticos, positivos para fusão do gene NTRK, por considerar as limitações das evidências clínicas e econômicas apresentadas, especialmente em relação à população alvo, dificultando extrapolar a recomendação conforme proposta submetida pelo demandante.

14 EVIDÊNCIA COMPLEMENTAR

Com o objetivo de atender à solicitação do Comitê de Medicamentos quanto à possibilidade de inclusão de evidências complementares, três estudos foram incorporados a este Relatório, tendo em vista que apenas um estudo atendeu aos critérios da estratégia PICO.

O estudo realizado por DuBois et al. (2018) (16) foi um ensaio clínico de fase 1, que avaliou o uso do larotrectinibe em crianças com sarcomas avançados localmente associados à fusão do gene TRK. O período analisado incluiu pacientes tratados até fevereiro de 2018, sendo selecionados cinco indivíduos (três meninos e duas meninas), com idades variando entre 0,4 e 12 anos, diagnosticados principalmente com fibrossarcoma infantil ou outros tipos de sarcomas de partes moles, provenientes do estudo SCOUT (NCT02637687). Todos os pacientes apresentavam doença localmente avançada e haviam sido refratários a terapias padrão anteriores ou não tinham opções de tratamento disponíveis. Os participantes receberam larotrectinibe oral duas vezes ao dia em ciclos contínuos, com avaliações realizadas após cada dois ciclos.

Os principais desfechos avaliados foram a resposta tumoral (segundo os critérios RECIST 1.1), a extensão da ressecção cirúrgica (classificada como R0, R1 ou R2), complicações pós-operatórias e a resposta histológica ao tratamento. Após uma mediana de seis ciclos de larotrectinibe, todos os cinco pacientes apresentaram resposta parcial, com reduções no diâmetro tumoral variando entre 31% e 64%. Três pacientes alcançaram respostas patológicas completas ou quase completas (>98% de efeito do tratamento) e permaneceram livres de doença por 7 a 15 meses após a cirurgia sem necessidade de continuar o tratamento. Nos dois casos restantes, houve presença de tumor viável no momento da ressecção, levando à retomada do larotrectinibe ou à adição de radioterapia adjuvante. Não foram relatadas complicações cirúrgicas ou problemas de cicatrização.

Leatsch et al. (2018) (17) foi um estudo de fase 1/2 multicêntrico, aberto e sem grupo controle, realizado entre dezembro de 2015 e abril de 2017. A população estudada consistiu em 24 pacientes pediátricos (idade entre 1 mês e 21 anos) com tumores sólidos locais avançados ou metastáticos, ou tumores do SNC que haviam recidivado, progredido ou eram não responsivos às terapias disponíveis. O tratamento testado foi o larotrectinibe administrado oralmente duas vezes ao dia em ciclos contínuos de 28 dias.

Os principais desfechos avaliados foram segurança e tolerabilidade, além da atividade antitumoral do medicamento. Entre os resultados mais relevantes, observou-se que a dose recomendada para a fase 2 foi estabelecida como 100 mg/m² (máximo de 100 mg por dose), independentemente da idade. Dos 15 pacientes com fusões TRK

mensuráveis, 14 (93%) apresentaram resposta objetiva. Os eventos adversos foram predominantemente grau 1 ou 2, com os mais comuns sendo aumento das enzimas hepáticas (42%), leucopenias (21%) e vômitos (21%). Quatro eventos adversos grau 3 foram observados: neutropenia, aumento de peso e redução da fração de ejeção (4%). Nenhum evento adverso grau 4 ou 5 relacionado ao tratamento foi observado.

Kummar et al. (2021) (18) avaliou a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) em pacientes adultos e pediátricos com câncer associado a fusões do receptor quinase tropomiosina (TRK) tratados com larotrectinibe. Este foi um estudo de fase I/II (NAVIGATE e SCOUT) conduzido entre março de 2015 e julho de 2018, que incluiu 56 pacientes adultos e 29 pacientes pediátricos com tumores sólidos primários não-CNS contendo fusões do gene NTRK. Os pacientes pediátricos receberam larotrectinibe oral continuamente em ciclos de 28 dias, com doses de 100 mg duas vezes ao dia para adolescentes ≥ 12 anos, enquanto para crianças menores foram utilizadas doses ajustadas por idade e peso.

Os desfechos primários avaliados foram mudanças na HRQoL através de questionários padronizados (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L e PedsQL) aplicados no início do tratamento e em intervalos regulares. Os resultados mostraram melhorias clinicamente significativas na HRQoL em 76% dos pacientes pediátricos, com melhorias sustentadas ocorrendo rapidamente, dentro de dois meses 71% das crianças. As melhorias foram observadas independentemente do tipo de tumor e parecem correlacionar-se com a eficácia clínica do tratamento. A dose recomendada de larotrectinibe demonstrou um perfil de segurança favorável com eventos adversos principalmente de grau leve a moderado.

15 CONSULTA PÚBLICA

15.1 Método de análise de dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 44/2025, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

15.1.1 Análise

A Consulta Pública nº 44/2025 esteve aberta entre os dias 09 de junho de 2025 e 30 de junho de 2025, recebeu 156 contribuições. O segmento de profissionais de saúde (70%) representou a maioria. De forma expressiva, os participantes se identificaram como mulher cisgênero (76,3%) e brancos (72,4%). As principais faixas etárias dos respondentes foram de 40 a 59 anos (48,7%) e de 25 a 39 (39,7%). Com relação à distribuição geográfica, a maioria dos participantes são residentes nas Regiões Sudeste (54,5%) e Sul (21,2%) (Tabela 5).

Tabela 5. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 44/2025

Características	n (156)	%
Contribuição por segmento		
Profissional de saúde	109	70
Interessados no tema	22	14,1
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	18	11,5
Paciente	3	1,9
Organização da Sociedade Civil	2	1,3
Empresa	1	0,6
Empresa fabricante da tecnologia	1	0,6
Gênero		
Mulher cisgênero	119	76,3
Homem cisgênero	35	22,4
Outros	2	1,3
Faixa etária		
18 a 24 anos	4	2,6
25 a 39 anos	62	39,7
40 a 59 anos	76	48,7
60 anos ou mais	11	7,1
Não informado	3	1,9
Cor ou etnia		
Branco	113	72,4
Pardo	33	21,2
Preto	6	3,8
Amarelo	4	2,6
Regiões brasileiras		
Sudeste	85	54,5
Sul	33	21,2
Nordeste	19	12,2
Centro-Oeste	15	9,5
Norte	4	2,6

Fonte: Consulta Pública nº 44/2025, Conitec.

A recomendação preliminar da Conitec foi, por unanimidade, desfavorável à incorporação do larotrectinibe para pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK. Em

geral, os participantes da CP nº 44/2025 discordaram da recomendação da Comissão e foram favoráveis à incorporação da tecnologia (98,7%).

Como argumentos em defesa da incorporação (Quadro 25), as contribuições destacaram a efetividade do medicamento e a necessidade de ampliação do acesso, devido ao seu alto custo. Por se tratar de uma tecnologia indicada para tumores com fusão no gene NTRK e inoperáveis, a incorporação foi colocada como uma forma de ampliação de alternativas terapêuticas para paciente que não respondem a tratamentos convencionais. Além disso, foi apontada a segurança do larotrectinibe, com poucos eventos adversos e baixa toxicidade, bem como os benefícios clínicos relativos ao aumento de sobrevida, à redução de hospitalizações e à rápida resposta ao tratamento. A indicação de uso restrita também foi aferida como um fator que contribui para um impacto orçamentário limitado no SUS e a administração oral da droga como um facilitador de seu uso.

Quadro 25. Opiniões favoráveis à incorporação da tecnologia.

Códigos temáticos		Trechos ilustrativos
Efetividade		“A medicação pode modificar a evolução da doença em casos inoperáveis e sem opções terapêuticas , com menos efeitos adversos , sem necessidade de internações e melhora da qualidade de vida e sobrevida desta população pediátrica.” (Profissional de saúde)
Ampliação do acesso		“É um medicamento necessário a crianças em tratamento de câncer, deve ser fornecido pelo SUS pelo fato de grande parte da população não poder comprar o mesmo.” (Interessado no tema)
Alternativa terapêutica		“Crianças com tumores que têm fusão do gene NTRK e não respondem à quimioterapia, nem à radioterapia, nem são passíveis de ressecção cirúrgica, podem ser curados com larotrectinibe.” (Profissional de saúde)
Segurança do tratamento		“O larotrectinibe, como terapia alvo, mostrou-se efetivo, seguro, com poucos efeitos colaterais e, em muitos casos, a última opção terapêutica que veio a se tornar muito resolutive.” (Profissional de saúde)
Benefícios clínicos	Aumento de sobrevida	“Poderá contribuir para melhor a resultados na sobrevida dos pacientes portadores de fusões NTRK.” (Profissional de saúde)
	Redução de hospitalizações	“Reduz intercorrências e internações. Libera leito de hospital para quem realmente precisa.” (Profissional de saúde)
Resposta terapêutica em casos refratários		“Percebemos ótima resposta ao medicamento em casos clínicos apresentados em que a opção terapêutica convencional já não surtia efeito.” (Profissional de saúde)
Viabilidade econômica para o SUS		“A incorporação é imprescindível para melhorar o desfecho dos pacientes. Por tratar-se de cenário restrito, o uso seria selecionado para poucos casos, o que não teria impacto financeiro limitante ao SUS . Já o impacto para a sobrevida dos pacientes, além de qualidade de vida, seria enorme.” (Profissional de saúde)
Facilidade de administração		“Também o fato de ser uma droga de uso oral, fazendo com que a criança não precise ir ao ambiente hospitalar e não tome picadas a todo momento .” (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 44/2025, Conitec

Entre os participantes, 52,5% indicaram possuir experiência com o larotrectinibe, a maioria como profissional de saúde (46%) e, em menor medida, como familiar, amigo ou cuidador de paciente (6,5%). Como efeitos positivos do tratamento (Quadro 26), foram mencionados os benefícios clínicos associados ao aumento de sobrevida e à remissão da doença, com o apontamento de casos de redução do volume tumoral e de remissão completa da condição. Além disso, os participantes relataram experiências positivas com uma resposta terapêutica rápida e alta segurança do tratamento,

devido à baixa taxa de eventos adversos e de toxicidade. Com relação a facilidades, a administração oral do medicamento foi colocada como um facilitador para o paciente, seus cuidadores e familiares.

Nas contribuições sobre efeitos negativos e dificuldades atrelados ao uso do larotrectinibe (Quadro 26), destacou-se o difícil de acesso em razão do alto custo, da indisponibilidade no SUS e de empecilhos relacionados ao diagnóstico, que exige um teste específico para a indicação do medicamento. Ademais, foram apontados eventos adversos, tais como, aumento do apetite, puberdade precoce e hepatotoxicidade. Por fim, um respondente destacou a necessidade de armazenamento refrigerado do medicamento como uma dificuldade.

Quadro 26. Experiência dos participantes acerca dos efeitos positivos/facilidades e negativos/dificuldades

Efeitos	Códigos temáticos		Trechos ilustrativos
Efeitos positivos e facilidades	Benefícios clínicos	Aumento de sobrevida	“Aumento da sobrevida e melhora significativa na qualidade de vida e melhora clínica do paciente.” (Profissional de saúde)
		Remissão da doença	“Paciente com metástase pulmonar de nefroma meroblástico, inoperável. O uso do medicamento permitiu a remissão total da doença. ” (Profissional de saúde) “ Redução do volume tumoral, controle do crescimento neoplástico, eliminação de metástases, melhora da qualidade de vida dos pacientes e aumento do tempo de sobrevida dos pacientes.” (Profissional de saúde)
	Resposta terapêutica		“ Ótima resposta com o tratamento realizado, sem efeitos colaterais e com um efeito de atuação bastante rápido. ” (Profissional de saúde)
	Segurança do tratamento		“Baixa taxa de eventos adversos, terapia agnóstica que pode usada para vários tumores com boa resposta clínica e radiológica.” (Profissional de saúde)
	Facilidade de administração do tratamento		“Trata-se de uma medicação oral, que ela recebe no conforto da sua casa sem necessidade de viajar para grandes centros, sem interromper atividades escolares, sem os pais precisarem parar de trabalhar para poder acompanhar seu filho em internações.” (Profissional de saúde)
Efeitos negativos e dificuldades	Dificuldade de acesso	Alto custo	“A dificuldade de se manter o uso da medicação, quando é comprada pela saúde suplementar ou pelos próprios familiares.” (Profissional de saúde)
		Indisponibilidade no SUS	“Indisponível para a grande maioria dos pacientes atendidos pelo SUS.” (Profissional de saúde)
		Dificuldade de acesso ao teste diagnóstico	“A indicação do medicamento é dependente do teste molecular que também não está disponível na maioria dos serviços que atendem oncologia pediátrica.” (Profissional de saúde)
	Eventos adversos	Aumento do apetite	“Aumento do apetite com tendência a obesidade. Porém contornável com medidas dietéticas. Assim como puberdade precoce, mas contornável com acompanhamento endocrinológico e inibidores.” (Profissional de saúde)
		Puberdade precoce	
		Hepatotoxicidade	“O paciente apresentou hepatotoxicidade, mas foi resolvida com a suspensão temporária da medicação.” (Profissional de saúde)
	Armazenamento do medicamento		“O medicamento precisa ficar refrigerado, então o seu condicionamento é de extremo cuidado. ” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Fonte: Consulta Pública nº 44/2025, Conitec

Além da experiência com larotrectinibe, os respondentes indicaram ter experiência com outras tecnologias (Figura 8), tais como: sulfato de vincristina, temozolomida, carboplatina, cloridrato de doxorubicina, ciclofosfamida monoidratada, cisplatina, etoposido, ifosfamida e cloridrato de irinotecano. Também foi mencionada, de forma

expressiva, a experiência com a quimioterapia convencional e, em menor medida, com a radioterapia e a cirurgia de ressecção.



Fonte: Consulta Pública nº 44/2025, Conitec.

Figura 11. Frequência de outros medicamentos citados pelos participantes.

As contribuições sobre outras tecnologias (Quadro 28) ressaltaram alguns efeitos positivos e facilidades, tais como o acesso à quimioterapia convencional, a resposta terapêutica, mesmo que variável, e a remissão da doença, com casos de redução do volume tumoral após o tratamento com a quimioterapia, ifosfamida e cloridrato de doxorrubicina. Em contrapartida, como um efeito negativo foi a apontada a resposta terapêutica limitada, com remissões temporárias nos casos da quimioterapia convencional, temozolomida, sulfato de vincristina, carboplatina, etoposido, ciclofosfamida monoidratada e cloridrato de irinotecano. Além disso, no tratamento com outras tecnologias foram citados os eventos adversos de: vômitos, diarreia, neutropenia febril, toxicidade hematológica, eventuais sepses e mucosites. A administração da quimioterapia convencional foi referida como uma dificuldade, devido a necessidade de ajuste de doses no tratamento.

Quadro 27. Experiência dos efeitos positivos/facilidades e negativos/dificuldades de outras tecnologias

Efeitos	Códigos temáticos	Tecnologias	Trechos ilustrativos
Efeitos positivos e facilidades	Variabilidade da resposta terapêutica	quimioterapia convencional	“Resposta variável da doença à protocolos convencionais de quimioterapia.” (Profissional de saúde)
	Facilidade de acesso		“Acesso rápido ao tratamento por já fazer parte da tabela de procedimentos do SUS.”
	Remissão da doença		“Quando o paciente responde ao tratamento, redução ou desaparecimento do tumor.” (Profissional de saúde)
	Remissão da doença	ifosfamida; cloridrato de doxorrubicina;	“Neste caso específico, não vi muitos benefícios da quimioterapia, mas eventualmente em alguns casos já redução do volume tumoral na tentativa de torná-lo passível de ressecção cirúrgica por exemplo.” (Profissional de saúde)
Efeitos negativos e dificuldades	Resposta terapêutica limitada	quimioterapia convencional	“A quimioterapia convencional consegue atingir um controle da doença, porém eventualmente não consegue curar. Tumores que não são passíveis de serem operados devido à alta morbidade ou por provocar desfiguração acabam não sendo curados.” (Profissional de saúde)

			“Respostas parciais, com remissões temporárias.” (Profissional de saúde)
		temozolomida; sulfato de vincristina; carboplatina; etoposido;	“As medicações foram ineficazes para os pacientes no médio prazo.” (Profissional de saúde)
		sulfato de vincristina; ciclofosfamida monoidratada;	“Mínima resposta tumoral.” (Profissional de saúde)
		temozolomida; carboplatina; cloridrato de irinotecano;	“Não curam nem controlam as patologias.” (Profissional de saúde)
		cirurgia de ressecção	“Procedimento foi cirúrgico e não foi possível realizar a ressecção completa da lesão, sendo que houve progressão da doença rapidamente , associado ao atraso em propiciar outra modalidade de tratamento a qual não estava disponível pelo SUS.” (Profissional de saúde)
	Eventos adversos	quimioterapia convencional	“Os efeitos colaterais da quimioterapia são inúmeros: vômitos, diarreia, neutropenia febril e eventuais sepSES e mucosites , para citar alguns deles. [...] Eventualmente essas intercorrências podem ser graves a ponto de necessitar suporte de UTI.” (Profissional de saúde) “Aumento da toxicidade (toxicidade hematológica, nefrotoxicidade, cardio toxicidade) com consequente aumento de intercorrências clínicas.” (Profissional de saúde)
		radioterapia	“Quanto ao uso de radioterapia: aumento de chance de desenvolvimento de neoplasia subsequente . Óbitos por doença por falha de tratamento disponível.” (Profissional de saúde)
		sulfato de vincristina; ciclofosfamida monoidratada;	“Muita toxicidade. Neuropatia, neutropenia febril, infecção. ” (Profissional de saúde)
		sulfato de vimblastina	“Risco clínico associado a neutropenia febril. ” (Profissional de saúde)
	Administração do tratamento	cirurgia de ressecção	“As cirurgias de ressecção completa, especialmente nos casos de sarcomas e tumores cerebrais, podem ser mutilantes tanto do ponto de vista funcional quanto estético . As complicações do tratamento padrão — como internações prolongadas para controle de infecções, transfusões de hemocomponentes, diárias em unidades de terapia intensiva, além do absenteísmo escolar da criança e laboral dos pais — são bastante frequentes” (Profissional de saúde)
		quimioterapia convencional	“Necessidade de fracionamento de dose a depender da idade, peso do paciente.” (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 44/2025, Conitec

Assim, na opinião dos respondentes da consulta pública, o larotrectinibe foi considerado efetivo no aumento de sobrevida, na redução de hospitalizações e na remissão da doença. Também foi julgado como um tratamento seguro, com rápida resposta terapêutica e de fácil administração. Contudo, o difícil acesso ao teste de diagnóstico foi apresentado como uma dificuldade, bem como o alto custo, a indisponibilidade no SUS e as formas de armazenamento do medicamento. Em comparação a alternativas terapêuticas, como a quimioterapia convencional, o larotrectinibe foi descrito como mais efetivo na remissão da doença, mais seguro e com menor incidência de eventos adversos.

Em sua recomendação inicial, o Comitê de Medicamentos da Conitec demonstrou expectativas com relação ao fornecimento do teste molecular para identificação e confirmação do gene NTRK e à possibilidade de melhor delimitação

da população alvo. Esses fatores também foram destacados pelos participantes da consulta pública, que descreveram a dificuldade de acesso tanto ao medicamento quanto ao diagnóstico apropriado. Além disso, na perspectiva dos participantes, a restrita indicação de uso seria um fator atenuante sobre o impacto orçamentário da incorporação da tecnologia ao SUS.

15.2 Evidências Clínicas

As contribuições nesse tópico se concentraram em ressaltar os resultados positivo dos estudos de fase I/II enviados em anexo e mencionados no relatório, principalmente para taxa de resposta, taxa de controle da doença, duração da resposta, sobrevida livre de progressão, sobrevida global e perfil de segurança. Além disso, o demandante menciona sobre os pareceres das agências internacionais de ATS. Sobre a bibliografia anexada, o quadro abaixo, indica as justificativas para, indicando se estava presente na análise ou o motivo de exclusão.

Quadro 28. Análise das contribuições Pessoa Física

Estudos enviados nas contribuições da consulta pública – Pessoa Física	Comentário
Lamoureux A-A, Fisher MJ, Lemelle L, Pfaff E, Amir-Yazdani P, Kramm C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Central Nervous System Tumors Harboring NTRK Gene Fusions. Clin Cancer Res. 2025 Feb 1;31(3):561-572.	Excluído: O artigo tem o objetivo de analisar características demográficas, clínicas e resultados de pacientes com tumores do SNC positivos para fusões do gene NTRK, com foco em tratamentos e prognósticos.
Mascarenhas L, DuBois SG, Albert CM, Bielack S, Orbach D, Federman N, Geoerger B, Nagasubramanian R, Zhang Y, Chisholm J, Melcon SG, Goto H, Morgenstern DA, Owens C, Pappo AS, Perreault S, Schulte JH, Shukla N, Zwaan CM, Neu N, Bernard-Gauthier V, De La Cuesta E, van Tilburg CM, Laetsch TW. Elective Discontinuation of Larotrectinib in Pediatric Patients With TRK Fusion Sarcomas and Related Mesenchymal Tumors. J Clin Oncol. 2025 Jan 27;43(10):1180-1187. doi: 10.1200/JCO.24.00848.	Excluído: Estudo de análise observacional retrospectiva de dados agrupados provenientes de dois ensaios clínicos prospectivos (SCOUT e NAVIGATE). avalia os resultados da descontinuação eletiva do larotrectinibe em crianças que apresentaram resposta objetiva, com monitoramento para possível retomada do tratamento em caso de progressão da doença.
Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 22 de fevereiro de 2018;378(8):731–9.	Excluído: Dados de pacientes pediátricos e adultos agrupados, sem análise de subgrupo.
Laetsch TW, Voss S, Ludwig K, Hall D, Barkauskas DA, DuBois SG, Ronan J, Rudzinski ER, Memken A, Robinson K, Sorger J, Reid JM, Bhatla T, Crompton BD, Church AJ, Fox E, Weigel BJ. Larotrectinib for Newly Diagnosed Infantile Fibrosarcoma and Other Pediatric NTRK Fusion–Positive Solid Tumors (Children’s Oncology Group ADVL1823). J Clin Oncol. 2024;43(10):1188-1197. doi:10.1200/JCO-24-01854	Excluído: Estudo clínico prospectivo, multicêntrico, aberto, fase II, com duas coortes (IFS e outros tumores sólidos NTRK fusion-positivos). O estudo inclui pacientes até 30 anos, mas não apresenta resultados separados para adultos versus crianças; os resultados são agrupados principalmente por tipo de tumor (IFS vs. outros) e não por faixa etária adulta/pediátrica. A ênfase está na população pediátrica e jovem, e o número de pacientes com idade próxima a 30 anos parece ser pequeno ou inexistente.
Vince CSC, Brassesco MS, Mançano BM, Gregianin LJ, Carbone EK, do Amaral e Castro A, et al. Beyond Clinical Trials: Understanding Neurotrophic Tropomyosin Receptor Kinase Inhibitor Challenges and Efficacy in Real-World Pediatric Oncology. JCO Precis Oncol. 2024;8:e2300713. doi:10.1200/PO.23.00713.	Excluído: Estudo retrospectivo multicêntrico no Brasil com 17 pacientes pediátricos (0-17 anos) portadores de tumores com fusões NTRK confirmadas por sequenciamento de nova geração (NGS).
Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. abril de 2020;21(4):531–40	Excluído: Dados de pacientes pediátricos e adultos agrupados, sem análise de subgrupo.
Federman n, cm van T, Dierselhuys m, Albert CM, Geoerger B, DuBois SG, et al. Long-term follow-up of the efficacy and safety of larotrectinib in pediatric patients with TRK fusion cancer. Bayer-sponsored larotrectinib data: SIOP 2023; 2023 out 14; Ottawa.	Excluído: Apresentação de congresso

Perreault S, Doz F, Geoerger B, Italiano A, Lassen U, Nilsson A, et al. CTNI-75. Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients with Tropomyosin Receptor Kinase (Trk) Fusion Primary Central Nervous System (CNS) Tumors: an Updated Analysis. <i>Neuro-Oncol.</i> 10 de novembro de 2023;25(Supplement_5):v95–v95.	Excluído: Resumo de congresso
Pollack M, Keating K, Wissinger E, Jackson L, Sarnes E, Cuffel B. Transforming approaches to treating TRK fusion cancer: historical comparison of larotrectinib and histology-specific therapies. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2 de janeiro de 2021;37(1):59–70.	Excluído: Dados de pacientes pediátricos e adultos agrupados, sem análise de subgrupo.
Federman, N., & Hamilton, C. (2025). Achieving Durable Response With the TRK Inhibitor Larotrectinib, and Possible Discontinuation of Therapy in Pediatric NTRK Gene Fusion–Positive Solid Tumors. <i>Clinical advances in hematology & oncology: H&O</i> , 23(2), 1-12.	Excluído: série de estudos de caso clínico combinada com análises integradas de dados de múltiplos ensaios clínicos abertos, multicêntricos e de braço único - Estudo fase 1 LOXO-TRK-14001 (adultos), Estudo fase 1/2 SCOUT (crianças), Estudo fase 2 NAVIGATE (adolescentes e adultos).

Fonte: elaboração própria

15.3 Evidências Econômicas

Além de um comentário genérico sobre os benefícios do Larotrectinibe, apenas dois comentários incluíram informações adicionais: uma do fabricante do medicamento, Bayer S.A (78) e outra do demandante, a Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, SOBOPE (79).

A Bayer confirmou o preço das apresentações no dossiê submetido pela SOBOPE de **R\$ 42.675,01** para a apresentação de 60 cápsulas de 100 mg e de **R\$ 14.224,99** para um frasco de 100 mL ou dois de 50 mL. Foi também sinalizado a sua disposição de pagar integralmente pelos testes diagnósticos. Nesta condição haveria uma redução de 1,13% no impacto orçamentário em cinco anos, com os custos diminuindo aproximadamente de R\$ 135 milhões para R\$ 133,5 milhões. No documento enviado não há referência por quanto tempo este teste seria disponibilizado.

Na sua contribuição, A SOBOPE propõe a substituição do modelo enviado no seu dossiê (23) de sobrevida particionada com horizonte vitalício por uma alternativa de um cálculo direto baseado: na redução do horizonte temporal para 15 anos; no uso da mediana como desfecho (de 2 a 5 anos), no uso de dose pediátrica; uma utilidade pós e pré progressão de 0,81 e 0,73, respectivamente: e de um *market share* inicial de 30% para estimativa do impacto orçamentário. Os resultados encontrados pelo demandante para um cenário de uso do medicamento por três anos foram uma RCEI de R\$ 138.461,00/QALY e um impacto orçamentário de R\$ 36 milhões.

O modelo de sobrevida particionado (PSM) é recomendado em oncologia por sua capacidade de captar a progressão da doença ao longo do tempo em diferentes estados clínicos (ex: livre de progressão, progressão e morte), refletindo a história natural da doença e o impacto incremental das tecnologias avaliadas (80). Ele permite estimativas de tempo em cada estado de saúde, essenciais para calcular corretamente os desfechos clínicos (ex: anos de vida ganhos, QALYs) e os custos associados a cada estado. Os novos cálculos têm limitações significativas do ponto de vista metodológico e comprometem a acurácia e a validade dos resultados da análise de custo-efetividade, cujas limitações principais estão discutidas a seguir.

Inadequação da mediana de descontinuidade como *proxy* de efetividade:

A mediana de descontinuidade de uso do medicamento não é uma medida clínica válida de efetividade nem de benefício incremental. A interrupção do uso pode ocorrer por múltiplos fatores (eventos adversos, resposta completa, progressão, perda de seguimento), e sua medida isoladamente não captura os desfechos clínicos reais nem sua temporalidade. Utilizar uma mediana fixa de dois ou três anos ignora a heterogeneidade individual e o tempo real até progressão ou morte, subestimando ou superestimando o benefício dependendo da curva de Kaplan-Meier subjacente.

Na proposta apresentada todos os pacientes usam o medicamento pelo mesmo período. Não há estimativa de sobrevida, quais foram os anos de vida ganhos, como ocorreu a progressão da doença, se houve morte de algum paciente. O uso de uma mediana fixa para duração de tratamento artificializa os QALYs estimados comprometendo a comparação com tecnologias concorrentes modeladas com base em dados de sobrevida. Isso pode violar o princípio da consistência comparativa entre tecnologias— essencial para decisões de incorporação e priorização no SUS.

A limitação até os 18 anos

Restringir o modelo até os 18 anos ignora os anos adicionais de vida que o tratamento pode proporcionar após essa idade. Em tecnologias com possibilidade de benefício sustentado, a análise principal deve manter um horizonte vitalício, usando um tempo mais curto para a análise de sensibilidade. Essa modificação enfraquece a robustez do modelo, compromete sua utilidade para a tomada de decisão baseada em valor e introduz um viés etário. O modelo base deve manter o horizonte vitalício, com a possibilidade de simulações de sensibilidade com horizontes reduzidos como análises exploratórias, mas nunca como base para decisão.

Dose média pediátrica.

A sugestão é de utilizar uma dose ajustada pela superfície corporal. Por exemplo, uma criança de dois anos usaria uma dose de 111 mg e não de 200 mg. Embora possa fazer sentido clínico, na prática pode ser inviável fazer este fracionamento. Além disso, o impacto econômico real dessa dosagem depende diretamente da apresentação comercial do medicamento. Em comprimidos de 100 mg, no fracionamento de doses, o descarte de sobras se torna um fator importante. Na prática, crianças que precisam de 111 mg podem demandar dois comprimidos de 100 mg por dia (200 mg/dia), com custo excedente por perda. Ignorar essas limitações subestima os custos reais do tratamento e estimativa não confiáveis de custo-efetividade.

Embora exista a apresentação oral, ela não foi utilizada no modelo para estimativa dos custos. Além disso, existe a hipótese de que todos os pacientes comecem o tratamento com um ano de idade e terminem com quatro e cinco anos. Isto introduz um viés importante no resultado, subestimando a razão de custo efetividade.

Qualidade de vida pré e pós progressão.

O demandante propõe que uma qualidade de vida dos pacientes pré e pós progressão como a que foi apresentada no poster no congresso da *European Society for Medical Oncology (ESMO)* em 2023. Estes valores foram produzidos pelo fabricante do medicamento, a Bayer S.A. , cujos resultados só aparecem em um documento não revisado. A possibilidade de risco de viés e conflito de interesse é muito alta.

Inadequação com recomendações internacionais.

Diretrizes metodológicas do NICE (Reino Unido) (81), CADTH (Canadá) (82) e mesmo da REBRATS (43) indicam que modelos baseados em dados de sobrevida (reais ou projetados) são os mais adequados para oncologia, especialmente quando há impacto clínico importante sobre progressão e sobrevida global.

Uso de um *market share* de 30% atingindo 100% em cinco anos.

A proposta é não só uma fonte de inequidade, como provavelmente ineficaz, já que os pacientes não contemplados poderiam obter o medicamento via judicialização.

Por fim, a SOBOPE ressalta que pacientes com tumores sólidos avançados ou metastáticos com fusão do gene *NTRK* é uma doença ultrarrara (1 indivíduo para 50.000 pessoas) e que não haveria um limiar de custo-efetividade para ser utilizado. A observação é válida e não existe um limiar para esta condição.

16 DISCUSSÃO FINAL DA CONITEC

Após as apresentações do demandante, a análise das contribuições da Consulta Pública e da participação dos médicos especialistas, o Comitê de Medicamentos refletiu novamente sobre a relação entre a raridade e a variabilidade dos tumores sólidos com fusão do gene *NTRK* na população pediátrica e as incertezas associadas às evidências clínicas recuperadas e aos estudos econômicos elaborados.

Novos estudos foram apresentados como evidência complementar e demonstraram resultados satisfatórios com o uso do larotrectinibe, mas não eliminaram as preocupações do Comitê quanto à robustez dos delineamentos dos estudos que compõem as evidências clínicas e à consistência dos seus achados. Ademais, os estudos também não conseguiram refletir os benefícios do medicamento da mesma forma como observado nos relatos dos especialistas e dos pacientes em suas experiências com a tecnologia para a indicação proposta.

As evidências econômicas permaneceram com incertezas, mesmo com a nova avaliação econômica apresentada pelo demandante, que buscou contemplar as sugestões do Comitê durante à apreciação inicial, especialmente no que se

refere à dose do larotrectinibe ajustada por área corporal e à descontinuação do tratamento após dois anos, em caso de resposta completa. As fragilidades do novo modelo econômico proposto e a inviabilidade em conduzir análises de sensibilidade na versão inicial da avaliação econômica, devido à ausência de subsídios clínicos robustos, mantiveram dúvidas quanto ao auxílio dos modelos apresentados na tomada de decisão, conforme ponderou os pareceristas. Além disso, foi destacado a ausência de uma nova proposta de preço e a necessidade de que a empresa detentora do registro do larotrectinibe esclareça os critérios, a população-alvo e o período de disponibilização do teste genético, caso a tecnologia seja incorporada.

Por fim, o Comitê ainda considerou as discussões que envolvem a assistência farmacêutica na oncologia, a oportunidade de disponibilizar uma tecnologia com potencial de modificar o curso natural da condição clínica para um número restrito de pacientes, a necessidade de elaboração de um Protocolo Clínico em caso de incorporação do larotrectinibe e a possibilidade dos valores estimados na avaliação econômica e na análise de impacto orçamentário estarem superestimados em relação ao cenário real.

17 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 24ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 15 de agosto de 2025, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação do larotrectinibe para o tratamento de pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK. Considerou-se a oportunidade de disponibilizar uma tecnologia com potencial de modificar o curso natural da condição clínica para um número restrito de pacientes, mediante negociação de preço e esclarecimentos quanto aos critérios, à população-alvo e ao período de fornecimento do teste genético junto à empresa farmacêutica, além da observância de uso do larotrectinibe estabelecido em Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1031/2025.

REFERÊNCIAS

1. Rafael Pereira dos Santos, Bruna Almeida dos Santos, Lauro José Gregianin, André Tessainer Brunetto, Algimir Lunardi Brunetto, Rafael Roesler, et al. Trk Inhibition Reduces Tumorsphere Formation and Changes Expression of Stemness Markers in SK-ES-1 Ewing Sarcoma Cells. *Rev Bras Cancerologia* [Internet]. [citado 24 de janeiro de 2025]; Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/4262/3312>
2. Sociedad Española de Oncología Clínica. Informe SEOM de Evaluación de Larotrectinib en pacientes con tumores portadores de fusiones de los genes NTRK 1, 2 o 3. Sociedad Española de Oncología Clínica;
3. Awada A, Berghmans T, Clement PM, Cuppens K, De Wilde B, Machiels JP, et al. Belgian expert consensus for tumor-agnostic treatment of NTRK gene fusion-driven solid tumors with larotrectinib. *Crit Rev Oncol Hematol*. janeiro de 2022;169:103564.
4. Zoran Gatalica, Joanne Xiu, Jeffrey Swensen, Semir Vranic. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol*. 31 de agosto de 2018;32:147–53.
5. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde, Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Larotrectinibe para pacientes com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK. Brasília: CONITEC; 2021 nov p. 82. (Relatório de Recomendação). Report No.: 679.
6. Emiliano Cocco, Maurizio Scaltriti, Alexander Drilon. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2. 1º de dezembro de 2018;15(12):731–47.
7. Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, Overman MJ, Yeh KH, Baba E, et al. JSCO—ESMO—ASCO—JSMO—TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol*. julho de 2020;31(7):861–72.
8. Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, Fellous M, Korei M, Keating K. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol*. 21 de dezembro de 2020;12:1758835920975613.
9. Instituto Nacional de Câncer (Brasil), Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, organizadores. Câncer na criança e no adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro, RJ: Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer - INCA : Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica - SOBOPE; 2008. 220 p.
10. Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Ann Oncol*. novembro de 2019;30:viii16–22.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de larotrectinib (Vitrakvi®) en tumores con fusión de genes NTRK. Madrid: AEMPS; 2022 maio p. 13. (Informe de Posicionamiento Terapéutico). Report No.: IPT, 39/2022. V1.
12. National Institute for Health Care Excellence (NICE). Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours. London: NICE; 2020 abr p. 34. (Final appraisal document).
13. Canada's Drug Agency (CDA), pan-Canadian Oncology Drug Review. Larotrectinib (Vitrakvi) for Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) Positive Solid Tumours. Ottawa: CDA; 2019 out p. 108.

14. Bayer. Bula Profissional Vitrakvi Solucao Oral 20mg/mL. 2025.
15. Orbach D, Carton M, Khadir SK, Feuilly M, Kurtinecz M, Phil D, et al. Therapeutic benefit of larotrectinib over the historical standard of care in patients with locally advanced or metastatic infantile fibrosarcoma (EPI VITRAKVI study). *ESMO Open*. maio de 2024;9(5):103006.
16. DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, Turpin BK, Albert CM, Nagasubramanian R, et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer*. novembro de 2018;124(21):4241–7.
17. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. maio de 2018;19(5):705–14.
18. Kummar S, Berlin J, Mascarenhas L, Van Tilburg CM, Geoerger B, Lassen UN, et al. Quality of Life in Adult and Pediatric Patients with Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer Receiving Larotrectinib. *Curr Probl Cancer*. dezembro de 2021;45(6):100734.
19. European Medicines Agency (EMA). EMA_vitrakvi-Resumo das características do Medicamento. EMA;
20. Bayer. Bula Profissional Vitrakvi Cápsula dura 100 mg. 2025.
21. European Medicines Agency (EMA). EMA Medicines. 2019 [citado 18 de janeiro de 2025]. Vitrakvi | European Medicines Agency (EMA). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vitrakvi>
22. Instituto Nacional de Patentes Industriais (INPI). INPI. 2025 [citado 4 de abril de 2025]. INPI. Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=866701&SearchParameter=PI0919873%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=>
23. Neviçolino Pereira de Carvalho Filho, Elvis Terceiro Valera, Gabriela Camargo Vince. Dossiê de Avaliação de Tecnologia em Saúde Larotrectinibe para pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK. 2024.
24. Brasil. Ministério da Saúde. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. [citado 13 de março de 2025]. Disponível em: <https://bps-legado.saude.gov.br/login.jsf>
25. World Health Organization. The WHO Child Growth Standards [Internet]. [citado 10 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards>
26. Orimadegun A, Omisanojo A. Evaluation of Five Formulae for Estimating Body Surface Area of Nigerian Children. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(6):889–98.
27. EMBASE. Página Inicial [Internet]. [citado 4 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.embase.com>
28. National Library of Medicine. PubMed [Internet]. [citado 4 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
29. LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). LILACS Informação científica e técnica em saúde na América Latina e Caribe [Internet]. [citado 4 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://lilacs.bvsalud.org>.

30. Cochrane. Cochrane Library [Internet]. 2025 [citado 4 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com>
31. Google Acadêmico [Internet]. [citado 4 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://scholar.google.com>
32. The development group for ROBINS-I V2. The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions, Version 2 (ROBINS-I V2) assessment tool [Internet]. 2024 [citado 21 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-i-v2>
33. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 19 de junho de 2004;328(7454):1490.
34. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in *TRK* Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 22 de fevereiro de 2018;378(8):731–9.
35. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. maio de 2018;19(5):705–14.
36. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. abril de 2020;21(4):531–40.
37. Doz F, Van Tilburg CM, Geoerger B, Højgaard M, Øra I, Boni V, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors. *Neuro-Oncol*. 1º de junho de 2022;24(6):997–1007.
38. Pollack M, Keating K, Wissinger E, Jackson L, Sarnes E, Cuffel B. Transforming approaches to treating TRK fusion cancer: historical comparison of larotrectinib and histology-specific therapies. *Curr Med Res Opin*. 2 de janeiro de 2021;37(1):59–70.
39. Federman n, cm van T, Dierselhuis m, Albert CM, Geoerger B, DuBois SG, et al. Long-term follow-up of the efficacy and safety of larotrectinib in pediatric patients with TRK fusion cancer. Bayer-sponsored larotrectinib data: SIOP 2023; 2023 out 14; Ottawa.
40. Albert CM. Larotrectinib in Pediatric Patients with Trk Fusion Sarcomas: Updated Efficacy and Safety. Em: CTOS 2021. 2021. p. P241.
41. Perreault S, Doz F, Geoerger B, Italiano A, Lassen U, Nilsson A, et al. CTNI-75. Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients with Tropomyosin Receptor Kinase (Trk) Fusion Primary Central Nervous System (CNS) Tumors: an Updated Analysis. *Neuro-Oncol*. 10 de novembro de 2023;25(Supplement_5):v95–v95.
42. Vince CSC, Brassesco MS, Mançano BM, Gregianin LJ, Carbone EK, Do Amaral E Castro A, et al. Beyond Clinical Trials: Understanding Neurotrophic Tropomyosin Receptor Kinase Inhibitor Challenges and Efficacy in Real-World Pediatric Oncology. *JCO Precis Oncol*. maio de 2024;(8):e2300713.
43. Brasil. Diretrizes de Avaliação Econômica [Internet]. Ministério da Saúde; 2014 [citado 15 de janeiro de 2025]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
44. Liu Q, Charleston MA, Richards SA, Holland BR. Performance of Akaike Information Criterion and Bayesian Information Criterion in Selecting Partition Models and Mixture Models. *Jermiin L, organizador. Syst Biol*. 19 de maio de 2023;72(1):92–105.

45. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE. 2025 [citado 2 de março de 2025]. Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=downloads>
46. Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld PP, Walterhouse DO, Donaldson SS, Paidas CN, et al. Randomized Phase II Window Trial of Two Schedules of Irinotecan With Vincristine in Patients With First Relapse or Progression of Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 20 de outubro de 2010;28(30):4658–63.
47. Delea TE, Amdahl J, Nakhaipour HR, Manson SC, Wang A, Fedor N, et al. Cost-Effectiveness of Pazopanib in Advanced Soft-Tissue Sarcoma in Canada. *Curr Oncol*. 1º de dezembro de 2014;21(6):748–59.
48. Silvia Antonio Sfeir, Rodrigo Palhares. Larotrectinibe para pacientes com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK. Parecer Técnico Científico – Bayer S.A.; 2021.
49. National Institute for Health Care Excellence (NICE). Regorafenib for previously treated unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours. *Technol Apprais Guid*. 15 de novembro de 2017;TA 488:20.
50. Rozman LM. Estimativa de custos de pacientes com câncer em unidade de cuidados paliativos [Internet] [text]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2018 [citado 3 de março de 2025]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5137/tde-27092018-092046/>
51. Ministério da Saúde, Datasus. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 2025 [citado 3 de março de 2025]. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
52. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 18, de 27 de março de 2019. Torna pública a decisão de incorporar o sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. [Internet]. 18 mar 27, 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2019/prt0018_29_03_2019.html
53. Santos MDO. Incidência, Mortalidade e Morbidade Hospitalar por Câncer em Crianças, Adolescentes e Adultos Jovens no Brasil: Informações dos Registros de Câncer e do Sistema de Mortalidade. *Rev Bras Cancerol*. 15 de fevereiro de 2019;64(3):439–40.
54. Li J, Thompson TD, Miller JW, Pollack LA, Stewart SL. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001-2003. *Pediatrics*. junho de 2008;121(6):e1470-1477.
55. Soule EH, Pritchard DJ. Fibrosarcoma in infants and children: a review of 110 cases. *Cancer*. outubro de 1977;40(4):1711–21.
56. Perez EA, Kassira N, Cheung MC, Koniaris LG, Neville HL, Sola JE. Rhabdomyosarcoma in children: a SEER population based study. *J Surg Res*. outubro de 2011;170(2):e243-251.
57. Cabral de Carvalho Corrêa D, Tesser-Gamba F, Dias Oliveira I, Saba da Silva N, Capellano AM, de Seixas Alves MT, et al. Gliomas in children and adolescents: investigation of molecular alterations with a potential prognostic and therapeutic impact. *J Cancer Res Clin Oncol*. janeiro de 2022;148(1):107–19.
58. Youlden DR, Frazier AL, Gupta S, Pritchard-Jones K, Kirby ML, Baade PD, et al. Stage at diagnosis for childhood solid cancers in Australia: A population-based study. *Cancer Epidemiol*. abril de 2019;59:208–14.

59. Wu G, Diaz AK, Paugh BS, Rankin SL, Ju B, Li Y, et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet.* maio de 2014;46(5):444–50.
60. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018:PO.18.00183.
61. Instituto Brasileiro de Estatística e Geografia (IBGE). Projeções da População | IBGE [Internet]. [citado 6 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
62. Scottish Medicines Consortium. Scottish Medicines Consortium. 2025 [citado 17 de janeiro de 2025]. Search. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=larotrectinib>
63. National Health System (NHS) Scotland. Search Results for “larotrectinib” – Scotland’s Health on the Web [Internet]. Scotland Health on the Web. 2025 [citado 17 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://www.scot.nhs.uk/?s=larotrectinib>
64. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Find PBS medicines by drug, program or condition. 2025 [citado 12 de janeiro de 2025]. Solid tumours with confirmed NTRK gene fusion - Health professionals - Services Australia. Disponível em: <https://www.servicesaustralia.gov.au/solid-tumours-with-confirmed-ntrk-gene-fusion?context=20>
65. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). PHARMAC_NZ_notification-2015-12-04-multiple-sclerosis. PHARMAC; 2016.
66. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías en Salud (CONETEC). informe_23_conetec-cladribine. Buenos Aires: CONETEC; 2025 jun p. 66. (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). Report No.: 23.
67. Clinicaltrials.gov. Clinicaltrials.gov. 2025 [citado 20 de março de 2025]. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02650401>
68. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Cortellis Competitive Intelligence [Internet]. [citado 21 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis&status=nosso>
69. Brasil.Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas. 2025 [citado 7 de janeiro de 2025]. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/696329?nomeProduto=Gilenya&monodroga=S>
70. European Medicines Agency (EMA). Página Inicial [Internet]. 2025 [citado 11 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
71. Food and Drug Administration (FDA). FDA-Approved Drugs. [citado 5 de janeiro de 2025]. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022527>
72. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE website: The National Institute for Health and Care Excellence. NICE; 2025 [citado 11 de abril de 2025]. Homepage. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
73. Canada’s Drug Agency, CDA-AMC. Página Inicial [Internet]. [citado 11 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>

74. Hoffmann-La Roche. A Phase 1&2, Open-Label, Dose-Escalation And Expansion Study Of Entrectinib (Rxdx-101) In Pediatrics With Locally Advanced Or Metastatic Solid Or Primary CNS Tumors And/Or Who Have No Satisfactory Treatment Options [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 mar [citado 11 de abril de 2025]. Report No.: NCT02650401. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02650401>
75. Turning Point Therapeutics, Inc. A Phase 1&2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements (TRIDENT-1) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 abr [citado 11 de abril de 2025]. Report No.: NCT03093116. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03093116>
76. Turning Point Therapeutics, Inc. A Phase 1&2, Open-Label, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies Harboring ALK, ROS1, NTRK1-3 Alterations [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 fev [citado 11 de abril de 2025]. Report No.: NCT04094610. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04094610>
77. Beijing InnoCare Pharma Tech Co., Ltd. A Multi-center, Non-Randomized, Open-Label Phase 2 Basket Clinical Trial to Evaluate ICP-723 in Patients with Advanced Solid Tumors or Primary Central Nervous System Tumors [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 jan [citado 11 de abril de 2025]. Report No.: NCT05745623. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05745623>
78. BAYER S.A. Retificação_Ofício_Proposta de Preço_Larotrectinibe_final. 2025.
79. Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica. Contribuição SOBOPE á consulta pública N° 044/2025. 2025.
80. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. J Med Econ. outubro de 2020;23(10):1176–85.
81. Woods BS, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. Partitioned Survival and State Transition Models for Healthcare Decision Making in Oncology: Where Are We Now? Value Health. 1º de dezembro de 2020;23(12):1613–21.
82. Deliberative Appraisal Processes in Health Technology Assessment [Internet]. [citado 19 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/download/nm0001/129?inline=1>

APÊNDICE

Apêndice 1. Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁵, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 06 de março de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["Larotrectinib"]
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) INPI: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão vigentes para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia larotrectinibe, foram identificados 3 (três) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Patentes vigentes para a tecnologia larotrectinibe depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0919873	Compostos de pirazol[1,5-a]pirimidina substituídos como inibidores da trk quinase, seus processos de preparação e composições farmacêuticas	Array Biopharma, INC. (US)	21/10/2029	Novo uso ^(a) , produto ^(b)
BR112018073504	Processo para preparar (s)-n-(5-((r)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida e sais da mesma	Array Biopharma, INC. (US) / Loxo Oncology, INC. (US) / Charles Todd Eary (US)	18/05/2037	Processo ^(c)
BR112018070304	Formulações líquidas de (s)-n-(5-((r)-2-(2,5- difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3- il)-3- hidroxipirrolidina-1-carboxamida, e seu uso". Referência cruzada aos pedidos relacionados	Loxo Oncology, INC. (US)	04/04/2037	Formulação ^(d)

(a)Novo uso - Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"); (b) Produto - Novas moléculas pequenas com atividade terapêutica. Não inclui compostos que são usados apenas como intermediários ou moléculas grandes (proteínas, polinucleotídeos etc.), novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. (c)Processo - Produção de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes. (d)Formulação - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulação, estágios de processamento do composto "bruto" à formulação finalizada, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética. FONTE: Cortellis Inteligente1 e INPI4

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)⁶, e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996⁶.

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula⁷.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 07 de mar. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 07 de mar. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 07 de mar. de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 07 de mar. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 07 de mar. de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 07 de mar. de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 07 de mar. de 2025.

Anexo 1. Estratégia de busca apresentados pelo demandante e pelos pareceristas

Estratégia Demandante	Resultados (período)	Estratégia Secretaria Executiva	Resultados (período)
PUBMED			
"larotrectinib"[Supplementary Concept] OR "larotrectinib"[TIAB] OR "Vitrakvi"[TIAB]	412 (01/07/2024)	"larotrectinib"[Supplementary Concept] OR larotrectinib OR ARRY-470 OR ARRY470 OR LOXO-101 OR LOXO101 OR Vitrakvi OR BAY-2757556 OR BAY2757556	462 (04/02/2025)
EMBASE			
(larotrectinib:ti,ab,kw OR vitrakvi:ti,ab,kw) AND [embase]/lim	717 (01/07/2024)	('larotrectinib'/exp OR larotrectinib OR ARRY-470 OR ARRY470 OR LOXO-101 OR LOXO101 OR Vitrakvi OR BAY-2757556 OR BAY2757556) AND [embase]/lim AND [article]/lim	588 (04/02/2025)
COCHRANE LIBRARY			
"larotrectinib":ti,ab,kw OR "Vitrakvi":ti,ab,kw	12 (01/07/2024)	(larotrectinib OR ARRY-470 OR ARRY470 OR LOXO-101 OR LOXO101 OR Vitrakvi OR BAY-2757556 OR BAY2757556):ti,ab,kw	17 (04/02/2025)
LILACS			
tw:((tw:(larotrectinib)) OR (tw:(larotrectinibe))) AND (db:("LILACS" OR "coleccionaSUS"))	02 (01/07/2024)	larotrectinib OR ARRY-470 OR ARRY470 OR LOXO-101 OR LOXO101 OR Vitrakvi OR BAY-2757556 OR BAY2757556	2 (04/02/2025)
GOOGLE ACADÊMICO (100 REGISTROS EXCLUINDO PATENTES E CITAÇÕES)			
-	-	larotrectinib OR LOXO-101 OR LOXO101 OR Vitrakvi	100(04/02/2025)

Legenda: Elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

Anexo 2. Resultado da avaliação econômica - Demandante

O resultado aqui apresentado baseia-se na da utilidade utilizada pelo demandante no dossiê (22), derivado de um estudo da Bayer não publicado (quadro 23). Os valores abaixo foram também refeitos para o limiar de R120.000/QALY, já que o proposto pelo demandante de 2 milhões/QALY não tem correspondência com o aprovado pela Conitec.

Quadro 23. Utilidade para a larotrectinibe e comparador

Estado/Utilidade	larotrectinibe	Comparador
Livre de progressão	0,81	0,678
Doença em progressão	0,744	0,425

No cálculo atualizado, o uso do larotrectinibe acumulou 10,09 QALYs contra 5,55 do comparador. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre as alternativas foi de R\$ 415.846,48/QALY. Esse valor é 246,53% acima do limiar de 120.000/QALY. A tabela abaixo apresenta esse resultado, além da estimativa inicial feita pelo demandante e da possibilidade de o desconto incidir apenas sobre o PMVG de 18%.

Tabela 5. Razão de custo-efetividade incremental para as estratégias em comparação.

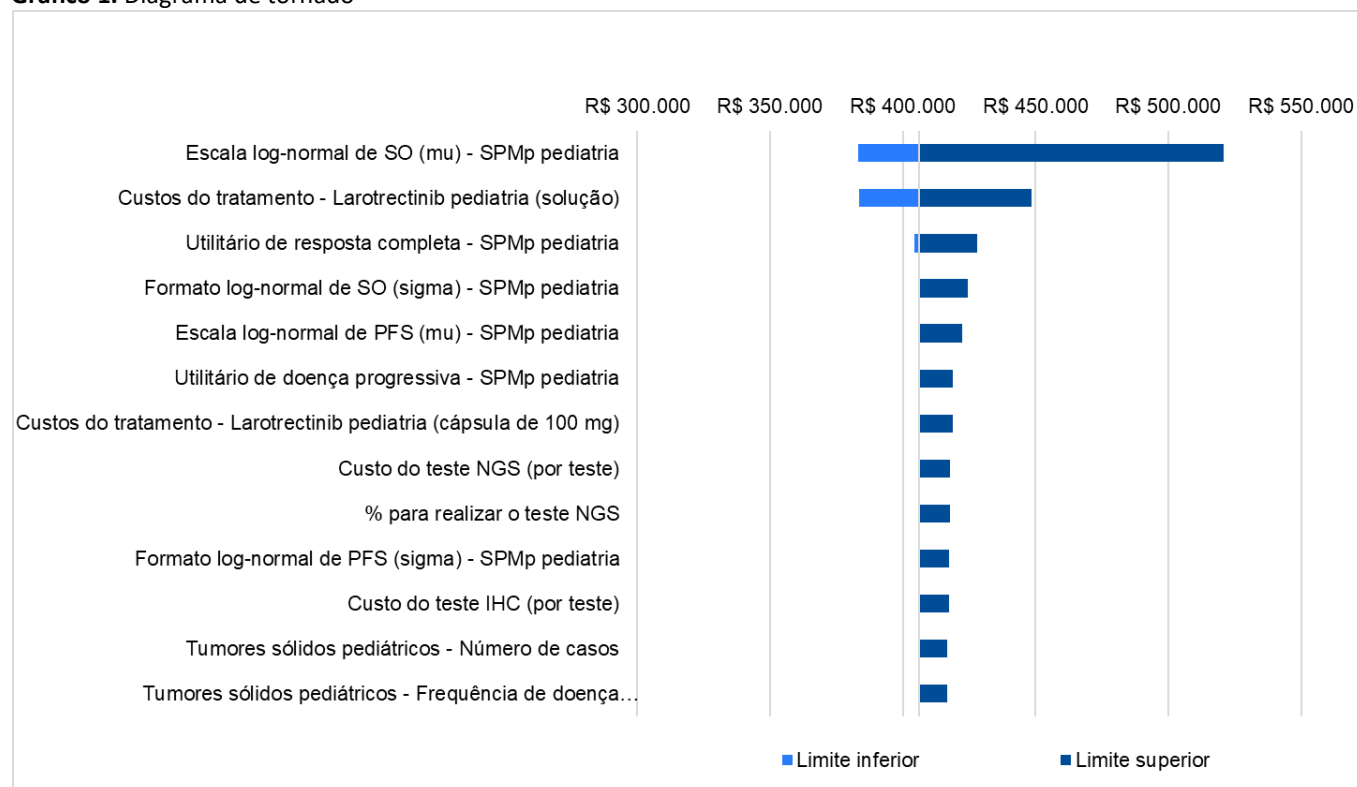
Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
Comparador	341.480,74	5,555			
larotrectinibe	2.228.699,44	10,093	1.887.218,70	4,538	415.856,48

Fonte: Elaboração própria.

Análise de Sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada determinística (ASD), utilizando o intervalo de confiança de 95%, quando disponível e, quando indisponível, uma variação de $\pm 25\%$. O diagrama de tornado abaixo mostra as variáveis que tiveram impacto na RCEI. Nenhuma delas atingiu o limiar de 120.000/QALY.

Gráfico 1. Diagrama de tornado



O resultado da análise de sensibilidade probabilística está no gráfico de dispersão a seguir. Assim como na ASD, não existe possibilidade da RCEI ficar abaixo o limiar de custo-efetividade.

Gráfico 2. Gráfico de dispersão entre o larotrectinibe e comparador

