

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

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

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 do Ministério da Saúde. 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 de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Marina Kuebler Silva

Luiza Nogueira Losco

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Laura Mendes Ribeiro

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

LAROTRECTINIBE

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

Indicação em bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 22/04/2025 para larotrectinibe (Vitrakvi™):

Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos que apresentam fusão do gene chamado NTRK.

Indicação proposta pelo demandante para avaliação da Conitec*:

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

Recomendação final da Conitec:

O Comitê de Medicamentos da Conitec recomendou, por maioria simples, a incorporação de larotrectinibe para o tratamento de pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK.

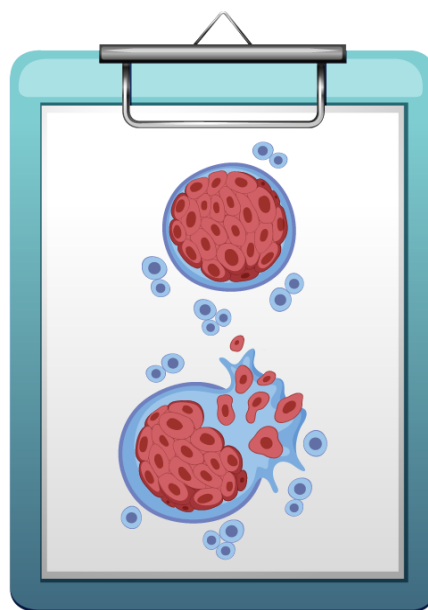
Decisão final:

PORTARIA SECTICS/MS Nº 71, DE 24 DE SETEMBRO DE 2025: Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o larotrectinibe para pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK.

*De acordo com o §6º do art. 32 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017, o pedido de incorporação de uma tecnologia em saúde deve ter indicação específica. Portanto, a Conitec não analisará todas as hipóteses previstas na bula em um mesmo processo.

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

Os tumores sólidos são crescimentos anormais de células em tecidos ou órgãos, que podem formar massas ou caroços responsáveis, na maioria das vezes, por causar câncer. Um dos motivos para o desenvolvimento de tumores é o crescimento celular descontrolado ocasionado pela união de dois genes, neste caso, a fusão dos genes NTRK.



A fusão de dois genes é uma das alterações mais relevantes do DNA de uma célula, uma vez que implica em uma mutação que altera a sua informação genética. Esse processo resulta em proteínas TRK (tropomiosina quinase) que, em fusão genética, geram o crescimento celular descontrolado e o desenvolvimento de tumores. Com isso, as fusões genéticas das variantes dos genes NTRK são agentes responsáveis por uma ampla gama de cânceres adultos e pediátricos.

A fusão do gene NTRK é uma anormalidade rara, presente em 0,3% a 1% dos tumores sólidos. Ainda assim, apresenta alta frequência (mais de 90%) em tumores específicos como: o carcinoma secretor análogo mamário (MASC), um tumor maligno raro na glândula parótida (glândulas salivares); o fibrossarcoma congênito infantil, um tumor maligno raro no tecido conjuntivo fibroso, que fornece suporte para órgãos e ossos; e o nefroma mesoblástico, um tumor renal sólido.

Além disso, a fusão do NTRK apresenta frequência intermediária (entre 5% e 25%) em cânceres raros como: o tumor de Spitz, um tumor benigno que pode aparecer na pele; o glioma de tronco cerebral infantil, tumor cerebral que se desenvolve a partir das células que integram o tecido nervoso (células gliais); o nefroma mesoblástico congênito, um tumor renal benigno; em tumores gastrointestinais e em câncer de tireoide. Por fim, pode aparecer com frequência inferior a 1% em tumores mais comuns como colorretal (referente ao intestino grosso), mama, pulmão, pâncreas e melanoma (um tipo de câncer de pele).

O diagnóstico dessa condição de saúde pode ser feito por meio de métodos de identificação das fusões NTRK. O imuno-histoquímica (IHC) é um teste comumente usado para detectar as proteínas em tumores malignos do cólon, pulmão, tireoide, pâncreas e do trato biliar. O teste de hibridização fluorescente no sítio do tumor (Teste FISH) é capaz de identificar, no nível do DNA, fusões de genes em tumores sólidos. Por fim, os métodos de sequenciamento permitem captar a presença de uma fusão genética em que os genes parceiros de fusão são conhecidos.

O teste de fusão do gene NTRK é indicado para pacientes diagnosticados: (a) com tumores sólidos que não podem ser removidos cirurgicamente (irressecáveis) ou metastáticos (em que as células cancerígenas se disseminaram para além do local de origem) sem a presença de alterações genéticas contribuidoras para o desenvolvimento de câncer; (b) com tumores sólidos irressecáveis 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 para redução do tamanho do tumor antes de realizar uma cirurgia.

Globalmente, em 2018, estimou-se o surgimento de 0,52 casos de tumor de fusão do gene NTRK a cada 100.000 pessoas e, em um período 5 anos, se teriam 1,52 casos a cada 100.000

peças. No Brasil, informações epidemiológicas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) sobre estes cânceres infantis e juvenis apontam para a mesma baixa frequência.

Como os pacientes com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK são tratados no SUS?

Atualmente, 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. Da mesma forma, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), não há tratamento para esta condição de saúde.

Medicamento: larotrectinibe

A solicitação de incorporação, ao SUS, do larotrectinibe para pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK foi demandada pela Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE).

O tratamento com o larotrectinibe é independente do tecido celular (histologia), tendo como foco alvo uma alteração genética, a fusão do gene NTRK, encontrada em diferentes tipos de tumores, independentemente de onde o câncer inicia. O medicamento atua como inibidor das proteínas de fusão TKR, que podem causar o crescimento descontrolado de células cancerígenas. No processo de fusão dos genes NTRK essas proteínas são produzidas e ocasionam no desenvolvimento de tumores sólidos, de modo que os inibidores atuam para redução dos tumores com fusões do gene NTRK.

Esse medicamento é indicado quando as alternativas de tratamento são esgotadas ou em casos de diagnóstico de tumores sólidos com alta frequência para fusão do gene NTRK, para os quais não existam outros tratamentos efetivos em primeira linha.

O larotrectinibe está disponível na forma líquida (20 mg por ml) e em cápsulas (100 mg) sendo ingerido por via oral. É recomendada a continuidade do uso até que o paciente apresente progressão clínica da doença ou intolerância inaceitável. A dose pode ser ajustada em caso de eventos adversos leves ou moderados, porém em caso de eventos adversos mais graves, pode-se considerar a descontinuação do tratamento e/ou reavaliação do paciente.

Na análise das evidências clínicas, apenas um estudo observacional sobre o uso do larotrectinibe atendeu aos requisitos necessários para ser incluído na análise de incorporação desta tecnologia, e seus resultados foram comparados ao tratamento com a quimioterapia. Neste, o uso do larotrectinibe foi associado a uma taxa de resposta global de 90,2%, o que significa

que a grande maioria dos pacientes apresentaram algum tipo de resposta ao tratamento, seja completa ou parcial. Os efeitos positivos do medicamento foram relacionados ao aumento de sobrevida, de qualidade de vida e das taxas de controle da doença. Com relação aos efeitos indesejáveis do uso do larotrectinibe, o estudo apontou que nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a eventos adversos. Quando comparado ao tratamento com a quimioterapia, os resultados relativos ao aumento de sobrevida e à taxa de resposta global com o uso do larotrectinibe não se mostraram confiáveis. Enfim, a certeza geral das evidências clínicas foi considerada baixa, uma vez que há escassez de estudos que comparem sua eficácia e segurança com os tratamentos disponíveis no SUS.

A avaliação econômica considerou que há um custo adicional de R\$ 718.891,17 para cada ano de vida com qualidade extra alcançado com o uso do larotrectinibe. Esse valor está 499% acima do limiar de custo-efetividade de 120.000/QALY, parâmetro utilizado para avaliar um medicamento a partir do valor monetário que um país se dispõe a pagar por anos de vida com qualidade ganhos com o uso da tecnologia. Isso significa que os custos do medicamento estão acima dos benefícios de saúde que ele tem o potencial de entregar, quando comparado a outros tratamentos utilizados em tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos.

A análise de impacto orçamentário estimou que, em cinco anos, a incorporação do larotrectinibe ao SUS para a população elegível ao tratamento teria um impacto de 135 milhões de reais. No cálculo foram incluídos os custos do uso integral do larotrectinibe e dos testes de diagnóstico.

Perspectiva do Paciente

A Chamada Pública nº 12/2025 esteve aberta durante o período de 10/01/2025 a 20/01/2025 e recebeu 02 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 (sepse) e uma doença veno-oclusiva.

Em seu relato, destacou o impacto desse tratamento sobre seu filho e a família em geral, devido as 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.

O vídeo da 139ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente, por unanimidade, a não incorporação, ao SUS, do larotrectinibe para pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK. Esse tema foi discutido durante a 139ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 2 a 4 de abril de 2025. Na ocasião, 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 considerar resultados de estudos sobre fibrossarcoma infantil para todos os tumores sólidos, já que o estudo apresentou limitações metodológicas e o grau de confiança que se pode ter entre os resultados apresentados foi considerado baixo. Com isso, solicitaram a inclusão, no retorno de consulta pública, da análise de estudos que avaliaram o larotrectinibe para outros tumores sólidos e de protocolos e diretrizes como evidência complementar. O Comitê entendeu que a avaliação econômica e a análise de impacto orçamentário também foram impactadas pela evidência clínica apresentada, assim, sugeriu nova análise de sensibilidade (avaliação que estima a certeza das evidências, ou o grau de confiança nos resultados apresentados), considerando a dose do larotrectinibe por área corporal afetada pelos tumores sólidos, 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, ao 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.

Dessa forma, entende-se que as contribuições recebidas durante a consulta pública poderão ajudar a compreender melhor os seguintes aspectos:

- Como foi o processo para o diagnóstico da condição de saúde?

- Foram realizados testes para constatar a presença da fusão do gene NTRK? Se sim, como foi o acesso a eles? Teve impacto no orçamento familiar?
- Qual a idade de uso do medicamento? Por quanto tempo utilizou a tecnologia? Fez uso de outros tratamentos anteriormente?
- Para qual tipo de tumor foi feita a indicação de uso do medicamento?

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 44, durante 20 dias, no período de 09/06/2025 a 30/06/2025, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 156 contribuições, 98,7% delas foram favoráveis à incorporação da tecnologia em avaliação ao SUS. Os argumentos apresentados 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 uma atenuante sobre o impacto orçamentário da incorporação. Como efeitos positivos do uso da tecnologia em avaliação, 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. As contribuições sobre as evidências clínicas ressaltaram os resultados positivos de estudos mencionados anteriormente na análise. Os novos estudos enviados no momento de consulta pública não se enquadravam nas especificidades da demanda. O demandante enviou um modelo econômico alternativo, mas foi considerado metodologicamente inconsistente. A empresa detentora do registro do larotrectinibe se disponibilizou a pagar integralmente os testes diagnósticos, mas não houve nova proposta de preço. Desse modo, o Comitê de Medicamentos da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

Recomendação final da Conitec

A 24ª Reunião Extraordinária da Conitec foi realizada no dia 15 de agosto de 2025. O Comitê de Medicamentos recomendou a incorporação, ao SUS, 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.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).