

# Nota Técnica 90562

Data de conclusão: 17/08/2022 17:19:37

## Paciente

---

**Idade:** 8 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Igrejinha/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

## Tecnologia 90562

---

**CID:** C71.9 - Neoplasia maligna do encéfalo, não especificado

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna do encéfalo, não especificado

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** SULFATO DE LAROTRECTINIBE

**Via de administração:** VO

**Posologia:** larotrectinibe 25mg tomar 3 cápsulas (75mg), via oral, de 12/12h, diariamente, uso contínuo

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Sim

## **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** SULFATO DE LAROTRECTINIBE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** quimioterapia citotóxica. Esclarece-se que para o tratamento de câncer no Sistema Único de Saúde, não há uma lista específica de medicamentos, vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACON. Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS.

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

## **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** SULFATO DE LAROTRECTINIBE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 17.999,13

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

---

**Tecnologia:** SULFATO DE LAROTRECTINIBE

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

### Evidências e resultados esperados

---

**Tecnologia:** SULFATO DE LAROTRECTINIBE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O larotrectinibe é um inibidor seletivo potente da porção quinase do receptor de tropomiosina (TRK), biodisponível por via oral e competitivo da adenosina trifosfato (ATP), que foi racionalmente desenvolvido para evitar a atividade com quinase fora de alvo. O alvo do larotrectinibe é a família TRK de proteínas, inclusive TRKA, TRKB e TRKC, que são codificadas pelos genes NTRK1, NTRK2 e NTRK3, respectivamente. Esses receptores são expressos no tecido neuronal e atuam no desenvolvimento embrionário e na homeostase do sistema nervoso. Proteínas oncogênicas de fusão TRK são geradas a partir de rearranjos cromossômicos nos genes NTRK1, NTRK2 e NTRK3 (eventos de fusão) e expressam-se de maneira anômala ativando as vias de sinalização subsequentes das células envolvidas na sobrevivência e proliferação celular, levando a um câncer com fusão TRK. O larotrectinibe tem potente atividade inibidora das proteínas TRK e consequente atividade inibidora da proliferação de células tumorais (5).

O larotrectinibe foi avaliado em três protocolos de pesquisa publicados como um estudo único com uma avaliação combinada de desfechos (6). O primeiro protocolo era um estudo de fase 1, que incluiu apenas adultos (7). O segundo protocolo era um estudo de fase 1/2, que incluiu apenas crianças (8) e o terceiro protocolo era um estudo de fase 2 que incluiu adolescentes e adultos. Uma análise agregada dos três estudos, avaliando um total de 55 pacientes com diversos tipos de câncer de vários locais diferentes foi realizada. A taxa de resposta objetiva (redução previamente definida do tamanho dos tumores) geral em todos os tipos de tumor foi de 76% (intervalo de confiança (IC) de 95% de 61 a 85), incluindo uma taxa de resposta completa (desaparecimento completo das lesões tumorais) de 22%. Esses resultados foram observados independentemente da idade e tipo de tumor. Os efeitos adversos graves (grau  $\geq 3$ ) foram aumento de enzimas hepáticas, vômitos, fadiga, tontura, náusea e diarreia, entre outros. Não foi necessário interrupção da medicação por efeitos adversos.

Uma coorte expandida de 159 adultos e crianças (que incluía os 55 pacientes originais já contemplados na avaliação descrita acima) com câncer com fusão de TRK apresentou resultados semelhantes e caracterizou mais completamente a durabilidade do controle da doença (9). A taxa de resposta objetiva desta análise foi de 79% (IC 95% de 72 a 85) e a taxa de resposta completa foi de 16% em uma avaliação de todos os tipos de tumor. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 28,3 meses e a mediana de duração de resposta foi de 35,2 meses.

Cabe ressaltar que nessa coorte expandida 18 pacientes eram portadores de cânceres primários do sistema nervoso central. Nessa população a taxa de resposta objetiva foi de 36%,

incluindo duas respostas completas. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 11 meses. Uma análise de subgrupo demonstrou que os pacientes pediátricos apresentaram melhor resposta em comparação com os adultos (10).

O larotrectinibe é produzido pela empresa Bayer S.A sob o nome comercial Vitrakvi®, na forma farmacêutica de solução oral, em frasco-ampola de 20 mg/mL. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em maio de 2022, avaliamos o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de um frasco-ampola para construção da tabela de custos apresentada acima. Conforme prescrição médica, o paciente necessita de 4 frascos por mês da medicação pleiteada. Assim, para um ano de tratamento teria um valor total de R\$ 863.958,24.

O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, The National Institute for Health and Care Excellence), do governo britânico, também divulgou parecer técnico acerca do uso de larotrectinibe para tumores sólidos positivos para fusão do gene NTRK (11). Em análise de custo-efetividade, estimou-se custo de £16.155 por anos de vida ajustados por qualidade (QALY) apresentado pelo demandante da avaliação, sendo este valor ajustado para £30.888 por QALY após diversas correções no modelo econômico utilizado na avaliação. O NICE observou que ainda existem áreas de incerteza associadas às análises apresentadas já que se trata de uma tecnologia que foi estudada em uma ampla gama de diferentes cânceres em diversos momentos de sua história natural. Dessa forma, cânceres com pior prognóstico foram comparados com doenças de melhor prognóstico, o que dificulta a realização de uma avaliação econômica adequada. Essas características tornam os resultados da relação custo-benefício altamente incertos. O comitê avaliador dessa tecnologia não a recomendou como tratamento de rotina para o sistema de saúde britânico, porém a medicação possuía critérios para ser incluída em um acordo de uso de recursos de um fundo oncológico específico dessa forma mais dados poderiam ser coletados a respeito do larotrectinibe para que uma melhor avaliação econômica pudesse ser feita.

O Comitê Pan-canadense de Revisão de Medicamentos Oncológicos (pan-Canadian Oncology Drug Review - pCODR - Expert Review Committee - pERC), órgão consultivo pan-canadense nomeado para o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), publicou avaliação sobre uso de larotrectinibe para o tratamento de tumores sólidos com fusão no gene NTRK, recomendando sua incorporação baseada em condições específicas, sendo duas delas a gratuidade da avaliação por sequenciamento de nova geração da presença de fusão NTRK e a redução de pelo menos 90% de seu custo. Caso a avaliação por sequenciamento de nova geração seja cobrada não existe valor que torne essa tecnologia custo-efetiva (12).

No Brasil, o uso de larotrectinibe para tumores sólidos positivos para fusão do gene NTRK foi avaliado pela CONITEC em parecer publicado em 2021 (13). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da tecnologia pleiteada foi de R\$ 640.159,30, valor que representa 18 vezes o valor do PIB per capita brasileiro. Ainda, o impacto orçamentário incremental da sua incorporação foi estimado em, aproximadamente, R\$ 270 milhões em um horizonte temporal de cinco anos. Considerando o acesso universal aos exames diagnósticos o impacto incremental seria de aproximadamente R\$ 1 trilhão de reais. Dessa forma a comissão recomendou a não incorporação no SUS de larotrectinibe para tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e que apresentam a fusão do gene NTRK (independentemente da histologia).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** incerteza em ganho de sobrevida livre de doença.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não Recomendada

---

## Conclusão

**Tecnologia:** SULFATO DE LAROTRECTINIBE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** O uso de larotrectinibe para tratamento de tumores sólidos com fusão do gene NTRK está embasado em três estudos de fase 1 e 2 que demonstraram benefícios em taxa de resposta objetiva para uma gama de diferentes tumores. No entanto, no momento não é possível estimar seu impacto para a patologia em tela, visto que os estudos incluíram uma ampla gama de tumores. Ainda, e ponto central do presente parecer desfavorável, o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Em estudo econômico voltado para a realidade brasileira relatado em parecer da CONITEC descrito acima, podemos observar que os valores da razão incremental de custo-efetividade estão sempre muito além do limite máximo desejado para um limiar de custo-efetividade incremental (que permita considerar o valor gasto na tecnologia como “um bom uso de recursos”). Agências de incorporação de tecnologias de países de alta renda, como o Canadá e o Reino Unido, chegaram a razões incrementais de custo-efetividade muito elevadas, fazendo com que recomendassem seu uso apenas mediante acordo de redução de preço, que poderiam chegar a redução no valor da medicação de até 90%. Em função da razão de custo-efetividade incremental, que ultrapassa mesmo o limite superior de valores considerados adequados para incorporação no sistema, o presente parecer técnico é desfavorável.

**Há evidências científicas?** Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?** Não

**Referências bibliográficas:**

1. Dietrich J. Clinical presentation, diagnosis, and initial surgical management of high-grade gliomas [Internet]. UpToDate. 2020 [citado em fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-surgical-management-of-high-grade-gliomas>
2. Glioblastoma [Internet]. Dynamed. Dynamed; 2020 [citado em fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.dynamed.com/condition/glioblastoma>
3. Mph TBM. Initial treatment and prognosis of newly diagnosed glioblastoma in adults [Internet]. UpToDate. UpToDate; 2020 [citado em fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-and-prognosis-of-newly-diagnosed-glioblastoma-in-adults>
4. [MS/SCTIE/CONITEC. Relatório de Recomendação no. 292 - Cabozantinibe para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado. agosto de 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210909Larotrectinibe\\_tumores\\_solidos\\_com\\_fusao\\_gene\\_NTRK\\_CP72.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210909Larotrectinibe_tumores_solidos_com_fusao_gene_NTRK_CP72.pdf)
5. [Wang T, Yu D, Lamb ML. Trk kinase inhibitors as new treatments for cancer and pain. Expert Opin Ther Pat. março de 2009;19\(3\):305–19.](https://doi.org/10.1007/s12250-009-9191-1)

6. [Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, Dowlati A, Brose MS, Farago AF, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. Ann Oncol. fevereiro de 2019;30\(2\):325–31.](#)
7. [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.](#)
8. [Drlon 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.](#)
9. [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.](#)
10. Rosen, Ezra Y., Alison M. Schram, Robert J. Young, Mark W. Schreyer, Jaclyn F. Hechtman, Catherine A. Shu, Nora C. Ku, David M. Hyman, e Alexander Drlon. “Larotrectinib Demonstrates CNS Efficacy in TRK Fusion-Positive Solid Tumors”. JCO Precision Oncology, no 3 (dezembro de 2019): 1–5.
11. Overview | Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours | Guidance | NICE. 2020. [acesso em junho de 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta630/resources/larotrectinib-for-treating-ntnk-fusionpositive-solid-tumours-pdf-82609071004357>.
12. Larotrectinib (Vitrakvi) for solid tumours with NTRK gene fusion. [Internet]. CADTH.ca. 2021. [acesso em junho de 2022]. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0221%20Vitrakvi%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20KG\\_NA\\_Corrected-meta.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0221%20Vitrakvi%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20KG_NA_Corrected-meta.pdf)

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo que descreve paciente com diagnóstico de tumor glioneuronal maligno, análogo grau IV da OMS (CID10: C71.9) com diagnóstico em abril de 2020 por quadro de rebaixamento do sensório. Realizada derivação ventrículo-peritoneal em março de 2020 e exame de imagem (ressonância de crânio) que evidenciou lesão expansiva supratentorial na região do terceiro ventrículo. Em abril de 2020 foi realizada ressecção parcial da lesão que resultou no diagnóstico supracitado. Iniciou tratamento com 2 ciclos de temozolomida e, posteriormente, realizou radioterapia em concomitância com temozolomida até agosto de 2020. Após, continuou tratamento com temozolomida até completar 13 ciclos. Realizou nova ressonância magnética do crânio em maio de 2021, que

demonstrou aumento de componente sólido da doença e doença estável em ressonância de julho de 2021. Durante o tratamento realizou sequenciamento de nova geração que evidenciou fusão gênica ETV6-NTRK3. Devido a essa mutação e evidência de progressão de doença da ressonância realizada em maio de 2021 em comparação ao exame de imagem realizado em abril de 2020, pleiteia o tratamento com larotrectinibe.

O glioblastoma, ou glioma de alto grau, é um tumor com origem primária em células do sistema nervoso central, usualmente com rápido crescimento e prognóstico reservado (1). É o tipo mais comum de neoplasia cerebral primária em adultos. Sua apresentação clínica consiste no início subagudo de manifestações neurológicas, que variam de acordo com a localização da lesão no encéfalo. Embora exame de imagem de crânio seja sugestivo de diagnóstico, o mesmo só é confirmado após exame anatomopatológico.

A incidência anual, ajustada por idade, de gliomas de alto grau (graus III e IV) é de 3 por 100.000 pessoas, mostrando-se maior entre aqueles com mais de 55 anos, podendo atingir a taxa de 15 por 100.000 pessoas na faixa etária de 75 a 84 anos (2). A sobrevida mediana apontada pela literatura varia entre 10 a 12 meses. Entre os anos de 2002 e 2010, nos EUA e em Taiwan, a taxa de sobrevida, em um ano, variou entre 38% a 50% e, em cinco anos, entre 5% e 10%. A nível individual, os principais fatores prognósticos são: idade elevada, capacidade funcional, grau de ressecção cirúrgica e características genéticas da lesão.

O tratamento inicial de pacientes com glioblastoma é feito com a remoção cirúrgica da lesão (3). O objetivo é ressecar o máximo possível, o que nem sempre é possível devido à localização do tumor em áreas eloquentes do encéfalo e pela natureza infiltrativa da lesão. O seguimento do tratamento depende de diversos fatores, como idade do paciente, performance funcional e caracterização molecular da lesão ressecada, mas usualmente envolve a combinação de radioterapia e quimioterapia com temozolomida.

Para a doença resistente a essas terapias, as opções contemplam tratamentos sistêmicos como quimioterapia (re-exposição a temozolomida; lomustina; procarbazona, lomustina e vincristina (PCV) assim como anticorpos monoclonais como bevacizumabe.