

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 19ª Câmara Cível

COMARCA: Segunda Instância

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.0007592

IDADE: 03 anos

Sexo: feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C49.2, CID-O: 8814/3 - Fibrossarcoma infantil

PEDIDO DA AÇÃO: Vitrakvi® (larotrectinibe 40 mg)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como alternativa de terapia oncológica neoadjuvante para paciente com pesquisa de rearranjo do gene NTRK3 positiva.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Prestar esclarecimentos acerca da eficácia do medicamento “Larotrectinibe 20 mg” prescrito à Autora, inclusive em relação às alternativas disponíveis para o tratamento de “Fibrossarcoma infantil”.

R.: 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.

Existe uma escassez de estudos que comparem a 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.

Apesar da persistência de dúvidas quanto à robustez metodológica e à consistência dos achados dos estudos na síntese de evidências, a Conitec 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.¹

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 com as estratégias atuais de tratamento no SUS para tumores sólidos.¹

O Larotrectinibe (comercializado como Vitrakvi™) é uma terapia-alvo que representa uma opção terapêutica para pacientes pediátricos com tumores sólidos portadores de fusão do gene NTRK (Tropomyosin Receptor Kinase) em estágio avançado, metastático ou cuja ressecção cirúrgica envolva alta morbidade, quando não há alternativas eficazes aprovadas; condição essa em que o benefício clínico é mais evidente.

O uso do Larotrectinibe é especificamente indicado para pacientes pediátricos (e adultos) com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos que possuem a fusão do gene NTRK (geralmente ETV6-NTRK3 no fibrossarcoma infantil), independentemente do sítio primário.

As diretrizes técnicas para o uso do larotrectinibe no tratamento do fibrossarcoma baseiam-se na presença da fusão do gene NTRK, não no tipo histológico do tumor.

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.

No caso concreto, os agentes quimioterápicos padrão foram previamente utilizados, sem alcançar resposta completa, não permitindo a abordagem cirúrgica do tumor. A pesquisa de rearranjo do gene NTRK3, se mostrou positiva (presença de rearranjo gênico).

A indicação do uso adjuvante do larotrectinibe está em conformidade com as diretrizes técnicas atuais previstas no relatório de incorporação do agente emitido pela Conitec.

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.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de criança com diagnóstico de fibrossarcoma infantil não metastático ao diagnóstico (medula não avaliável, mas hemograma adequado). Resultado de exame anatomopatológico datado de 08/03/2023 identificou achados compatíveis com neoplasia maligna de células fusiformes e redondas primitivas. Foi feita pesquisa de rearranjo do gene NTRK3, a qual foi positiva (presença de rearranjo gênico).

Consta que a criança iniciou tratamento de acordo com protocolo brasileiro de sarcomas da infância, que foi submetida a tratamento quimioterápico com (ciclo 1 de Vincristina + Ciclofosfamida por sete semanas), seguido de dois ciclos de Etoposide + Ifosfamida), mas que a resposta alcançada foi insuficiente para permitir uma abordagem cirúrgica do tumor, com preservação do membro inferior direito.

Foi indicado o uso de larotrectinibe 40 mg duas vezes ao dia, a princípio estimado em até 24 meses, a depender da resposta, efeitos colaterais e evolução, objetivando o controle e cura da doença, com a preservação do

membro acometido.

Fibrossarcoma infantil (FIC) é o sarcoma de partes moles mais comum em crianças menores de 1 ano, e 30-50% estão presentes ao nascimento. A apresentação inicial é geralmente com tumoração de crescimento rápido, localizada em extremidades ou tronco, raramente com metástase à distância.

Fibrossarcomas são tumores malignos provenientes dos fibroblastos mesenquimais. A variante infantil compartilha características histopatológicas com o fibrossarcoma adulto, mas tem prognóstico melhor. Embora as recorrências locais sejam comuns, a taxa de metástase do FIC é inferior a 10% e o índice de sobrevida em 10 anos é de até 90%. As extremidades são mais comumente acometidas, e as lesões localizadas no tronco, cabeça e pescoço são menos frequentes, porém mais agressivas. Em razão do risco de recorrência local, a ressecção cirúrgica ampla é recomendada. A cirurgia sozinha apresenta taxas de recorrência de 17-40%. A quimioterapia neoadjuvante reduz o risco de recorrência local e de metástase.⁴

A família de receptores TRK compreende três proteínas transmembrana, TRKA, TRKB e TRKC, que são codificadas, respectivamente, pelo receptor neurotrófico da tirosina quinase (NTRK) 1, NTRK 2 e NTRK 3. As fusões de TRK surgem de rearranjos intracromossômicos ou inter-cromossômicos que coletivamente levam a expressão de uma oncoproteína quimérica caracterizada pela ativação de uma quinase independente de ligante, que conseqüentemente conduz a oncogênese.⁷

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. 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.

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.¹

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;
- (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.⁵

O **larotrectinibe** é o primeiro inibidor tirosina quinase a ser aprovado pela FDA e pela agência Europeia de Medicamentos para uma indicação agnóstica – tumores sólidos que abrigam uma fusão do gene NTRK.

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. 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, conseqüentemente, levando ao desenvolvimento do câncer com fusão NTRK.

O uso do larotrectinibe para pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos, positivos para fusão do gene NTRK, no Sistema Único de Saúde (SUS). 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.

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.¹

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.¹

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 apresentam registros sobre incorporação do medicamento.¹

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.¹

No caso concreto, os agentes quimioterápicos padrão foram previamente utilizados, sem alcançar resposta completa, não permitindo a abordagem cirúrgica do tumor. A pesquisa de rearranjo do gene NTRK3, se mostrou positiva (presença de rearranjo gênico). A indicação do uso adjuvante do larotrectinibe está em conformidade com as diretrizes técnicas atuais previstas no relatório de incorporação do agente emitido pela Conitec.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Larotrectinibe para pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK. Relatório Final de Recomendação N. 1031. Agosto/2025. CONITEC.

<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-final-1031-larotrectinibe-tumores-solidos-pediatico>

2) Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Ministério da Saúde. Portaria SECTICS/MS Nº 71, de 24 de setembro de 2025. Diário Oficial da União; República Federativa do Brasil, Seção 1, 26 set. 2025, p.189. 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.

<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2025/portaria-sectics-ms-no-71-de-24-de-setembro-de-2025>

3) Tratamento do Sarcoma de Tecidos Moles na Infância.

<https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/child-soft-tissue-treatment-pdq>

4) Pereira LB, Gontijo JRV, Garcia MM, Fonseca KC. Congenital infantile fibrosarcoma: a rare tumor dermatologists should know about. An Bras Dermatol. 2022;97:825-7. Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.12.020>

5) Larotrectinibe para pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para a fusão do gene NTRK. Relatório para a sociedade. Conitec. Abril/2025.

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2025/sociedade/relatorio-para-sociedade-no-_550_larotrectinibe_tumores_solidos_ntrk.pdf

6) Manejo clínico do fibrossarcoma infantil: experiência de uma instituição. INCA.

Lima, Fernanda Ferreira da Silva, Ferman, Sima Esther, Grabois, Marilia Fornaciari, Abreu, Clara Figueiredo Leal de Nascimento, Fernanda Carvalho do Mamede, Pamella Demeciano Faria, Paulo Antonio Silvestre de Suzuki, Arissa Ikeda

<https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/3388/1/Fernanda%20poster%203.pdf>

7) Larotrectinibe em pacientes com tumores sólidos positivos para fusão TRK: uma análise conjunta de 3 ensaios clínicos fase I/II. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). 26 de maio de 2020.

<https://app.sboc.org.br/sboc-review/larotrectinibe-em-pacientes-com-tumores-solidos-positivos-para-fusao-trk-uma-analise-conjunta-de-3-ensaios-clinicos-fase-1-2/>

8) Larotrectinibe em pacientes com tumores sólidos TRK-positivos: uma análise conjunta de três ensaios clínicos de fase 1/2. Lancet Oncol. 2020 Abr;21(4):531-540. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3. Publicado eletronicamente em 24 de fevereiro de 2020.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105622/>

9) Fibrossarcoma Infantil.

<https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissuefibrosarcomainfantile.html>

V – DATA:

18/11/2025

NATJUS – TJMG