# Nota Técnica 349656

Data de conclusão: 19/05/2025 13:39:10

## Paciente

**Idade:** 8 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Cruz Alta/RS

## Dados do Advogado do Autor

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** Juízo C do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

## Tecnologia 349656

**CID:** Q85.0 - Neurofibromatose (não-maligna)

**Diagnóstico:** Neurofibromatose

**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 SELUMETINIBE

**Via de administração:** vo

**Posologia:** Selumetinibe 10mg - Tomar 2 comprimido via oral de 12/12h. Uso contínuo por no mínimo 6 meses

**Uso contínuo?** -

**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?** Sim

**O medicamento está incluído em:** RENAME

**Oncológico?** Não

## Outras Tecnologias Disponíveis

**Tecnologia:** SULFATO DE SELUMETINIBE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** estão disponíveis no SUS o tratamento cirúrgico, tratamentos para sintomas decorrentes da doença, terapias de reabilitação para as sequelas decorrentes da doença e tratamento oncológico no caso de haver malignização.

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

## Custo da Tecnologia

**Tecnologia:** SULFATO DE SELUMETINIBE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

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

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

**Tecnologia:** SULFATO DE SELUMETINIBE

**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 SELUMETINIBE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O selumetinibe é um inibidor oral seletivo da proteína quinase ativadora da MAP quinase (MEK) que pode induzir a regressão de tumores decorrentes da NF1. Este medicamento está aprovado para o tratamento de pacientes pediátricos com sintomas e/ou NPs progressivas e inoperáveis relacionadas à doença (4).
Inicialmente, o selumetinibe foi estudado em um estudo de fase 1 que envolveu 24 crianças com NPs inoperáveis com objetivo de avaliar a dose máxima tolerada e avaliar farmacocinética plasmática (5). Selumetinibe foi administrado duas vezes ao dia em uma dose de 20 mg a 30 mg/m2 em um esquema de dosagem contínuo (em ciclos de 28 dias). A resposta ao tratamento (ou seja, um aumento ou diminuição no volume de neurofibromas plexiformes em relação a linha de base) foi monitorada usando análise de ressonância magnética (RNM) volumétrica para medir a mudança no tamanho do neurofibroma plexiforme. Um total de 24 crianças (idade mediana de 10,9 anos; variação de 3,0 a 18,5) com um volume tumoral mediano de 1.205 ml (variação de 29 a 8.744) receberam selumetinibe. A dose máxima tolerada foi de 25 mg por metro quadrado (aproximadamente 60% da dose recomendada para adultos). Os efeitos tóxicos mais comuns associados ao selumetinibe incluíram erupção cutânea acneiforme, efeitos gastrointestinais e elevação assintomática da creatina quinase (CK). O tratamento com selumetinibe resultou em respostas parciais confirmadas (diminuição do volume do tumor desde a linha de base de ?20%) em 17 das 24 crianças (71%). A progressão da doença (aumento do volume do tumor desde a linha de base de ?20%) não foi observada.
Posteriormente, um estudo de fase 2 avaliou crianças de 2 a 18 anos com NF1 e NPs, sendo que todas receberam selumetinibe na dose de 25 mg/m2 via oral duas vezes ao dia (6). Neste estudo, os pacientes foram novamente avaliados em relação à taxa de resposta objetiva por RNM (desfecho primário), mas também por meio de avaliação clínica (dor, qualidade de vida, desfiguração e função). Um total de 50 crianças (idade mediana de 10,2 anos; faixa de 3,5 a 17,4) foram incluídas. Os sintomas relacionados ao neurofibroma mais frequentes foram desfiguração (n=44), disfunção motora (n=33) e dor (n=26). Trinta e cinco pacientes (70%) apresentaram resposta parcial confirmada e 28 desses pacientes apresentaram resposta durável (com duração ?1 ano). Após um ano de tratamento, a diminuição média nos escores de intensidade de dor do tumor relatado por crianças foi de 2 pontos, considerada uma melhora clinicamente significativa. Além disso, melhorias clinicamente significativas foram observadas na interferência da dor relatada pelas crianças e pelos pais no funcionamento diário (38% e 50%, respectivamente) e na qualidade de vida geral relacionada à saúde (48% e 58%, respectivamente), bem como como nos resultados funcionais de força (56% dos pacientes) e amplitude de movimento (38% dos pacientes). Cinco pacientes interromperam o tratamento devido a eventos adversos possivelmente relacionados ao selumetinibe e 6 pacientes apresentaram progressão da doença. Os eventos adversos mais frequentes foram náuseas, vômitos ou diarréia; aumento assintomático do nível de CK; erupção cutânea acneiforme; e paroníquia.
Os estudos de eficácia do uso do selumetinibe no tratamento de crianças com NF1 tiveram

seus resultados sumarizados em uma revisão sistemática (7). Dez estudos envolvendo 268 pacientes foram incluídos. Com a exceção de um estudo retrospectivo, todos os estudos tinham um único braço, ou seja, não possuíam grupo comparador. A taxa de resposta objetiva foi de 68% (intervalo de confiança (IC) 95% 58 a 77,3%) e a taxa de controle da doença foi de 96,8% (IC95% 90,8 a 99,7%). A taxa de melhora combinada foi de 75,3% (IC95% 56,2 a 90,9%) para dor e 77,8% (IC95% 63,1 a 92,5%) para distúrbios motores.Os eventos adversos mais comuns foram rash acneiforme (47,6%), creatino-fosfoquinase elevada (51,5%) e diarreia (62,5%).

| Item | Descrição | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Anual |
|---|---|---|---|---|
| SELUMETINIBE | 10 MG CAP DURA25 CT FR PLAS PEAD OPC X 60 | | R$ 30.014,35 | R$ 750.358,75 |

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O selumetinibe é produzido pela indústria farmacêutica AstraZeneca do Brasil Ltda sob o nome comercial Koselugo?. De acordo com as informações de prescrição juntadas ao processo e em consulta à tabela CMED em abril de 2025, foi elaborada a tabela acima com o custo do tratamento por um ano.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendou o uso do medicamento em tumores sintomáticos e inoperáveis somente mediante acordo confidencial de redução de preço (8).
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomendou o uso do medicamento em pacientes pediátricos com mais de 2 anos de idade com tumores sintomáticos inoperáveis e também mediante redução de preço (9). A relação custo-efetividade incremental (RCEI) estimada pela Agência foi de US$ 426.286 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). Em todas as análises realizadas, uma redução de preço seria necessária para que o selumetinibe atingisse uma RCEI de US$ 50.000 por QALY, considerado como aceitável.
6.4 Conclusão técnica: desfavorável.
6.5 Justificativa:
O tratamento com selumetinibe em pacientes com neurofibromatose tipo 1 foi avaliado em alguns estudos com reduzido tamanho de amostra e ausência de grupo comparador, caracterizando a evidência até então disponível como limitada para a assunção de benefício no cenário em tela. Esses estudos apresentaram altas taxas de resposta objetiva e de controle da doença.
Outrossim, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo

investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países apenas o recomendaram após acordo de redução de preço.
Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteado, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** possível aumento nas taxas de resposta e controle de doença, porém, com evidência limitada, oriunda de estudos sem grupo comparador.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** SULFATO DE SELUMETINIBE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** O tratamento com selumetinibe em pacientes com neurofibromatose tipo 1 foi avaliado em alguns estudos com reduzido tamanho de amostra e ausência de grupo comparador, caracterizando a evidência até então disponível como limitada para a assunção de benefício no cenário em tela. Esses estudos apresentaram altas taxas de resposta objetiva e de controle da doença.
Outrossim, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países apenas o recomendaram após acordo de redução de preço.
Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteado, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:** 1 - Korf BR, Lobbous M, Metrock LK. Neurofibromatosis type 1 (NF1): Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. UpToDate. Topic 2939. Version 50.0.
2 - Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, Lalloo F. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. Am J Med Genet A. 2010;152A(2):327
3 - Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. Am J Hum Genet. 2001;68(5):1110. Epub 2001 Mar 28.

4 - Korf BR, Lobbous M, Metrock LK. Neurofibromatosis type 1 (NF1): Management and prognosis. UpToDate. Topic 90123. Version 21.0.
5 - Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, Whitcomb P, Martin S, Aschbacher-Smith LE, Rizvi TA, Wu J, Ershler R, Wolters P, Therrien J, Glod J, Belasco JB, Schorry E, Brofferio A, Starosta AJ, Gillespie A, Doyle AL, Ratner N, Widemann BC. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. N Engl J Med. 2016;375(26):2550.
6 - Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, Bornhorst M, Shah AC, Martin S, Roderick MC, Pichard DC, Carbonell A, Paul SM, Therrien J, Kapustina O, Heisey K, Clapp DW, Zhang C, Peer CJ, Figg WD, Smith M, Glod J, Blakeley JO, Steinberg SM, Venzon DJ, Doyle LA, Widemann BC. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. N Engl J Med. 2020;382(15):1430.
7 - Han Y, Li B, Yu X, Liu J, Zhao W, Zhang D, Zhang J. Efficacy and safety of selumetinib in patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2024 May;271(5):2379-2389. doi: 10.1007/s00415-024-12301-8. Epub 2024 Mar 19. PMID: 38502338.
8 - National Institute for Health and Care Excellence. Selumetinib for treating symptomatic and inoperable plexiform neurofibromas associated with type 1 neurofibromatosis in children aged 3 years and over. In development [GID-HST10045]. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/hst20/chapter/1-Recommendations
9 - Canadian Agency for Drugs and Technology in Health. CADTH Reimbursement Recommendation Selumetinib (Koselugo). Canadian Journal of Health Technologies [Internet]. maio de 2023;3(5). Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0764REC-Koselugo.pdf

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

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

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

**Outras Informações:** Segundo laudo médico (Evento 1, LAUDO10, Página 1), a parte autora, com 7 anos de idade, possui diagnóstico de Neurofibromatose tipo I desde os 6 meses de vida. Foi submetido à cirurgia de laminectomia (entre primeira e sexta vértebra) por neurofibroma na região cervical e, desde então, usa colar cervical para proteção devido à instabilidade das vértebras e risco de compressão. Com o objetivo de reduzir/estabilizar as lesões mais próximas à coluna cervical, pleiteia provimento jurisdicional do medicamento selumetinibe.
Existem três formas clínicas e geneticamente distintas de neurofibromatose: neurofibromatose tipos 1 e 2 (NF1 e NF2) e schwannomatose. A NF1, anteriormente conhecida como doença de von Recklinghausen, é o tipo mais comum. O gene NF1, que é responsável pela doença, está localizado no braço longo do cromossomo 17 em 17q11.2. As características da NF1 são múltiplas máculas café-com-leite e neurofibromas (1). A NF1 é uma doença genética autossômica dominante com incidência de aproximadamente 1:2.600 a 1:3.000 indivíduos. Aproximadamente metade dos casos são familiares (herdados) (2). Um estudo de atestados de óbito nos Estados Unidos revelou uma média de idade de óbito para pessoas com NF1 de 54,4 anos e mediana de 59 anos, bem abaixo das médias populacionais (70,1 e 74 anos, respectivamente). Tumores malignos e doença vascular foram significativamente super-representados entre aqueles com NF1 que morreram com idade <40 anos (3).
A ordem típica de aparecimento das manifestações clínicas são máculas café com leite, sardas axilares ou inguinais, nódulos de Lisch (hamartomas de íris) e neurofibromas plexiformes

(NPs). Os NPs geralmente envolvem múltiplos fascículos nervosos, com crescimento serpiginoso e vascularização significativa. Múltiplas morbidades podem ocorrer, incluindo dor, disfunção motora e perda visual, e o agravamento da morbidade está associado ao crescimento das lesões. Os NPs também podem sofrer transformação maligna em tumores malignos da bainha do nervo periférico. As displasias ósseas, se presentes, geralmente aparecem durante o primeiro ano de vida do paciente, e o glioma da via óptica (OPG) sintomático geralmente ocorre aos três anos de idade. Outros tumores e complicações neurológicas geralmente começam a aparecer após o primeiro ano de vida. A hipertensão pode ocorrer na infância. A transformação maligna de tumores também pode ocorrer na infância, mas ocorre mais frequentemente na adolescência e na idade adulta (1).

O cuidado longitudinal para pessoas com NF1 visa a detecção precoce e o tratamento sintomático das complicações à medida que ocorrem. A abordagem do tratamento dos vários tumores associados à NF1 depende do tipo de tumor, seu efeito nos tecidos adjacentes e complicações relacionadas. Não existe tratamento médico específico para neurofibromas. O tratamento cirúrgico e o manejo da dor de neurofibromas plexiformes (NPs) podem ser desafiadores. A ressecção cirúrgica muitas vezes limita-se à redução de volume de uma área específica de uma grande lesão. O uso de inibidores da proteína quinase quinase ativada por mitógeno (MAPKK ou MEK) está sendo visto como uma mudança recente no tratamento dos neurofibromas plexiformes (4).