

NOTA TÉCNICA Nº 5224/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5019364-41.2024.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 19/08/2024
- 1.4. Data da Resposta: 26/08/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 16/05/2012 - 12 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Neurofibromatose – CID10 Q85.0

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
SULFATO DE SELUMETINIBE 10MG
- 4.2. Princípio Ativo: Sulfato de selumetinibe
- 4.3. Registro na ANVISA: 1161802850018
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Cirurgia e radioterapia
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:
- 4.7. Recomendações da CONITEC: Não avaliado

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Os neurofibromas plexiformes geralmente envolvem múltiplos fascículos nervosos, com crescimento serpiginoso e vascularização significativa. Múltiplas morbidades podem ocorrer, incluindo dor, disfunção motora e perda visual (Jensen, 2019), e o agravamento da morbidade está associado ao crescimento das lesões (Gross, 2018). Os neurofibromas plexiformes também podem sofrer transformação maligna em tumores malignos da bainha do nervo periférico (Dunn, 2013). O tratamento cirúrgico e o controle da dor podem ser um desafio significativo, especialmente quando há crescimento progressivo ao longo da coluna vertebral que resulta em compressão da medula espinhal. O selumetinibe, um inibidor oral seletivo de proteína quinase (MEK) ativado por mitógeno que pode induzir a regressão tumoral, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA em abril

de 2020 para o tratamento de pacientes pediátricos com idade igual ou superior a três anos com sintomas e /ou neurofibromas plexiforme progressivos e inoperáveis relacionados à neurofibromatose tipo 1. A ANVISA deferiu a aprovação do medicamento, por sua vez, em abril de 2021.

O selumetinibe pode ser usado em pacientes com tumores sintomáticos e inoperáveis. Em um estudo multicêntrico de fase II, 50 crianças de 2 a 18 anos com neurofibromatose tipo 1 e neurofibromas plexiformes inoperáveis foram tratadas com selumetinibe na dose de 25 mg/m² por via oral duas vezes ao dia (Gross, 2020). Uma resposta parcial, definida como uma redução $\geq 20\%$ no volume do tumor desde a linha de base por pelo menos quatro semanas, foi observada em 70% dos pacientes e foi durável (com duração ≥ 1 ano) em 80%. Os escores médios de intensidade da dor relacionada ao tumor diminuíram em dois pontos após um ano de tratamento, e aproximadamente 50% dos pacientes experimentaram melhorias nos resultados funcionais e na qualidade de vida.

Selumetinibe foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em abril de 2020 para o tratamento de pacientes pediátricos, com três anos ou mais de idade, com neurofibromas plexiformes sintomáticos e/ou progressivos e inoperáveis. A agência de avaliação de tecnologia em saúde britânica, NICE, desde maio de 2022 (NICE, 2022), recomenda o selumetinibe, dentro de sua autorização de comercialização, para o tratamento de neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperáveis associados à neurofibromatose tipo 1 em crianças de 3 anos ou mais, somente se a empresa fornecer selumetinibe mediante um acordo comercial. A agência canadense CADTH se encontra ainda em fase de avaliação do selumetinibe para o tratamento de pacientes pediátricos, com três anos ou mais de idade, com neurofibromas plexiformes sintomáticos e/ou progressivos e inoperáveis; A avaliação inicial é de que seja reembolsado sob condições específicas, ponderando a insuficiência de evidências científicas e o alto custo do medicamento, com a falta de outras opções terapêuticas (CADTH, 2023).

Revisão sobre o assunto (Anderson, 2022) concluiu que o selumetinibe é o primeiro tratamento aprovado pela FDA para neurofibroma plexiforme inoperável em pacientes com NF1, demonstrando que a inibição de MEK é uma estratégia terapêutica promissora. Estudos estão em andamento para avaliar o efeito do selumetinibe em outros tipos de tumores associados à NF1 e para determinar o esquema posológico ideal e a duração do tratamento. O custo e a carga do tratamento devem ser considerados ao selecionar a terapia com selumetinibe. Meta-análise incluiu 10 ensaios clínicos envolvendo 268 pacientes. A taxa de resposta objetiva agrupada foi de 68,0% (IC 95% 58,0-77,3%), a taxa de controle da doença foi de 96,8% (IC 95% 90,8-99,7%) e a taxa de progressão da doença foi de apenas 1,4% (IC 95% 0-4,3%). A taxa de melhoria combinada foi de 75,3% (IC 95% 56,2-90,9%) para dor e 77,8% (IC 95% 63,1-92,5%) para distúrbios motores (Han, 2024).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Tratamento paliativo como controle de dor, melhora da capacidade funcional e melhora da qualidade de vida.

5.3. Parecer

(x) Favorável

() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Não existe cura para a doença, nem com o uso do medicamento pleiteado. Durante o curso da doença, podem aparecer diversos tumores, que provocam dor e perda de funcionalidade aos pacientes, os quais são habitualmente tratados com cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O quadro clínico apresentado é compatível com as pessoas que foram estudadas com o uso da medicação pleiteada, a qual é a primeira aprovada para a doença. Existem estudos de evidência limitada, pois não há estudos de fase III. Não há avaliação da custo-efetividade pela CONITEC e artigo de revisão sobre o assunto sugere que novos estudos são necessários para determinar o esquema posológico ideal e a duração do tratamento. Apesar dessas ressalvas, consideramos válida a prescrição da medicação e sugerimos deferir a solicitação.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Anderson MK, Johnson M, Thornburg L, Halford Z. A Review of Selumetinib in the Treatment of Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *Ann Pharmacother.* 2022 Jun;56(6):716-726

CADTH –Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Selumetinib (Koselugo): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of pediatric patients aged 2 years and above, with neurofibromatosis type 1 who have symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 May. Report No.: SR0764REC

Dunn GP, Spiliopoulos K, Plotkin SR, Hornicek FJ, Harmon DC, Delaney TF, Williams Z. Role of resection of malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1. *J Neurosurg*. 2013 Jan;118(1):142-8

Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S, Goodwin A, Liewehr DJ, Steinberg SM, Widemann BC. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol*. 2018 Nov 12;20(12):1643-1651

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 Apr 9;382(15):1430-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1912735. Epub 2020 Mar 18. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Sep 24;383(13):1290

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

Jensen SE, Patel ZS, Listernick R, Charrow J, Lai JS. Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood. *J Clin Psychol Med Settings*. 2019 Sep;26(3):259-270

NICE. Selumetinib for treating symptomatic and inoperable plexiform neurofibromas associated with type 1 neurofibromatosis in children aged 3 and over. *Nice Guidance*, 2022.

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias

contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP