



NOTA TÉCNICA Nº 460/2022 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5002375-28.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **10/03/2022**
- 1.5. Data da Resposta: **17/03/2022**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 19/07/2016 – 05 anos
- 2.2 Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Neurofibromatose tipo 1 – CID Q85

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

O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece o autor? Há quanto tempo o medicamento passou a fazer parte da terapêutica da doença em questão e com que resultados?

O tratamento habitualmente oferecido é uma terapia de suporte com retirada de tumor, radioterapia ou quimioterapia.

Trata-se de medicamento experimental? O medicamento tem registro na Anvisa? Houve pedido de registro não apreciado? Se sim, desde quando pende de apreciação? Houve recusa de registro pela Anvisa?

Ela tem aprovação na ANVISA, mas não há incorporação pelo SUS.



O medicamento requerido está incorporado ao SUS? Se negativa a resposta, esclarecer se houve proposta de incorporação (não acatada) ou de não-incorporação?

O SUS oferece alternativa de tratamento? Qual?

O SUS oferece cirurgia para retirada do tumor e radioterapia ou quimioterapia após a cirurgia para melhor controle das lesões já existentes, além de medicações sintomáticas e para controle da dor.

Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde do autor em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Neurofibromatose é uma doença genética que provoca o surgimento de tumores de repetição pelo sistema nervoso central. Os tratamentos oferecidos não são curativos e há uma tendência de novos tumores se formarem e progredirem.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: medicamento

Koselugo 10 mg

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: O SUS oferece cirurgia para retirada do tumor e radioterapia ou quimioterapia após a cirurgia para melhor controle das lesões já existentes, além de medicações sintomáticas e para controle da dor.

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: SULFATO DE SELUMETINIBE



4.7.2. Laboratório: ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA

4.7.3. Marca comercial: KOSELUGO

4.7.3. Apresentação: 10 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 60

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 24.864,33

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 42.216,08

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: 1 comp 2xdia

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência março de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: não avaliado

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) ou doença de von Recklinghausen é uma das doenças genéticas mais comuns, afetando 1/4.000 a 1/3.000 indivíduos. Tem um modo de transmissão autossômico dominante e a penetrância é praticamente completa aos 5 anos de idade. O gene NF1, que é responsável pela doença, está localizado no braço longo do cromossoma 17 em 17q11.2. É um gene supressor tumoral, longo (350 kb, 60 exões), que codifica para uma proteína citoplasmática: a neurofibromina. As mutações germinais causais estão distribuídas por todo o gene e são habitualmente específicas de cada família. A frequência de novas mutações é particularmente alta e quase metade dos casos são esporádicos. A NF1 é caracterizada por uma grande variabilidade da sua expressão clínica, mesmo dentro de cada família.

A grande variação da expressão clínica, o risco de neoplasias e a evolução imprevisível da doença obriga a um seguimento regular dos doentes com NF1. Esta vigilância é sobretudo clínica e deverá ser adaptada à idade do doente, de



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

modo a assegurar um tratamento precoce das complicações: dificuldades de aprendizagem, glioma óptico agressivo, escoliose evolutiva, hipertensão arterial (estenose da artéria renal, feocromocitoma), neoplasias, etc. O tratamento para neurofibromatose é indicado quando os tumores crescem muito rápido ou quando provocam alterações estéticas. Assim, pode ser indicado pelo médico a realização de cirurgia para remover os tumores que estiverem provocando pressão sobre os órgãos ou a realização de radioterapia com o objetivo de diminuir o volume dos tumores. Apesar do tratamento cirúrgico promover a retirada das lesões, não impede o aparecimento de novos tumores, dessa forma, a neurofibromatose não tem cura e, até pouco tempo não possuía tratamento específico. Se o paciente apresentar outros sintomas, como problemas no desenvolvimento ou crescimento, dificuldades no equilíbrio ou problemas nos ossos, por exemplo, é importante ser acompanhado por profissionais especializados, como um fisioterapeuta, osteopata, terapeuta da fala ou psicólogo. Nos casos mais graves, em que surgem tumores malignos e o paciente desenvolve câncer, pode ser necessário fazer cirurgia para retirada do tumor e radioterapia ou quimioterapia após a cirurgia, para reduzir o risco de o câncer voltar.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Foram encontrados apenas estudos de fase 1 e de fase 2 sobre o medicamento em pacientes com neurofibromatose. Os estudos de fase 1 e 2 objetivam avaliar a dose ideal da droga a ser estudada, a sua tolerabilidade, a possibilidade de eventos adversos muito graves e, eventualmente, corroborar por meio de algum parâmetro indireto que a droga tem um potencial benéfico. Os estudos de fase 3 são aqueles que avaliam a eficácia do tratamento para uma determinada condição.

A busca na base de dados PubMed e ClinicalTrials não identificou nenhum estudo de fase 3 publicado. Nesta última, 3 registros de ensaios em



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

recrutamento e sem dados publicados foram identificados (https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=selumetinib&cond=Neurofibromatosis&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=2&Search=Apply).

O estudo de fase 2 publicado no New England Journal of Medicine por Gross AM et cols em 2020 recrutou 50 crianças. Cinco pacientes descontinuaram o tratamento por eventos adversos. Foi estabelecido como um parâmetro indireto do potencial benefício da droga o evento “resposta tumoral”. A resposta tumoral foi avaliada por meio do tamanho do tumor na ressonância magnética, onde o médico assistente do paciente determinava qual seria o tumor relevante a ser observado e essa lesão era seguida por imagem – isso era feito sem nenhum tipo de cegamento. Eles observaram que 28 pacientes apresentam resposta tumoral parcial sustentada por 1 ano; houve redução nos escores de dor; e houve ganho nos escores de força, amplitude de movimento, qualidade de vida.

5.3. Parecer

Favorável

Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O medicamento ainda carece de evidência de benefício para a doença em questão. Estudos de fase 2 existentes não permitem afirmar benefício de medicamentos.

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

NÃO



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

5.5. Referências bibliográficas:

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. PMID: 32187457; PMCID: PMC7305659.

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 Dec 29;375(26):2550-2560. doi: 10.1056/NEJMoa1605943. PMID: 28029918; PMCID: PMC5508592.

Fangusaro J, Onar-Thomas A, Young Poussaint T, Wu S, Ligon AH, Lindeman N, Banerjee A, Packer RJ, Kilburn LB, Goldman S, Pollack IF, Qaddoumi I, Jakacki RI, Fisher PG, Dhall G, Baxter P, Kreissman SG, Stewart CF, Jones DTW, Pfister SM, Vezina G, Stern JS, Panigrahy A, Patay Z, Tamrazi B, Jones JY, Haque SS, Enterline DS, Cha S, Fisher MJ, Doyle LA, Smith M, Dunkel IJ, Fouladi M. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jul;20(7):1011-1022. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3. Epub 2019 May 28. PMID: 31151904; PMCID: PMC6628202.

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



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

Equipe NAT-Jus/SP