



Brasília, DF | Maio de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Selumetinibe

para o tratamento de pacientes pediátricos com
neurofibromatose tipo 1 (NF1) e neurofibroma plexiforme
inoperável sintomático



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2025Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Henry Dan Kiyomoto - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Annemeri Livinalli – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Henrique Rodrigues de Oliveira – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aline do Nascimento – CMTS/DGITS/SECTICS

Ana Carolina de Freitas Lopes – CMTS/DGITS/SECTICS

Perspectiva do paciente

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de manifestações clínicas da NF1. (A) Manchas café-com-leite (setas) e neurofibromas cutâneos (triângulos); (B) Sardas axilares; (C) Neurofibroma cutâneo no braço de um paciente adulto; (D) Neurofibroma plexiforme (NP) visível; (E) Ressonância magnética da cabeça mostrando um glioma da via óptica (seta); (F) e (F') mostram diferentes imagens da coluna vertebral do mesmo paciente, (F) Tomografia computadorizada da coluna vertebral mostrando escoliose, (F') Ressonância magnética da coluna vertebral mostrando um NP paravertebral (branco) nas proximidades da curva na coluna vertebral; (G) Nódulos de Lisch podem ser vistos como manchas de cobre na íris (paciente adulto). Fonte: Reproduzido de Anderson e Gutmann (6); Miller et al. (7) APUD Dossiê do demandante.....	15
Figura 2. Neurofibromas plexiformes internos e externos. (A) NP localizado no pé; (B) NP na área dos olhos; (C) NP obstruindo a bexiga; (D) NP paraespinhal; NP: neurofibroma plexiforme. Fonte: Dossiê do demandante	16
Figura 3. Desfiguração corporal e facial causada por NP.(A) NP na coluna cervical (região da cabeça e pescoço) de um menino de 14 anos com NF1; (B) Fotografia e ressonância magnética correspondente de NP no tronco de uma criança com NF1(13); (C) Uma ressonância magnética de um NP extenso na região paravertebral de um menino de 8 anos(14); (D) Paciente pediátrico com NF1 e grande NP se estendendo sobre o tórax, pescoço e braço esquerdo, a fotografia mostra a extensão da desfiguração que o NP pode causar. A ressonância magnética correspondente evidencia a invasão interna do NP e compressão de órgãos e estruturas circundantes, incluindo o coração, via aérea e musculatura do braço(15); NPs são visualizados na ressonância magnética como massas brancas. Fonte: Reproduzido de Hirbe <i>et al.</i> (14); Gross <i>et al.</i> (11); Dombi <i>et al.</i> (13); Dagalakis <i>et al.</i> (15) APUD Dossiê do demandante.	17
Figura 4. Tamanho do tumor de acordo com a idade de 44 neurofibromas plexiformes em 34 pacientes.(16) Legenda: vermelho, NP profundo e invasivo; azul, NP profundo e deslocador; verde, NP superficial e deslocador; marrom, NP superficial e invasivo; preto, apenas superficial. Fonte: Reproduzido de Tucker <i>et al.</i> , 2009(16) APUD Dossiê do demandante.....	17
Figura 5. Fluxograma Prisma.....	23
Figura 6. Sobrevida livre de progressão durante o tratamento com selumetinibe comparada com a coorte externa do estudo da história natural da neurofibromatose tipo 1. Fonte: Adaptado de Gross et al., 2020 APUD dossiê do demandante.....	26
Figura 7. Mudança em desfechos clínicos entre o baseline e a avaliação anterior ao ciclo 13 de tratamento com selumetinibe. Legenda: FEV1, volume expiratório forçado no primeiro segundo; NRS-11, 11-item Numerical Rating Scale; PedsQL, Pediatric Quality of Life Inventory; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; R5, resistência das vias aéreas a 5 Hz; R20 resistência das vias aéreas a 20 Hz.....	26
Figura 8. Sobrevida livre de progressão das fases 1 e 2 do estudo SPRINT aos oito anos de seguimento comparada à curva da história natural da doença.....	27
Figura 9. Eventos adversos relacionados ao selumetinibe de acordo com o ciclo de tratamento Fonte: Material suplementar do estudo de Kim e cols., 2024(41).....	29

Figura 10. Redução do volume tumoral a cada ciclo. Fonte: Reproduzido Kim et al., 2024	31
Figura 11. Eventos adversos relacionados ao tratamento com selumetinibe. Legenda: (a) Erupções acneiformes; (b) Aumento da creatina fosfoquinase; (c) Diarreia; (d) Êmese. Fonte: Reproduzido Han et al. 2024.	32
Figura 12. Eventos adversos relacionados ao tratamento com selumetinibe.Legenda: a) Paroníquia; (b) mucosite; (c) Redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo; (d) redução da dose ou suspensão do tratamento com selumetinibe por eventos adversos. Fonte: Reproduzido Han <i>et al.</i> 2024	33
Figura 13. Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados segundo a ferramenta ROBINS-I.....	34
Figura 14. Estrutura do modelo selumetinibe associado à terapia padrão comparado à terapia padrão no tratamento de pacientes com neurofibromas plexiformes inoperáveis e sintomáticos.....	38
Figura 15. Evolução da coorte de pacientes com neurofibromas plexiformes tratados com selumetinibe.....	39
Figura 16. Evolução da coorte de pacientes com neurofibromas plexiformes sem tratamento com selumetinibe.	39
Figura 17. Percentual de pacientes em tratamento com selumetinibe no estudo SPRINT.....	41
Figura 18. Análise de sensibilidade determinística.	45
Figura 19. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística do cenário base.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Preço proposto pelo demandante e comparação com o PMVG 18% da tabela CMED	21
Tabela 2.Custo anual do tratamento com selumetinibe por faixa etária.	21
Tabela 3. Características dos pacientes incluídos na fase II do estudo SPRINT.....	25
Tabela 4. Desfechos de segurança.....	30
Tabela 5. Preço proposto para a incorporação	40
Tabela 6. Custo anual do tratamento com selumetinibe por faixa etária	40
Tabela 7. Custos e frequência de uso dos recursos utilizados para acompanhamento dos pacientes estáveis e em progressão.	42
Tabela 8. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística.....	44
Tabela 9. Resultados da análise de custo utilidade para o cenário base e alternativos.	44
Tabela 10. <i>Market Share</i> nos diferentes cenários	47
Tabela 11. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental no cenário base.....	48
Tabela 12. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental no cenário com <i>market share</i> rápido.....	49
Tabela 13. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental no cenário com <i>market share</i> adotado pela CDA-AMC.	49
Tabela 14. Patente vigente para a tecnologia sulfato de selumetinibe depositada no INPI.....	58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia.	20
Quadro 2. Questão estruturada no formato PICO apresentada pelo demandante.....	22
Quadro 3. Qualidade das evidências (GRADE).....	35
Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	37

Relatório preliminar

Sumário

LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE QUADROS	8
1. APRESENTAÇÃO	11
2. CONFLITOS DE INTERESSE	11
3. RESUMO EXECUTIVO	12
4. INTRODUÇÃO.....	15
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	15
4.2. Tratamento recomendado	18
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	20
5.1. Preço proposto para a tecnologia	21
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
6.1. Evidências apresentadas pelo demandante	22
6.2. Avaliação crítica das evidências.....	23
6.3. Evidência clínica.....	24
6.4. Qualidade metodológica dos estudos	33
6.5 Certeza da evidência.....	34
6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	36
6.6.1 Efeitos desejáveis.....	36
6.6.2 Efeitos indesejáveis.....	36
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	37
7.1. Avaliação econômica	37
7.1.1 Modelos e parâmetros incluídos	37
7.1.2 Custos	40
7.1.3. Resultados	44
7.1.4 Limitações da avaliação econômica	46

7.2. Análise de impacto orçamentário	46
7.2.1 População elegível	46
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	50
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	51
10.PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	54
11.CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
12.DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL	55
13.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	57
14.ANEXO.....	58
15.REFERÊNCIAS	60

Relatório preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela AstraZeneca sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do selumetinibe (Kaselugo®) para o tratamento de pacientes pediátricos a partir de 2 anos de idade, com neurofibromatose tipo 1 que apresentem neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperáveis, no Sistema Único de Saúde (SUS), visando avaliar sua incorporação de uso no SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse com a matéria.

Relatório preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Selumetinibe (KoselugoTM)

Indicação: Tratamento de pacientes pediátricos a partir de 2 anos de idade, com neurofibromatose tipo 1 (NF1) que apresentem neurofibromas plexiformes (NPs) sintomáticos e inoperáveis.

Demandante: AstraZeneca

Contexto: A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética autossômica dominante, crônica e sem cura, causada por mutações no gene que resultam na produção insuficiente ou disfuncional de neurofibromina. Dentre as complicações mais graves da NF1, destacam-se os neurofibromas plexiformes (NPs), tumores benignos que se desenvolvem ao longo da bainha de mielina dos nervos periféricos, e têm potencial de malignidade. A NF1 afeta, aproximadamente, 1 em cada 3.000 pessoas globalmente. No Brasil, estudos indicam que aproximadamente 29,8% dos pacientes com NF1 apresentam NPs, dos quais 48,8% são inoperáveis. Os NPs estão localizados frequentemente em áreas críticas, como cabeça, pescoço e coluna vertebral, e podem cursar com sinais e sintomas graves, como deformidades visíveis, dor intensa e contínua, compressão de vias aéreas e déficits motores. A cirurgia é o tratamento usado, mas é contraindicada em alguns casos devido à alta vascularização dos tumores e íntima relação com feixes nervosos e outras estruturas vitais. Neste contexto, existe uma necessidade não atendida de disponibilização no Sistema Único de Saúde (SUS) de terapias capazes de reduzir ou prevenir a evolução da doença.

Pergunta: Selumetinibe é eficaz e seguro para o tratamento de crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 e neurofibroma plexiforme inoperável e sintomático?

Evidências científicas: As evidências são baseadas no estudo SPRINT, um ensaio clínico multicêntrico, de fase II, braço único e que avaliou a eficácia e segurança do selumetinibe em crianças com NF1 e NPs inoperáveis e sintomáticos. No seguimento inicial de 3,2 anos com 50 pacientes, 74% apresentaram resposta com redução média de 27,9% no volume tumoral. O tempo médio até a primeira resposta foi de oito ciclos, e 68% dos pacientes demonstraram melhorias em pelo menos um desfecho funcional. Foi observada redução significativa da dor com impacto positivo na qualidade de vida, tanto para as crianças tratadas quanto para os cuidadores. Os resultados do estudo de seguimento de oito anos de tratamento, demonstraram uma mediana de sobrevida livre de progressão igual a 61,2%. A análise de segurança, 96% da amostra teve eventos adversos observados, classificados como leves ou moderados. A certeza da evidência foi considerada baixa já que o estudo SPRINT não possui braço comparador e é um estudo com amostra pequena.

Avaliação econômica: A análise de custo-efetividade do selumetinibe foi realizada sob a perspectiva do SUS e teve como comparador o melhor cuidado padrão. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 339.087,10 por QALY. No entanto, alguns pressupostos usados na modelagem, necessitam de maiores esclarecimentos, pois poderiam modificar significativamente os resultados.

Avaliação de impacto orçamentário: Em um horizonte temporal de cinco anos e um market share inicial de 30% e chegando a 70% no quinto ano, no cenário base, a incorporação do selumetinibe no SUS geraria um impacto orçamentário incremental de R\$ R\$ 278,1 milhões ao longo de cinco anos.

Experiência internacional: As agências *Canadian Agency for Drugs* (CAD-AMC), *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e o governo australiano, por meio do *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), emitiram recomendação favorável ao uso do selumetinibe para pacientes pediátricos com NF1 e NPs inoperáveis.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas oito tecnologias no horizonte tecnológico para o tratamento de crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 e neurofibroma plexiforme inoperável e sintomático. São eles: inibidores da proteína quinase MEK (Mirdametinib, Binimetinib, Trametinibe e Luvometinib); antagonista do receptor VEGF e inibidor de tirosina quinase (Cabozantinib); inibidor da quinase-4 e 6 dependente de ciclina e inibidor da proteína quinase PIM-1 (Abemaciclibe); antioxidante (N-acetilcisteina) e inibidor de angiogênese (nitroxoline). Apenas o Mirdametinib teve registro sanitário em 2025 no FDA para a indicação de neurofibromatose tipo 1.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 25/2025 esteve aberta de 11/03/2025 a 20/03/2025 e 22 pessoas se inscreveram. No relato, a participante é mãe de uma criança portadora da condição de saúde e usuária do selumetinibe desde o fim de 2022. Em sua fala, descreveu dificuldades em consolidar o diagnóstico. Ainda assim, ao notar uma protuberância em crescimento no quadril da criança, buscou especialistas que, a partir de uma ressonância de imagem, identificaram a neufibromatose 1 com neurofibroma plexiforme. Mencionou que o medicamento neutraliza as dores e causa redução do tumor. Com o controle da doença, o desenvolvimento de atividades motoras cotidianas e crescimento da criança é viabilizado. Além disso, relatou que o acesso ao medicamento foi por via judicial, mas em diversos momentos passaram por interrupção no abastecimento, o que dificulta o tratamento prolongado e a estabilização da doença. Nos períodos de pausa no uso do selumetinibe, surgem complicações como o crescimento dos tumores e retorno das dores constantes, restringindo o desenvolvimento da criança.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: O Comitê questionou quanto ao contexto clínico da doença, se o impacto financeiro estava correto e se os dados clínicos apresentados correspondiam ao observado na prática clínica, além de dados sobre tratamento. Foi esclarecido que os neurofibromas plexiformes aparecem em cerca de 50% dos pacientes com NF1 e que uma porção menor vai se desenvolver e gerar algum sintoma. Também foi esclarecido quanto ao componente genético e a sintomatologia da doença, em que além da vascularização, o local de desenvolvimento tumoral interfere diretamente na gravidade da doença e, portanto, qualquer redução volumétrica desses tumores pode ser benéfica para os pacientes, inclusive tornando esses tumores operáveis. Tal redução é desejada apenas quando há comprometimento vital nos sistemas do paciente e que por consequência, o tratamento melhora a qualidade de vida dos pacientes e cuidadores. Além disso, foi esclarecido que os tratamentos ofertados são realizados segundo *guidelines* internacionais, em que o tratamento farmacológico é realizado nos pacientes pediátricos devido a características intrínsecas da doença, assim como o cirúrgico. Foi explicado que o diagnóstico é clínico e difícil, dada a complexidade da doença e por esse motivo, há variação na idade que ele é feito nos pacientes com NF1. Também que a quantidade de

pessoas com essa doença apontada no relatório reflete o observado na prática clínica, com apenas um estudo brasileiro que faz essa estimativa no Brasil. Foi questionado sobre o pareamento do estudo e esclarecido que o esse estudo foi metodologicamente bem realizado e robusto. Foi discutido que o custo anual para a incorporação da tecnologia é muito elevado, sendo necessário redução do seu valor para que seja custo-efetivo para o SUS, ainda considerando as incertezas epidemiológicas e que elas estão potencialmente subestimadas.

Considerações finais: As evidências mostram que o selumetinibe é eficaz e seguro, apesar de baixa qualidade da evidência, e, assim, a magnitude do efeito pode ser diferente dos obtidos nos resultados das evidências. A incerteza da magnitude do efeito pode alterar de forma significativa os resultados da análise de custo-utilidade, que, ainda se mostrou muito acima do limiar de custo-efetividade. A análise do impacto orçamentário foi baseada em estimativa epidemiológica para um subgrupo de pacientes muito específico, e, desta forma, há necessidade de uma definição clara e objetiva dos indivíduos que serão contemplados nesta solicitação de incorporação para mitigar uma análise de impacto orçamentário subestimada.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 140ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07 de maio de 2025, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação inicial desfavorável à incorporação ao SUS do Selumetinibe para o tratamento de pacientes pediátricos a partir de 2 anos de idade, com neurofibromatose tipo 1 (NF1) que apresentem neurofibromas plexiformes (NPs) sintomáticos e inoperáveis. A recomendação levou em consideração a incerteza da magnitude do efeito, e, desta forma, à incerteza nos resultados da análise de custo-utilidade apresentada, além da razão de custo-utilidade incremental já estar acima do limiar de disposição a pagar definido para o SUS. Na análise do impacto orçamentário, os membros consideraram que é necessário definir de forma clara e objetiva as características dos pacientes que serão contemplados em caso de incorporação, com o objetivo de mitigar um resultado subestimado de impacto orçamentário para o SUS.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A neurofibromatose (NF) foi descrita em 1882 pelo médico Friederich Daniel von Recklinghausen, que ao observar a existência de tumores no nervo utilizou o termo neurofibroma para o tumor e neurofibromatose para a condição de múltiplos neurofibromas (1). NF é uma denominação genérica para três doenças de origem genética autossômica dominante, a neurofibromatose tipo 1 (NF1), neurofibromatose tipo 2 (NF2) e schwannomatose. A NF1 é a doença humana mais frequente causada pelo defeito em um único gene.(2,3)

A NF1 tem aproximadamente 50% dos casos herdados, enquanto as demais surgem de mutações somáticas espontâneas(4). Na perspectiva clínica, a NF1 é definida pelas manchas café-com-leite, múltiplos neurofibromas e nódulos de Lisch na íris. São frequentes outras manifestações, sendo as mais comuns a dificuldades de aprendizagem, gliomas da via óptica, neurofibromas plexiformes (NPs) difusos, às vezes maciços, escoliose distrófica, displasia da asa do esfenóide, hipertensão renovascular e tumores malignos da bainha dos nervos periféricos, **Erro! Fonte de referência não encontrada.** (5).



Figura 1. Exemplos de manifestações clínicas da NF1. (A) Manchas café-com-leite (setas) e neurofibromas cutâneos (triângulos); (B) Sardas axilares; (C) Neurofibroma cutâneo no braço de um paciente adulto; (D) Neurofibroma plexiforme (NP) visível; (E) Ressonância magnética da cabeça mostrando um glioma da via óptica (seta); (F) e (F') mostram diferentes imagens da coluna vertebral do mesmo paciente, (F) Tomografia computadorizada da coluna vertebral mostrando escoliose, (F') Ressonância magnética da coluna vertebral mostrando um NP paravertebral (branco) nas proximidades da curva na coluna vertebral; (G) Nódulos de Lisch podem ser vistos como manchas de cobre na íris (paciente adulto). Fonte: Reproduzido de Anderson e Gutmann (6); Miller et al. (7) APUD Dossiê do demandante.

O NP, em especial, é considerado a manifestação mais grave da NF1. Trata-se de um tumor benigno, que se desenvolve ao longo da bainha de mielina dos nervos periféricos, como pode ser observado na Figura 2.(8)

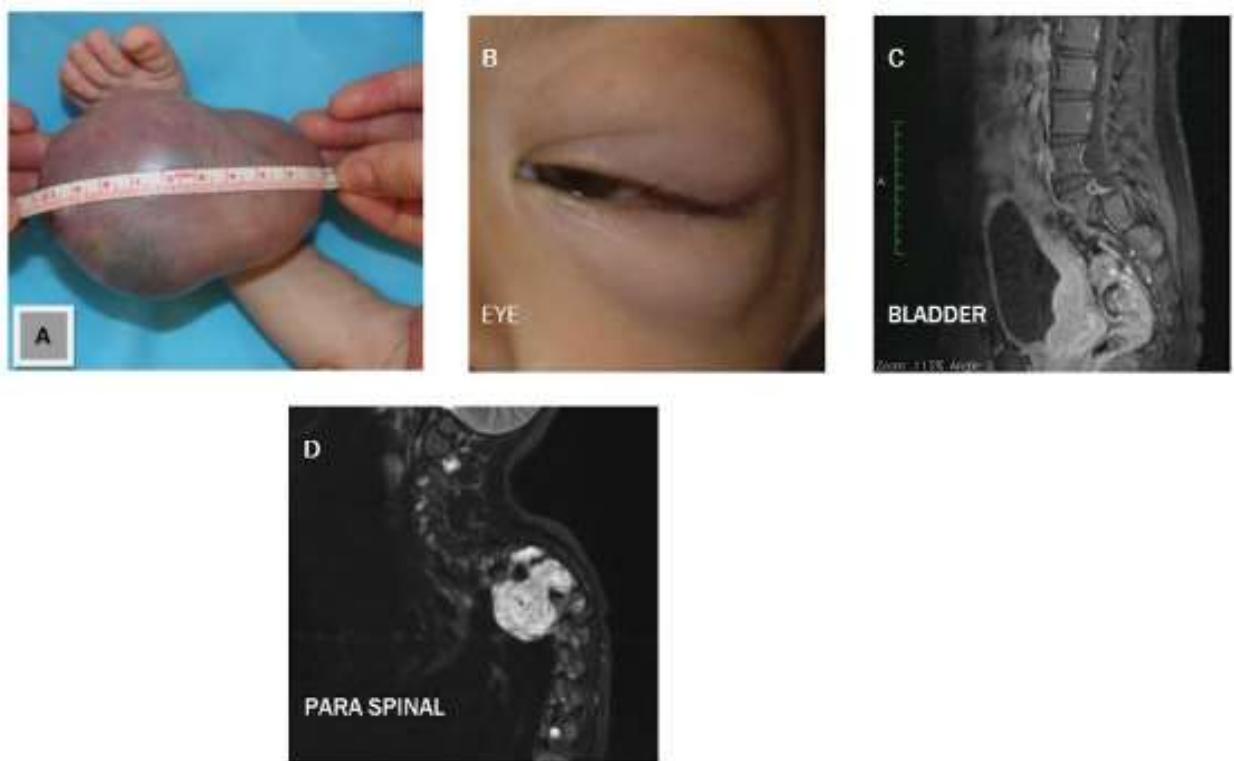


Figura 2. Neurofibromas plexiformes internos e externos. (A) NP localizado no pé; (B) NP na área dos olhos; (C) NP obstruindo a bexiga; (D) NP paraespinhal; NP: neurofibroma plexiforme. Fonte: Dossiê do demandante

Os NPs podem ser nodulares ou difusos (quando acometem múltiplas regiões do corpo) e ocorrem mais comumente em regiões críticas, com funções vitais e motoras importantes, como a região da cabeça e pescoço (35,8%), extremidades (30,68%), tronco (19,89%) e abdome (5,68%) (8–10).

O crescimento descontrolado do NP é relatado em diferentes estudos como, por exemplo, no estudo da história natural da doença do *National Institute of Cancer* (NCI) americano (11). O resultado do estudo ressalta o crescimento não controlado dos NPs na população pediátrica, o que pode eventualmente levar a desfigurações graves, especialmente quando os tumores são localizados na região da cabeça e pescoço, Figura 3 (12).

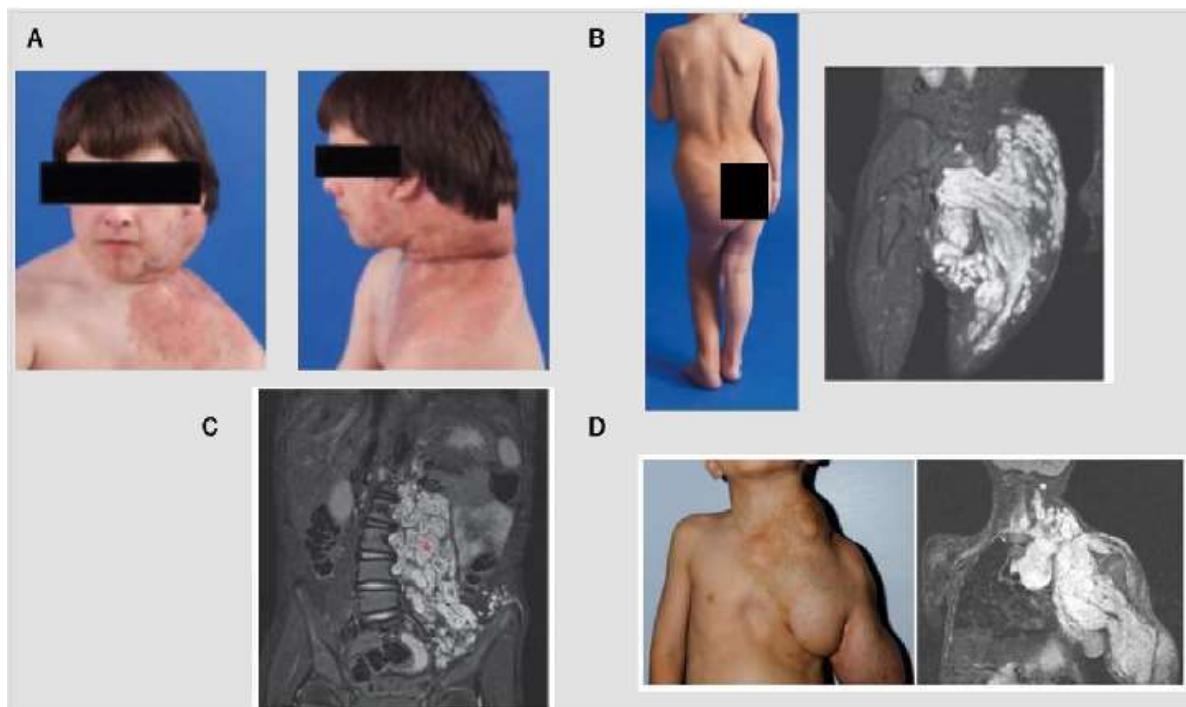


Figura 3. Desfiguração corporal e facial causada por NP.(A) NP na coluna cervical (região da cabeça e pescoço) de um menino de 14 anos com NF1; (B) Fotografia e ressonância magnética correspondente de NP no tronco de uma criança com NF1(13); (C) Uma ressonância magnética de um NP extenso na região paravertebral de um menino de 8 anos(14); (D) Paciente pediátrico com NF1 e grande NP se estendendo sobre o tórax, pescoço e braço esquerdo, a fotografia mostra a extensão da desfiguração que o NP pode causar. A ressonância magnética correspondente evidencia a invasão interna do NP e compressão de órgãos e estruturas circundantes, incluindo o coração, via aérea e musculatura do braço(15); NPs são visualizados na ressonância magnética como massas brancas. Fonte: Reproduzido de Hirbe et al.(14); Gross et al.(11); Dombi et al.(13); Dagalakis et al.(15) APUD Dossiê do demandante.

Os NPs tendem a crescer durante a primeira década de vida (16) e, dependendo de sua localização e tamanho, podem gerar complicações graves como obstrução das vias aéreas, compressão de órgãos, artérias importantes, nervos periféricos ou da medula espinhal (17).

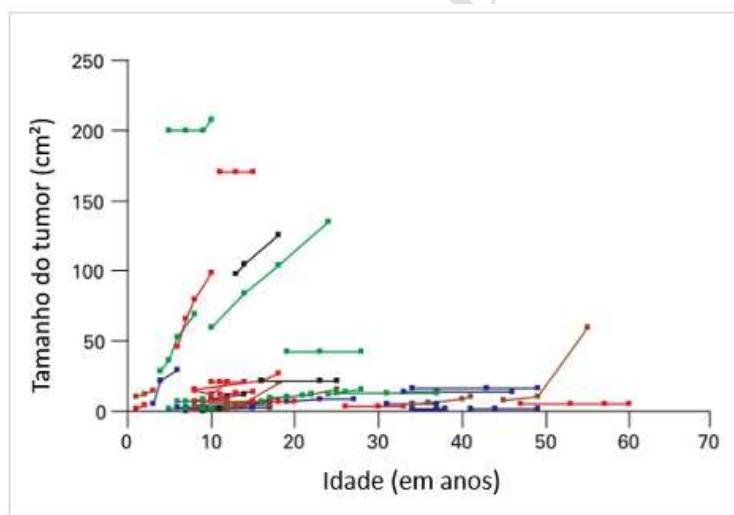


Figura 4. Tamanho do tumor de acordo com a idade de 44 neurofibromas plexiformes em 34 pacientes.(16) Legenda: vermelho, NP profundo e invasivo; azul, NP profundo e deslocador; verde, NP superficial e deslocador; marrom, NP superficial e invasivo; preto, apenas superficial. Fonte: Reproduzido de Tucker et al., 2009(16) APUD Dossiê do demandante.

A NF1 é uma doença rara, a sua prevalência estimada varia na literatura, de até 1 a cada 2.500 - 4.650 pessoas (18–20). No Brasil, os dados epidemiológicos sobre a NF1 são escassos, e não há um registro nacional da doença. Um estudo retrospectivo recente (2022), que incluiu dados de 491 pacientes com NF1 atendidos em dois centros de referência no Brasil entre 2010 e 2020, encontrou uma prevalência de NPs igual a 29,8% entre pacientes com idade menor ou igual a 20 anos. Destes, 48,8% foram considerados sintomáticos e inoperáveis e cerca de 60% apresentavam dor associada aos NPs (8).

4.2. Tratamento recomendado

Atualmente, não existe tratamento para a NF1 propriamente dita. A maioria das diretrizes sobre a NF-1 concentra-se no diagnóstico e monitoramento das manifestações da doença, como é o caso das diretrizes da *Haute Autorité de Santé* da França (21), do *National Institute of Health* (NIH) americano (22) e do *National Health System* (NHS) do Reino Unido (23). Desta forma, o manejo da doença será em função da idade do paciente e da presença, natureza e gravidade das suas manifestações. As NPs podem apresentar uma ampla gama de manifestações clínicas e problemas de saúde, incluindo desfiguração, dor, comprometimento das vias aéreas, disfunção da bexiga/intestino, déficit motor, compressão da medula espinhal e visão comprometida, as quais raramente apresentam resolução espontânea (12,24). O crescimento dos NPs localizados na cabeça, pescoço e tórax, tendem a ser invasivos e podem resultar, além da desconfiguração, déficits funcionais significativos (25). Os NPs também causam morbidade relacionada a mobilidade, principalmente quando localizados nos nervos espinhais e na região paravertebral (11). Além disso, o próprio NP pode ser uma fonte de dor, sendo um importante componente na sintomatologia da NF1 com NP com impacto marcante no dia a dia dos pacientes (26).

A alta incidência de diferentes tipos de câncer em pacientes com NF1 sugere um papel das mutações do gene supressor de tumor NF1 da linha germinativa na transformação maligna das células (27). Uma forma grave de tumor no SNC decorrente de NP são os tumores malignos da bainha do nervo periférico (MPNSTs)(28,29), que são tumores sarcomatosos e gliomas intracranianos altamente agressivos que ocorrem em aproximadamente 10% dos NPs (30,31). Esses tumores respondem mal à quimioterapia e têm prognóstico desfavorável. A taxa de resposta à quimioterapia nesses pacientes é de 17,6% versus 55,3% em pacientes sem NF1, com uma sobrevida global em 5 anos de 32% (32). Os MPNST são a causa mais comum de óbito em pacientes com NF1, ocorrendo em cerca de 26% dos pacientes (31). Duong et al. (2011) relataram um aumento da taxa de mortalidade entre pacientes com NF1 com idade superior a 40 anos, com 60% dos óbitos nessa faixa etária decorrentes de MPNST (33).

Embora a ressecção cirúrgica dos NPs seja possível, a localização dos tumores próxima a nervos e órgãos vitais, em alguns casos, dificulta sua remoção completa, que pode ocasionar sequelas e alto risco de recorrência. Aproximadamente metade dos pacientes com NP sintomático são considerados inoperáveis (8). O termo "inoperável" é usado para descrever NPs que não podem ser completamente ressecados, especialmente quando estão localizados

próximos a nervos ou órgãos vitais, como em regiões de difícil manejo cirúrgico, como cabeça, pescoço e coluna, ou apresentam alto risco de hemorragia. Um estudo que incluiu pacientes pediátricos com NF1 e NP evidenciou que apenas 15% a 22% dos pacientes tiveram remoção completa ou > 90% do tumor, respectivamente (34). Assim, a cirurgia pode proporcionar benefícios imediatos para pacientes com necessidade urgente de redução do tumor. No entanto, como a recorrência do NP é comum (35), os benefícios deste procedimento são considerados de curta duração. Desta forma, os NPs estão associados ao aumento da morbidade e a um ônus crescente da doença ao longo da infância e da vida adulta do paciente (11).

Desta forma, a população de pacientes com NPs sintomáticos e inoperáveis apresenta uma importante necessidade médica não atendida relacionada ao tratamento. Portanto, dada a complexidade da NF1 com NP, as potenciais complicações letais dos tumores, bem como os riscos associados aos procedimentos cirúrgicos, seria essencial uma terapia que pudesse estabilizar a doença ou reduzir o volume do tumor.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Selumetinibe é um inibidor de MEK1/2 (MEK1/2, do inglês *mitogen-activated protein kinase 1 and 2*) que atua inibindo seletivamente a cascata de sinalização RAS/RAF/MEK/ERK, o que resulta na regulação da proliferação celular anormal e indução da morte das células do tumorais. Com administração oral, é o primeiro e único tratamento aprovado no Brasil para pacientes pediátricos a partir de 2 anos de idade com NF1 que apresentem NF sintomáticos e inoperáveis.

Diante da natureza rara, crônica, frequentemente progressiva e debilitante do NP na NF1, o selumetinibe foi designado como medicamento órfão pela *European Medicines Agency* (EMA) (36) e pela agência americana *Food and Drugs Administration* (FDA) (37). Atualmente, o selumetinibe possui autorização de comercialização para o tratamento de pacientes pediátricos com NF1 e NP em diferentes países, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concedeu registro ao medicamento em 2021 (38).

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Selumetinibe
Nome comercial	Koselugo™
Apresentação	Cápsulas, 10 e 25 mg
Posologia	Administração via oral. Indução: A dose do selumetinibe é individualizada de acordo com a área de superfície corporal (ASC) do paciente. O esquema posológico é de 25 mg/m ² de selumetinibe duas vezes ao dia. A dose máxima única é de 50 mg (para ASC ≥1,90 m ²).
Detentor do registro	AstraZeneca
Fabricantes	AstraZeneca
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes pediátricos a partir de dois anos de idade ou mais com NF1 e NP sintomático e inoperável.
Indicação proposta pelo demandante	tratamento de pacientes pediátricos a partir de dois anos de idade ou mais com NF1 e NP sintomático e inoperável.

Fonte: “Koselugo® (selumetinibe) [Bula]”.

5.1. Preço proposto para a tecnologia

Tabela 1. Preço proposto pelo demandante e comparação com o PMVG 18% da tabela CMED

Apresentação	Preço proposto pelo demandante	Preço máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%*	Preço praticado em compras públicas (DLOG) [#]
caixa com 60 cápsulas de 10mg	R\$ 12.682,29	R\$ 30.380,38	Não foi identificado compras públicas
caixa com 60 cápsulas de 25 mg	R\$ 31.705,68	R\$ 75.950,86	Não foi identificado compras públicas

*CMED, acessada em abril de 2025. Acessado em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

[#]Não foi identificado compra de Selumetinibe no Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em abril de 2025. Acessado em: <http://bps-legado.saude.gov.br/login.jsf>

O preço proposto para incorporação do selumetinibe (R\$3.140,00) representa um desconto de 58,32% sobre o PMVG com 18% de imposto e 49,1% sobre PMVG sem impostos.

A estimativa do custo anual do tratamento com selumetinibe considerou a posologia recomendada de 25 mg/m² de área de superfície corporal (ASC), administrada duas vezes ao dia por via oral. O custo anual adotado no modelo considerou a ASC de acordo com a idade dos pacientes sendo calculada por meio da equação 1 que foi determinada a partir dos dados do estudo SPRINT.

$$\text{Equação 1: } \text{ASC} = 0,3874 + \text{idade} * 0,0847$$

Tabela 2.Custo anual do tratamento com selumetinibe por faixa etária.

ASC (m ²)	Idade (anos)	Dose (mg)	Número de cápsulas 10 mg	Número de cápsulas 25 mg	Custo por dose (R\$)	Custo diário (R\$)	Custo anual (R\$)
0,55–0,69	2	10	1	0	211,37	422,74	154.405,79
0,55–0,69	3	10	1	0	211,37	422,74	154.405,79
0,55–0,69	4	10	1	0	211,37	422,74	154.405,79
0,70–0,89	5	20	2	0	422,74	845,48	308.811,57
0,70–0,89	6	20	2	0	422,74	845,48	308.811,57
0,70–0,89	7	20	2	0	422,74	845,48	308.811,57
0,90–1,09	8	25	0	1	528,43	1.056,86	386.018,12
1,10–1,29	9	30	3	0	634,11	1.268,22	463.217,36
1,10–1,29	10	30	3	0	634,11	1.268,22	463.217,36
1,30–1,49	11	35	1	1	739,80	1.479,60	540.423,90
1,30–1,49	12	35	1	1	739,80	1.479,60	540.423,90
1,30–1,49	13	35	1	1	739,80	1.479,60	540.423,90
1,50–1,69	14	40	4	0	845,48	1.690,96	617.623,14
1,50–1,69	15	40	4	0	845,48	1.690,96	617.623,14
1,70–1,89	16	45	2	1	951,17	1.902,34	694.829,69
1,70–1,89	17	45	2	1	951,17	1.902,34	694.829,69
1,90–1,94	18	50	0	2	1.056,86	2.113,72	772.036,23

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste capítulo é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pela AstraZeneca, sobre eficácia e segurança do selumetinibe para o tratamento de crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 e neurofibroma plexiforme inoperável e sintomático, visando avaliar sua incorporação no SUS.

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências cuja estruturação encontra-se no Quadro 2.

Quadro 2. Questão estruturada no formato PICO apresentada pelo demandante.

População	Crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 e neurofibroma plexiforme inoperável e sintomático.
Intervenção (tecnologia)	Selumetinibe
Comparação	Sem restrição
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Eficácia: Todos os desfechos de eficácia identificados Segurança: Eventos adversos e tolerabilidade
Desenho do estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados

Pergunta: Selumetinibe é eficaz e seguro no tratamento de crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 e neurofibroma plexiforme inoperável e sintomático?

Com base na pergunta de acrônimo PICO (P: população, I: intervenção, C: comparação e O: desfecho – outcome) estruturada pelo demandante e por meio de estratégias de busca realizada nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), Embase, *Cochrane library*, realizadas até 27/10/2024, através do vocabulário controlado das bases de pesquisa e que incluíram apenas descritores relacionados à doença e à intervenção a fim de aumentar a sensibilidade da busca, como pode ser apreciado no **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Desta forma, o demandante selecionou dois estudos, e apresentou dois estudos adicionais como complemento das evidências. O fluxograma da busca pelas evidências pode ser observado na **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

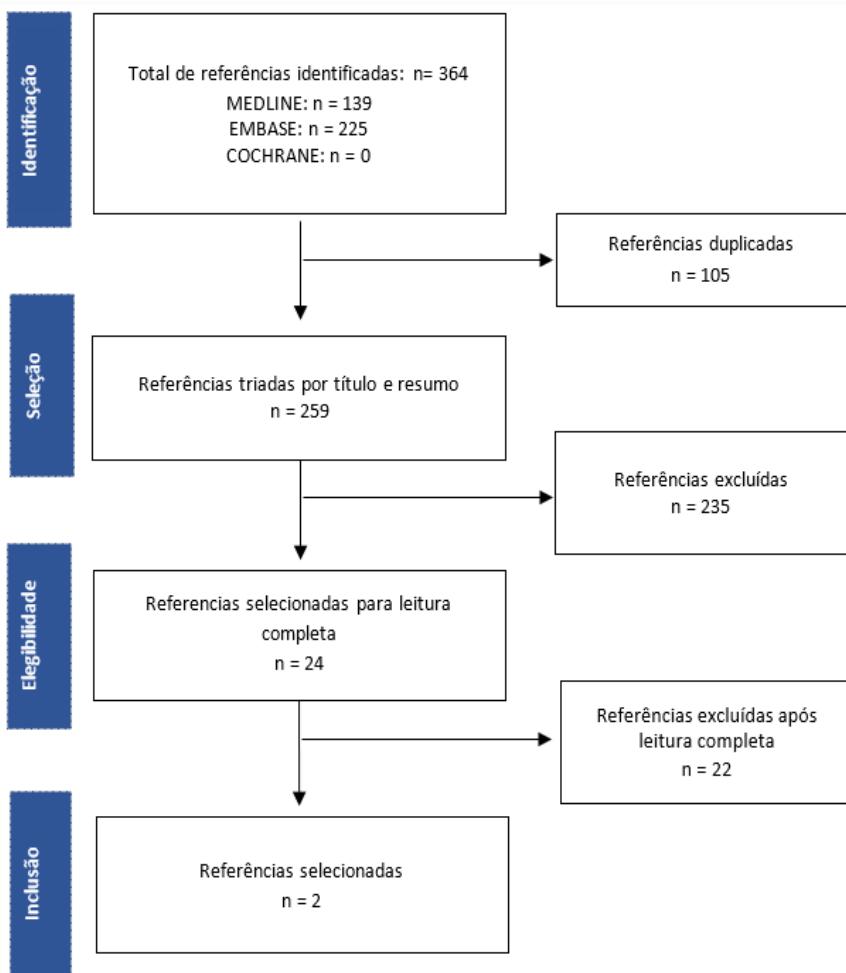


Figura 5. Fluxograma Prisma

Fonte: Dossiê do demandante (AstraZeneca)

6.2. Avaliação crítica das evidências

Mediante as evidências apresentadas pelo demandante foi considerado adequado o acrônimo PICO, com exceção ao campo de desfecho que poderia ser mais específico, no entanto, a estratégia de busca, bases de dados pesquisadas, não foram influenciados por este campo.

Mesmo considerando a busca adequada, considerou-se relevante a realização da atualização da busca nas bases de dados, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema, visto que a busca foi realizada no mês de outubro de 2024. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na estratégia PICO como demonstrado no Quadro 2 e a busca foi realizada nas bases Medline (via Pubmed), Embase, *The Cochrane Library*, LILACS e no portal ClinicalTrials.gov. A estratégia de busca utilizada pela Conitec foi semelhante ao do demandante. Nenhum estudo adicional foi identificado além das citadas pelo demandante na busca realizada em 20/01/2025.

6.3. Evidência clínica

Gross e cols., 2020 (SPRINT)(39)

Trata-se de um ensaio clínico, fase II, de braço único, multicêntrico, que envolveu 50 pacientes com doença progressiva (≥ 20 de aumento do volume do NF ≤ 15 meses antes do início do estudo), de 2 a 18 anos com diagnóstico clínico de NF1 sintomáticos que apresentavam NP mensuráveis e inoperáveis e área de superfície corporal (ASC) $\geq 0,55 \text{ m}^2$. O selumetinibe foi administrado na dose de 25 mg/m^2 de ASC a cada 12 horas em ciclos consecutivos de 28 dias. A eficácia foi avaliada pela análise volumétrica do NP, utilizando exame de imagem de ressonância magnética por avaliadores não cegados, que foi chamada de taxa de resposta tumoral, dividida de duas formas, taxa de resposta parcial (RP - diminuição $\geq 20\%$ do volume tumoral), confirmada (mantida por pelo menos 3 meses) e durável (resposta mantida com pelo menos 12 meses de duração). Além disso, os benefícios clínicos foram mensurados de acordo com os seguintes desfechos: intensidade da dor com a *Numerical Rating Scale* de 11 pontos (NRS-11), da interferência da dor na capacidade de realização de funções diárias por meio da escala *Pain Interference Index*, da qualidade de vida relacionada à saúde com o instrumento genérico *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) e da percepção sobre mudanças com o tratamento com a escala *Global Impression of Change scale*. A pontuação da NRS-11 varia de 0 (sem dor) a 10 (pior dor imaginable). O *Pain Interference Index* (PII) varia de 0 a 6, em que pontuações mais altas indicam maior interferência da dor. A pontuação PedsQL varia de 0 a 100, em que pontuações mais altas refletem melhor qualidade de vida relacionada à saúde. Finalmente, a pontuação da *Global Impression of Change scale* varia de 1 (muito melhor) a 7 (muito pior). Pacientes com dificuldades motoras relacionadas ao NP e seus cuidadores foram avaliados com o instrumento *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) com objetivo de avaliar sua capacidade física (pontuações maiores indicam melhor funcionalidade). Análise deste estudo totalizou 3,2 anos de seguimento.

Além da análise deste braço do estudo, com o objetivo de verificar se o selumetinibe poderia modificar a história natural da doença no crescimento da NP, os pacientes do estudo foram comparados com o crescimento dos NP observado no estudo do *National Cancer Institute* (NCI) sobre a história natural da doença (11).

Abaixo, na Tabela 3, estão as características dos pacientes incluídos na fase II do estudo.

Tabela 3. Características dos pacientes incluídos na fase II do estudo SPRINT

Características	Valor
Pacientes inscritos, n	50
Idade, anos (mediana, IQR)	10,2 (3,5–17,4)
Sexo, n	
Masculino	30
Feminino	20
Volume do neurofibroma-alvo, ml (mediana, IQR)	487 (5–3820)
Status de progressão do neurofibroma-alvo, n	
Progressivo	21
Não progressivo	15
Dados insuficientes	14
Localização do neurofibroma-alvo, n	
Pescoço e tronco	12
Tronco e membros	12
Apenas membros	4
Apenas cabeça	9
Cabeça e pescoço	8
Apenas tronco	5
Número de complicações relacionadas ao neurofibroma por paciente (mediana, IQR)	3 (1–5)
Type de complicações relacionada ao neurofibroma, n (%)	
Desfiguração	44 (88)
Disfunção motora	33 (66)
Dor	26 (52)
Vias aéreas	16 (32)
Visão	10 (20)
Intestino ou bexiga	10 (20)
Outro	11 (22)

Dos 50 pacientes, 74% (IC95% 60 a 85) apresentaram uma resposta parcial, 34 (68%) resposta parcial confirmada e 28 (56%) uma resposta durável. A mediana do tempo até a resposta inicial foi de oito ciclos (IQR 4 a 20). Na data final da análise, 23 pacientes (46%) continuaram a ter uma resposta parcial, seis (12%) apresentaram doença estável e 21 (42%) interromperam o tratamento. As razões para a interrupção incluíram doença progressiva (cinco pacientes) e efeitos tóxicos (cinco pacientes).

Na coorte acompanhada, para análise da história natural da doença, 73 dos 93 (78%) controles pareados por idade oriundos do estudo de história natural da NF1 apresentaram aumento no volume do NP de pelo menos 20% durante o mesmo período de seguimento (3,2 anos). A curva da análise de sobrevida livre de progressão pode ser observada na Figura 6.

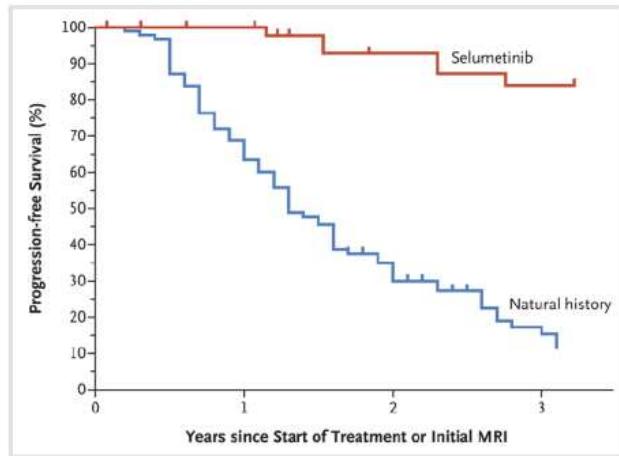


Figura 6. Sobrevida livre de progressão durante o tratamento com selumetinibe comparada com a coorte externa do estudo da história natural da neurofibromatose tipo 1. Fonte: Adaptado de Gross et al., 2020 APUD dossier do demandante.

Entre os desfechos clínicos, a intensidade da dor foi analisada em 29 pacientes e 42 cuidadores sobre a interferência da dor, e após 12 meses de tratamento com selumetinibe, ocorreram reduções na média da pontuação da intensidade da dor (-2,14 pontos [IC95% -3,14 a -1,14]) e na interferência da dor relatada pelas crianças e cuidadores, -0,62 pontos [IC95% -1,02 a -0,21] e -0,81 pontos [IC95% -1,32 a -0,31], respectivamente. Os dados sobre a qualidade de vida de 29 crianças e 45 cuidadores foram analisados. A pontuação média total do PedsQL melhorou em média 6,7 pontos (IC95% 0,1 a 13,3) em crianças e 13,0 pontos (IC95% 8,1 a 17,8) entre os cuidadores. Além disso, podemos observar na figura abaixo, outros desfechos clínicos analisados.

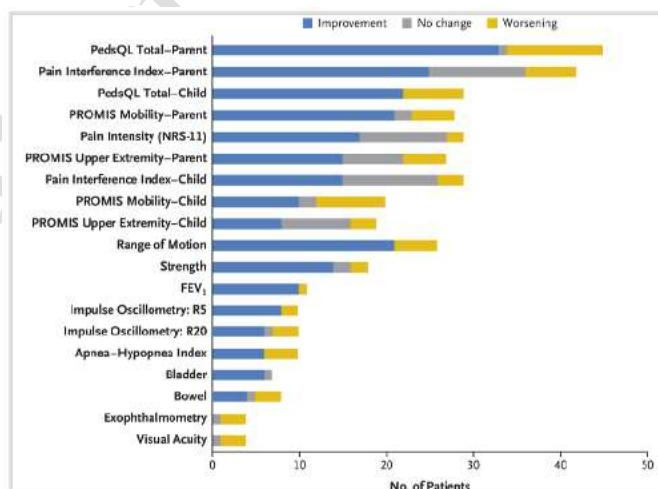


Figura 7. Mudança em desfechos clínicos entre o baseline e a avaliação anterior ao ciclo 13 de tratamento com selumetinibe. Legenda: FEV₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; NRS-11, 11-item Numerical Rating Scale; PedsQL, Pediatric Quality of Life Inventory; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; R5, resistência das vias aéreas a 5 Hz; R20 resistência das vias aéreas a 20 Hz.

A mediana do número de ciclos de tratamento com selumetinibe recebidos pelos pacientes foi igual a 36 (IQR 0 a 47). Os eventos adversos mais comuns foram gastrointestinais de grau 1 e 2 (náuseas, vômitos ou

diarreia), aumento assintomático no nível sérico da creatinofosfoquinase, erupção acneiforme e paroníquia. Nenhum paciente apresentou alterações sintomáticas na fração de ejeção ventricular esquerda ou descolamento seroso da retina.

Gross et al. 2023 (SPRINT)(40)

Este estudo apresentou os resultados do seguimento de 8 anos, dos pacientes envolvidos nos ensaios clínicos das fases 1 e 2 do estudo de Gross e cols., 2020 (SPRINT).

A mediana da duração da primeira Resposta Parcial (RP) confirmada foi em 34,5 ciclos (mínimo 4, máximo 77). A mediana da sobrevida livre de progressão (SLP), que não foi alcançada no estudo publicado em 2020, foi alcançada neste estudo, no ciclo 88 e a probabilidade de estar livre de progressão após 60 ciclos foi 61,2% (IC95% 46,3% a 73,2%), Figura 8.

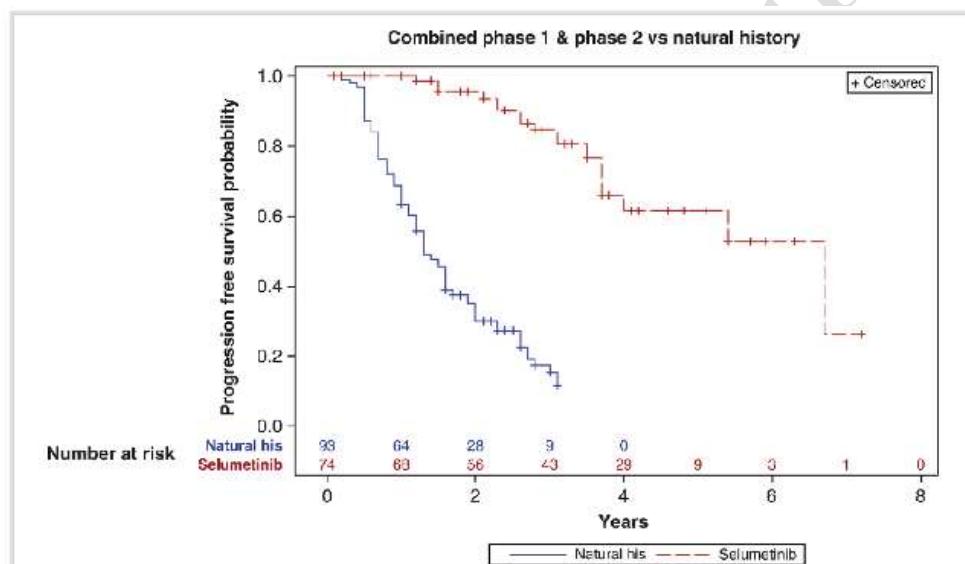


Figura 8. Sobrevida livre de progressão das fases 1 e 2 do estudo SPRINT aos oito anos de seguimento comparada à curva da história natural da doença.

A dor é um desfecho importante dentre os desfechos clínicos, e aos 48 ciclos (aproximadamente quatro anos) de tratamento, houve uma redução significativa na intensidade da dor dos pacientes em decorrência do tumor ($n = 19$) e na interferência da dor ($n = 18$) em relação ao início estudo (variação média NRS-11: 2,21 para 0,68, $p = 0,001$; PII: 0,93 para 0,40, $p = 0,019$). Mais da metade dos pacientes (53% [10 participantes]) apresentaram redução ≥ 2 pontos na escala NRS-11, variação considerada clinicamente significativa.

Quase todos os pacientes tratados com selumetinibe apresentaram pelo menos um evento adverso relacionado ao tratamento (99%). No entanto, 96% dos eventos adversos reportados durante as fases 1 e 2 do estudo SPRINT foram classificados como leve ou moderado. Os eventos adversos oculares e cardíacos dos inibidores de MEK são reconhecidos e, apesar de raros, podem ser potencialmente fatais. No estudo SPRINT houve apenas um evento documentado de retinopatia serosa central. O tratamento com selumetinibe foi continuado e uma nova avaliação mostrou resolução da retinopatia serosa. Não houve episódios de oclusão da

veia retiniana. Quanto aos eventos adversos cardíacos, um total de 16 participantes apresentaram redução assintomática da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), dos quais 15 pacientes apresentaram redução de grau 2 (10% a 19% em relação ao basal), um paciente com redução de grau 3 (> 20% em relação ao basal). Oito participantes tiveram pelo menos um episódio de hipertensão (6 de grau 1, 2 de grau 2), os quais se resolveram sem terapia médica.

Durante a revisão da literatura foram identificados dois estudos adicionais que, apesar de não atenderem plenamente os critérios de inclusão estabelecidos para revisão da literatura, apresentaram resultados relevantes que corroboram as evidências clínicas sobre a eficácia e segurança do selumetinibe. Um deles é o ensaio clínico de fase II de Kim e cols. (41), que incluiu crianças e adultos com NP inoperáveis sintomáticos ou potencialmente sintomáticos tratados com selumetinibe. O segundo é uma revisão sistemática que usou como critério de inclusão qualquer estudo que envolvia o tratamento de pacientes com NF1 e NPs inoperáveis, contudo, a metanálise envolveu diversos desenhos de estudo, como ensaios de fase I, estudos observacionais de braço único e estudo retrospectivo, com o tratamento de períodos diferentes e doses de selumetinibe diferentes. Desta forma, os resultados da revisão sistemática serão analisados sobre o prisma de segurança, dado a características dos estudos e o alto grau de viés que pode estar contido nos resultados de eficácia/efetividade.

Kim e cols., 2024 (41)

Este ensaio clínico de centro único, fase II, não randomizado, de braço único e aberto, foi realizado na Coreia do Sul para avaliar a segurança, farmacocinética e eficácia do selumetinibe em crianças e adultos com NF1 e NPs inoperáveis, que apresentavam sintomas ou comorbidades significativas (ou risco de desenvolvê-las). Para análise desta evidência há três questões que devem ser levadas em consideração para considerarmos como evidência no contexto desta avaliação. O primeiro é que o estudo envolve pacientes adultos, o segundo é que parte dos pacientes são potencialmente sintomáticos e o terceiro é que há diversas doses de selumetinibe administradas ao longo do estudo.

As análises volumétricas foram realizadas por ressonância magnética na linha de base e após os ciclos 6, 12, 18 e 26. A resposta tumoral foi avaliada segundo os critérios da *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS) International Collaboration*, com resposta parcial definida como uma redução de 20% ou mais no volume tumoral em relação à linha de base por um mínimo de quatro semanas. Um aumento de 20% ou mais no volume foi considerado progressão da doença, enquanto variações inferiores a 20% caracterizaram doença estável.

O selumetinibe foi administrado em dose de 20 ou 25 mg/m² de área de superfície corporal ou 50 mg a cada 12 horas, em regime contínuo (ciclo de 28 dias) durante 24 meses.

Os desfechos primários incluíram a avaliação de segurança e propriedades farmacocinéticas do selumetinibe, enquanto os desfechos secundários englobaram a eficácia do medicamento na redução do volume dos NPs, dor, qualidade de vida (QoL) e funções neurocognitivas.

Foram recrutados 90 pacientes entre maio de 2019 e dezembro de 2021, incluindo 60 crianças e 30 adultos, com tempo médio de tratamento de 22 ciclos (± 5). Entre os pacientes pediátricos, 30 receberam a dose de 20 mg/m² e 30 a dose de 25 mg/m². A mediana de idade das crianças foi de 8 anos (IQR 3,0 a 18,0), e o volume mediano do NP alvo no início do estudo foi de 60,7 mL (IQR 2,5 a 1.137,5). A região mais acometida foi o pescoço, 15 (25%) e o sintoma mais comuns foi a desfiguração em crianças. O número médio de ciclos de tratamento em crianças foi de 21 ciclos (intervalo, 4–26).

Na análise de segurança, desfecho primário deste estudo, foram registados 239 eventos adversos entre as 60 crianças participantes, mais frequentemente durante o primeiro ciclo. Na Figura 9 estão descritos os eventos adversos relatados dos 90 pacientes, crianças e adultos, expostos ao selumetinibe. A maioria dos eventos adversos foi classificada como leve (sem impacto nas atividades diárias) a moderada (impacto mínimo nas atividades diárias), com 96,2% dos casos sendo de grau 1 (230/239) e 3,7% de grau 2 (9/239), sem registro de eventos adversos de grau 3 ou superior. Os eventos adversos mais comuns nas crianças foram paroníquia (80%), infecção de pele (56,7%) e mucosite (43,3%), como visto na Tabela 4. Nenhum evento adverso resultou na descontinuação, suspensão temporária ou ajuste de dose do selumetinibe.

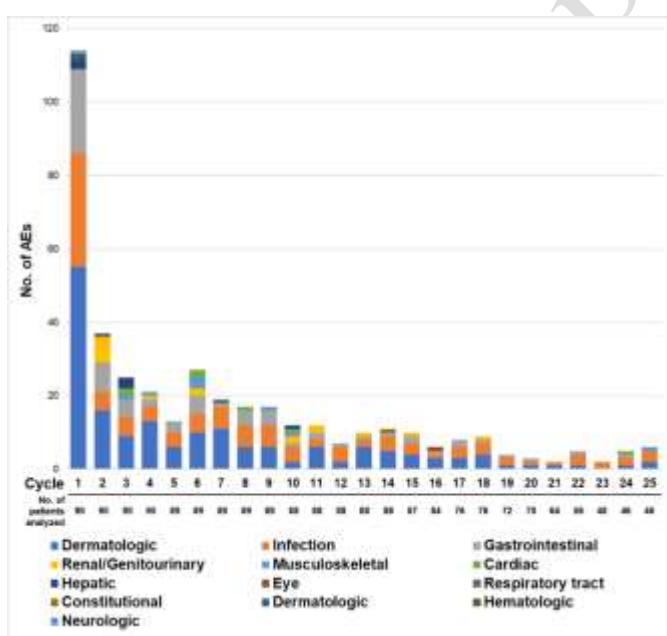


Figura 9. Eventos adversos relacionados ao selumetinibe de acordo com o ciclo de tratamento Fonte: Material suplementar do estudo de Kim e cols., 2024(41).

Tabela 4. Desfechos de segurança

Faixa etária	Crianças (≥ 3 anos e < 19 anos)			Adultos (≥ 19 anos)			
	Evento Adverso	Grau 1	Grau 2	Total	Grau 1	Grau 2	Total
Paroníquia	41	7		48	9	5	14
Erupção acneiforme	18	-		18	41	2	43
Infecção de pele	34	-		34	25	-	25
Mucosite	26	-		26	6	-	6
Prurido	15	-		15	13	1	14
Eczema	19	1		20	6	-	6
Edema	6	-		6	18	-	18
Diarreia	11	-		11	6	-	6
Alopecia	7	-		7	9	-	9
Dor abdominal	14	-		14	1	-	1
Pele seca	9	-		9	6	-	6
Dermatite seborreica	5	-		5	4	-	4
Queilite	5	-		5	1	-	1
Constipação	5	-		5	1	-	1
Elevação assintomática de CK	1	-		1	3	1	4
Distrofia ungueal	2	-		2	3	-	3
ALT	1	-		1	2	1	3
Ictiose	-	-		-	3	-	3
Artralgia	-	-		-	2	-	2
AST	-	-		-	1	1	2
Dermatite de contato	1	-		1	1	-	1
Dermatite	-	-		-	2	-	2
Olho seco	-	-		-	2	-	2
Gastrite	1			1	1	-	1
Urticária	1			1	1	-	1
Distensão abdominal	-	-		-	1	-	1
Unha quebradiça	1	-		1	-	-	-
Febre	1	-		1	-	-	-
Fratura	-	-		-	1	-	1
Cefaleia	1	-		1	-	-	-
Impetigo	1			1	-	-	-
Estriamento ungueal	-	-		-	1	-	1
Congestão nasal	1	-		1	-	-	-
Mucosite nasal	1	-		1	-	-	-

Neutropenia	-	-	-	1	-	1
Paniculite	-	-	-	1	-	1
Escoliose	1	-	1	-	-	-
Êmese	1	-	1	-	-	-
Infecção de ferida	-	1	1	-	-	-
Total	230	9	239	172	11	183

Legenda: CK: Creatina fosfoquinase; AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; Evento adverso grau 1: evento leve, não interfere nas atividades diárias, Evento grau 2: moderado, interfere minimamente nas atividades diárias. Fonte: Adaptado Kim *et al.*, 2024.

O estudo também avaliou diversos outros desfechos, como o volume do tumor e desfechos clínicos. Na última avaliação, nenhum paciente apresentou progressão da doença, e 97,8% dos participantes (88/90) demonstraram redução no volume do NP, com uma mediana de redução de 40,8% [IQR: 4,2%-92,2%]. Apenas uma criança manteve o volume tumoral inalterado ao longo do estudo. Os resultados da redução tumoral podem ser observados por ciclos de tratamento, como visto na Figura 10.

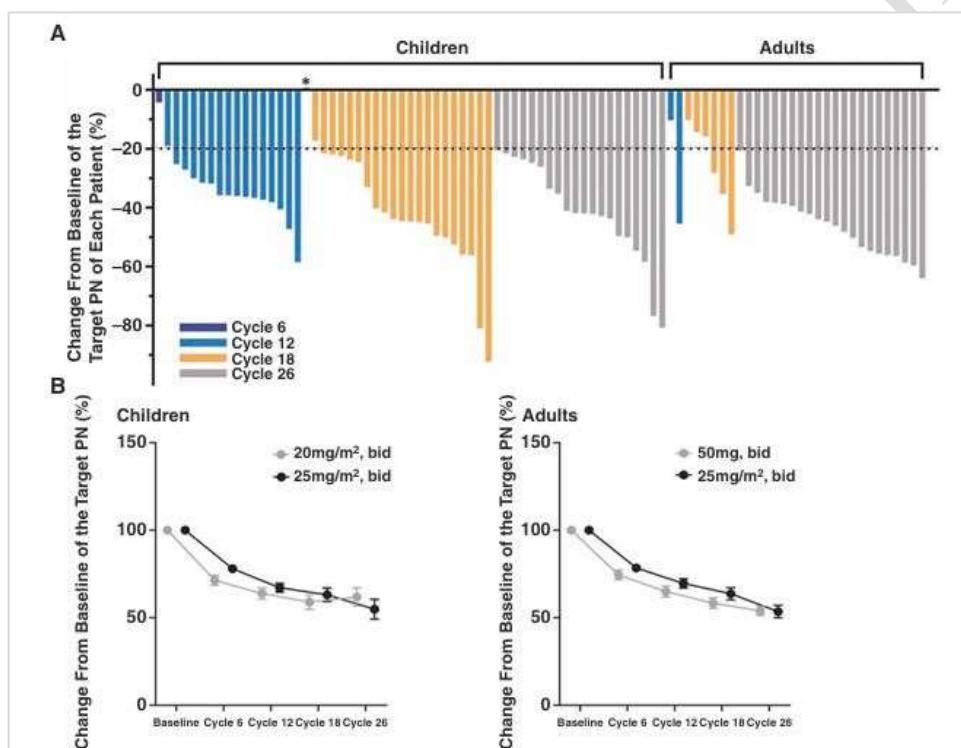


Figura 10. Redução do volume tumoral a cada ciclo. Fonte: Reproduzido Kim *et al.*, 2024

Em relação à qualidade de vida, redução da dor ao longo do tempo e a avaliação neurocognitiva e das manchas café com leite, todos os participantes obtiveram melhora na média ao longo no tempo.

A revisão sistemática com metanálise realizada por Han e colaboradores teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do tratamento com selumetinibe em pacientes com NF1 e NPs inoperáveis. Foram incluídos estudos com pacientes com NF1 e NPs tratados com selumetinibe que apresentassem dados de eficácia ou segurança.

Após a exclusão dos estudos, dez estudos foram incluídos, nove eram estudos prospectivos de braço único, envolvendo estudos observacionais e ensaios clínicos de fase I e II, e um estudo retrospectivo, sendo que todos eram estudos de braço único. Os autores meta-analisaram os dados de eficácia/efetividade, mas há muitas fontes de heterogeneidade entre os estudos. No entanto, o total de 276 pacientes que estavam envolvidos neste estudo e foram expostos ao selumetinibe ajudam a entender a segurança desta tecnologia.

Assim, como apresentado na Figura 11 e Figura 12. Eventos adversos relacionados ao tratamento com selumetinibe. Legenda: a) Paroníquia; (b) mucosite; (c) Redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo; (d) redução da dose ou suspensão do tratamento com selumetinibe por eventos adversos. Fonte: Reproduzido Han et al. 2024

, os eventos adversos mais frequentes foram erupções acneiformes (47,6% [IC95%: 30,6%-64,7%]), aumento de creatina fosfoquinase (51,5% [IC95%: 23,3%-79,2%]), diarreia (62,5% [IC95%: 55,6%-69,2%]), êmese (54,2% [IC95%: 30,1%-78,4%]), paroníquia (38,5% [IC95%: 26,1%-51,7%]), mucosite (34,6% [IC95%: 19,4%-53,4%]) e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (16,2% [IC95%: 11,1%-21,6%]). A prevalência agrupada de casos que necessitaram redução de dose ou suspensão do tratamento devido a eventos adversos foi de 18,7% (IC95%: 8,5%-31,3%).

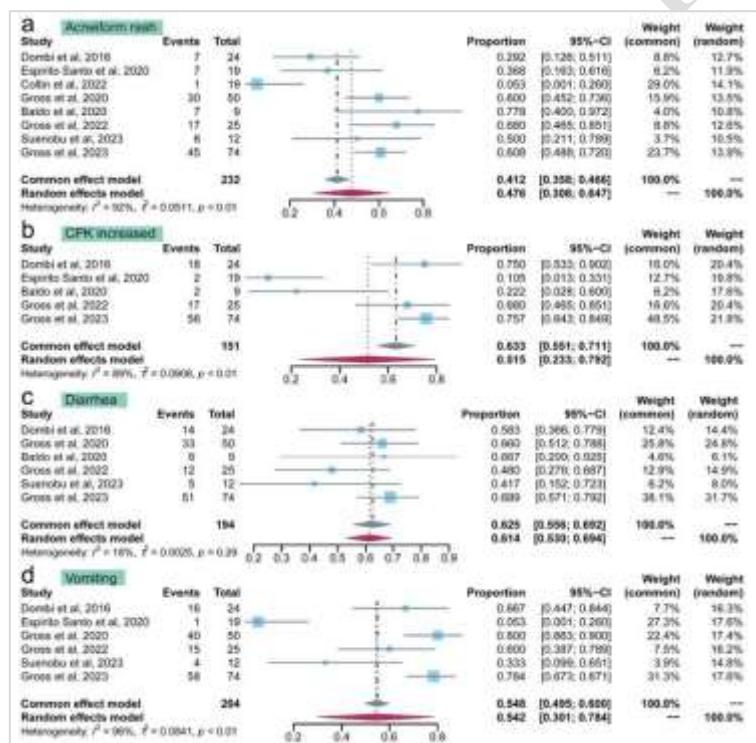


Figura 11. Eventos adversos relacionados ao tratamento com selumetinibe. Legenda: (a) Erupções acneiformes; (b) Aumento da creatina fosfoquinase; (c) Diarreia; (d) Êmese. Fonte: Reproduzido Han et al. 2024.

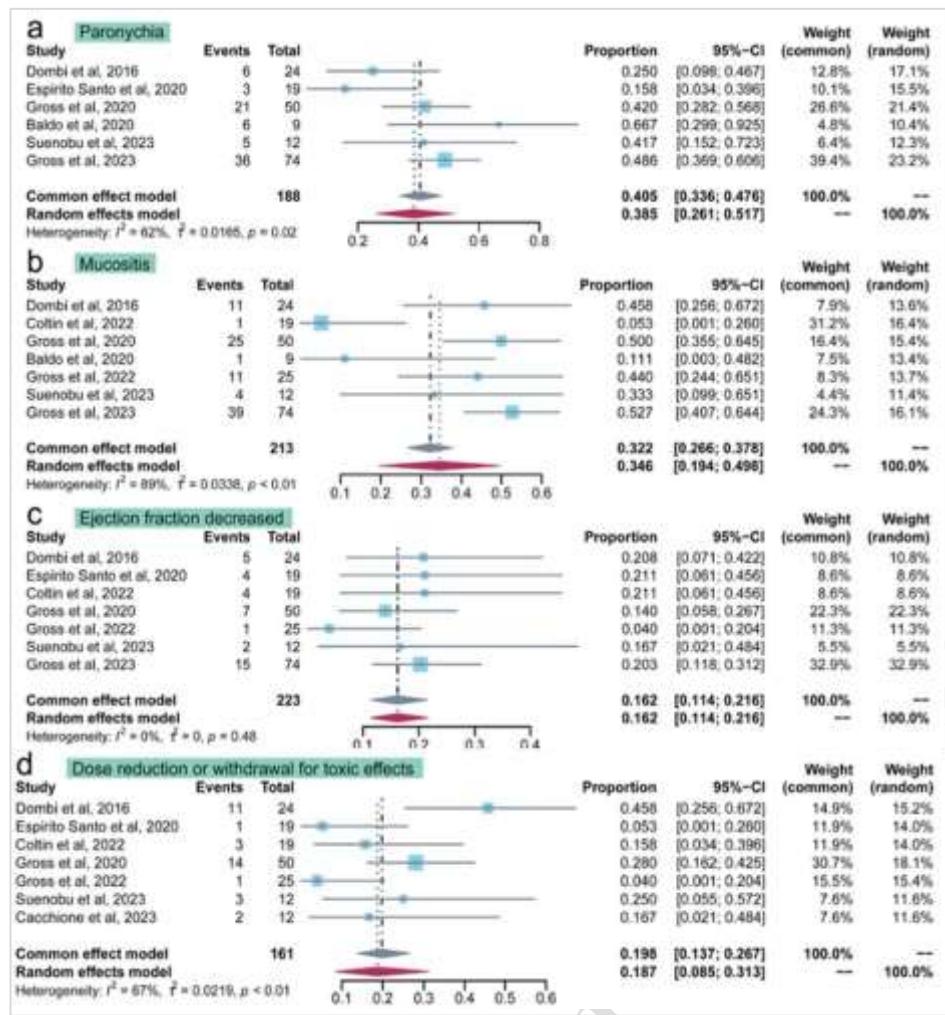


Figura 12. Eventos adversos relacionados ao tratamento com selumetinibe. Legenda: (a) Paroníquia; (b) mucosite; (c) Redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo; (d) redução da dose ou suspensão do tratamento com selumetinibe por eventos adversos. Fonte: Reproduzido Han *et al.* 2024

6.4. Qualidade metodológica dos estudos

O risco de viés foi avaliado com a ferramenta ROBINS-I (Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions) da Cochrane. A avaliação da certeza do corpo da evidência foi realizada de acordo com o sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE. Foram considerados os desfechos críticos e importantes.

Por ser um ensaio não randomizado de braço único, o estudo SPRINT foi considerado como de risco de viés alto para todos os desfechos avaliados devido aos domínios de confundimento, seleção e mensuração. O estudo SPRINT, de braço único, para comparar os resultados do desfecho de crescimento do neurofibroma, usou uma coorte acompanhada para analisar a história natural da doença.

Neste último domínio, apenas o desfecho de resposta volumétrica do tumor não foi penalizado, por se tratar de medida objetiva, como pode ser observado na Figura 13.

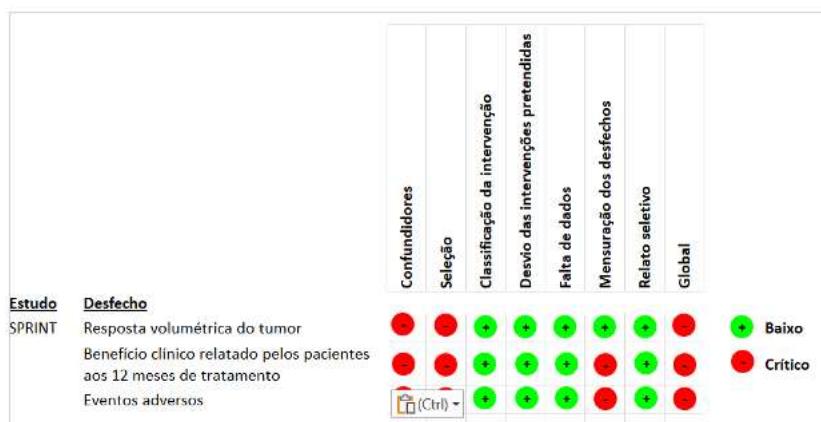


Figura 13. Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados segundo a ferramenta ROBINS-I.

A avaliação da certeza global das evidências resultou em certeza baixa para todos os desfechos analisados, como pode ser observado no Quadro 3, devido ao rebaixamento da qualidade nos domínios de viés, dado que o ensaio SPRINT é não randomizado e não possui comparador interno, além do domínio de imprecisão, em decorrência do pequeno tamanho amostral. No entanto, a avaliação final da certeza da evidência levou em consideração o significativo tamanho de efeito do selumetinibe na redução do volume tumoral comparativamente ao estudo de história natural.

6.5 Certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada a partir da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), observado no

Quadro 3. A certeza geral de evidências foi considerada baixa para os desfechos de eficácia, portanto, há baixa confiança na estimativa do efeito que pode estar próximo do verdadeiro efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente do efeito estimado. Para os desfechos de segurança, a certeza da evidência foi considerada moderada, portanto, há confiança na estimativa do efeito e pode estar próximo do verdadeiro efeito, mas existe a possibilidade de ser diferente do efeito estimado.

Quadro 3. Qualidade das evidências (GRADE).

Avaliação da qualidade da evidência							Número de participantes	Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações				
Resposta volumétrica do tumor (seguimento: mediana 36 meses)										
1	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave	não grave	grave ²		50	37/50 pacientes (74%; IC95% 60 a 85) apresentaram resposta parcial, 34 (68%) resposta parcial confirmada e 28 (56%) resposta duradoura.	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO
Benefício clínico relatado pelos pacientes aos 12 meses de tratamento										
1	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave	não grave	grave ²		95	NRS-11: -2,14 (-3,14 a -1,14); PII: -0,62 (-1,02 a -0,21); PedsQL: 6,7 (0,1 a 13,3); <i>Global Impression of Change</i> : 72% perceberam melhora das complicações relacionados ao tumor PROMIS Mobility e Upper Extremity: sem variação	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos (EA)										
1	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave	não grave	grave ²		95	A maioria dos EA (96%) classificados como graus 1 ou 2. Foi reportado apenas um evento de retinopatia serosa central. Um total de 16 participantes apresentaram redução assintomática da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (15 de grau 2 - queda de 10% a 19% em relação ao basal; 1 de grau 3 - queda > 20% em relação ao basal). Oito participantes tiveram pelo menos um episódio de hipertensão (6 de grau 1, 2 de grau 2)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	CRÍTICO

1 Ensaio não randomizado de braço único

2 Tamanho amostral pequeno

6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

6.6.1 Efeitos desejáveis

A NF1 com NP sintomático e inoperável é uma doença progressiva associada a morbidades graves, como dor, deformidade, déficit motor, e redução na qualidade de vida. Os NPs podem apresentar crescimento ao longo do tempo, e, além disso, raramente há diminuição significativa do volume dos casos inoperáveis que não têm opção de tratamento. O estudo SPRINT (39,40) evidenciou que o selumetinibe é o primeiro agente a desacelerar o crescimento do NP, e que também pode levar à redução do volume dos tumores. Como resultado, também foi identificado que ocorre o aumento da SLP e, consequentemente, a redução da morbidade associada à doença e melhora da qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Pacientes e cuidadores relataram melhor qualidade de vida relacionada à saúde, melhora significativas na dor e, nos resultados funcionais. Sua posologia é relativamente cômoda, pois tem apresentação por via oral, mas a frequência é de duas vezes ao dia e de uso contínuo.

A população incluída no estudo SPRINT apresentava uma ampla variedade de volumes de NP basais, tornando os resultados do estudo generalizáveis a pacientes com diferentes gravidades da doença.

6.6.2 Efeitos indesejáveis

Apesar dos resultados de segurança demonstrarem que o selumetinibe é geralmente bem tolerado, quase todos os pacientes apresentaram algum evento adverso relacionado ao tratamento, porém, a maioria deles (96%) foi considerado leve a moderado. Os eventos adversos graves ocorridos foram bem manejados e a suspensão do tratamento foi rara devido aos eventos adversos. Essa suspensão ocorreu na maior parte devido à falta de resposta ao tratamento.

Apesar da administração do medicamento ocorrer por via oral, a frequência de 2 vezes ao dia e o uso contínuo torna a aderência ao tratamento mais desafiadora, além do número de eventos adversos relacionados ao sistema gastrointestinal ser muito frequente.

Mesmo com a grande magnitude de efeito verificada sobre a diminuição sobre o volume do NPs, esse é um desfecho intermediário, e dados sobre desfechos mais duros como diminuição dos casos de malignidade, aumento das taxas de ressecção cirúrgica e mortalidade não foram confirmadas.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

Uma análise econômica foi desenvolvida pelo demandante tendo como objetivo avaliar os aspectos econômicos que envolvem a incorporação do selumetinibe no SUS para o tratamento de pacientes crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 e neurofibroma plexiforme inoperável e sintomático. Essa análise foi avaliada pela Secretaria-Executiva da Conitec com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (42) conforme Quadro 4.

Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado à proposta.
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: Selumetinibe Comparador: melhor cuidado padrão (tratamentos paliativos individualizados)	Adequado à proposta.
População em estudo e subgrupos	Pacientes pediátricos (idade \geq 2 anos) com neurofibromatose tipo 1 (NF1) e neurofibromas plexiformes (NPs) sintomáticos e inoperáveis em tratamento com terapia padrão disponível no SUS	Adequado à proposta.
Desfecho(s)	Razão de Custo-Utilidade Incremental (RCUI)	Adequado à proposta.
Horizonte temporal	Lifetime	Adequado ao cenário da doença
Taxa de desconto	Foi apresentado dois cenários: com taxa de 5% e sem taxa de desconto	Justificado, pela característica da doença e da intervenção.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado às Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos (tratamento medicamentoso com o selumetinibe)	Adequado à proposta.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$)	Adequado às Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
Método de modelagem	Modelo de Markov com 3 estados de saúde: Estável, Progressão e Morte.	Adequado às Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística univariada e probabilística	Adequado às Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.

7.1.1 Modelos e parâmetros incluídos

O demandante propôs um modelo de Markov com três estados de saúde, modelo que também foi utilizado e validado na análise do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), e que está de acordo com a história natural da doença e a proposta da intervenção. Neste modelo, os três estados de saúde são “estável” onde os pacientes

permanecem até progredirem ou morrerem, “progressão” que é o estado em que pacientes cuja doença progrediu permanecem até que venham a óbito, e o terceiro estado de saúde é a morte, como pode ser observado na Figura 14.



Figura 14. Estrutura do modelo selumetinibe associado à terapia padrão comparado à terapia padrão no tratamento de pacientes com neurofibromas plexiformes inoperáveis e sintomáticos.

Devido ao caráter progressivo da doença, o demandante considerou que os pacientes não tratados com selumetinibe não alcançam o estado “estável” e, por isso, estes pacientes iniciam o modelo no estado “progressão”, podendo permanecer neste estado ou evoluir a óbito. Por outro lado, os pacientes em tratamento com selumetinibe iniciam o modelo no estado “estável”. Estes pacientes permanecem em tratamento até a progressão da doença, completarem 18 anos ou se evoluírem a óbito, o que ocorrer primeiro. O estado “morte” não é associado a custos ou benefícios adicionais. No entanto, o estudo de Akshintala e cols. (2020), que analisaram os dados da coorte de história natural da doença, identificaram que houve uma redução espontânea no volume do NP, com uma mediana de 3,6% por ano. Neste sentido, o modelo deveria ser ajustado para que o grupo sem uso de selumetinibe também pudesse ter regressão espontânea ou permanecer no estado estável do modelo.

Para o grupo que é exposto ao selumetinibe, a probabilidade de transição entre os estados “estável” e “progressão” para pacientes tratados com selumetinibe foi estimada a partir da sobrevida livre de progressão observada no estudo SPRINT (39), que foi igual a 16% em três anos e que corresponde a uma probabilidade anual de progressão igual a de 5,19%. Como pressuposto, assumiu-se que esta probabilidade permanece constante ao longo do horizonte temporal.

A probabilidade de morte foi estimada considerando-se as probabilidades de morte por idade de acordo com o IBGE, ajustadas por um fator igual a 3,22 a fim de refletir o excesso de mortalidade de pacientes com NF-1 em comparação à mortalidade da população geral. Este ajuste baseou-se no estudo conduzido por Uusitalo e cols. (2020), que encontrou uma taxa de mortalidade padronizada igual a 3,22 (95% IC 2,81-3,68) entre pacientes com NF1. A mesma taxa de

mortalidade foi empregada para os estados “estável” e “progressão” independentemente do tratamento com selumetinibe.

No dossiê do demandante foi encaminhado a Figura 15 e a Figura 16 que representam a evolução dos pacientes com e sem o uso de selumetinibe, respectivamente, sendo possível observar a progressão da doença ao longo do horizonte temporal. No grupo tratado com selumetinibe observa-se uma estabilização da doença na fase adulta, sem progressão adicional, em que os pacientes permanecem no estado de saúde em que se encontram ao completarem 18 anos de idade, ou evoluem para óbito. A coorte de pacientes sem tratamento com selumetinibe apresenta o mesmo risco de óbito dos pacientes tratados, porém, permanecem no estado “progressão” ou evoluem a óbito, sem que haja pacientes no estado “estável”, devido ao caráter progressivo da doença e a impossibilidade de redução tumoral na ausência de tratamento específico.

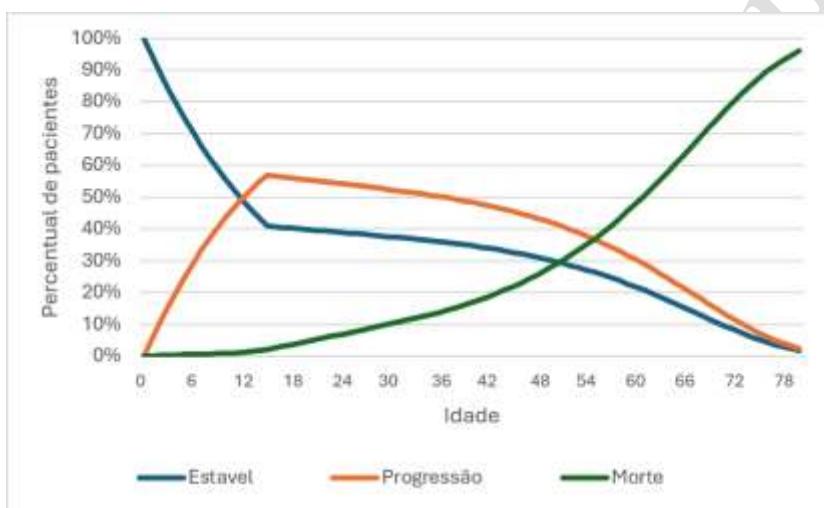


Figura 15. Evolução da coorte de pacientes com neurofibromas plexiformes tratados com selumetinibe.

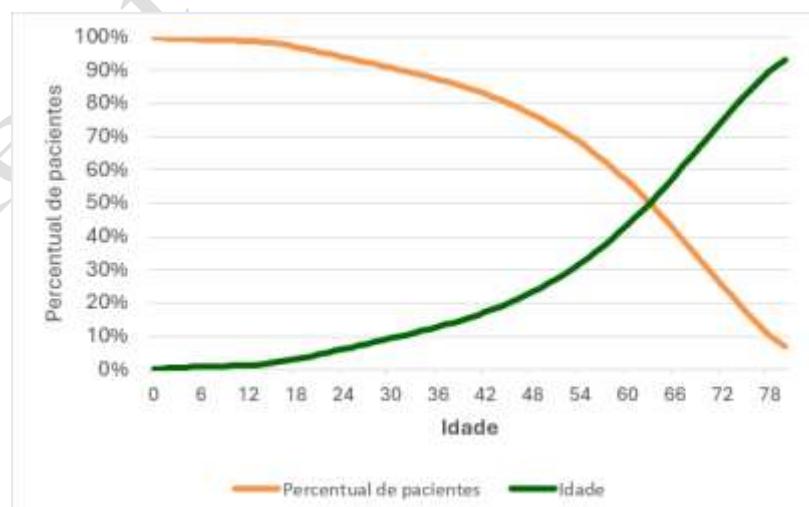


Figura 16. Evolução da coorte de pacientes com neurofibromas plexiformes sem tratamento com selumetinibe.

E como citado anteriormente, estas curvas devem ser ajustadas para os resultados de redução espontânea do NP no grupo não exposto ao selumetinibe.

7.1.2 Custos

De acordo com dados da Câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED), consultados em outubro de 2024, os preços máximos de venda ao governo (PMVG) do selumetinibe para as apresentações caixa com 60 cápsulas de 10 mg ou cápsulas de 25 mg são, respectivamente, R\$ 24.911,12 e R\$ 54.197,75 sem impostos e R\$ 30.426,31 e R\$ 76.065,70 com alíquota de 18% de imposto. O preço proposto para incorporação de selumetinibe, considerando a venda direta ao governo através da importação do medicamento, é de R\$ 12.682,29 e R\$ 31.705,68 para as apresentações 10 mg e 25 mg, respectivamente, o que representa um desconto de 58,32% sobre o PMVG com 18% de imposto e 41,5% sobre PMVG sem impostos. No entanto, no momento desta análise, em abril de 2025, os valores do PMVG estavam diferentes do descrito pelo demandante, e os dados atualizados na tabela da CMED podem ser verificados na, sendo que o desconto foi recalculado para 58,32% sobre o PMVG com 18% de imposto e 49,1% sobre PMVG sem impostos. No entanto, a análise econômica não sofre impacto, pois os valores do modelo usam os dados do preço proposto.

Tabela 5. Preço proposto para a incorporação

Medicamento/Procedimento	Apresentação	Custo da apresentação	Custo por cápsula	Custo por mg
Selumetinibe 10mg (cápsula)	Caixa com 60 cápsulas	R\$ 12.682,29	R\$ 211,37	R\$ 21,14
Selumetinibe 25mg (cápsula)	Caixa com 60 cápsulas	R\$ 31.705,68	R\$ 528,43	R\$ 21,14

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante, AstraZeneca.

A estimativa do custo anual do tratamento com selumetinibe considerou a posologia recomendada de 25 mg/m² de área de superfície corporal (ASC), administrada duas vezes ao dia por via oral. O custo anual adotado no modelo considerou a ASC de acordo com a idade dos pacientes sendo calculada por meio da equação 1 que foi determinada a partir dos dados do estudo SPRINT (39). A Tabela 6, a seguir apresenta as estimativas de custo anual com o tratamento com o selumetinibe.

$$\text{Equação 1: } \text{ASC} = 0,3874 + \text{idade} * 0,0847$$

Tabela 6. Custo anual do tratamento com selumetinibe por faixa etária

ASC (m ²)	Idade (anos)	Dose (mg)	Número de cápsulas 10 mg	Número de cápsulas 25 mg	Custo por dose (R\$)	Custo diário (R\$)	Custo anual (R\$)
0,55–0,69	2	10	1	0	211,37	422,74	154.405,79
0,55–0,69	3	10	1	0	211,37	422,74	154.405,79
0,55–0,69	4	10	1	0	211,37	422,74	154.405,79

0,70–0,89	5	20	2	0	422,74	845,48	308.811,57
0,70–0,89	6	20	2	0	422,74	845,48	308.811,57
0,70–0,89	7	20	2	0	422,74	845,48	308.811,57
0,90–1,09	8	25	0	1	528,43	1.056,86	386.018,12
1,10–1,29	9	30	3	0	634,11	1.268,22	463.217,36
1,10–1,29	10	30	3	0	634,11	1.268,22	463.217,36
1,30–1,49	11	35	1	1	739,80	1.479,60	540.423,90
1,30–1,49	12	35	1	1	739,80	1.479,60	540.423,90
1,30–1,49	13	35	1	1	739,80	1.479,60	540.423,90
1,50–1,69	14	40	4	0	845,48	1.690,96	617.623,14
1,50–1,69	15	40	4	0	845,48	1.690,96	617.623,14
1,70–1,89	16	45	2	1	951,17	1.902,34	694.829,69
1,70–1,89	17	45	2	1	951,17	1.902,34	694.829,69
1,90–1,94	18	50	0	2	1.056,86	2.113,72	772.036,23

Legenda: ASC: área de superfície corporal. Fonte: Adaptado do dossier do demandante revisado pela Conitec

Os custos estimados no modelo também consideraram o tempo até a descontinuação do tratamento (TTD) nos primeiros 36 meses de acordo com os resultados do estudo SPRINT, visto na Figura 17. A partir destes dados e dos custos estimados por ASC foi calculado o custo médio anual do tratamento com selumetinibe que foi empregado em todo horizonte temporal. Além disso, de forma conservadora, assumiu-se o pressuposto de que os pacientes que chegam ao terceiro ano em uso de selumetinibe permaneceriam em tratamento até a progressão da doença, 18 anos de idade ou se evoluírem para óbito.

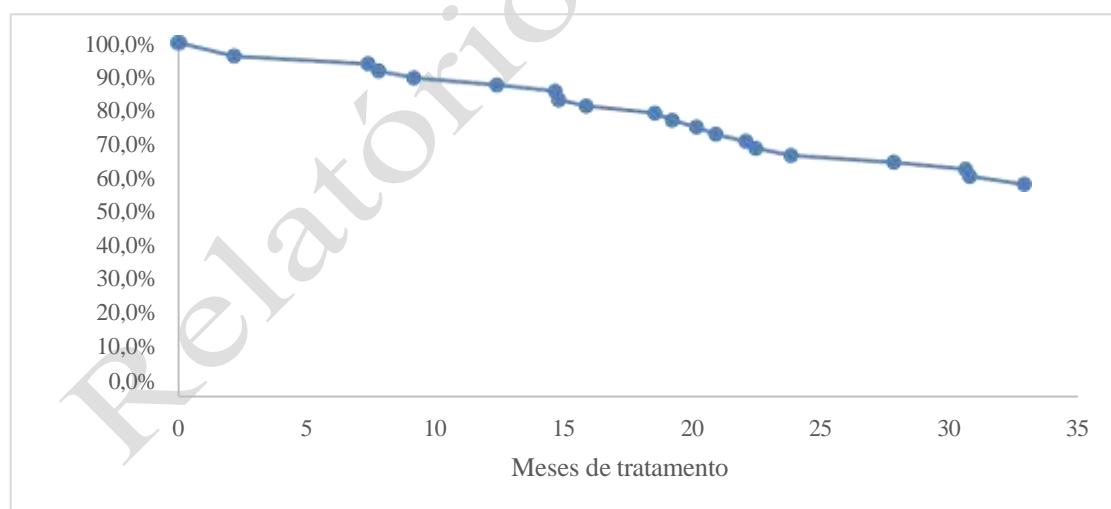


Figura 17. Percentual de pacientes em tratamento com selumetinibe no estudo SPRINT.

Considerou-se que os pacientes são tratados até os 18 anos de idade, momento em que se considera a suspensão do tratamento com selumetinibe, uma vez que a literatura indica estabilização da doença em pacientes adultos.

Os custos de acompanhamento foram calculados considerando os procedimentos descritos na Tabela 7, que foram agrupados em duas categorias, de acordo com o estado de saúde que o paciente ocupa no modelo (estável ou em

progressão). Como atualmente não há nenhum Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para NF1, a frequência de utilização dos recursos foi definida com base em pressupostos obtidos com especialistas baseados em sua experiência clínica. Com isso, o custo total anual estimado para o acompanhamento de pacientes no estado “estável” foi estimado em R\$ 978,18, enquanto para pacientes no estado “progressão” foi de R\$ 2.422,62, detalhados na Tabela 7.

Os custos relacionados a procedimentos e medicamentos foram obtidos a partir do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Os valores desta tabela foram ajustados (multiplicados) por um fator de correção de 2,8 conforme recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), já que os valores da tabela SIGTAP apresentam a limitação de expressar apenas os custos federais (112). Tal fator de correção vem sendo aplicado em avaliações de diversas tecnologias pela CONITEC (113,114).

Tabela 7. Custos e frequência de uso dos recursos utilizados para acompanhamento dos pacientes estáveis e em progressão.

Procedimento	Código SIGTAP	Custo unitário SIGTAP (R\$)	Fator de correção SIGTAP	Frequência anual pacientes estáveis	Custo total pacientes estáveis (R\$)	Frequência anual pacientes em progressão	Custo total pacientes em progressão (R\$)
Consulta com especialista	301010072	10,00	2,8	4	R\$ 112,00	12	R\$ 336,00
Avaliação oftalmológica	301010072	10,00	2,8	1	R\$ 28,00	2	R\$ 56,00
Sessão de fisioterapia	302040030	4,67	2,8	0	R\$ -	26	R\$ 339,98
Avaliação psicológica	301080178	2,55	2,8	12	R\$ 85,68	26	R\$ 185,64
Exame de ressonância magnética	207010064	268,75	2,8	1	R\$ 752,50	2	R\$ 1.505,00
com o ajuste pelo fator de correção de 2,8.				Custo total anual pacientes estáveis (R\$)	R\$ 978,18	Custo total anual pacientes em progressão (R\$)	R\$ 2.422,62
sem o ajuste pelo fator de correção de 2,8.					R\$ 349,35		R\$ 865,22

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante, revisados pela Conitec.

Os custos relacionados ao manejo de eventos adversos não foram incluídos no modelo. No estudo SPRINT, não foram relatados eventos adversos graves (grau 3), exceto por um caso de diarreia de grau 3 de forma que a inclusão destes custos não afetaria os resultados da análise.

Utilidades

Não foram identificados dados nacionais, desta forma o demandante empregou os valores de utilidade adotados nos modelos econômicos dos relatórios de avaliação do selumetinibe elaborados pelas agências *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)(45) e *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC)(46). De acordo com estes relatórios, o valor de utilidade relativo ao estado “estável” é de 0,740 (0,700 a 0,780), e do estado progressão é 0,510 (0,438 a 0,583). Considerando o modelo econômico, assume que o crescimento do tumor cessa ou diminui de forma que não há impacto adicional na qualidade de vida dos pacientes a partir dos 18 anos, estes valores foram mantidos constantes. Esse pressuposto é apoiado pela literatura que mostra estabilização da doença na vida adulta.

Utilidade relativa a cuidadores

O demandante enviou um cenário alternativo, com uso de utilidade relativa aos cuidadores, no entanto, neste relatório inicial este cenário não será considerado, dado a perspectiva do SUS, mas se solicitado pelos tomadores de decisão, o cenário será avaliado.

Taxa de desconto

A diretriz do Ministério da Saúde recomenda, de forma geral, uma taxa de desconto anual de 5% nos custos e benefícios (47), em alguns cenários a aplicação de taxas diferentes se faz necessária, como por exemplo, quando os benefícios de uma tecnologia só se concretizam a longo prazo. Nesses cenários a aplicação de uma taxa de desconto sobre os desfechos de qualidade de vida, resultaria na subestimação dos ganhos em QALY, tornando-os aparentemente irrelevantes. Dado o cenário, dos pacientes com NF1 e NPs associados, que a aplicação de uma taxa de desconto sobre os benefícios subestimaria os ganhos em QALY na fase adulta, e uma discussão sobre usar ou não taxas de desconto em alguns cenários, ainda não está bem definida, recomenda-se, adicionalmente ao cenário base deste modelo, que considerou uma taxa de desconto de 5% tanto para os custos quanto para os benefícios, também ser apresentado um cenário alternativo sem taxa de desconto para os benefícios (48).

Análise de sensibilidade

Foram realizadas análise de sensibilidade determinística univariada e probabilística para avaliar o impacto da variação de cada parâmetro na razão de custo-efetividade incremental. Na análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1.000 simulações de Monte Carlo. Os limites inferior e superior adotados foram baseados no intervalo de confiança reportado na literatura ou, na ausência deste, em uma variação de $\pm 20\%$. Os parâmetros incluídos na análise, bem como seus limites, distribuições e fontes, estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística.

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição	Fonte
Probabilidade de progressão com selumetinibe	5,6%	4,5%	6,8%	Beta	(39)
Utilidade estado “estável”	0,740	0,700	0,780	Beta	(23)
Utilidade estado “progressão”	0,510	0,438	0,583	Beta	(23)
Utilidade cuidador paciente “estável”	0,85	0,77	1	Beta	(23)
Utilidade cuidador paciente em “progressão”	0,77	0,616	0,85	Beta	(23)
Custo seguimento estado “estável” (R\$)	978,18	782,54	1.173,82	Gamma	Calculado
Custo seguimento estado “progressão” (R\$)	2.422,62	1.938,09	2.907,14	Gamma	Calculado
Custo selumetinibe cápsula 10 mg (R\$)	R\$ 211,37	188,22	282,33	Gamma	Proposto
Custo selumetinibe cápsula 25 mg (R\$)	R\$ 528,43	470,59	705,88	Gamma	Proposto
Taxa de desconto custos	5%	0%	10%	Uniforme	(49)
Taxa de desconto efetividade	5%	0%	5%	Uniforme	(49)

Desta forma, foram elaboradas a análise do cenário base, seguindo as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde (49), e três cenários alternativos a fim de avaliar os efeitos da inclusão da qualidade de vida dos cuidadores nas análises e a influência da taxa de desconto sobre os desfechos. Os cenários são descritos a seguir: Cenário alternativo 1: com desconto de 5% nos desfechos e com utilidade de cuidadores; Cenário alternativo 2: sem desconto de 5% nos desfechos e sem utilidade de cuidadores; e Cenário alternativo 3: sem desconto de 5% nos desfechos e com utilidade de cuidadores. No entanto, o cenário 1 e 3 não serão descritos neste relatório, dado a perspectiva do SUS.

7.1.3. Resultados

No cenário base, o uso de selumetinibe resultou em maior efetividade e maior custo com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 339.087,10 por QALY ganho, Tabela 9. O cenário alternativo 2: sem desconto de 5% nos desfechos e sem utilidade de cuidadores, o tratamento com selumetinibe apresenta uma RCEI igual a R\$ 131.038,68 por QALY, sendo considerado muito próximo de ser uma tecnologia custo-efetiva, considerando o limiar de custo efetividade adotado no Brasil para doenças raras e graves que é de R\$ 120 mil por QALY (50).

Tabela 9. Resultados da análise de custo utilidade para o cenário base e alternativos.

Cenário	Desconto na efetividade ¹	Qualidade de vida do cuidador	Selumetinibe		Cuidado padrão		RCEI (R\$/QALY)
			Custo	QALY	Custo	QALY	
Base	Sim	Não	R\$ 819.971	11,54	R\$ 43.941,96	9,25	R\$ 339.087,10
Cenário alternativo (2)	Não	Não	R\$ 819.971	35,37	R\$ 43.941,96	29,65	R\$ 131.038,68

Na análise de sensibilidade determinística do cenário base, os parâmetros com maior impacto na RCEI foram a taxa de desconto aplicada aos benefícios e a utilidade após a progressão da doença, como pode ser observado na Figura 18.

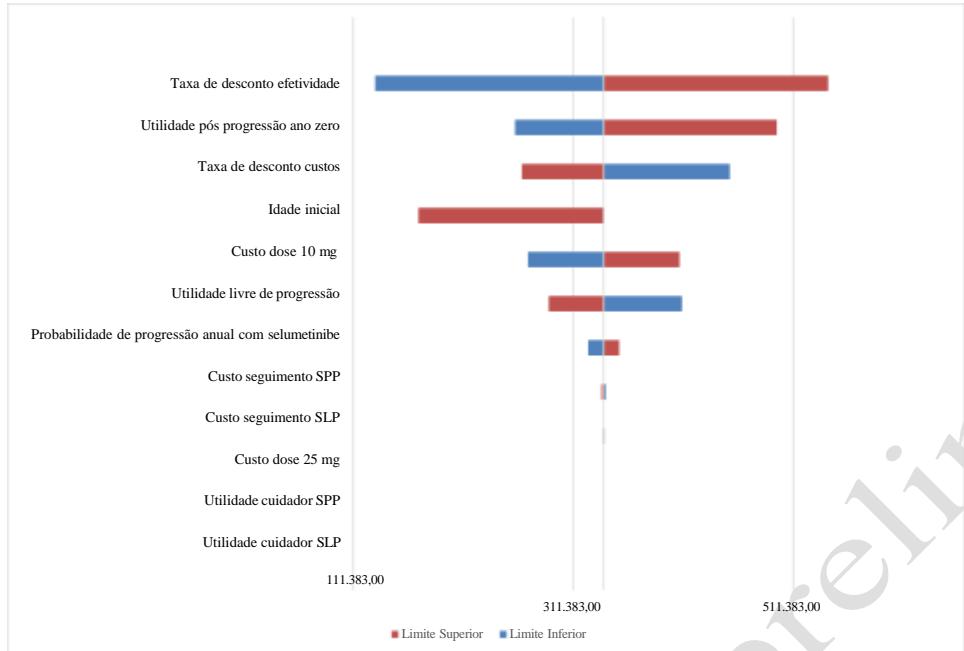


Figura 18. Análise de sensibilidade determinística.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados na Figura 19.

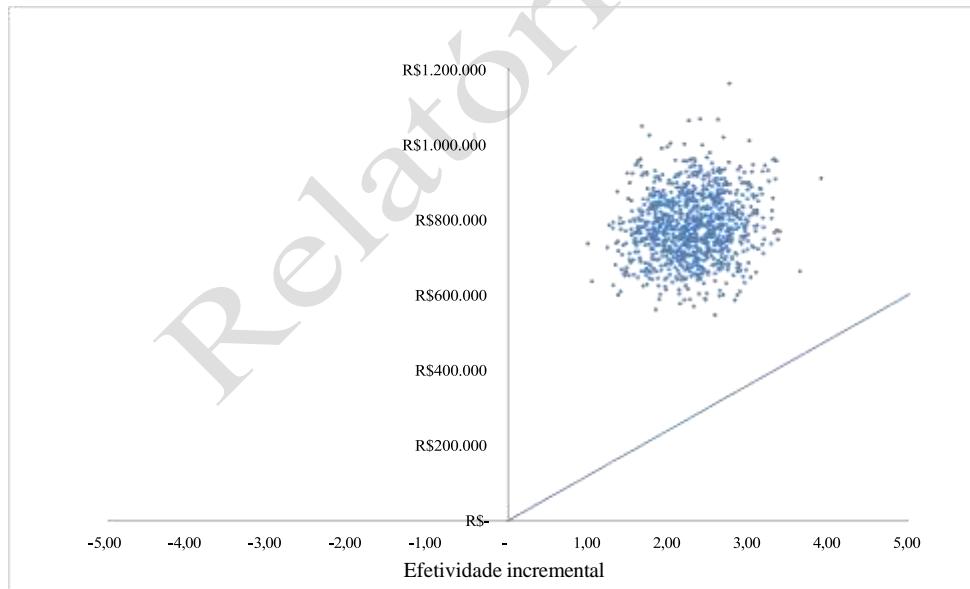


Figura 19. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística do cenário base.

7.1.4 Limitações da avaliação econômica

O modelo apresentado é compatível com a história natural da doença. No entanto, como a evidência é de baixa qualidade, principalmente por não haver um grupo controle e estudos com tamanho de amostra maiores, a incerteza da magnitude do efeito gera incerteza sobre os pressupostos assumidos. Foi assumido que o paciente sem uso de selumetinibe sempre está em estado de progressão e nunca fica em estado estável. Além disso, foi utilizado uma taxa de descontinuação do tratamento, que na maioria dos casos foi devido a perda de resposta dos selumetinibe e por outro lado foi realizado uma curva de evolução da coorte tratados com selumetinibe que projeta os ganhos ao longo do tempo. Desta forma, não está claro se estes pressupostos poderiam modificar significativamente os resultados da análise.

7.2. Análise de impacto orçamentário

O objetivo desta análise foi avaliar o impacto orçamentário incremental da incorporação do selumetinibe para tratamento de pacientes pediátricos (idade ≥ 2 anos) com NF1 e NP inoperáveis sintomáticos. A elaboração da análise seguiu as recomendações das Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil do Ministério da Saúde (51) e, desta forma, adotou-se a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de cinco anos.

7.2.1 População elegível

Para esta análise, o demandante optou por considerar como candidatos ao tratamento, o subgrupo de pacientes que mais se beneficiaria da terapia com selumetinibe, de acordo com um painel DELPHI realizado no Brasil. Este painel, composto por 15 especialistas em NF1, teve como objetivo identificar, por meio de uma metodologia estruturada de consenso em duas rodadas, os subgrupos considerados prioritários pelos especialistas para o tratamento com selumetinibe. Os especialistas definiram como prioritários os pacientes que apresentam os seguintes sinais e sintomas graves: perda de função motora causada por compressão da medula espinhal; dificuldade respiratória associada à compressão das vias aéreas; dor intensa ou insuportável (escala de 7 a 10) persistente apesar do uso de analgésicos; e desfiguração. Estas características foram consideradas prioritárias por consenso, com concordância superior a 70%.

Entre os sinais e sintomas prioritários elencados no painel DELPHI, a desfiguração foi considerada a mais frequente, com prevalência de 47,6%, conforme descrito no estudo de Darrigo e cols.(2022) sobre o perfil epidemiológico da NF1 no Brasil. Assim, para estimar a população prioritária elegível ao tratamento, partiu-se do pressuposto de que estes sinais e sintomas graves relacionados aos NP sintomáticos inoperáveis coexistem e que a proporção de 47,6%, referente à desfiguração, também inclui os pacientes com os demais sinais e sintomas priorizados pelo painel DELPHI, como a perda de função motora por compressão da medula espinhal, dificuldade respiratória por compressão das vias aéreas e dor intensa ou insuportável. Portanto, esta abordagem permitiu alinhar a estimativa da população elegível aos achados do painel, refletindo o consenso dos especialistas sobre os pacientes prioritários para o tratamento com selumetinibe. A

seguir, será detalhada a metodologia empregada para a estimativa da população elegível, em conformidade com os pressupostos descritos.

A população elegível foi estimada pelo método epidemiológico considerando o número brasileiros na faixa etária entre 2 e 17 nos anos de 2025 a 2029 segundo as projeções do IBGE. Sobre este total, aplicaram-se a prevalência de NF1 (0,032%) (19), a proporção de pacientes com menos de 20 anos que apresentam NPs (29,84%) (8), a proporção de pacientes com NPs sintomáticos e inoperáveis (48,38%) e a proporção de pacientes com sinais e sintomas graves (47,67%) (8), como descrito anteriormente, a fim de se obter o número de pacientes prevalentes em 2026. A Tabela 11 apresenta o número de pacientes elegíveis no horizonte temporal da análise.

Tabela 10. Estimativa do número de pacientes elegíveis ao tratamento com selumetinibe no período de 2025 a 2029

Parâmetro	2026	2027	2028	2029	2030
População brasileira com idade entre 2 e 17 anos.	44.941.477	44.424.979	43.916.250	43.359.403	42.752.587
Prevalência NF1 (0,032%)	14.204	14.041	13.880	13.704	13.512
Proporção de pacientes com NPs < 20 anos (29,84%)	4.238	4.190	4.142	4.089	4.032
Proporção de pacientes com NP sintomáticos e inoperáveis (48,38%)	2.051	2.027	2.004	1.979	1.951
Proporção de pacientes com sinais e sintomas graves (47,67%)	978	966	955	943	930
Elegíveis ao tratamento	978	966	955	943	930

Fonte: Adaptado do dossier do demandante, revisado pela Conitec.

Market share

Foram definidos quatro cenários de *market share* considerando diferentes taxas de difusão. No cenário base, o *market share* no primeiro ano foi de 30%, com incrementos anuais até atingir 70% no quinto ano. Além deste, foram avaliados cenários de difusão rápida e lenta e um cenário adicional que considerou o *market share* adotado pela agência canadense, a CDA-AMC. O *market share* de cada cenário é apresentado na Tabela 10.

Tabela 10. *Market Share* nos diferentes cenários

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Base	30%	40%	50%	60%	70%
Lento	10%	20%	30%	40%	50%
Rápido	40%	50%	60%	70%	80%
CDA	40%	65%	85%	85%	85%

Fonte: Adaptado do dossier do demandante, revisado pela Conitec.

Custos

Os custos considerados na análise de impacto orçamentário foram os mesmos empregados na análise de custo-utilidade. Estes custos incluíram aqueles relacionados aos medicamentos e acompanhamento médico. Os custos foram apurados de acordo com o tempo de permanência do paciente em cada um dos estados de saúde e estimados até o óbito do paciente ou o término do horizonte temporal, o que ocorresse primeiro. Os pacientes prevalentes no primeiro ano (coorte 1) foram acompanhados ao longo dos cinco anos do impacto orçamentário. Os pacientes incidentes no segundo ano (coorte 2) foram acompanhados por quatro anos e assim sucessivamente. Não foi aplicada taxa de desconto, conforme recomendado pelas Diretrizes do Ministério da Saúde para Análise de Impacto Orçamentário (51).

A SE/Conitec usou os mesmos métodos, citados acima, na data de 22 de abril de 2025, que seriam potenciais ao uso do selumetinibe, e chegou a resultados similares encaminhados pelo demandante.

Resultados

A incorporação do selumetinibe para tratamento de pacientes NF1 e NPs inoperáveis sintomáticos, no cenário base, resultaria em um impacto orçamentário incremental no primeiro ano de R\$ 46.380.619,59 e no acumulado de cinco anos igual a R\$ 278.155.054,66, Tabela 11.

Tabela 11. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental no cenário base.

Ano	Impacto orçamentário sem selumetinibe	Impacto orçamentário com selumetinibe	Impacto orçamentário incremental
2026	R\$ 2.368.593,09	R\$ 48.749.212,67	R\$ 46.380.619,59
2027	R\$ 2.341.371,60	R\$ 52.566.766,16	R\$ 50.225.394,56
2028	R\$ 2.314.559,58	R\$ 56.051.878,50	R\$ 53.737.318,92
2029	R\$ 2.285.211,55	R\$ 63.115.388,90	R\$ 60.830.177,35
2030	R\$ 2.253.229,95	R\$ 69.234.774,20	R\$ 66.981.544,24
Total	R\$ 11.562.965,77	R\$ 289.718.020,43	R\$ 278.155.054,66

Nos cenários com market share mais lento, rápido, e adotado pela agência canadense CDA, os resultados estão demonstrados na Tabela 12, Tabela 13, e Tabela 14, respectivamente.

Tabela 12. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental no cenário com *market share* lento.

Ano	Impacto orçamentário sem selumetinibe	Impacto orçamentário com selumetinibe	Impacto orçamentário incremental
2025	R\$ 2.368.593,09	R\$ 17.828.799,62	R\$ 15.460.206,53
2026	R\$ 2.341.371,60	R\$ 30.847.146,22	R\$ 28.505.774,62
2027	R\$ 2.314.559,58	R\$ 40.586.301,68	R\$ 38.271.742,10
2028	R\$ 2.285.211,55	R\$ 49.318.164,81	R\$ 47.032.953,26
2029	R\$ 2.253.229,95	R\$ 57.053.570,53	R\$ 54.800.340,58
Total	R\$ 11.562.965,77	R\$ 195.633.982,86	R\$ 184.071.017,09

Tabela 13. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental no cenário com *market share* rápido.

Ano	Impacto orçamentário sem selumetinibe	Impacto orçamentário com selumetinibe	Impacto orçamentário incremental
2025	R\$ 2.368.593,09	R\$ 64.209.419,20	R\$ 61.840.826,11
2026	R\$ 2.341.371,60	R\$ 63.426.576,13	R\$ 61.085.204,52
2027	R\$ 2.314.559,58	R\$ 63.784.666,91	R\$ 61.470.107,33
2028	R\$ 2.285.211,55	R\$ 70.014.000,94	R\$ 67.728.789,39
2029	R\$ 2.253.229,95	R\$ 75.325.376,03	R\$ 73.072.146,08
Total	R\$ 11.562.965,77	R\$ 336.760.039,21	R\$ 325.197.073,44

Tabela 14. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental no cenário com *market share* adotado pela CDA-AMC.

Ano	Impacto orçamentário sem selumetinibe	Impacto orçamentário com selumetinibe	Impacto orçamentário incremental
2025	R\$ 2.368.593,09	R\$ 64.209.419,20	R\$ 61.840.826,11
2026	R\$ 2.341.371,60	R\$ 86.350.367,12	R\$ 84.008.995,51
2027	R\$ 2.314.559,58	R\$ 94.995.635,99	R\$ 92.681.076,41
2028	R\$ 2.285.211,55	R\$ 78.784.084,72	R\$ 76.498.873,17
2029	R\$ 2.253.229,95	R\$ 70.878.189,64	R\$ 68.624.959,69
Total	R\$ 11.562.965,77	R\$ 395.217.696,66	R\$ 383.654.730,89

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Em março de 2022, o NICE emitiu parecer recomendando o uso selumetinibe para o tratamento de NP sintomáticos e inoperáveis associados à NF1 em crianças com três anos ou mais. A recomendação se baseou nas evidências do ensaio clínico SPRINT que demonstrou que o selumetinibe é eficaz na redução do volume dos NPs em comparação com o melhor cuidado de suporte (45).

Já em maio de 2023, o CDA-AMC recomendou o uso do selumetinibe para o tratamento de pacientes pediátricos entre dois e 18 anos, com NF1 que tenham NPs sintomáticos e inoperáveis, se certas condições forem atendidas. A recomendação se baseou nas evidências do estudo SPRINT de que o selumetinibe é eficaz na redução do volume dos NPs e que essa resposta se mantém ao longo do tempo. A agência também menciona o fato de que o selumetinibe pode melhorar sintomas relatados pelo paciente, como dor, função motora e qualidade de vida relacionada à saúde. Ainda destaca que o selumetinibe atende a necessidades identificadas pelos pacientes, sendo uma nova opção de tratamento que reduz o tamanho do tumor e tem efeitos colaterais gerenciáveis (46).

Mais recentemente, em outubro de 2024, o governo australiano incluiu o selumetinibe no programa *The Pharmaceutical Benefits Scheme* recomendando o tratamento para pacientes pediátricos (com idade entre 2 e 18 anos) com NF1 e NPs sintomáticos e inoperáveis (52).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para tratamento de crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 e neurofibroma plexiforme inoperável e sintomático. A busca foi realizada em 14 de fevereiro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 - Q850 - neurofibromatose (não-maligna)(1)
- (2) ClinicalTrials: (*Neurofibromatosis Type I*) OR (*Plexiform Neurofibroma*) | *Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies* | *Child (birth - 17)* | *Phase: 2, 3, 4* | *Interventional studies* | *Study completion on or after 01/01/2020*(2)
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Neurofibromatosis type I) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))(3)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (4–6). Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) e CDA (*Canada's Drug Agency*)(7,8).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se oito tecnologias para o tratamento de crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 e neurofibroma plexiforme inoperável e sintomático (Quadro 5).

Quadro 5. Medicamentos potenciais para tratamento de crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 e neurofibroma plexiforme inoperável e sintomático.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Mirdametinib (Gomekli®)	inibidor da proteína quinase MEK	VO	Fase 2 ^a (9)	FDA (2025)	-
Binimetinib (Mektovi®)	Inibidor do gene BRAF; inibidor da proteína quinase MEK	VO	Fase 2 ^b (10)	-	-
Cabozantinib	Antagonista do receptor VEGF e inibidor de tirosina quinase	VO	Fase 2 ^b (11)	-	-
Trametinibe (Mekinist®)	inibidor da proteína quinase MEK	VO	Fase 2 ^c (12–14)	-	-
Luvometinib	inibidor da proteína quinase MEK	VO	Fase 1 e 2 ^c (15)	-	-

Abemaciclibe (Verzenio®)	Inibidor da quinase-4 e 6 dependente de ciclina; Inibidor da proteína quinase PIM-1	VO	Fase 2 ^d (16)	-	-
N-acetilcisteina	antioxidante	VO	Fase 2 ^c (17,18)	-	-
Nitroxoline	inibidor de angiogênese	VO	Fase 2 ^d (19)	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em maio de 2025.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency.

^a Ativo, ainda não recrutando

^b Completo

^c Ativo, ainda não recrutando

^d Recrutando

Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas

O Mirdametinib é uma molécula pequena, inibidor da proteína quinase MEK 1 e 2 de segunda geração, sendo desenvolvido em ensaio clínico de fase 2 (NCT03962543) com crianças a partir de dois anos, com previsão de finalização em 2025. O medicamento foi registrado recentemente somente na FDA (2025) para a indicação deste relatório e ainda não possui recomendação pelas agências de ATS.

O Binimetonib é uma molécula pequena, inibidor de MEK 1 e 2 e do gene BRAF, testado em crianças a partir de um ano de idade, em ensaio clínico de fase 2 (NCT03231306) finalizado em 2024. Até o momento não foram identificados registros sanitários ou recomendação para esta indicação, o medicamento já possui registro para outras indicações na Anvisa, EMA e FDA.

O Cabozantinib é uma molécula pequena antagonista do receptor VEGF e de outros inibidores de tirosina quinase, que foi testada em crianças a partir de 3 anos de idade, em ensaio clínico de fase 2 finalizado em 2022 (NCT02101736). Até o momento não foram identificados registros sanitários ou recomendação para esta indicação, o medicamento já possui registro para outras indicações na Anvisa, EMA e FDA.

O Trametinib é uma molécula pequena, inibidor de MEK 1 e 2, sendo desenvolvida em três ensaios clínicos de fases 1 e 2 (NCT03741101, NCT03363217 e NCT02124772), com crianças a partir de um mês de idade. Sendo dois finalizados em 2020 e 2024 e outro com previsão de finalização em 2027. Até o momento não foram identificados registros sanitários ou recomendação para esta indicação, o medicamento já possui registro para outras indicações na Anvisa, EMA e FDA.

O luvometinib é uma molécula pequena, inibidor de MEK 1 e 2, sendo desenvolvida em ensaio clínico de fase 1 e 2 (NCT04954001) com crianças a partir de 2 anos até adultos de 70 anos, com finalização prevista para 2025. Sua estrutura é baseada no medicamento trametinib. Até o momento não foram identificados registros sanitários ou recomendação para esta ou outra indicação.

O Abemaciclib é uma molécula pequena, inibidor de quinase, sendo testada para a condição em adolescentes a partir de 12 anos, em ensaio clínico de fase 1 e 2 (NCT04750928) com finalização prevista para 2029. Até o momento não

foram identificados registros sanitários ou recomendação para esta indicação, o medicamento já possui registro para outras indicações na Anvisa, EMA e FDA.

A N-acetilcisteína é um antioxidante sendo testado para pacientes de oito a 12 anos, em ensaio clínico de fase 2 (NCT04481048) com previsão de finalização em 2025. Até o momento não foram identificados registros sanitários ou recomendação para esta indicação, o medicamento já possui registro para outras indicações na Anvisa, EMA e FDA.

O nitroxoline é uma molécula pequena, inibidor de angiogênese, sendo testado em pacientes com a condição com 16 anos ou mais em ensaio clínico de fase 2 com previsão de finalização em 2027. Em julho de 2023 o FDA concedeu a designação de medicamento órfão para o tratamento de neurofibromatose tipo 1 e em fevereiro de 2025 a designação de *fast track* e de doença rara em crianças.

10. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 25/2025 esteve aberta durante o período de 11/03/2025 a 20/03/2025 e recebeu 22 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A representante é Tayane, mãe de Luiz Fernando, portador de neurofibromatose 1 com neurofibroma plexiforme inoperável com invasão no canal vertebral da coluna lombar a nível sacral. Na apresentação, relatou que no final de 2020 reparou uma diferença no quadril de Luiz Fernando e, em busca por um diagnóstico, a resposta médica inicial não identificou a causa. No início de 2021 notou um crescimento na protuberância e reiniciou a busca por um diagnóstico. No início de 2022, por meio de uma ressonância de imagem identificou a neurofibromatose 1 com neurofibroma plexiforme.

Luiz Fernando iniciou o tratamento da condição de saúde no Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa (PB) e, através do Sistema Único de Saúde (SUS), é acompanhado por uma oncologista pediátrica. No fim de 2022 começou o tratamento com o selumetinibe, logo notaram melhora da neurofibromatose 1, com aumento na qualidade de vida, disposição e força. A representante compartilhou que conseguem acesso ao medicamento por via judicial e contam com a assessoria de uma organização não governamental para realizar o processo. Devido a dificuldades em manter o abastecimento, passam por momentos de interrupção no tratamento.

Assim, durante o uso do selumetinibe passaram por diversas pausas. Nos períodos de interrupção, Luiz Fernando não faz uso de outros medicamentos e a representante apontou que, por ser um tumor benigno e localizado em uma região sensível, as alternativas terapêuticas são restritas.

Em sua percepção, o acesso contínuo ao selumetinibe até a estabilização da doença é ideal para garantir a redução dos tumores e ampliação da qualidade de vida de seu filho. Nos períodos de uso há uma melhora significativa da condição de saúde, com neutralização das dores e redução, visível a olho nu, do tumor. Em períodos de interrupção no tratamento, surgem complicações como o crescimento dos tumores e retorno das dores constantes, restringindo atividades motoras cotidianas da criança, seu desenvolvimento e crescimento.

A representante também foi questionada sobre a administração do medicamento e relatou que a indicação de uso é contínua até a estabilização da doença. Com relação ao acompanhamento do quadro clínico, mensalmente faz exames de sangue, consultas médicas e fisioterapia, a cada seis meses realiza exames de imagem. Em breve, Luiz Fernando completará 11 anos de idade e no hospital convive com outras duas crianças que portam a mesma condição de saúde, sendo que uma delas faz uso do selumetinibe e percebe os mesmos efeitos positivos.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências mostram que o selumetinibe é eficaz e seguro, apesar de baixa qualidade da evidência, e, assim, a magnitude do efeito pode ser diferente dos obtidos nos resultados das evidências. A incerteza da magnitude do efeito pode alterar de forma significativa os resultados da análise de custo-utilidade que, ainda se mostrou muito acima do limiar de custo-efetividade. A análise do impacto orçamentário foi baseada em estimativa epidemiológica para um subgrupo de pacientes muito específico e, desta forma, há necessidade de uma definição clara e objetiva dos indivíduos que serão contemplados nesta solicitação de incorporação para mitigar uma análise de impacto orçamentário subestimada.

12. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL

Após apresentação do técnico do DGTIS, que contextualizou a doença e expôs as evidências, a avaliação econômica e os pontos críticos de baixa qualidade da evidência e pressupostos da modelagem que poderiam subestimar os resultados das estimativas econômicas, uma apresentação do MHT foi realizada.

O MHT identificou oito tecnologias no horizonte tecnológico para o tratamento de crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 e neurofibroma plexiforme inoperável e sintomático. São eles: inibidores da proteína quinase MEK (Mirdametinib, Binimetinib, Trametinibe e Luvometinib); antagonista do receptor VEGF e inibidor de tirosina quinase (Cabozantinib); inibidor da quinase-4 e 6 dependentes de ciclina e inibidor da proteína quinase PIM-1 (Abemaciclibe); antioxidante (N-acetilcisteina) e inibidor de angiogênese (nitroxoline). Apenas o Mirdametinib teve registro sanitário em 2025 no FDA para a indicação de neurofibromatose tipo 1.

Na perspectiva do paciente, entre a fala da participante e os questionamentos, fez sua apresentação e que era seu filho que tinha a doença. Declarou que teve dificuldade no seu diagnóstico, e atualmente faz acompanhamento na sua cidade e quando necessita vai a capital para fazer consulta com especialista e exame de imagem. No momento seu filho está fazendo uso do selumetinibe e que conseguiu o medicamento por via judicial, no qual uma associação sem fins lucrativos deu suporte para a judicialização. Fez um relato que o medicamento é muito importante para a melhora do filho, pois melhorou a qualidade de vida, a força muscular e sua disposição para tudo e que quando ele está tomando remédio ela percebe visivelmente o tumor diminuindo e não teve efeito adversos.

Nos questionamentos aos especialistas, foi entendido melhor o contexto, em relação a doença ser heterogênea, inclusive nas manifestações clínicas, para assim entender melhor a população específica que estava sendo solicitado a incorporação, pois este aspecto poderia afetar de forma significativa a análise econômica. Também foi esclarecido que a redução de pelo menos de 20% no volume do tumor era clinicamente significativo, principalmente nos neurofibromas plexiformes de cabeça e pescoço, de vias aéreas e próximo a órgãos vitais, e de funcionalidade motora, mesmo entendendo que os desfechos analisados são desfechos vulneráveis a viés de informação.

Um dos pontos que não ficou claro foi a idade do paciente, algumas vezes colocado como de 2 a 19 anos e outras vezes até 18 anos, com o entendimento que na fase de desenvolvimento é quando o tumor cresce mais e tende a se

estabilizar na fase adulta.

Assim, ficou entendido que a tecnologia tinha eficácia e segurança e estava sob um cenário de uma necessidade não atendida. No entanto, os resultados da análise econômica mostraram valores proibitivos para a sustentabilidade do SUS, e ainda, o estudo econômico apresentava limitações nos seus pressupostos, a saber, história natural com progressão contínua, tamanho do efeito nas probabilidades de transição baseados em evidência de baixa qualidade, uso de cenário sem desconto do benefício/eficácia ao longo do tempo. Pressupostos estes que minimizam a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) e, portanto, subestimam os valores obtidos. Ainda na análise econômica, na análise do impacto orçamentário, ficou em discussão se os filtros utilizados para se estimar a população potencial de uso estavam corretos para os pacientes quer serão contemplados pela incorporação desta tecnologia, e, portanto, há necessidade de uma definição clara e objetiva, de doença extremamente sintomática e grave, já que sempre haverá casos mais *borderline* e que serão ponto de discussão entre os especialistas que estarão no cuidado do paciente. Ficou entendido que doença com sintoma grave, são aquelas lesões que têm um comprometimento funcional vital. Assim o demandante e os especialistas definiram o que seria essa doença extremamente sintomática e grave, como pacientes que apresentam os sinais de sintomas graves, como uma perda motora causada por compressão de medula espinhal, dificuldade respiratória associada à compressão das vias aéreas e/ou dor intensa ou insuportável, nível 7 de 10, persistente apesar do uso de analgésicos e por último a desfiguração.

Desta forma, ficou entendido, que há incerteza em relação aos resultados apresentados na avaliação econômica, e que a análise, de forma geral mostra que as incertezas levam a um viés com direção de subestimação nos resultados, e mesmo assim, não era possível admitir a razão de custo-efetividade incremental apresentada.

Desta forma, considerando coesão e coerência das avaliações, seguiu-se com entendimento de que a recomendação deveria seguir para consulta pública de forma desfavorável à incorporação, para que o demandante, explique as premissas adotadas, de forma mais clara, na avaliação econômica e, ainda, que faça uma proposta comercial mais favorável para a sustentabilidade do SUS.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 140ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07 de maio de 2025, deliberaram, por unanimidade, com recomendação inicial desfavorável à incorporação ao SUS do Selumetinibe para o tratamento de pacientes pediátricos a partir de 2 anos de idade, com neurofibromatose tipo 1 (NF1) que apresentem neurofibromas plexiformes (NPs) sintomáticos e inoperáveis. A recomendação desfavorável à incorporação levou em consideração a incerteza da magnitude do efeito, e, desta forma, à incerteza nos resultados da análise de custo-utilidade apresentada, além da razão de custo-utilidade incremental já estar acima do limiar de disposição a pagar. Na análise do impacto orçamentário, os membros consideraram que é necessário definir de forma clara e objetiva as características dos pacientes que serão contemplados em caso de incorporação, com o objetivo de mitigar um resultado subestimado de impacto orçamentário para o SUS.

Relatório preliminar

14. ANEXO

Patente

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA)⁵, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 31 de março de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"selumetinib sulfate\" OR \"KOSELUGO\"]"]
- (2) *Espacenet; PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia sulfato de selumetinibe, foram identificados 3 (três) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 15. Patente vigente para a tecnologia sulfato de selumetinibe depositada no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0611993	Compostos de benzimidazol e seu processo de preparação	Array Biopharma Inc. (US) / AstraZeneca AB (SE)	21/06/2026	Processo ^(a)
PI0620091	Sal cristalino de hidrogenossulfato de (2-HIDRÓXI-ETÓXI)- AMIDA DO ÁCIDO 6-(4-BROMO-2-CLORO-	Array Biopharma Inc. (US) /	12/12/2026	Derivado do produto ^(b)

¹ Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 08 de abr. de 2025.

² EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 08 de abr. de 2025.

³ WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 08 de abr. de 2025.

⁴ INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 08 de abr. de 2025.

⁵ ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 08 de abr. de 2025.

	FENIL-AMINO)-7-FLÚORO-METIL-3H-BENZOIMIDAZOL-5-CARBOXÍLICO	AstraZeneca AB (SE)		
PI0909267	Composição farmacêutica e processo para a preparação de uma composição farmacêutica	Array Biopharma Inc. (US) / AstraZeneca AB (SE)	26/03/2029	Formulação ^(c)

^(a)Processo - Produção de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes. ^(b)Derivado do produto - Novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. A mesma molécula básica deve ser a entidade terapêutica. ^(c)Formulação - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento.
(Fonte: Cortellis Intelligence e INPI)

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)⁶, e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996⁶.

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula⁷.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)⁶.

⁶ LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 08 de abr. de 2025.

⁷ LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 08 de abr. de 2025.

15. REFERÊNCIAS

1. Guilherme L, Junior D, Filho AB, Silvia D, D'alessandro M, Geller M. Neurofibromatose tipo 1 na infância: revisão dos aspectos clínicos. Revista Paulista de Pediatria [Internet]. 2008 Jun [cited 2025 Apr 20];26(2):176–82. Available from: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/wvBLCTqyTQyTDDJtbp3Jq6f/>
2. de Souza JF, de Toledo LL, Ferreira MCM, Rodrigues LOC, de Rezende NA. Neurofibromatose tipo 1: mais comum e grave do que se imagina. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2009 [cited 2025 Apr 20];55(4):394–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/WsZgpRTYPvJDwnkxjqHC96w/>
3. Huson SM, Harper PS, Compston DAS. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. Brain [Internet]. 1988 Dec [cited 2025 Apr 20];111 (Pt 6)(6):1355–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3145091/>
4. Kresak J, Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. J Pediatr Genet [Internet]. 2016 Mar 9 [cited 2025 Apr 20];5(2):098–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27617150/>
5. Riccardi VM, Smirniotopoulos J. Neurofibromatosis, Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. J Neuropathol Exp Neurol [Internet]. 1992 Nov 1 [cited 2025 Apr 20];51(6):658–658. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/00005072-199211000-00009>
6. Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. Handb Clin Neurol [Internet]. 2015 [cited 2025 Apr 20];132:75–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26564071/>
7. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR, et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. Pediatrics [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Apr 20];143(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31010905/>
8. Darrigo Junior LG, Ferraz VE de F, Cormedi MCV, Araujo LHH, Magalhães MPS, Carneiro RC, et al. Epidemiological profile and clinical characteristics of 491 Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. Brain Behav [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Apr 20];12(6):e2599. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9226847/>
9. Wolters PL, Burns KM, Martin S, Baldwin A, Dombi E, Toledo-Tamula MA, et al. Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. Am J Med Genet A [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Apr 20];167A(9):2103–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25976979/>
10. Khosroehrani K, Bastuji-Garin S, Riccardi VM, Birch P, Friedman JM, Wolkenstein P. Subcutaneous neurofibromas are associated with mortality in neurofibromatosis 1: a cohort study of 703 patients. Am J Med Genet A [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2025 Apr 20];132A(1):49–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15523617/>

11. Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S, et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* [Internet]. 2018 Nov 12 [cited 2025 Apr 20];20(12):1643–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718344/>
12. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* [Internet]. 2007 Feb [cited 2025 Apr 20];44(2):81–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17105749/>
13. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1–Related Plexiform Neurofibromas. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Dec 29 [cited 2025 Apr 20];375(26):2550–60. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1605943>
14. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 20];13(8):834–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25030515/>
15. Dagalakis U, Lodish M, Dombi E, Sinaii N, Sabo J, Baldwin A, et al. Puberty and plexiform neurofibroma tumor growth in patients with neurofibromatosis type I. *J Pediatr* [Internet]. 2014 Mar [cited 2025 Apr 20];164(3):620–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321536/>
16. Tucker T, Friedman JM, Friedrich RE, Wenzel R, Fünsterer C, Mautner VF. Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas. *J Med Genet* [Internet]. 2009 Feb [cited 2025 Apr 20];46(2):81–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930997/>
17. Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, Lovell AM, Saal HM, Schorry EK, et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* [Internet]. 2012 Mar [cited 2025 Apr 20];160(3):461–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21996156/>
18. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2010 Feb [cited 2025 Apr 20];152A(2):327–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20082463/>
19. Lee TSJ, Chopra M, Kim RH, Parkin PC, Barnett-Tapia C. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Apr 20];18(1):1–8. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02911-2>
20. Garcia B, Catasus N, Ros A, Rosas I, Negro A, Guerrero-Murillo M, et al. Neurofibromatosis type 1 families with first-degree relatives harbouring distinct NF1 pathogenic variants. Genetic counselling and familial diagnosis: what should be offered? *J Med Genet* [Internet]. 2022 [cited 2025 Apr 20];59(10):1017–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35121649/>
21. Bergqvist C, Servy A, Valeyrue-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P, et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020 Feb 3 [cited 2025 Apr 20];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014052/>

22. National Institutes of Health. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/neurofibromatosis#toc-how-is-neurofibromatosis-diagnosed-and-treated>. 2020. Neurofibromatosis type 1.
23. National Health System. <https://www.nhs.uk/conditions/neurofibromatosis-type-1/>. 2024. Overview: Neurofibromatosis type 1.
24. Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro Oncol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2025 Apr 20];18(5):624–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26851632/>
25. Wise JB, Cryer JE, Belasco JB, Jacobs I, Elden L. Management of head and neck plexiform neurofibromas in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2005 Aug [cited 2025 Apr 20];131(8):712–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16103304/>
26. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, Kentsch M, Friedrich RE, Mautner VF. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr* [Internet]. 2011 [cited 2025 Apr 20];159(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621223/>
27. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, Pöyhönen M, Leppävirta J, Ylä-Outinen H, et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Jun 10 [cited 2025 Apr 20];34(17):1978–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926675/>
28. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, Kentsch M, Friedrich RE, Mautner VF. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr* [Internet]. 2011 [cited 2025 Feb 12];159(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621223/>
29. Huson SM, Compston DAS, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* [Internet]. 1989 [cited 2025 Apr 20];26(11):712–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2511319/>
30. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Feb 12];13(8):834–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25030515/>
31. Evans DGR, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* [Internet]. 2002 [cited 2025 Apr 20];39(5):311–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12011145/>
32. Alaggio R, Turrini R, Boldrin D, Merlo A, Gambini C, Ferrari A, et al. Survivin Expression and Prognostic Significance in Pediatric Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST). *PLoS One* [Internet]. 2013 Nov 26 [cited 2025 Apr 20];8(11):e80456. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0080456>
33. Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Vialette C, Ferkal S, Hadj-Rabia S, et al. Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980-2006 in France. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2011 [cited 2025 Apr 20];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21542925/>

34. Needle MN, Cnaan A, Dattilo J, Chatten J, Phillips PC, Shochat S, et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *J Pediatr* [Internet]. 1997 [cited 2025 Apr 20];131(5):678–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9403645/>
35. Needle MN, Cnaan A, Dattilo J, Chatten J, Phillips PC, Shochat S, et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *J Pediatr* [Internet]. 1997 [cited 2025 Feb 12];131(5):678–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9403645/>
36. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>. 2020. Orphan designation: Overview.
37. National Institute of Health (NIH_. <https://nih-cbstp.nci.nih.gov/news-and-events/news/fda-grants-orphan-drug-status-selumetinib-neurofibromatosis-type-1-nf1>. 2024. FDA grants orphan drug status to selumetinib for neurofibromatosis type 1 (NF1) treatment.
38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). <http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=30637>. 2024. KOSELUGO SULFATO DE SELUMETINIBE.
39. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 9 [cited 2025 Apr 20];382(15):1430–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187457/>
40. Gross AM, Dombi E, Wolters PL, Baldwin A, Dufek A, Herrera K, et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Apr 20];25(10):1883–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37115514/>
41. Kim H, Yoon HM, Kim EK, Ra YS, Kim HW, Yum MS, et al. Safety and efficacy of selumetinib in pediatric and adult patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma. *Neuro Oncol* [Internet]. 2024 Dec 5 [cited 2025 Feb 12];26(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38975694/>
42. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
43. Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ, Goodwin A, Blakeley JO, Gross AM, et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Apr 21];22(9):1368–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32152628/>
44. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2015 Mar 12 [cited 2025 Apr 21];135(3):904–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25354145/>

45. Overview | Selumetinib for treating symptomatic and inoperable plexiform neurofibromas associated with type 1 neurofibromatosis in children aged 3 and over | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2025 Apr 21]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst20>
46. selumetinib | CDA-AMC [Internet]. [cited 2025 Apr 21]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/selumetinib>
47. Diretriz de Avaliação Econômica 2^a edição — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. [cited 2025 Apr 21]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf/view
48. Bertram MY, Lauer JA, Stenberg K, Edejer TTT. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Interventions for Priority Setting in the Health System: An Update From WHO CHOICE. *Int J Health Policy Manag* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Apr 21];10(11):673–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33619929/>
49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde 2a ed. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde; 2014.
50. Ministério da Saúde. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf. 2022. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias no SUS.
51. Ministério da Saúde. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf/@@download/file, 2015. Diretriz Metodológica: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil.
52. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Selumetinib - Public Summary Document. 2024.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**