MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SELUMETINIB

INDICAȚIE*: în monoterapie la copii şi adolescenţi cu vârsta de 3 ani şi peste, pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme („NP") simptomatice inoperabile din neurofibromatoza de tip 1(NF1).*

Data depunerii dosarului	**07.02.2022**
Numărul dosarului	**1616**

PUNCTAJ: 80

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Selumetinib

1.2. 1. DC: Koselugo 10 mg capsule

1.2. 2. DC: Koselugo 25 mg capsule

1.3. Cod ATC: L01EE04

1.4. Data eliberării APP: 17.06.2021

1.5. Deţinătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentraţia, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Capsule
Concentraţia	10 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu flac. din plastic din HDPE x 60 capsule (3 ani)

Forma farmaceutică	Capsule
Concentraţia	25 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu flac. din plastic din HDPE x 60 capsule (3 ani)

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății Preț conform O.M.S nr. 443/2022

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj - Koselugo 10 mg	***26.657,04 lei***
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	***444,28 lei***

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj - Koselugo 25 mg	***66.536,33 lei***
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	***1.108,93 lei***

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Koselugo (1)

Indicaţie terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
Koselugo în monoterapie este indicat la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste, pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice inoperabile din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).	Doza recomandată de Koselugo este de 25 mg/m2 din aria suprafeței corporale, administrată oral de două ori pe zi (aproximativ la 12 ore). Administrarea este individualizată în funcție de suprafața corporală (mg/m2) și este rotunjită la cea mai apropiată doză de 5 mg sau 10 mg, care se poate obține (până la doza maximă de 50 mg administrată o dată). Capsulele de Koselugo de concentrații diferite pot fi combinate pentru a obține doza corespunzătoare	Tratamentul cu Koselugo trebuie continuat atât timp cât este observat beneficiul clinic sau până la progresia NP sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Pe baza studiilor clinice nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau la pacienții cu afecțiune renală în stadiu terminal (ARST).

Insuficiență hepatică

Pe baza studiilor clinice nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatica ușoară. Doza de inițiere trebuie redusă la 20 mg/m suprafață corporală, de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Administrarea Koselugo este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Rasa

Expunerea sistemică crescută a fost observată la subiecții adulți de rasă asiatică, deși există suprapunerea considerabilă cu subiecții din Vest, după corecția pentru greutatea corporală. Nu este recomandată nicio modificare a dozei de inițiere pentru copiii și adolescenții de rasă asiatică, totuși acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția evenimentelor adverse.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Koselugo la copiii cu vârsta mai mică de 3ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND NEUROFIBROMATOZA 1(NF1)

Neurofibromatoza tip1(NF1), numită şi boala von Recklinghausen este o boala genetică cu transmisie autozomal dominant care afectează în mod egal ambele sexe și care se caracterizează clinic prin manifestări plurisistemice cu grad mare de variabilitate și severitate.

Majoritatea studiilor epidemiologice au raportat o prevalenţă a bolii cuprinsă între 1/3000 şi 1/6000 de persoane la nivel Mondial și o incidenţă la naştere estimată între 1/2558 şi 1/3333 cazuri.

Manifestările cele mai constante ale bolii sunt reprezentate de petele tegumentare de culoarea cafelei cu lapte (numite, obişnuit, pete “café-o-lait”) şi tumorile cutanate situate de-a lungul nervilor periferici numite neurofibroame plexiforme, care pot ajunge la dimensiuni considerabile ce influenţează major funcţionalitatea și calitatea vieţii pacienţilor. Tabloul clinic poate include de asemenea hipertensiunea arterială, manifestări ortopedice (displazia congenitală a oaselor lungi, scolioza, tulburări de mineralizare osoasa, displazia aripii

sfenoidale), disfunctii oculare şi ale sistemului nervos (epilepsie, tulburări cognitive). In asamblu manifestările bolii sunt foarte variabile de la un bolnav la altul atât ca diversitate, (de la forme monosimptomatice la forme cu manifestări plurisistemice), cât şi ca severitate, (de la forme minore la forme extrem de severe) (2, 3, 4, 5, 6).

Boala afectează de obicei mai multe sisteme cu manifestări majore cutanate, neurologice şi ortopedice care conduc la morbiditate sau mortalitate semnificativă, iar pacienţii prezintă un risc crescut de malignitate şi au o speranţă de viaţă cu aproximativ 10-15 ani mai mică decât populaţia general (7, 8)

Tabloul clinic este diferit în interiorul aceleiaşi familii, de la o familie la alta şi chiar la acelaşi individ în perioade diferite de viaţă. Peste 50% din cazurile de NF se datorează unei mutaţii noi (de novo) ale genei neurofibrominei 1NF1 supresoare tumorale (17qll.2) şi rareori de microdeleţia 17qll (doar 5%).

Gena NF1 a fost donată la nivelul braţului lung al regiunii centromerice a cromozomului 17 (17qll.2) şi caracterizată ca şi proteină Ras-GAP (GTPase-activating protein); produsul genei este neurofibromina, un peptid care stimulează hidroliza intrinsecă a guanozinei trifosfat şi care acţionează ca şi supresor tumoral (pierderea completă a neurofibrominei prin mutaţii somatice se observă în forma tumorală a NF1) (9).

Deleţiile largi ale acestei gene sunt frecvente şi pot fi detectate prin FISH; aceşti pacienţi pot avea alte semne adiţionale şi mai multe pete cafe-au-lait comparativ cu alţi pacienţi cu NF1. Mutaţiile liniei germinale în una din alelele neurofibrominei poate cauza proliferarea tegumentului (pete “café-o-lait”) sau a celulelor Schwann (neurofibroame).

Debutul NF1 apare de obicei în copilărie şi poate apărea încă de la naştere; cu toate acestea, semnele de NF1 pot să nu se dezvolte până la adolescenţi târziu.

Neurofibroamele plexiforme (NP) sunt prezente ia 20 până la 26% dintre indivizii cu NF1 si pot provoca morbiditate semnificativă, iar simptomele pot fi foarte variabile între pacienţi, în funcţie de dimensiunea şi localizarea lor NP(9).

Neurofibroamele plexiforme, care cresc de a lungul nervului şi ramurilor sale, pot provoca desfigurare, durere şi probleme funcţionale şi sunt de obicei prezente la naştere şi pot deveni maligne mai târziu în viaţă. Manifestările oculare includ glioamele căii optice şi hamartoamele irisului (noduli Lisch)(10).

Glioamele căii optice, prezente la 15-20% din copii cu NF1, se dezvoltă de obicei înainte de vârsta de 6 ani şi rareori progresează ulterior(11).

Pot fi prezente osteopenia, osteoporoza, creşterea excesivă a osului, statura mică, macrocefalie, scolioza, displazia scheletică (aripa sfenoidă, vertebrală) şi pseudoartroză(12).

Alte caracteristici includ hipertensiunea arterială, vasculopatia, tumorile intracraniene, tumori maligne a tecii nervilor periferici (MPNST) şi ocazional convulsii sau hidrocefalie. Dezvoltarea intelectuală nu este de obicei afectată grav, dar deficitele cognitive şi dificultăţile de învăţare sunt frecvente (50%-75%). Riscul general de apariţie a cancerului este mai mare decât la populaţia generală (risc pe viaţă de 10-12% pentru MPNST, mai ales

între 20-40 de ani; risc crescut de cancer de sân înainte de vârsta de 50 de ani).

Simptomele NP includ durere, desfigurare şi dificultăţi în funcţionarea fizică. Simptomele specifice depind de localizarea NP şi pot include (dar nu se limitează la) pierderea vederii, deformare facială, pierderea auditivă, vorbirea anormală, dificultatea la înghiţire, obstrucţia căilor respiratorii, disfunctie respiratorie, disfuncţia vezicii urinare, disfuncţia intestinului, slăbiciune motorie, scăderea gamei de mişcare, probleme ortopedice, deficit senzorial şi desfigurare. NP mai mici provoacă simptome non- motorii, cum ar fi disfuncţia vizuală sau a intestinului/vezicii urinare.

NF1 poate fi, de asemenea, asociată cu o speranţă de viaţă redusa. Acest lucru se poate datora parţial dezvoltării tumorilor maligne ale tecii nervoase periferice (MPNST) care apar la aproximativ 10% dintre pacienţii cu NP(13).

Modificările hormonale pe parcursul vieţii unui pacient (de exemplu, pubertatea şi sarcina) pot afecta, de asemenea, progresia bolii. Aceste perioade pot fi asociate cu o viteza de creştere rapidă a NP, care apoi se reduce odată ce este atinsa vârsta adultă(14).

Diagnostic

În cele mai multe cazuri, diagnosticarea de NF1 se face pe baza simptomatologiei clinice, pentru punerea diagnosticului fiind necesar prerzența a 2 sau mai multe criterii de diagnostic din lista prezentată mai jos:

- Şase sau mai multe macule *cafe-au-lait* (diametre >0,5 cm la pacienţii pre-pubertali sau ≥ 5 cm la pacienţii post-pubertali)
- Două sau mai multe neurofibroame sau 1NP.
- Pistrui în axilă sau inghinal
- Gliom optic
- Doi sau mai mulţi noduli Lisch (hamartoame ale irisului)
- O leziune osoasa distincta (displazie a osului sfenoid sau displazie sau subtierea cortexului osos lung)
- Rudă de gradul I cu NF1 (diagnosticată conform criteriile de mai sus).

Testarea genetică este efectuată în circumstanţe rare şi nu este recomandată în mod obişnuit. Urmărirea medicală a pacienţilor cu NF1 se bazează pe un parteneriat activ între mai multe specialităţi, folosind o abordare multidisciplinară.

Se recomandă monitorizarea pe tot parcursul vieţii de îndată ce se suspectează diagnosticul de NF1.

Evaluarea clinică efectuată de către un specialist în NF1 ar trebui sa se efetueze anual atât pentru copii, cât şi pentru adulţi cu un fenotip cu risc ridicat iar pacienţii cu NF1 fără fenotip sau complicaţii cu risc ridicat ar trebui reevaluati la 2 - 3 ani. Restul vizitelor având loc anual la un medic primar, dermatolog sau pediatru(15).

Cu ajutorul examenelor clinice anuale se pot depistarea precoce complicaţiile, cee ace poate duce la scăderea morbidităţii şi îmbunătăţirea calităţii vieţii.

Investigaţiile de screening de rutină nu sunt recomandate, iar solicitarea acestora trebuie ghidată de o evaluare clinică amănunţită. Această monitorizare trebuie efectuată în cadrul managementului multidisciplinar, în colaborare cu medicul de familie al pacientului. Copiii şi adulţii cu fenotip cu risc ridicat ar trebui să fie urmăriţi de o echipă specializată NF1.

NF1 se caracterizează prin manifestări progresive cutanate, neurologice, scheletice şi neoplazice la începutul vieţii, iar semnele şi simptomele clinice asociate pot fi severe.

Cele mai frecvente complicaţii clinice care duc la intervenţii chirurgicale s-au dovedit a fi neurologice, desfigurare, ortopedice şi probleme ale căilor respiratorii.

Managementul current al bolii

În prezent, nu există tratamente sistemice disponibile pentru NP legate de NF1. Cea mai bună îngrijire de susţinere (best supportive care - BSC) constă în tratament simptomatic (de exemplu, analgezice pentru gestionarea durerii) sau tratament chirurgical pentru îndepărtarea sau reducerea dimensiunii NP. Intervenţia chirurgicală pentru îndepărtarea completă a NP este adesea nereuşită sau evaluată a fi nesigură şi neviabilă din cauza unor factori precum locaţia NP şi învelişul acestuia sau proximitatea de alte structuri majore. Rezecţia completă este posibilă la aproximativ 19 % dintre pacienţi. Pentru unii pacienţi, poate fi efectuată o intervenţie chirurgicală pentru a îndepărta parţial tumorile (de-bulking). Aproximativ 38% dintre pacienţi nu sunt eligibili pentru nici o intervenţie chirurgicală şi singura opţiune pentru aceşti pacienţi este BSC- best supportive care {tratament care nu modifică boala). Natura specifică a BSC variază din cauza gamei largi de simptome legate de NP. Pe măsură ce NP ale pacientului se dezvoltă şi simptomele progresează, tratamentele simptomatice pot deveni din ce în ce mai ineficiente.

Manifestările specifice cardiovasculare, oculare, neurologice şi ortopedice trebuie tratate de către medicii specialişti corespunzători. Neurofibroamele cutanate sau subcutanate pot fi îndepărtate chirurgical. Neurofibroamele plexiforme sunt mult mai dificil de tratat.

NF1 cu NP este o boală debilitantă, fără opţiuni de tratament sistemic şi puţine opţiuni de tratament simptomatic. Până în prezent, mai multe studii clinice de fază II care evaluează tratamentele sistemice pentru tratamentul NP la copii şi adulţi tineri cu NF1 nu au reuşit să demonstreze scăderi consistente sau durabile ale volumului NP.

3. LOCUL ȘI ROLUL KOSELUGO ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU NEUROFIBROMATOZĂ 1 (NF1)

În prezent, nu există un tratament medical aprobat pentru a vindeca, a preveni sau a reduce volumul NP, iar o proporţie substanţială de pacienţi nu sunt eligibili pentru îndepărtarea chirurgicală sau de-bulking. Pacienţii cu NP care sunt evaluaţi a fi inoperabili din cauza dimensiunii NP, în prezent nu au nicio modalitate de a scădea volumul NP ţintă, astfel încât să poată îndeplini criteriile pentru intervenţia chirurgicală de de-bulking.

Selumetinib este un membru al clasei de benzimidazoli (l-metil-lH-benzimidazol), care este substituit la poziţiile 4, 5 şi 6 cu fluor, (4-brom-2-dorofenil) amino şi N-(2-hidroxietoxi) si grupări aminocarbonil, respectiv.

Selumetinib, reprezintă singura opţiune terapeutica medicamentoasa pentru terapia NF1 care blochează enzimele numite MEK1/2 care sunt implicate în stimularea creşterii celulelor. MEK1/2 sunt hiperactive în anumite tipuri de cancer, ceea ce face ca celulele să crească necontrolat. Prin blocarea acestor enzime, este de aşteptat ca medicamentul să încetinească creşterea celulelor tumorale în neurofibromatoză tipul 1.

Cascada de semnalizare Ras-Raf-MEK-ERK este activată în mai multe tipuri de cancer şi reglează transcripţia proteinelor implicate în apoptoză, în plus, studiile au arătat că mutaţiile componentei Raf a căii pot contribui la rezistenţa la chimioterapie la medicamente. Selumetinib îşi exercită efectele prin inhibarea selectivă a MEK1şi MEK2, care pot reduce efectele pleiotrope ale cascadei Ras-Raf-MEK-ERK. Prin inhibarea acestei căi oncogene, selumetinib reduce proliferarea celulară şi promovează transducţia semnalului pro - apoptotic.

In studiul SPRINT Stratum 1 a fost evaluata rata de răspuns obiectiva (ORR), definită ca procentul de pacienţi cu răspuns complet confirmat (dispariţia NP ţintă) sau răspuns parţial de cel puţin 20% reducere a volumului NP la RMN care a fost confirmat la un RMN ulterior în 3-6 luni.

Rata de răspuns obiectiva (ORR) a fost de 66% - toţi pacienţii incluşi in studiu (n=33) au prezentat răspuns parţial, la niciun pacient nu s-a observat dispariţia completă a tumorii, în timp ce 82% dintre pacienţi (n=27) au avut un răspuns care a durat mai mult de 12 luni. La 3 ani de urmărire, supravieţuirea fără progresie a fost de 15% în grupul cu istoric natural şi de 84% în grupul cu selumetinib.

Profilul de tolerabilitate al selumetinib este unul favorabil, cele mai frecvente efecte adverse au fost simptomele gastrointestinale de gradul 1şi 2 (greaţă, vărsături sau diaree), o creştere asimptomatică a nivelului de creatin fosfokinaza, erupţie cutanată acneiformă şi paronichie. Un total de 14 pacienţi au avut reduceri de doză pentru efecte toxice(15).

Majoritatea reacţiilor adverse au fost gestionabile prin modificarea dozei şi/sau terapie de susţinere şi 76% dintre pacienţi (38/50) au rămas pe doza completă de Koselugo pe durata studiului.

4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

La 31 iulie 2018, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European şi al Consiliului, Comisia Europeană e emis decizia - C(2018)5282, prin care, DCI „Selumetinib" este desemnat ca produs medicamentos orfan si inclus in registrul comunitar pentru indicaţia: *„Tratamentul neurofibromatozei tip 1„.* Decizia a fost înregistrată în registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/3/18/2050.

La momentul desemnării, neurofibromatoza de tip 1 afecta aproximativ 3 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană (UE). Aceasta a echivalat cu un total de aproximativ 155.000 de persoane și este sub plafonul pentru desemnarea orfanilor, care este de 5 persoane din 10.000.

La momentul desemnării, nu existau tratamente autorizate în UE pentru neurofibromatoza de tip 1, intervențiile chirurgicale fiind utilizate pentru îndepărtarea tumorilor, iar chimioterapia în tratamentul cancerelor cauzate de această afecțiune.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanţă în România pentru medicamentul evaluat pentru indicaţia depusă;

Compania Astra Zeneca a desfașurat în România un program de utilizare compasională pentru Selumetinib în indicația *Neurofibromatoză de tip I cu simptome asociate neurofibroamelor plexiforme inoperabile (PN asociate cu NF1) la copii în vârsta de 3-18 ani*, în perioada 2021-2022, indicație ulterior aprobată, în care un numar important de pacienți având în vedere clasificarea bolii ca boala rară cu vârsta cuprinsă între 3-18 ani au avut acces timpuriu la tratament. Pacienții au fost eligibili pentru program în baza diagnosticării genetice pentru Neurofibramatoza de tip I. Dozele administrate în program au fost aceleași cu cele aprobate ulterior și anume 25 mg/m^2 din aria suprafeței corporale, administrată oral de două ori pe zi. Programul este închis dar pacienții inclusi vor primii terapie pâna la disponibilitatea pe piață a medicamentului. Nu este disponibil înca un raport de siguranța în ceea ce privește Programul compasional din România dar în baza de date europeana Eudravigilance compania Astra Zeneca a transmis un raport de siguranța individual de la un pacient care se afla în tratament cu selumetinib pentru NF I care menționează urmatoarele evenimente adverse: dureri abdominale, căderea părului, deshidratare și oboseală, considereate non-grave, care provin probabil de la un pacient din program, aceste reacții adverse fiind descrise dealtfel în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul Koselugo.

5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecţiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acţiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: *a) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă;* *b) evaluarea EUnetHTA pe indicaţia depusă;* *c)* ***autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanţă în România pentru medicamentul evaluat pentru indicaţia depusă;*** *d) avizul de donaţie eliberat de ANMDMR şi dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicaţia depusă, pentru o proporţie de minimum 50% din populaţia eligibilă pentru tratament, conform RCP.*	10

TOTAL PUNCTAJ	80

** Solicitantul a prezentat pentru medicamentul Selumetinib autorizația de folosire în tratamentul de ultimă instanță cu nr. 34/2021, emisă de Agenția Natională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, informații în conformitate cu cele disponibile pe site la următorul link: https://www.anm.ro/ /Tratamente%20de%20ultima%20instanta%2024.02.2022.pdf*

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Selumetinib** și **DC Koselugo 10 mg capsule** întrunește punctajul de **admitere necondiționată** în *„Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate„,* SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, P6: Programul naţional de diagnostic şi tratament pentru boli rare şi sepsis sever.

7. RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru **DCI Selumetinib** și **DC Koselugo 10 mg capsule** pentru indicatia:" *în monoterapie la copii şi adolescenţi cu vârsta de 3 ani şi peste, pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme („NP") simptomatice inoperabile din neurofibromatoza de tip 1(NF1)".*

Referințe:

1.**Agency EM**. Rezumatul caracteristicilor produsului Koselugo [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220425155310/anx_155310_ro.pdf;

2.**Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Moutner VF** Prevolence of neurofibromotosis 1 in German children of elementary school enrollment. Arch Dermatol, 200S;141(l):71-4.;

3.**Evans DG, Howard £, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, Lolloo F,** Birth incidence and prevolence of tumor-prone syndromei estimatei from o UKfomily geneticregister service. Am J MedGenetA. 2010;152A(2j:327-32;

4.**Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS.** A genetic study of von Recklinghausen neurofibromotosis in south east Wales. I. Prevolence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. J Med Genet. 1989;26fll):704-ll;

5.**Uusitalo f, Leppavirta J, Koffert A, Suominen S,Vohtera J, Vohlberg T, Poyhonen M, Peltonen J, Peltonen S.** Incidence and mortaiity of neurofibromotosis: o total population study in Finland. J Invest Dermatol. 2015;135(3):904-6;

6.**l.Walker L, Thompson D, Eoston D, Ponder B, Ponder M, Frayhng I, Barolle D.** A prospective study of neurofibromotosis type1 cancer incidencein the UK. BrJ Cancer. 2006;95(2):233-8;

7.**ZollerM, Rembeck B, Akesson HO, Angervall L.** Life expectancy, mortaiity and prognostic factors in neurofibromotosis type1. A twefve - year follow-up ofon epidemiological study in Goteborg, Sweden. Acta Derm Venereol. 1995;75(2):136-40;

8.Pasmant E, Sabbagh A, Mosliah- Planchon J, Hoddad V, Hamei MJ, Laurendeau I. Soulier J, Parfait B, Wolkenstein P, Biechel, et al. Detection and choracterization of NF1 microdeletions by custom hight rezolution array CGH J Mol Diagn. 2009;ll (6)'524-9;

9.**Darrigo LG Ir, Geller M, Bonalumi Filho A, Azula DR.** Prevalence of plexiform neurofibromo m children and adolescenţi with type I neurofibromotosis. J Pediatr. 2007,83(6);571-3;

10. **Otsuka F, Kawoshimo T, Imakado S, Usuki 7, Hon-Mura S**. Lisch nodules ond skin manifestotion in neurofibromotosis type1, Arch

Dermatol.2001;137(2):232-3**;**

11. **Prada CE, Hufnogel RB, Hummel TR, Lovell AM, Hopkin RJ, Sool HM, Schorry EK.** The Use of Magnetic Resonance Imoging Screening for Optic Pathway Gliomas in Children with Neurofibromotosis Type 1 J Pediatr. 2015;167(4):851-6 e8Sl. I

12. **I Arrington DK, Danehy AR, Peleggi A, Proctor MR, Irons MB, Ullrich NJ**. Calvarial defects and skeletal dysplasia in patients with neurofibromotosis Type1 J Neurosurg Pediatr. 2013;ll(4):410-6;

13. **De Raedt T, Brems H,Wolkenstem P, Vidoud D, Pilotti S, Perrone F, Mautner V, Frahm S,Sciot R, Legius E**. Elevated Risk for MPNST in NF1 Microdeletion Patients. Am J Hum Genet.2003;72(5):1288-92;

14. **Haute Autorité de Santé** Centre de reference labellise neurofibromatoses, Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Neurofibromatose1. 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/pndsnf1finalv2.pdf, accesat iun.2022;

15. **Andrea M. Gross, M.D., Pamela L. Wolters, Ph.D** Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas, N Engl J Med 2020; 382:1430-1442]

Raport finalizat la data de: 05.07.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu