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: SELUMETINIBUM

INDICAȚIE: Koselugo în monoterapie este indicat pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) inoperabile, simptomatice la pacienți cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 7 ani și la pacienți mai în vârstă cu dificultăți la înghițire

Data depunerii dosarului	**23.03.2026**
Numărul dosarului	**21273**

Adăugarea de noi concentrații, de o nouă formă farmaceutică și a unei noi categorii de pacienți în indicația de tratament pentru neurofibroame plexiforme inoperabile, simptomatice la pacienți cu neurofibromatoză de tip 1

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: Selumetinibum

1.2. DC: Koselugo 5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

Koselugo 7,5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

1.3. Cod ATC: L01EE04

1.4. Data eliberării APP: 17 iunie 2021

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Sverige

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	***granule ambalate în capsule care trebuie deschise***
Concentraţie	***5 mg; 7,5 mg***
Calea de administrare	***per os***
Mărimea ambalajului pentru Koselugo 5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise	***cutie cu 1 flacon din HDPE X 60 caps.***
Mărimea ambalajului pentru Koselugo 7,5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise	***cutie cu 1 flacon din HDPE X 60 caps.***

1.8. Preț aprobat conform avizului Ministerului Sănătății cu nr. 564779/03.03.2026, eliberat în baza notei AFR 3769/27.02.2026

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Koselugo 5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise	*12315,86 lei*
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	*205,26 lei*

Preț aprobat conform avizului Ministerului Sănătății cu nr. 564780/03.03.2026, eliberat în baza notei AFR 3759/27.02.2026

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj Koselugo 7,5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise	*18437,57 lei*
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	*307,29 lei*

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Koselugo

Koselugo în monoterapie este indicat pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) inoperabile, simptomatice la pacienți cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 7 ani și la pacienți mai în vârstă cu dificultăți la înghițire.

Doza recomandată de Koselugo granule este echivalentă cu 25 mg/m^2 din aria suprafeței corporale (ASC), administrată de două ori pe zi (aproximativ la fiecare 12 ore).

Administrarea la pacienții adulți, copii și adolescenți este individualizată în funcție de ASC (mg/m^2) și doza este rotunjită la doza cea mai apropiată, de 2,5 mg, 5 mg sau 10 mg (până la doza maximă de 50 mg administrată o dată). Granulele de Koselugo de concentrații diferite pot fi combinate pentru a obține doza necesară (Tabelul 1).

Tabelul 1. Doza recomandată, sub formă de granule, în funcție de ASC

Aria suprafeței corporale (ASC) [a]	Doza recomandată
0,40 – 0,49 [b] m^2	10 mg de două ori/zi
0,50 – 0,59 m^2	12,5 mg de două ori/zi
0,60 – 0,69 m^2	15 mg de două ori/zi
0,70 – 0,89 [c] m^2	20 mg de două ori/zi
0,90 – 1,09 m^2	25 mg de două ori/zi
1,10 – 1,29 [d] m^2	30 mg de două ori/zi
1,30 – 1,49 m^2	35 mg de două ori/zi
1,50 – 1,69 m^2	40 mg de două ori/zi
1,70 – 1,89 m^2	45 mg de două ori/zi
≥ 1,90 m^2	50 mg de două ori/zi

a Doza recomandată, sub formă de granule, pacienților cu o ASC mai mică de 0,40 m^2 nu a fost stabilită.
b În cazul pacienților care tolerează doza de 10 mg administrată de două ori/zi se poate crește treptat doza de la 10 mg la 12,5 mg de două ori/zi, în condiții de siguranță.
c Pentru pacienții cu ASC de 0,70 m^2 și mai mare, dozele de granule recomandate corespund cu recomandările privind dozele de capsule.
d Dacă un pacient nu poate realiza trecerea la capsule atunci când obține ASC ≥ 1,29 m^2 , atunci pacientul poate continua tratamentul cu granule.

Tratamentul cu Koselugo trebuie continuat atât timp cât este observat beneficiul clinic, sau până la progresia NP sau apariția unei toxicități inacceptabile.

Doză omisă: Dacă este omisă o doză de Koselugo, aceasta trebuie administrată numai dacă au rămas mai mult de 6 ore până la următoarea doză stabilită.

Vărsături: Dacă apar vărsături după administrarea, nu trebuie administrată o doză suplimentară. Pacientul trebuie să continue cu următoarea doză stabilită.

Recomandări de modificare a dozei în cazul scăderii fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS): În situațiile asimptomatice cu scăderea FEVS cu ≥ 10 puncte procentuale față de momentul inițial și sub limita inferioară acceptată a valorilor normale (LIN), tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt până la remisiune. După remisiune, doza de selumetinib trebuie scăzută cu un nivel la reluarea tratamentului. La pacienții care dezvoltă o

FEVS scăzută simptomatică sau FEVS scade până la gradul 3 sau 4, tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt și trebuie efectuat imediat un consult cardiologic.

***Recomandări de modificare a dozei în cazul toxicității oculare*:** Tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt la pacienții diagnosticați cu detașare a epiteliului pigmentar retinian (DEPR) sau retinopatie seroasă centrală (RSC) cu scăderea acuității vizuale, până la remisiune; se scade doza de selumetinib cu un nivel la reluarea terapiei. La pacienții diagnosticați cu DEPR sau RSC fără scăderea acuității vizuale, evaluarea oftalmologică trebuie făcută la interval de 3 săptămâni până la remisiune. La pacienții diagnosticați cu ocluzie venoasă retiniană (OVR), tratamentul cu selumetinib trebuie oprit permanent.

Ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă cu inhibitori CYP3A4 sau CYP2C19: Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 sau CYP2C19 nu este recomandată și trebuie luați în considerare agenți alternativi. Dacă un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A4 sau CYP2C19 trebuie administrat concomitent, scăderea recomandată a dozei de Koselugo este după cum urmează:

- dacă un pacient utilizează în prezent 25 mg/m^2 de două ori/zi, doza se scade la 20 mg/m^2 de două ori/zi.
- dacă un pacient utilizează în prezent 20 mg/m^2 de două ori/zi, doza se scade la 15 mg/m^2 de două ori/zi.

Observații: **Statutul de orfan acordat medicamentului Koselugo pentru indicația menționată la punctul 1.9 expiră la data de 19 iunie 2033.**

Grupe speciale de pacienți

- *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 pacienții de rasă asiatică, totuși acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția evenimentelor adverse.

- *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 hepatică ușoară. Doza de inițiere trebuie redusă la 20 mg/m^2 ASC, de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Administrarea Koselugo este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

- *Copii și adolescenți*: Siguranța și eficacitatea Koselugo capsule la copiii cu vârsta mai mică de 1 an nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare: Koselugo granule ambalate în capsule care trebuie deschise se administrează oral. Koselugo granule trebuie administrat cu grijă, prin deschiderea capsulelor și prin dispersarea întregului conținut pe o cantitate mică (aproximativ 1-3 linguriță) de aliment moale (de exemplu, iaurt fin, sos de fructe, piure de fructe sau gem de fructe). Granulele nu trebuie amestecate cu apă, lapte, piure de legume, grapefruit sau orice tip de suc, piure de fructe sau gem care conține portocală de Sevilla (portocală amară).

Acest medicament dispersat sau amestecat cu alimente trebuie înghițit în maxim 30 de minute și nu trebuie păstrat pentru o administrare ulterioară. Învelișurile goale ale capsulelor Koselugo trebuie aruncate după administrare. Acestea nu trebuie înghițite, mestecate sau dizolvate.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. din RCP.
Insuficiență hepatică severă

Mecanism de acțiune: Selumetinib este un inhibitor selectiv al proteinkinazei kinazelor 1 și 2 activate de mitogen (MEK 1/2). Selumetinib inhibă activitatea MEK și calea RAF-MEK-ERK. Prin urmare, inhibarea MEK poate opri proliferarea și supraviețuirea celulelor tumorale pentru care calea RAF-MEK-ERK este activată.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Astrazeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Selumetinibum, respectiv DC Koselugo 5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise și Koselugo 7,5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise cu indicația terapeutică: ,,*Koselugo în monoterapie este indicat pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) inoperabile, simptomatice la pacienți cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 7 ani și la pacienți mai în vârstă cu dificultăți la înghițire"* prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare -,,*Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate,,* respectiv adăugarea de noi concentrații, a unei noi forme farmaceutice și a unei categorii noi de pacienți.

2. ANALIZA DE IMPACT FINANCIAR

În conformitate cu prevederile Notei 2 din subsolul Tabelului nr. 1 la ordin, pentru emiterea deciziei de adăugare în Listă a unei noi concentrații și a unei forme farmaceutice noi pentru medicamentul cu DCI rambursată, este necesar ca analiza de impact financiar să evidențieze un impact negativ sau neutru comparativ cu comparatorul.

Comparatorul este reprezentat de medicamentul cu forma farmaceutică sau concentrația corespunzătoare DCI deja compensată și inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale, în aceeași indicație, respectiv Koselugo 10 mg capsule și Koselugo 25 mg capsule.

Analiza de impact financiar se realizează în conformitate cu metodologia prevăzută în Anexa nr. 2 la ordin, Partea I, Cap. A, punctul 23, nota 1 – costul terapiei. Costul terapiei se calculează utilizând prețul cu amănuntul maximal cu TVA, conform Catalogului național al prețurilor medicamentelor de uz uman (CANAMED), aprobat la data evaluării. Calculul se efectuează în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient.

Calculul comparativ al costurilor terapiei

Calculul terapiei cu tehnologia Koselugo 5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise, respectiv Koselugo 7,5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

Conform RCP Koselugo: ,,*Doza recomandată de Koselugo granule este echivalentă cu 25 mg/m^2 din aria suprafeței corporale (ASC), administrată de două ori pe zi (aproximativ la fiecare 12 ore). Administrarea la pacienții adulți, copii și adolescenți este individualizată în funcție de ASC (mg/m^2) și doza este rotunjită la doza cea mai apropiată, de 2,5 mg, 5 mg sau 10 mg (până la doza maximă de 50 mg administrată o dată). Granulele de Koselugo de concentrații diferite pot fi combinate pentru a obține doza necesară (Tabelul 1)”.*

Conform avizului de preț eliberat de MS prețul cu amănuntul maximal cu TVA, pe ambalaj pentru Koselugo 5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise este de 12315,86 lei, iar pentru Koselugo 7,5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise este de 18437,57 lei.

Luând în considerare categoria de pacienți cu ASC de 0,90 m^2 **costul terapiei pentru 1 an de zile cu Koselugo 5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise** este de **749.214,81 lei** (365 x 10 x 12315,86/60 lei)

Luând în considerare categoria de pacienți cu ASC de 0,90 m^2 **costul terapiei pentru 1 an de zile cu Koselugo 7,5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise și cu Koselugo 5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise** este de **748.323,00 lei** [365 x 2 x (2 cp. 7,5mg x 18437,57lei/60 + 2 cp. 5 mg x 12315,86/60 lei)].

Calculul terapiei rambursate cu tehnologia Koselugo 10 mg capsule, respectiv Koselugo 20 mg capsule

Conform RCP Koselugo capsule: ”*Doza recomandată de Koselugo este de 25 mg/m^2 din aria suprafeței corporale (ASC), administrată oral de două ori pe zi (aproximativ la fiecare 12 ore). Administrarea la adulți, copii și adolescenți este individualizată în funcție de ASC (mg/m^2) și doza este rotunjită la doza cea mai apropiată, 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 necesară".

Tabelul 1. Doza recomandată, sub formă de capsule, în funcție de ASC

0,55 - 0,69 m^2	20 mg dimineaţa şi 10 mg seara
0,70 - 0,89 m^2	20 mg de două ori/zi
0,90 - 1,09 m^2	25 mg de două ori/zi
1,10 - 1,29 m^2	30 mg de două ori/zi
1,30 - 1,49 m^2	35 mg de două ori/zi
1,50 - 1,69 m^2	40 mg de două ori/zi
1,70 - 1,89 m^2	45 mg de două ori/zi
≥ 1,90 m^2	50 mg de două ori/zi

*) Doza recomandată pentru pacienţii cu suprafaţă corporală mai mică de 0,55 m^2 nu a fost stabilită.

Conform prevederilor O.MS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, selumetinib este rambursat în 2 concentraţii: capsule de 10 mg şi capsule de 25 mg.

Conform CANAMED:

- pentru **Koselugo 10 mg capsule** este condiționat în cutie cu flac. din plastic din HDPE x 60 caps. prețul cu amănuntul maximal cu TVA, pe ambalaj este de **25253,61 lei**.
- pentru **Koselugo 25 mg capsule** este condiționat în cutie cu flac. din plastic din HDPE x 60 caps prețul cu amănuntul maximal cu TVA, pe ambalaj este de **63025,28 lei.**

Luând în considerare categoria de pacienți cu ASC de 0,90 m^2 costul terapiei cu tehnologia Koselugo 25 mg capsule pentru 1 an de zile este de **766.807,57 lei** (365 x 2 x 63025,28 /60).

Comparând costurile celor 2 terapii, se constată că impactul bugetar aferent terapiei supusă evaluării este neutru de -2,29 % pentru Koselugo 5 mg granule ambalate în capsule și -2,41% pentru asocierea dintre Koselugo 7,5 mg granule ambalate în capsule și Koselugo 5 mg granule ambalate în capsule.

3. STATUTUL DE RAMBURSARE AL MEDICAMENTULUI CU DCI SELUMETINIBUM

În prezent, medicamentul cu DCI Selumetinibum este inclus în HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, fiind poziționat la nr. 19 din cadrul **G12 Boala Parkinson şi alte afecţiuni neurologice** din Secţiunea C1 ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă"* parte a *Sublistei C* ,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%". Medicamentul are alocate simbolurile ,,**1".

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

Protocolul de prescriere în regim de rambursare pentru DCI Selumetinibum inclus în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare este redat în cele ce urmează:

,,Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 341 cod (L01EE04): DCI SELUMETINIB

I. Indicaţie

Selumetinib în monoterapie este indicat la copii cu vârsta de peste 3 ani, adolescenţi şi adulţi pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) inoperabile, simptomatice din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

- copii ≥ 3 ani, adolescenţi şi adulţi cu suprafaţa corporală ≥ 0.55 m² care sunt capabili să înghită întreaga capsulă)*

*- Diagnostic de **neurofibrom plexiform (NP)****) simptomatic sau cu risc de morbiditate importantă***) inoperabil****) din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).*

_____

**) Înaintea recomandării medicamentului la copii trebuie efectuat testul de deglutiţie.*

***) Confirmarea histologică nu este necesară în prezenţa unei bune caracterizări clinice şi radiologice a formaţiunii, dar oricând există suspiciunea unei degenerări maligne a neurofibromului plexiform*

****) Copiii, adolescenţii sau adulţii cu cel puţin o morbiditate legată de neurofibromul plexiform (durere, deformare, impotenţă funcţională) **SAU** copii/adolescenţii sau adulţii fără morbiditate semnificativă clinic, însă prezentând neurofibroame cu risc de a dezvolta morbidităţi - leziunile cervicale şi de la nivelul extremităţii cefalice, care pot compromite căile aeriene, vasele mari de la acest nivel, leziunile paraspinale care pot produce mielopatii, leziunile de plexuri brahiale sau lombare care pot produce compresiuni ale rădăcinilor nervoase şi afectare funcţională, leziunile care produc deformări semnificative (leziunile orbitale) sau care pot fi desfigurante, leziunile extremităţilor care produc hipertrofia membrelor şi impotenţa funcţională, leziuni care pot deveni dureroase.*

*****) Prezenţa unui neurofibrom inoperabil este definită ca un NP care nu poate fi complet excizat chirurgical fără risc de morbiditate substanţială.*

Notă.

Înaintea iniţierii tratamentului:

- Pacienţii trebuie să nu prezinte boli sistemice severe necontrolate

- Pacienţii trebuie să aibă funcţie cardiacă normală (fracţia de ejecţie peste limita inferioară acceptată a valorilor normale (LIN)) şi sa nu fi avut boala cardiaca în antecedente (cu afectarea FEVS sau cu insuficienta cardiaca), iar valorile tensiunii arteriale să fie normale pentru vârstă

- Pacienţii trebuie să aibă numărul de neutrofile peste 1000/µl, numărul de trombocite peste 100.000/µl şi nivelul hemoglobinei peste 9 g/dl

- Pacienţii trebuie să aibă nivelul TGO până în 1,5 x limita superioară a normalului şi bilirubina până în 1,5 x limita superioară a normalului, cu excepţia persoanelor diagnosticate cu sindrom Gilbert

- Pacienţii trebuie să aibă o rată de filtrare glomerulară peste 60 ml/min/1,73 m² sau un nivel normal de creatinină conform vârstei (Tabel 1).

Tabel 1 - Nivelul normal al creatininei serice conform vârstei

Vârstă	*Nivelul seric maxim al creatininei (mg/dl)*
Sub 5 ani	*0,8*
5 - 10 ani	*1*
10 - 15 ani	*1,2*
Peste 15 ani	*1,5*

- Pacienţii de vârstă fertilă sunt sfătuiţi să folosească metode contraceptive

- Pacientele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să aibă test de sarcină negativ la iniţiere şi la controalele ulterioare

- Pacienţii şi aparţinătorii legali trebuie să semneze consimţământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.

***2. Criterii de excludere**:*

- Refuzul pacienţilor şi aparţinătorilor legali de a semna consimţământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi lipsa acceptului de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.

- Selumetinib nu trebuie administrat pacienţilor care nu pot sau nu vor să înghită capsula întreagă

- Insuficienta cardiaca grad III - IV NYHA

- Insuficienţă hepatică severă

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi în RCP

- Boală sistemică severa sau necontrolata (instabila sau necompensată respiratorie, cardiaca, hepatica, renala, infecţie activa inclusiv hepatita B, C, HIV, diateze hemoragice active sau transplant renal

- Vârstă fertilă şi nu se folosesc mijloace contraceptive

- Sarcină sau alăptare

- Tratament radioterapic, chimioterapic, imunologic, biologic sau tratament hormonal direcţionat împotriva tumorii

- Gliom de nerv optic sau alte neoplazii ce necesita sau urmează deja tratament cu chimioterapie sau radioterapie

- Necesitatea efectuării unei intervenţii chirurgicale elective pentru neurofibrom plexiform în primele 3 luni de la iniţierea tratamentului

- Afecţiuni oftalmologice precum detaşare a epiteliului pigmentar retinian (RPED), retinopatie seroasă centrală (CSR) în prezent sau în antecedente, sau dacă presiunea intraoculară a venei retiniene (PIO) este în afara limitelor normale pentru copii sau glaucom necontrolat (indiferent de PIO) .

- Greaţă refractară şi vărsături, boli gastrointestinale cronice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală) sau rezecţie intestinală semnificativă care ar afecta negativ absorbţia sau biodisponibilitatea medicamentului administrat oral.

- Contraindicaţii de efectuare a imagisticii RMN sau cei care au proteze ortopedice sau dentare ce ar interfera cu evaluarea volumetrică a neurofibromului plexiform prin imagistică RMN

III. Tratament

***1. Administrare**:*

- Selumetinib este un preparat sub formă de capsule, în 2 concentraţii: capsule de 10 mg şi capsule de 25 mg.

- Doza recomandată de selumetinib este de 25 mg/m² din aria suprafeţei corporale (ASC), administrată oral de două ori pe zi (aproximativ la fiecare 12 ore).

- Administrarea la adulţi, copii şi adolescenţi este individualizată în funcţie de ASC (mg/m²) şi doza este rotunjită la doza cea mai apropiată, de 5 mg sau 10 mg, care se poate obţine (până la doza maximă de 50 mg administrată o dată). Capsulele de selumetinib de concentraţii diferite pot fi combinate pentru a obţine doza necesară (Tabelul 2).

Tabelul 2 - Doza recomandată în funcţie de suprafaţa corporală)*

0,55 - 0,69 m²	*20 mg dimineaţa şi 10 mg seara*
0,70 - 0,89 m²	*20 mg de două ori/zi*
0,90 - 1,09 m²	*25 mg de două ori/zi*
1,10 - 1,29 m²	*30 mg de două ori/zi*
1,30 - 1,49 m²	*35 mg de două ori/zi*
1,50 - 1,69 m²	*40 mg de două ori/zi*
1,70 - 1,89 m²	*45 mg de două ori/zi*
≥ 1,90 m²	*50 mg de două ori/zi*

**) Doza recomandată pentru pacienţii cu suprafaţă corporală mai mică de 0,55 m² nu a fost stabilită.*

***2. Perioada de tratament**:*

Tratamentul cu Selumetinib trebuie continuat atât timp cât este observat beneficiul clinic sau până la progresia NP sau până la apariţia unei toxicităţi intolerabile (peste Grad 2 - a se vedea Tabelul 4)

***3. Doză omisă.** Dacă este omisă o doză de Selumetinib, aceasta trebuie administrată numai dacă au rămas mai mult de 6 ore până la următoarea doză stabilită.*

***4. Vărsături.** Dacă apar vărsături după administrarea Selumetinib, nu trebuie să se utilizeze o doză suplimentară. Pacientul trebuie să continue cu următoarea doză stabilită.*

5. Modificarea dozei

Întreruperea şi/sau reducerea dozei sau oprirea permanentă a administrării selumetinib pot fi necesare pe baza siguranţei şi a tolerabilităţii individuale. Reducerile recomandate ale dozelor sunt prezentate în Tabelul 3 şi pot necesita divizarea dozei zilnice în două administrări de concentraţii diferite sau administrarea tratamentului ca doză zilnică unică.

Tabelul 3 - Recomandările privind reducerea dozelor în cazul reacţiilor adverse

Aria suprafeţei	***Doza iniţială de Selumetinib[a] (mg/de două ori pe zi)***	***Prima reducere a dozei (mg/doză)***		***A doua reducere a dozei corporale (mg/doză)[b]***	
		Dimineaţa	***Seara***	***Dimineaţa***	***Seara***
0,55 - 0,69 m²	*20 mg dimineaţa şi 10 mg seara*	*10*	*10*	*10 o dată/zi*	
0,70 - 0,89 m²	*20*	*20*	*10*	*10*	*10*
0,90 - 1,09 m²	*25*	*25*	*10*	*10*	*10*
1,10 - 1,29 m²	*30*	*25*	*20*	*20*	*10*
1,30 - 1,49 m²	*35*	*25*	*25*	*25*	*10*
1,50 - 1,69 m²	*40*	*30*	*30*	*25*	*20*
1,70 - 1,89 m²	*45*	*35*	*30*	*25*	*20*
≥ 1,90 m²	*50*	*35*	*35*	*25*	*25*

[a]) În funcţie de suprafaţa corporală, conform Tabelului 2.

[b]) Se întrerupe permanent tratamentul la pacienţii care nu pot tolera Selumetinib după două reduceri de doză.

Modificările dozei pentru controlul reacţiilor adverse asociate cu acest medicament sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4 - Recomandări privind modificarea dozelor în cazul reacţiilor adverse

Grad CTCAE)*	*Modificarea recomandată a dozei*
Grad 1 sau 2 (tolerabile - pot fi controlate cu tratament de suport)	*Se continuă tratamentul şi se monitorizează conform indicaţiilor clinice*
Grad 2 (intolerabile - nu pot fi controlate cu tratament de suport) sau	*Se întrerupe tratamentul până toxicitatea este de grad 0 sau 1 şi se reduce doza cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 3)*
Grad 3	*Se întrerupe tratamentul până toxicitatea este de grad 0 sau 1 şi se reduce doza cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 3).*
Grad 4	*Se ia în considerare oprirea tratamentului*

**) Criterii de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCAE)*

Modificarea dozei în caz de Insuficienţă hepatică. *Pe baza studiilor clinice nu este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Doza de iniţiere trebuie redusă la 20 mg/m² suprafaţă corporală, de două ori pe zi la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (vezi Tabelul 5). Administrarea Selumetinib este contraindicată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.*

Modificările dozei în caz de Insuficienţă renală *Pe baza studiilor clinice se anticipează că insuficienţa renală nu va avea o influenţă importantă asupra expunerii la selumetinib, de aceea nu este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă sau la pacienţii cu afecţiune renală în stadiu terminal (ARST).*

Creşterea nivelului creatinkinazei serice (CK) *este de obicei asimptomatica sau poate sa asocieze mialgii şi nu impune modificări ale dozelor de tratament.*

Modificările dozei în caz de reacţii adverse dependente de doza

Dacă pacientul experimentează o reacţie adversă dependent de doza se va întrerupe medicaţia. Dacă la 21 de zile de la întreruperea tratamentului la reevaluare respectiva reacţie adversă este reclasificata ca fiind cel mult de gradul 1 (vezi Tabel 4) se poate relua administrarea medicaţiei, dar doza va fi scăzută cu 20%. Dacă la 21 de zile de la întreruperea tratamentului se constată persistenţa reacţiilor adverse constatate, tratamentul este oprit definitiv. Dacă sub doza redusă se constată reapariţia reacţiilor adverse documentate anterior tratamentul este oprit definitiv. Pacientul va rămâne sub monitorizare până la rezoluţia totală a reacţiilor adverse.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

a) Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Erupţia cutanată tranzitorie (inclusiv maculopapulară şi acneiformă), paronichia (panariţiu) şi modificări ale firului de păr au fost raportate foarte frecvent în studiile clinice pivot. Erupţia cutanată tranzitorie pustulară, modificări ale culorii părului şi xerodermia au fost mai frecvent observate la copiii mai mici (vârsta cuprinsă între 3 - 11 ani), iar erupţia cutanată tranzitorie acneiformă a fost observată mai frecvent la copii după instalarea pubertăţii (vârsta cuprinsă între 12 - 16 ani).

b) Administrare suplimentară de vitamina E

Capsulele de Selumetinib conţin vitamina E: cele de 10 mg conţin 32 mg de vitamina E sub forma excipientului D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat (TPGS), iar cele de 25 mg conţin 36 mg. Dozele mari de vitamina E pot creşte riscul de hemoragie la pacienţii care utilizează concomitent anticoagulante sau antiagregante plachetare (de exemplu, warfarină sau acid acetilsalicilic). Din acest motiv nu se recomandă administrarea de vitamina E concomitent cu Selumetinib. Evaluările tratamentului cu anticoagulante, inclusiv raportul internaţional normalizat sau timpul de protrombină, trebuie efectuate mai frecvent pentru a detecta momentul în care sunt necesare modificările dozei de anticoagulant sau antiagregant plachetar.

c) Risc de sufocare

Selumetinib este disponibil sub formă de capsule care trebuie înghiţite întregi. Unii pacienţi, mai ales copiii cu vârsta <6 ani, pot prezenta risc de sufocare cu capsula, din motive de dezvoltare, anatomice sau psihologice. Prin urmare, selumetinib nu trebuie administrat pacienţilor care nu pot sau nu vor să înghită capsula întreagă.

d) Femei aflate la vârsta fertilă

Nu există date privind utilizarea selumetinib la femeile gravide. Selumetinib nu este recomandat în timpul sarcinii şi nici femeilor aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive. Dacă o pacientă sau partenera unui pacient care utilizează Selumetinib rămâne gravidă, aceasta trebuie informată despre riscul potenţial pentru făt.

e) Interacţiuni medicamentoase:

- Evaluarea tratamentului anticoagulant trebuie efectuat mai frecvent la pacienţii care utilizează concomitent medicamente anticoagulante sau antiagregante plachetare

- Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, claritromicină, suc de grapefruit, ketoconazol pe cale orală) sau CYP2C19 (de exemplu, ticlopidină) trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru evenimente adverse şi doza de selumetinib trebuie redusă.

- Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori moderaţi ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină şi fluconazol) şi CYP2C19 (de exemplu, omeprazol) trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru evenimente adverse şi doza de selumetinib trebuie redusă.

- În cazul pacienţilor de sex feminin trebuie efectuat un test de sarcină înainte de iniţierea tratamentului şi oricând există suspiciunea unei posibile sarcini.

- Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, rifampicină, carbamazepină, sunătoare) sau inductori moderaţi ai CYP3A4 cu Selumetinib trebuie evitată.

- Efectul selumetinib asupra expunerii la contraceptive orale nu a fost evaluat. Prin urmare, utilizarea unei metode contraceptive suplimentare trebuie recomandată persoanelor de sex feminine care utilizează contraceptive hormonale.

V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Se va efectua în centrul în care s-a iniţiat tratamentul, conform Anexei 1

VI. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată de către medicul prescriptor în funcţie de recomandările din RCP, astfel:

- Lipsa beneficiului clinic.

- Progresia sau reluarea progresiei neurofibromului plexiform obiectivata de către medicul prescriptor.

- Apariţia unei toxicităţi inacceptabile la medicament.

- Reducere a fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) simptomatică sau reducere FEVS de grad 3 sau 4 (tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt şi trebuie efectuat imediat un consult cardiologic).

- Apariţia valorilor anormale ale analizelor de laborator pentru funcţia hepatică trebuie controlată prin întreruperea sau reducerea dozei sau oprirea tratamentului.

- Diagnostic de detaşare a epiteliului pigmentar retinian (DEPR) sau retinopatie seroasă centrală (RSC) cu acuitate vizuală redusă (se întrerupe până la rezolvare; se reduce doza de selumetinib cu un nivel la reluarea terapiei).

- Dacă se stabileşte diagnosticul de OVR (ocluzie venoasă retiniană), tratamentul cu Selumetinib trebuie oprit permanent.

- La pacienţii care nu tolerează Selumetinib după 2 reduceri ale dozelor.

- Dacă pacientul decide ca vrea să întrerupă tratamentul este liber să o facă, fără a afecta deciziile terapeutice ulterioare

- Toxicitate care nu poate fi gestionată, evaluată de către medicul prescriptor

- Sarcina

- Lipsa de complianţa a pacientului care duce la urmărirea inconstantă, pierderea legăturii cu pacientul, în ciuda eforturile medicului.

VII. Prescriptori

Decizia de tratament trebuie să fie bazată pe evaluarea individualizată a pacientului cu privire la beneficiile terapiei în raport cu riscurile potenţiale, realizată într-un centru cu experienţă pentru diagnosticarea, tratarea şi monitorizarea neurofibromatozei 1 (NF1).

La COPII: Tratamentul cu Selumetinib trebuie ***iniţiat*** *în condiţiile în care se pot îndeplini toate nevoile de evaluare bazală şi de urmărire periodică, fiind* ***asumat de către minim 2 membri ai echipei multidisciplinare formate din: medic neurolog pediatru, medic oncolog pediatru şi medic genetică medicală***

Continuarea *tratamentului se poate face de către un* ***medic din specialitatea: neurologie pediatrică, oncologie pediatrică, genetică medicală şi pediatrie.***

La ADULŢI: Tratamentul cu Selumetinib trebuie ***iniţiat*** *în condiţiile în care se pot îndeplini toate nevoile de evaluare bazală şi de urmărire periodică, fiind* ***asumat de către un medic din una din următoarele specialităţi: Neurologie, Oncologie, Genetica Medicala în urma unei decizii în echipa multidisciplinara.***

Continuarea *tratamentului se poate face de către un* ***medic din specialitatea: neurologie, oncologie, genetică medicală.***

Modificările dozei în cazul reducerii fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS*): În situaţiile asimptomatice cu reducerea FEVS cu ≥ 10 puncte procentuale faţă de momentul iniţial şi sub limita inferioară acceptată a valorilor normale (LIN), tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt până la rezolvare. După rezolvare, doza de selumetinib trebuie redusă cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 3).*

La pacienţii cu reducere FEVS simptomatică sau reducere FEVS de grad 3 sau 4, tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt şi trebuie efectuat imediat un consult cardiologic.

Modificările dozei în cazul toxicităţii oculare: *Tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt la pacienţii diagnosticaţi cu detaşare a epiteliului pigmentar retinian (DEPR) sau retinopatie seroasă centrală (RSC) cu acuitate vizuală redusă, până la rezolvare; se reduce doza de selumetinib cu un nivel la reluarea terapiei (vezi Tabelul 3). La pacienţii diagnosticaţi cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă, evaluarea oftalmologică trebuie făcută la interval de 3 săptămâni până la rezolvare. La pacienţii diagnosticaţi cu ocluzie venoasă retiniană (OVR), tratamentul cu selumetinib trebuie oprit permanent.*

Ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă cu inhibitori CYP3A4 sau CYP2C19: *Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderaţi ai CYP3A4 sau CYP2C19 nu este recomandată şi trebuie luaţi în considerare agenţi alternativi. Dacă un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A4 sau CYP2C19 trebuie administrat concomitent, reducerea recomandată a dozei de Selumetinib este după cum urmează: dacă un pacient utilizează în prezent 25 mg/m² de două ori/zi, doza se reduce la 20 mg/m² de două ori/zi. Dacă un pacient utilizează în prezent 20 mg/m² de două ori/zi, doza se reduce la 15 mg/m² de două ori/zi (Tabelul 5).*

Tabelul 5 - Doza recomandată pentru a obţine un nivel de 20 mg/m² sau 15 mg/m² de două ori/zi

Aria suprafeţei corporale	*20 mg/m² de două ori pe zi (mg/doză)*		*15 mg/m² de două ori pe zi (mg/doză)*	
	Dimineaţa	*Seara*	*Dimineaţa*	*Seara*
0,55 - 0,69 m²	*10*	*10*	*10 mg o dată/zi*	
0,70 - 0,89 m²	*20*	*10*	*10*	*10*
0,90 - 1,09 m²	*20*	*20*	*20*	*10*
1,10 - 1,29 m²	*25*	*25*	*25*	*10*
1,30 - 1,49 m²	*30*	*25*	*25*	*20*
1,50 - 1,69 m²	*35*	*30*	*25*	*25*
1,70 - 1,89 m²	*35*	*35*	*30*	*25*
≥ 1,90 m²	*40*	*40*	*30*	*30*

Anexa Nr. 1

Monitorizare)*	*La iniţierea tratamentului*	*Lunar (în primele 3 luni de la iniţiere)*	*Ulterior la fiecare 3 luni (pe durata primului an de la iniţiere)*	*La fiecare 6 luni (din al doilea an de la iniţiere)*	*Investigaţii efectuate anual*
Examen clinic *Examen clinic general, neurologic, oncologic* *Parametri de creştere: talia, greutatea, perimetrul cranian, suprafaţa corporală*	*X*	*X*	*X*	*X*	
Analize de laborator *Hemoleucograma* *Frotiu de sânge periferic şi reticulocite* *Transaminaze (TGO, TGP, GGT)* *Bilirubină totală, directă, indirectă* *Fosfataza alcalină* *Proteinele totale* *Albumină* *Profil coagulare* *Uree* *Creatinină* *Acid uric* *Ionogramă* *Dozarea CK totală şi fracţiuni* *Examenul sumar de urină* *Test de sarcină la adolescentele active sexual care nu folosesc contraceptive* *Serologia pentru HIV, HVB, HVC*	*X* *X*	*X**)*	*X*	*X* *X (la fiecare 6 luni)*	
Evaluare cardiologică *Ecocardiografia cu calcularea FEVS* *Electrocardiograma*	 *X* *X*	 *X*	 *X* *X*	 *X***)* *X*	
Evaluarea oftalmologică	*X*				*X****)*

Acuitate vizuală *Examenul fundului de ochi* *Câmp vizual*					
Imagistică *(Imagerie prin rezonanţă magnetică= IRM 1,5T)*	*X*			*X*	*X (maxim la 2 ani)*

**) se poate realiza oricând apar reacţii adverse sau se suspicionează lipsa răspunsului terapeutic*

***) lunar în primele 6 luni de tratament*

****) la 3 - 6 săptămâni, până la normalizarea funcţiei cardiace dacă tratamentul se întrerupe datorită scăderii fracţiei de ejecţie ca urmare a administrării de Selumetinib*

*****) anual dacă nu raportează tulburări vizuale nou apărute/la intervale de 3 săptămâni, până la rezolvare la pacienţii diagnosticaţi cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă/dacă se constată detaşarea epiteliului pigmentar asociată administrării de Selumetinib, se va întrerupe tratamentul şi pacientul va face un examen OCT din 3 în 3 săptămâni, până se constată normalizarea aspectului imagistic."*

Conform declarației pe propria răspundere a DAPP pentru Koselugo, medicamentul cu DCI Selumetinibum cu forma farmaceutică granule ambalate în capsule care trebuie deschise având indicația menționată la punctul 1.9 este rambursat în Austria, Germania și Grecia.

Reiterăm că medicamentul Koselugo cu forma farmaceutică granule ambalate în capsule care trebuie deschise se adresează pacienților cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 7 ani și pacienților mai în vârstă cu dificultăți la înghițire care prezintă neurofibroame plexiforme inoperabile, simptomatice în cadrul neurofibromatozei de tip 1.

4. CREAREA ADRESABILITĂŢII PENTRU PACIENŢI

Studiul SPRINKLE (NCT05309668) este un studiu intervențional de fază I/II, cu un singur braț de tratament, care s-a desfășurat în regim deschis și a înrolat pacienți pediatrici cu vârsta ≥1 și <7 ani cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) și neurofibroame plexiforme (NP) simptomatice, inoperabile, având drept scop stabilirea unui regim de dozare, evaluarea farmacocineticii, siguranței și tolerabilității formulării de selumetinib granule, destinată pacienților de vârste mici care nu pot înghiți capsule.

Studiul a inclus 36 de participanți în trei cohorte (Global 1: n=15; Global 2: n=17; Japonia: n=4), recrutați în 16 centre din șase țări, care au primit selumetinib de două ori pe zi, în administrare continuă, pentru până la 25 de cicluri (cu posibilitatea trecerii la capsule în anumite condiții).

Obiectivul primar al studiului a fost evaluarea farmacocineticii (PK) selumetinibului după administrarea formulării de granule, cu ASC0-12h (aria de sub curbă) după doză unică. Evaluările au inclus parametri farmacocinetici suplimentari, tolerabilitatea raportată de părinte și monitorizarea siguranței (evenimente adverse, investigații clinice și paraclinice, inclusiv ECG/ECHO și evaluare oftalmologică, precum și examen fizic, greutate, semne vitale, analize de laborator, evaluare imagistică genunchi/încheietură prin RMN/radiografie și status de performanță).

În urma administrării selumetinib granule, în doza recomandată de 25 mg/m^2 de două ori pe zi, la pacienții copii (vârsta de 1 până la ≤ 7 ani) și adolescenți mediile geometrice (gCV%) ale Cmax după administrarea primei doze și la starea de echilibru au fost: 503 ng/ml (49%), respectiv 657 ng/ml (58%). Mediile geometrice (gCV%) ale ASC0-12h după administrarea primei doze și la starea de echilibru au fost: 1790 ng.h/ml (28%), respectiv 2575 ng.h/ml (52%). Acumularea a fost de 1,3 ori și de 1,46 ori pentru Cmax și respectiv, pentru ASC0-12h la starea de echilibru, după administrarea de două ori pe zi. În general, forma farmaceutică granule a obținut niveluri ASC de expunere sistemică comparabile, cu Cmax mai mică cu aproximativ 30% comparativ cu forma farmaceutică de capsule.

În studiul SPRINKLE, la prima dată limită de colectare a datelor (DCO1), durata mediană totală a tratamentului cu selumetinib a fost de 11 luni (interval: < 3 – < 26 de luni).

Cele mai frecvente evenimente adverse de orice grad (incidență ≥ 40%) au fost pirexia și xerodermia (47% dintre pacienți, fiecare) și paronichia (44%).

Evenimentele adverse care au condus la întreruperea administrării au fost raportate la 30,6% dintre pacienți și niciun pacient nu a prezentat niciun eveniment advers care să determine scăderi ale dozelor.

În total, 22,2% dintre pacienți au prezentat un eveniment advers la medicament (RAM) care a determinat modificarea dozei (întreruperi sau scăderi ale dozelor). RAM care au determinat modificarea dozei (incidență ≥ 5%) au fost: vărsăturile, pirexia (11,1% dintre pacienți, fiecare) și diareea (5,6%).

Niciun pacient nu a prezentat RAM care să determine oprirea tratamentului.

Profilul de siguranță observat pentru selumetinib granule în studiul SPRINKLE a fost comparabil cu datele de siguranță cumulate de la pacienții copii și adolescenți tratați cu selumetinib capsule (grupul cumulat de copii și adolescenți cu NF1-NP).

Prin urmare, selumetinib granule reprezintă o formulare adaptată vârstei, dezvoltată pentru a permite administrarea la copiii dar și la pacienți mai în vârstă cu dificultăți la înghițire cu NF1 și neurofibroame plexiforme (NP) simptomatice, inoperabile, fiind un tratament aprobat de Agenția Europeană a Medicamentului pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 7 ani și la pacienți mai în vârstă cu dificultăți la înghițire.

Rezultatele studiului SPRINKLE, care a evaluat farmacocinetica și siguranța formulării - granule la copii cu vârsta ≥1 și <7 ani cu NF1-NP simptomatice, inoperabile, au arătat că tratamentul cu selumetinib granule:

- atinge expuneri comparabile cu formularea capsule (criteriul PK principal a fost îndeplinit, cu AUC în intervalul de acceptare raportat la expunerea capsulelor);
- prezintă profil de siguranță favorabil, cu evenimente adverse predominant de grad 1–2 și fără întreruperi ale tratamentului sau reduceri de doză din cauza reacțiilor adverse în setul analizat;

- are acceptabilitate crescută la administrare (majoritatea participanților raportând că au înghițit medicația fără probleme).

Prin aceste rezultate, selumetinib granule are potențialul de a acoperi o nevoie practică importantă de administrare la copiii cu NF1-NP sau cei care nu pot înghiți capsule, facilitând accesul la tratament la această categorie de pacienți.

5. CONCLUZII

În acord cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Selumetinibum și DC Koselugo 5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise, respectiv Koselugo 7,5 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise cu indicația *„Koselugo în monoterapie este indicat pentru tratamentul (NF1) cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 7 ani și la pacienți mai în vârstă cu dificultăți la înghițire”* **îndeplinește** prevederile legislative privind adăugarea de noi concentrații, de o nouă formă farmaceutică și de o nouă categorie de pacienţi.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru DCI Selumetinibum prin adăugarea de noi concentrații, de o nouă formă farmaceutică și a unei noi categorii de pacienți, care sunt cuprinse în indicația terapeutică: *„Koselugo în monoterapie este indicat pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) inoperabile, simptomatice la pacienți cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 7 ani și la pacienți mai în vârstă cu dificultăți la înghițire”.*

Bibliografie:

1. RCP https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260109168305/anx_168305_ro.pdf
2. Ord.MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
3. Ord.MS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare
4. Ord.MS/CNAS nr. 564/499 cu modificările și completările ulterioare
5. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
6. Aviz de pret de la MS nr. 564779/03.03.2026, eliberat în baza notei AFR 3769/27.02.2026
7. Aviz de pret de la MS 564780/03.03.2026 , eliberat în baza notei AFR 3759/27.02.2026

Raport finalizat in data de: 06.07.2026

Șef Serviciu SETS

Octavian MATEI