



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SELUMETINIBUM

***INDICAȚIA: monoterapie (...) la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste,
pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice inoperabile din
neurofibromatoza de tip 1 (NF1)***

Data depunerii dosarului

19.11.2025

Numărul dosarului

82509

***Adăugare segment populațional reprezentat de
pacienți adulți cu neurofibroame plexiforme simptomatice inoperabile din
neurofibromatoza de tip 1***

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Selumetinibum

1.2. DC: Koselugo 10 mg capsule
 Koselugo 25 mg capsule

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: orfană

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

Forma farmaceutică	capsule
Concentrații	10 mg; 25 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu flac. din plastic din HDPE x 60 caps.

1.8. Preț conform OMS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare

	Koselugo 10 mg capsule	Koselugo 25 mg capsule
Prețul cu amănuntul cu TVA pe ambalaj	25253,61 lei	63025,28 lei
Prețul cu amănuntul cu TVA pe unitatea terapeutică	420,89 lei	1.050,42

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Koselugo:

Koselugo în monoterapie este indicat la adulți și 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 la adulți și la copii și adolescenți 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 (Tabelul 1).

Observații: Koselugo capsule 10 mg conține 32 mg de vitamina E sub forma excipientului D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat (TPGS). Koselugo capsule 25 mg conține 36 mg de vitamina E sub formă de TPGS. Dozele mari de vitamina E pot crește riscul de hemoragie la pacienții care utilizează concomitent anticoagulante sau antiagregante plachetare (de exemplu, warfarină sau acid acetilsalicilic).

Tabelul 1. Doza recomandată în funcție de aria suprafeței corporale

Aria suprafeței corporale ^a	Doza recomandată
0,55 – 0,69 m ²	20 mg dimineața și 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

^a Doza recomandată pentru pacienții cu suprafață corporală mai mică de 0,55 m² nu a fost stabilită.

Tratamentul cu Koselugo trebuie continuat atât timp cât este observat beneficiul clinic sau până la progresia NP sau până la 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 Koselugo, nu trebuie să se utilizeze o doză suplimentară. Pacientul trebuie să continue cu următoarea doză stabilită.

Ajustarea dozei: Întreruperea și/sau reducerea dozei sau oprirea permanentă a administrării selumetinib pot fi necesare pe baza siguranței și a tolerabilității individuale.

Recomandările privind reducerea dozelor sunt prezentate în Tabelul 2 și pot necesita divizarea dozei zilnice în două administrări de concentrații diferite sau administrarea tratamentului ca doză zilnică unică.

Tabelul 2. Recomandările privind reducerea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Aria suprafeței corporale	Doza inițială de Koselugo ^a (mg/de două ori pe zi)	Prima reducere a dozei (mg/doză)		A doua reducere a dozei (mg/doză) ^b	
		Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
0,55 – 0,69 m ²	20 mg dimineața și 10 mg seara	10	10	10 mg o dată/zi	
0,70 – 0,89 m ²	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m ²	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m ²	30	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m ²	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m ²	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m ²	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m ²	50	35	35	25	25

^a În funcție de suprafața corporală, conform Tabelului 1.

^b Se întrerupe permanent tratamentul la pacienții care nu pot tolera Koselugo după două reduceri de doză.

Modificările dozei pentru controlul reacțiilor adverse asociate cu acest medicament sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Recomandări privind modificarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

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

*Criterii de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCAE)

Recomandări de modificare a dozei în cazul reducerii fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS): În situațiile asimptomatice cu reducerea 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 rezolvare. După rezolvare, doza de selumetinib trebuie redusă cu un nivel la reluarea tratamentului. La pacienții cu reducere FEVS simptomatică sau reducere FEVS de grad 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 acuitate vizuală redusă, până la rezolvare; se reduce doza de selumetinib cu un nivel la reluarea terapiei. La pacienții diagnosticați cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă, evaluarea oftalmologică trebuie făcută la interval de 3 săptămâni până la rezolvare. 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, reducerea recomandată a dozei de Koselugo 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.

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 hepatică ușoară. Doza de inițiere trebuie redusă la 20 mg/m² suprafață corporală, de două ori pe zi la pacienții cu

insuficiență hepatică moderată. Administrarea Koselugo este contraindicată la pacienții 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 pacienții 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 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici: Siguranța și eficacitatea Koselugo la adulții cu NF1-NP cu vârsta mai mare de 65 de ani nu au fost stabilite. În prezent, nu sunt disponibile date la pacienții cu NF1-NP cu vârsta de 65 de ani și peste.

Mod de administrare: Koselugo se administrează oral. Poate fi administrat cu sau fără alimente. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate, dizolvate sau desfăcute deoarece acest lucru poate afecta eliberarea medicamentului și influența absorbția selumetinib.

Koselugo nu trebuie administrat pacienților care nu pot sau nu vor să înghită capsula întregă. Pacienții trebuie evaluați pentru abilitatea acestora de a înghiți o capsulă înainte de a iniția tratamentul. Este de așteptat ca tehnicile standard de înghițire a medicamentelor să fie suficiente pentru înghițirea capsulelor de selumetinib. Pentru pacienții cu dificultăți la înghițirea capsulelor, trimiterea către un profesionist din domeniul sănătății corespunzător, precum un logoped, ar putea fi luată în considerare pentru a identifica metodele potrivite care pot fi adaptate fiecărui pacient.

Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. din RCP Koselugo.
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.

Data expirării brevetului și a statutului de medicament orfan

Conform declarației reprezentantului din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru medicamentul Koselugo, data expirării brevetului pentru Koselugo este 19.06.2031.

Conform informațiilor publicate pe site-ul Community Register, statutul de medicament orfan atribuit medicamentului Koselugo expiră la data de 19 iunie 2031.

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, DC Koselugo 10 mg capsule, Koselugo 25 mg capsule și indicația terapeutică: „Koselugo în monoterapie este indicat la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste, pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice inoperabile din neurofibromatoza de tip 1 (NF1)” prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 1 din O.M.S. nr.

861/2014 cu modificările și completările ulterioare - „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate”. A fost solicitată adăugarea unui nou segment populațional, reprezentat de pacienți adulți cu neurofibroame plexiforme simptomatice inoperabile din neurofibromatoza de tip 1.

2. STATUT DE COMPENSARE ACTUAL AL MEDICAMENTULUI CU DCI SELUMETINIBUM

Conform Hotărârii de Guvern nr. 720/2008 actualizate pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu DCI Selumetinibum este listat în programul G12 Boala Parkinson și alte afecțiuni neurologice, la Secțiunea C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință” din cadrul Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”. La data întocmirii acestui raport, medicamentul Selumetinibum are alocat simbolurile „**1”.

Protocolul terapeutic aferent DCI Selumetinibum listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat și aflat în vigoare la data întocmirii acestui raport, este următorul:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 341 cod (L01EE04): DCI SELUMETINIB^{*)}

^{*)} Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

I. Indicație

Selumetinib în monoterapie este indicat la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste, pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice sau cu risc de morbiditate importantă, inoperabile, din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

- Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între ≥ 3 ani și < 18 ani și suprafața corporală $\geq 0.55 \text{ m}^2$ 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 trebuie efectuat testul de deglutiție.

^{**)} Confirmarea histologică nu este necesară în prezența unei bune caracterizări clinice și radiologice a formațiunii, dar oricând există suspiciunea unei degenerări maligne a neurofibromului plexiform

^{***} Copii cu cel puțin o morbiditate legată de neurofibromul plexiform (durere, deformare, impotență funcțională) SAU copii fără morbiditate semnificativă clinic, însă prezentând neurofibroame cu risc de dezvoltare a morbidității - leziunile cervicale și de la nivelul extremității 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 compresii ale rădăcinilor nervoase și afectare funcțională, leziunile care produc deformări semnificative (leziunile orbitale) sau care pot fi desfigurante, leziunile extremităților care produc hipertrofia membrelor și impotență funcțională, leziuni care pot deveni dureroase.

^{****} Prezența unui neurofibrom inoperabil este definită ca un NP care nu poate fi complet excizat chirurgical fără risc de morbiditate substanțială.

Notă.

Înaintea inițierii tratamentului:

- Pacienții trebuie să nu prezinte boli sistemice severe necontrolate
- Pacienții trebuie să aibă funcție cardiacă normală (fracția de ejeție peste limita inferioară acceptată a valorilor normale (LIN)) și să nu fi avut boala cardiacă în antecedente (cu afectarea FEVS sau cu insuficiența cardiacă), iar valorile tensiunii arteriale să fie normale pentru vârstă
- Pacienții trebuie să aibă numărul de neutrofile peste 1000/ μl , numărul de trombocite peste 100.000/ μl și nivelul hemoglobinei peste 9g/dl
- Pacienții trebuie să aibă nivelul TGO până în 1,5 x limita superioară a normalului și bilirubina până în 1,5 x limita superioară a normalului, cu excepția persoanelor diagnosticate cu sindrom Gilbert
- Pacienții trebuie să aibă o rată de filtrare glomerulară peste 60 ml/min/1,73 m^2 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

- Pacienții de vârstă fertilă sunt sfătuiți să folosească metode contraceptive
- Pacientele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să aibă test de sarcină negativ la inițiere și la controalele ulterioare
- Pacienții și aparținătorii legali trebuie să semneze consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.

2. Criterii de excludere:

- Refuzul pacienților și aparținătorilor legali de a semna consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și lipsa acceptului de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.
- Selumetinib nu trebuie administrat pacienților care nu pot sau nu vor să înghită capsula întreagă
- Insuficiența cardiacă grad III - IV NYHA
- Insuficiență hepatică severă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în RCP
- Boală sistemică severă sau necontrolată (instabilă sau recompensată respiratorie, cardiacă, hepatică, renală, infecție activă inclusiv hepatita B, C, HIV, diateze hemoragice active sau transplant renal
- Vârsta fertilă și nu se folosesc mijloace contraceptive
- Sarcină sau alăptare
- Tratament radioterapic, chimioterapic, imunologic, biologic sau tratament hormonal direcționat împotriva tumorii
- Gliom de nerv optic sau alte neoplazii ce necesită sau urmează deja tratament cu chimioterapie sau radioterapie
- Necesitatea efectuării unei intervenții chirurgicale electivă pentru neurofibrom plexiform în primele 3 luni de la inițierea tratamentului
- Afecțiuni oftalmologice precum detașare a epitelului 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) .
- Greață refractară și vărsături, boli gastrointestinale cronice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală) sau rezecție intestinală semnificativă care ar afecta negativ absorbția sau biodisponibilitatea medicamentului administrat oral.
- Contraindicații 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 concentrații: capsule de 10 mg și capsule de 25 mg. Se administrează oral de două ori pe zi (aproximativ la 12 ore), cu post complet 2 ore înainte și o oră după administrare.
- Doza recomandată de Selumetinib în monoterapie este de 25 mg/m² din aria suprafeței corporale. Doza va fi rotunjită la cea mai apropiată valoare ca multiplu de 5 mg sau de 10 mg care se poate obține (până la doza maximă de 50 mg administrată o dată). Capsulele de Selumetinib de concentrații diferite pot fi combinate pentru a obține doza necesară (Tabelul 2).

Tabelul 2 - Doza recomandată în funcție de suprafața corporală*)

0,55 - 0,69 m ²	20 mg dimineața și 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 pacienții cu suprafață 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 apariția unei toxicități intolerabile (peste Grad 2 - a se vedea Tabelul 3) Există date limitate la pacienții cu vârsta peste 18 ani, prin urmare, continuarea tratamentului la adulți trebuie să se bazeze pe beneficiile și riscurile individuale ale pacienților, conform evaluării medicului.

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

Tabelul 3 - Recomandările privind reducerea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Aria suprafeței corporale	Doza inițială de Selumetinib ^{a)} (mg/de două ori pe zi)	Prima reducere a dozei (mg/doză)		A doua reducere a dozei (mg/doză ^{b)})	
		Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
0,55 - 0,69 m ²	20 mg dimineața și 10 mg seara	10	10	10 o dată/zi	
0,70 - 0,89 m ²	20	20	10	10	10
0,90 - 1,09 m ²	25	25	10	10	10
1,10 - 1,29 m ²	30	25	20	20	10
1,30 - 1,49 m ²	35	25	25	25	10
1,50 - 1,69 m ²	40	30	25	25	20
1,70 - 1,89 m ²	45	25	30	25	20
≥ 1,90 m ²	50	35	35	25	25

a.) În funcție de suprafața corporală, conform Tabelului 2.

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

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

Tabelul 4 - Recomandări privind modificarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

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

Modificările dozei în cazul reducerii fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS): În situațiile asimptomatice cu reducerea 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 rezolvare. După rezolvare, doza de selumetinib trebuie redusă cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 3).

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

Modificările dozei în cazul toxicității oculare: Tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt la pacienții diagnosticați cu detașare a epitelului 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 pacienții diagnosticați cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă, evaluarea oftalmologică trebuie făcută la interval de 3 săptămâni până la rezolvare.

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 luată în considerare agenți 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 obține un nivel de 20 mg/m² sau 15 mg/m² de două ori/zi

Aria suprafeței corporale	20 mg/m ² de două ori pe zi (mg/doză)		15 mg/m ² de două ori pe zi (mg/doză)	
	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
0,55 - 0,69 m ²	10	10	10 mg o dată/zi	
0,70 - 0,89 m ²	20	10	10	10
0,90 - 1,09 m ²	20	20	20	10
1,10 - 1,29 m ²	25	25	25	10
1,30 - 1,49 m ²	30	25	25	20
1,50 - 1,69 m ²	35	30	25	25
1,70 - 1,89 m ²	35	35	30	25
$\geq 1,90$ m ²	40	40	30	30

Modificarea dozei în caz de 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/m² suprafață corporală, de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi Tabelul 5). Administrarea Selumetinib este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Modificările dozei în caz de Insuficiență renală Pe baza studiilor clinice se anticipează că insuficiența renală nu va avea o influență importantă asupra expunerii la selumetinib, de aceea nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau la pacienții cu afecțiune renală în stadiu terminal (ARST).

Creșterea nivelului creatinkinazei serice (CK) este de obicei asimptomatică sau poate să asocieze mialgii și nu impune modificări ale dozelor de tratament.

Modificările dozei în caz de reacții adverse dependente de doza

Dacă pacientul experimentează o reacție adversă depedent de doză se va întrerupe medicația. Dacă la 21 de zile de la întreruperea tratamentului la reevaluare respectiva reacție adversă este reclassificată ca fiind cel mult de gradul 1 (vezi Tabel 4) se poate relua administrarea medicației, dar doza va fi scăzută cu 20%. Dacă la 21 de zile de la întreruperea tratamentului se constată persistența reacțiilor adverse constatate, tratamentul este oprit definitiv. Dacă sub doza redusă se constată reapariția reacțiilor adverse documentate anterior tratamentul este oprit definitiv. Pacientul va rămâne sub monitorizare până la rezoluția totală a reacțiilor adverse.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

a) Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Eruptia cutanată tranzitorie (inclusiv maculopapulară și acneiformă), paronichia (panarițiu) și modificări ale firului de păr au fost raportate foarte frecvent în studiul clinic pivot. Eruptia cutanată tranzitorie pustulară, modificări ale culorii părului și xerodermia au fost mai frecvent observate la copiii mai mici (vârsta cuprinsă între 3 - 11 ani), iar erupția cutanată tranzitorie acneiformă a fost observată mai frecvent la copii după instalarea pubertății (vârsta cuprinsă între 12 - 16 ani).

b) Administrare suplimentară de vitamina E

Capsulele de Selumetinib conțin vitamina E: cele de 10 mg conțin 32 mg de vitamina E sub forma excipientului D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat (TPGS), iar cele de 25 mg conțin 36 mg. Dozele mari de vitamina E pot crește riscul de hemoragie la pacienții 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 internațional 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 înghițite întregi. Unii pacienți, 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 pacienților 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 și 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 potențial pentru făt.

e) Interacțiuni medicamentoase:

- Evaluarea tratamentului anticoagulant trebuie efectuat mai frecvent la pacienții 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, pacienții trebuie monitorizați atent pentru evenimente adverse și doza de selumetinib trebuie redusă.

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

- În cazul pacienților de sex feminin trebuie efectuat un test de sarcină înainte de inițierea tratamentului și oricând există suspiciunea unei posibile sarcini.

- Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, rifampicină, carbamazepină, sunătoare) sau inductori moderați 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 feminin care utilizează contraceptive hormonale.

V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

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

VI. Întreruperea tratamentului:

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

- Lipsa beneficiului clinic.
- Progresia sau reluarea progresiei neurofibromului plexiform obiectivată de către medicul prescriptor.
- Apariția unei toxicități inacceptabile la medicament.
- Reducere a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) simptomatică sau reducere FEVS de grad 3 sau 4 (tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt și trebuie efectuat imediat un consult cardiologic).
- Apariția valorilor anormale ale analizelor de laborator pentru funcția hepatică trebuie controlată prin întreruperea sau reducerea dozei sau oprirea tratamentului.

- Diagnostic de detașare a epitelului 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 stabilește diagnosticul de OVR (ocluzie venoasă retiniană), tratamentul cu Selumetinib trebuie oprit permanent.

- La pacienții 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 complianță a pacientului care duce la urmărirea inconstantă, pierderea legăturii cu pacientul, în ciuda eforturilor medicului.

VII. Prescriptori

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

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

Continuarea tratamentului se poate face de către un **medic din specialitatea: neurologie pediatrică, oncologie pediatrică, genetică medicală și pediatrie sau de medici în specialitatea neurologie, oncologie genetică medicală pentru pacienții adulți la care se continuă tratamentul (vezi cap. III pct.2).**

Anexa 1 - nu este redată în acest raport.

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea este definită ca „inclusiunea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale”.**

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redate în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
2. „În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

3.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Neurofibroamele plexiforme sunt tumori benigne asociate neurofibromatozei tip 1, afecțiune genetică rară, cu transmitere autosomal dominantă denumită și boala Von Recklinghausen. Neurofibroamele plexiforme prezente la aproximativ jumătate dintre pacienți au localizarea cea mai frecventă la nivelul plexului brahial, nervilor intercostali sau crurali, însă se pot dezvolta oriunde în organism. Aceste tumori benigne sunt rare în perioada copilăriei, însă se înmulțesc odată cu înaintarea în vârstă. Neurofibroamele plexiforme sunt heterogene dpdv al localizării, dimensiunii și severității, unele fiind progresive, invalidante și greu de controlat. Aceste tumori benigne asociază o morbiditate semnificativă, în special din cauza compresiilor loco-regionale, prezentând un risc funcțional, iar în cele mai severe cazuri, se poate ajunge la amputarea unui membru. Durerea cronică, disfuncțiile motorii, diformitățile reprezintă doar o parte din impactul negativ al existenței neurofibroamelor plexiforme. În cazurile grave pot apare complicații amenințătoare de viață.

Odată apărute, neurofibroamele plexiforme continuă să crească și rareori se remit spontan, rezultând într-o povară persistentă pentru mulți pacienți adulți, cu impact semnificativ asupra calității vieții.

În aproximativ 10% din cazuri, un neurofibrom plexiform se poate transforma într-o tumoră malignă a tecii nervilor periferici, care apare de obicei la vârsta de 20–40 de ani.

Dintre manifestările clinice, durerea este cel mai frecvent simptom și afectează o treime dintre adulți, fiind dificil de controlat și necesitând adesea tratamente multiple. Impactul neurofibroamelor plexiforme include stigmatizare socială, probleme profesionale și reducerea independenței pacienților.

Pe lângă povara clinică și impactul asupra calității vieții, neurofibroamele plexiforme asociate NF1 generează o utilizare crescută a resurselor medicale și costuri semnificative pentru sistemul de sănătate.

Managementul terapeutic al neurofibroamelor plexiforme include ca primă opțiune chirurgia. Însă multe dintre aceste tumori benigne sunt considerate inoperabile sau pot fi rezecate doar parțial din cauza localizării lângă structuri vitale sau a vascularizației crescute, ceea ce crește semnificativ riscul operator.

Date provenite dintr-un studiu de cohortă danez arată că la 159 de pacienți adulți cu neurofibromatoza de tip 1 și neurofibroamelor plexiforme mari (≥ 3 cm), doar 45% dintre tumori au fost considerate eligibile pentru operație, iar dintre acestea doar 40% au fost rezecate complet.

Neurofibroamele plexiforme asociază un risc crescut de recurență, în special atunci când tumora este rezecată parțial, cu rate raportate de până la 55–68% în rândul copiilor. La adulți, datele sunt mai limitate, însă un studiu retrospectiv a indicat o rată de recurență de aproximativ 15–23%.

Aceste date confirmă dificultatea obținerii unei vindecări chirurgicale și subliniază nevoia critică pentru tratamente eficiente care să reducă volumul tumoral.

Din cauza limitărilor chirurgiei și a lipsei de opțiuni terapeutice pentru adulți, managementul este adesea de susținere, bazat pe monitorizare și controlul simptomelor precum durerea cronică.

Prin urmare, pentru pacienții adulți cu neurofibroame plexiforme (NP) simptomatice inoperabile din neurofibromatoză de tip 1, există o nevoie medicală majoră de terapii care să reducă volumul tumoral și să îmbunătățească semnificativ calitatea vieții.

În acest context, terapia cu selumetinib a dovedit că are potențialul de a aduce un impact pozitiv și de amploare asupra vieții de zi cu zi a pacienților, ca urmare a rezultatelor obținute în studii clinice.

Studiul KOMET (NCT04924608) singurul studiu global de fază III efectuat la pacienți adulți cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) și neurofibroame plexiforme simptomatice, inoperabile a evaluat eficacitatea și siguranța terapiei cu DCI Selumetinibum. La acest studiu randomizat și placebo-controlat, au participat 145 de pacienți adulți.

Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra selumetinib 25 mg/m² (aria suprafeței corporale) sau placebo, de două ori pe zi, pentru 12 cicluri (cicluri de 28 de zile).

La finalul ciclului 12, pacienții din grupul cu administrare de placebo au făcut trecerea la tratamentul cu selumetinib, în regim deschis sau mai devreme dacă progresia bolii a fost confirmată de Comitetul central independent de evaluare (ICR).

Tratamentul a fost oprit dacă un pacient nu a mai prezentat beneficiu clinic, dacă a prezentat toxicitate inacceptabilă, dacă aceasta a fost decizia pacientului, dacă NP a prezentat progresie sau dacă așa a considerat medicul investigator.

În studiul Komet au fost înrolați pacienți adulți (vârsta la înrolare $\geq$ 18 ani) de sex feminin și masculin, cu diagnostic de NF1-NP simptomatice și inoperabile; cel puțin un neurofibrom plexiform (NP) țintă măsurabil prin analiză volumetrică RMN; scor de evaluare a durerii cronice la nivelul NP țintă documentat în timp pentru o perioadă minimă (cel puțin 4 zile din 7, timp de cel puțin 2 săptămâni în timpul perioadei de selecție); administrarea stabilă de tratament pentru durere cronică la nivelul NP, la momentul înrolării în studiu.

Neurofibromul plexiform (NP) țintă a fost considerat cel mai relevant NP din punct de vedere clinic, măsurat prin analiză volumetrică RMN. Dacă NP era relevant, atunci un alt NP non-țintă a fost evaluat pentru rata de răspuns, utilizând analiza volumetrică RMN interpretată central, conform criteriilor REINS.

Răspunsul tumoral a fost evaluat la momentul inițial și în timpul administrării tratamentului, după fiecare 4 cicluri timp de 2 ani și ulterior după fiecare 6 cicluri. Au fost evaluate răspunsurile analizei volumetrice RMN ale NP țintă și non-țintă, împreună cu rezultatele clinice ale pacienților.

Caracteristicile demografice și clinice inițiale au fost, în general, bine echilibrate între brațul cu administrare de selumetinib și cel cu placebo.

- Caracteristicile demografice inițiale în grupurile cu administrare de selumetinib și placebo au fost următoarele: vârsta mediană la înrolare a fost 29 de ani (interval: 18-60 de ani),
- sex masculin (51,7%),
- rasă caucaziană (55,9%) și
- rasă asiatică (31%).

Volumul median al NP țintă a fost 110,18 ml în grupul cu selumetinib și 221,85 ml în grupul cu placebo.

Cele mai frecvente morbidități legate de NP au fost: durere, disfuncție motorie și desfigurare, care au fost raportate la 23% sau mai mult dintre pacienții din ambele grupuri.

Morbiditățile care implică căile respiratorii, vederea și intestinele/vezica urinară au fost mai puțin frecvente, fiind raportate la 4,2% sau mai puțin dintre pacienții din grupurile cu selumetinib și placebo.

Obiectivul de eficacitate principal a fost rata de răspuns obiectiv (RRO) pentru selumetinib la finalul ciclului 16. RRO a fost definită ca procentul de pacienți care au obținut răspuns complet confirmat (dispariția NP țintă, confirmată prin evaluări imagistice consecutive în decursul a 3-6 luni de la primul răspuns) sau răspuns parțial confirmat (reducerea volumului NP țintă cu $\geq 20\%$ comparativ cu momentul inițial și confirmată prin evaluări imagistice consecutive în decursul a 3-6 luni de la primul răspuns) până la finalul ciclului 16, evaluat de ICR conform criteriilor REINS.

La analiza primară planificată au fost îndeplinite obiectivele principale, demonstrând o RRO semnificativă statistic versus placebo.

La data limită de colectare finală a datelor, durata mediană totală de expunere a fost 749 de zile (aproximativ 25 de luni) la pacienții randomizați pentru a li se administra selumetinib; DR mediană de la debutul răspunsului nu a fost atinsă. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate mai jos în tabelul următor.

Tabelul nr. 4 Rezultatele de eficacitate din studiul KOMET

Parametru de eficacitate	Selumetinib (N = 71)	Placebo (N = 74)
Rata de răspuns obiectiv la finalul ciclului 16 (RRO) ^{a, b, c}		
RRO % (ÎI 95%)	19,7 (11,2, 30,9)	5,4 (1,5, 13,3)
Valoarea p ^d	0,0112	
Cel mai bun răspuns obiectiv (BOR) la finalul ciclului 16, n (%) ^{a, b, c, e}		
Răspuns complet confirmat	0	0
Răspuns parțial confirmat	14 (19,7%)	4 (5,4%)
Timul până la răspuns (TTR) ^a		
Mediana (ÎI 95%) în luni ^g	3,7 (3,61, 11,07)	ND
Durata răspunsului (DR) ^{f, g, h}		
Mediana (ÎI 95%) în luni	NR (11,5, NE)	ND
Numărul și procentul de pacienți care și-au menținut răspunsul		
≥ 6 luni, n (%)	14 (100%)	ND
≥ 12 luni n (%)	9 (64,3%)	ND

ÎI – interval de încredere, NE – nu a fost estimat; NR – nu a fost atins; ND – nu a fost determinat pentru brațul cu administrare de placebo. a Rezultatele sunt bazate pe analiza primară planificată (data limită de colectare a datelor: 05 august 2024) care a fost efectuată atunci când toți pacienții au avut oportunitatea de a finaliza ciclul 16. b Fiecare ciclu de tratament din studiu durează 28 de zile calendaristice (ciclul 16 corespunde la aproximativ 15 luni). c Pacienți cu răspuns complet confirmat sau cu răspuns parțial confirmat, evaluat de ICR conform criteriilor REINS. Răspunsul a fost confirmat pe baza unei evaluări imagistice consecutive în decursul a 3 până la 6 luni după obținerea primului răspuns, evaluat de ICR, conform criteriilor REINS. d Valoarea p bilaterală a fost calculată folosind metoda exactă Fischer (alfa din 0,047), prin comparația selumetinib versus placebo. e Răspuns complet: dispariția leziunii țintă; răspuns parțial: reducerea volumului NP cu $\geq 20\%$ comparativ cu momentul inițial; boală stabilă: modificare insuficientă a volumului tumoral de la momentul inițial pentru a fi clasificat ca răspuns parțial sau ca progresie a bolii; progresia bolii: creșterea volumului NP țintă cu $\geq 20\%$ comparativ cu momentul inițial sau timpul documentat pentru obținerea celui mai bun răspuns. f Durata răspunsului de la data primului răspuns documentat (și, implicit, confirmat) și până la data progresiei bolii documentate de ICR, conform criteriilor REINS. g Calculat folosind metoda Kaplan-Meier. h Calculat la pacienții care au fost randomizați pentru a li se administra selumetinib și care au obținut răspuns parțial confirmat (cPR) la finalul ciclului 16, inclusiv date obținute până la data finală, limită de colectare a datelor (17 martie 2025, atunci când toți pacienții au avut oportunitatea de a finaliza ciclul 24)

Cele mai frecvente evenimente adverse de orice grad (incidență $\geq 20\%$) la pacienții adulți cu NF1-NP, au fost:

- erupții cutanate tranzitorii acneiforme (55%),
- creșterea nivelului creatinfosfokinazei sangvine (37%),
- diaree (30%),
- erupții cutanate tranzitorii non-acneiforme (27%)
- vărsături (20%).

25,5% dintre pacienți au prezentat evenimente adverse care au determinat modificarea dozei de selumetinib (fie întreruperi, fie reduceri ale dozei).

Evenimentul advers legat de administrarea medicamentului care a determinat modificarea dozei (incidență $\geq 5\%$) de selumetinib a fost: creșterea nivelului creatinfosfokinazei sangvine (5,8%). Evenimente adverse care au determinat întreruperea administrării au fost raportate la 1,5% dintre pacienți.

Din cei 137 de pacienții adulți cu NF1-NP, 24 (18%) pacienți au prezentat un eveniment advers privind modificări ale părului [raportate ca modificări ale culorii părului] la 6 (4,4%) pacienți și rădarea părului (alopecie) la 20 (14,6%) de pacienți].

Toate evenimentele adverse au fost de grad 1 sau 2 CTCAE. Întreruperea administrării a fost raportată la 1 pacient (0,7%) și reducerea dozei la 2 (1,5%) pacienți.

Din cei 137 de pacienții adulți cu NF1-NP, reducerea FEVS (TP: scăderea fracției de ejecție) a fost raportată la 10 (7%) pacienți; la 1 pacient (0,7%) dintre aceștia, evenimentul advers legat de administrarea medicamentului raportat a fost de grad 3 CTCAE. La 2 (1,5%) pacienți, reducerea FEVS a determinat întreruperea administrării. La momentul analizei, 7 dintre cei 10 pacienți s-au recuperat.

Perioada de timp mediană până la primul eveniment de reducere a FEVS a fost 342 de zile (aproximativ 11 luni) [durata mediană de 112,5 zile (aproximativ 4 luni)]. Pacienții cu FEVS sub LIN acceptată la momentul inițial nu au fost incluși în studiile de înregistrare.

Din cei 137 de pacienții adulți cu NF1-NP, evenimentele de vedere încețoșată de grad 1 CTCAE au fost raportate la 5 (4%) pacienți. A fost necesară întreruperea administrării pentru un pacient (0,7%). Toate evenimentele adverse au fost controlate fără reducerea dozei și la momentul analizei, toți cei 5 pacienți s-au recuperat.

Din cei 137 de pacienții adulți cu NF1-NP, paronichia a fost raportată la 23 (17%) de pacienți. Perioada de timp mediană până la apariția primului eveniment de paronichie de grad maxim a fost 390 de zile (aproximativ 13 luni) și durata mediană a evenimentului de grad maxim a fost 63 de zile (aproximativ 2 luni). Nouăsprezece (13,9%) pacienți au prezentat evenimente de grad maxim 1 sau 2 CTCAE.

Evenimentele de grad 3 au apărut la 4 (3%) pacienți. Un pacient (0,7%) a necesitat întreruperea administrării din cauza evenimentelor adverse de paronichie și 3 (2,2%) pacienți au prezentat un eveniment de paronichie care a determinat reducerea dozei. Paronichia nu a determinat oprirea tratamentului la niciunul dintre pacienți. La momentul analizei, 11 din 23 de pacienți s-au recuperat.

La pacienții adulți cu NF1-NP (N = 137), evenimente adverse legate de administrarea medicamentului asociate creșterii nivelului sangvin de CPK au fost raportate la 51 (37%) de pacienți.

Perioada de timp mediană până la apariția primului eveniment de creștere a nivelului sangvin de CPK de grad CTCAE maxim a fost de 167 de zile (aproximativ 6 luni) și durata mediană a evenimentului de grad maxim a fost 122 de zile (aproximativ 4 luni).

Patruzeci și doi (30,7%) de pacienți au prezentat evenimente de grad maxim 1 sau 2 CTCAE. Evenimente de grad maxim 3 CTCAE au apărut la 5 (3,6%) pacienți și evenimentele de grad 4 CTCAE au apărut la 4 (2,9%) pacienți.

Șase pacienți au prezentat evenimente de creștere a nivelului sangvin de CPK care au determinat întreruperea administrării și reducerea dozei a fost necesară la 3 pacienți. La momentul analizei, 21 din 51 de pacienți s-au recuperat.

Din 137 de pacienții adulți cu NF1-NP, cele mai frecvent raportate evenimente gastrointestinale au fost: diaree (41 pacienți, 30%), vărsături (27 pacienți, 20%), greață (23 pacienți, 17%), stomatită (19 pacienți, 14%) și constipație (13 pacienți, 10%). Majoritatea acestora au fost evenimente de grad 1 sau 2 CTCAE.

La 1 pacient (0,7%) a fost raportat un eveniment de grad 3 CTCAE de stomatită. Întreruperea administrării a fost necesară la 2 (1,5%) pacienți, fiecare cu greață și vărsături și la 1 pacient (0,7%) cu diaree și stomatită.

Reducerea dozei a fost necesară la 1 (0,7%) pacient care a prezentat drept evenimente adverse legate de administrarea medicamentului greață și stomatită. La un pacient a fost raportat un eveniment de greață care a determinat oprirea tratamentului.

Din 137 de pacienți adulți cu NF1-NP, erupțiile cutanate tranzitorii acneiforme au fost raportate la 75 (55%) de pacienți [perioada mediană până la debut de 19 zile; durata mediană a evenimentului de grad CTCAE maxim a fost 124 de zile (aproximativ 4 luni)].

Șaptezeci și doi (53%) de pacienți au raportat evenimente adverse legate de administrarea medicamentului de grad maxim 1 sau 2 CTCAE. Evenimentele de grad 3 CTCAE au fost raportate la 3 (2,2%) pacienți.

La 3 pacienți (2,2%) erupțiile cutanate tranzitorii acneiforme au determinat întreruperea administrării și la 2 (1,5%) pacienți, erupțiile cutanate tranzitorii acneiforme au determinat reducerea dozei și oprirea tratamentului.

Erupțiile cutanate tranzitorii (non-acneiforme) au fost observate la 37 (27%) de pacienți și au fost, predominant (36 pacienți, 26,3%), de grad 1 sau 2 CTCAE.

3.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Selumetinibum este compensat pentru indicația de la punctul 1.9 în 3 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Franța și Germania.

4. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI **Selumetinibum** având indicația aprobată centralizat: „*monoterapie (...) la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste, pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice inoperabile din neurofibromatoza de tip 1 (NF1)*” **întreține criteriile de adăugare a unui nou segment populațional 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. Segmentul de pacienți care se adaugă la indicația pentru care DCI Selumetinibum este în prezent rambursat este reprezentat de pacienți adulți cu neurofibroame plexiforme simptomatice inoperabile din neurofibromatoza de tip 1.**

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Selumetinibum** și indicația: „*monoterapie (...) la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste, pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice inoperabile din neurofibromatoza de tip 1 (NF1)*” prin adăugarea segmentului populațional antemenționat.

Raport finalizat în 5 ianuarie 2026

Referințe bibliografice:

1. H.G. Nr. 720/2008 republicată
2. O.M.S. 5994/2024, actualizat

3. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
4. RCP Koselugo
5. EPAR Koselugo
6. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-09/koselugo_pre_amm_decision_et_avisct_ap482.pdf
7. Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro Oncol* 2016;18:624-38.
8. Korf BR. Plexiform neurofibromas. *American Journal of Medical Genetics* 1999;89:31-37.
9. Mautner VF, Asuagbor FA, Dombi E, et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* 2008;10:593-8.
10. Friedrich RE, Schmelzle R, Hartmann M, et al. Resection of small plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1 children. *World J Surg Oncol* 2005;3:6.
11. Dogra BB, Rana KS. Facial plexiform neurofibromatosis: A surgical challenge. *Indian Dermatol Online J* 2013;4:195-8
12. Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol* 2015;132:75-86.
13. Hirbe AC, Hutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014;13:834-43.
14. Tongard JH. Clinical Manifestations and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Seminars in Pediatric Neurology* 2006;13:2-7.
15. Farid M, Demicco EG, Garcia R, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncologist* 2014;19:193-201
16. Jensen SE, Patel ZS, Listernick R, et al. Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings* 2019;26:259-270.
17. Heaney A, Wilburn J, Langmead S, et al. A qualitative study of the impact of plexiform neurofibromas on need fulfilment in adults with neurofibromatosis type 1. *SAGE Open Med* 2019;7:2050312119829680.
18. Heaney A, Wilburn J, Rouse M, et al. The development of the PlexiQoL: A patient-reported outcome measure for adults with neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8:e1530.
19. Wolkenstein P, Durand-Zaleski I, Moreno JC, et al. Cost evaluation of the medical management of neurofibromatosis 1: a prospective study on 201 patients. *Br J Dermatol* 2000;142:1166-70.

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Popescu