

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

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO COM REVISÃO SISTEMÁTICA, ESTUDO DE CUSTO-UTILIDADE E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Dezembro 2024

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Koselugo™ (selumetinibe)

Indicação: Pacientes pediátricos a partir de 2 anos de idade, com neurofibromatose tipo 1 que apresentem neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperáveis.

Introdução: A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética rara, autossômica dominante, crônica e sem cura, causada por mutações no gene *NF1* que resultam na produção insuficiente ou disfuncional de neurofibromina. A ausência ou falha dessa proteína leva à proliferação celular descontrolada e redução da apoptose, gerando uma variedade de manifestações clínicas que comprometem múltiplos órgãos e sistemas do corpo, especialmente o sistema nervoso, a pele, os ossos e os olhos. Dentre as complicações mais graves da NF1, destacam-se os neurofibromas plexiformes (NP), tumores benignos que se desenvolvem ao longo da bainha de mielina dos nervos periféricos, e têm potencial de malignização. A NF1 afeta cerca de 1 em cada 3.164 pessoas globalmente. No Brasil, estudos indicam que aproximadamente 29,8% dos pacientes com NF1 apresentam NPs, dos quais 48,8% são inoperáveis. Os NPs estão localizados frequentemente em áreas críticas, como cabeça, pescoço e coluna vertebral, e podem cursar com sinais e sintomas graves, debilitantes e, em alguns casos, com risco à vida. Esses tumores frequentemente resultam em deformidades visíveis, dor intensa e contínua, compressão de vias aéreas e déficits motores. As opções de tratamento disponíveis no SUS são limitadas e, muitas vezes, insuficientes para proporcionar alívio significativo. Embora os analgésicos sejam amplamente utilizados, frequentemente eles não controlam a dor de forma eficaz. A cirurgia é contraindicada nestes casos devido à alta vascularização dos tumores e íntima relação com feixes nervosos e outras estruturas vitais, o que frequentemente impede a sua ressecção completa. Neste contexto, existe uma necessidade não atendida de disponibilização no SUS de terapias eficazes e seguras, capazes de reduzir ou prevenir a evolução da doença, de forma a possibilitar que as crianças e jovens afetados possam usufruir de uma vida plena.

Tecnologia: O Koselugo™ (selumetinibe) é um inibidor de MEK1/2, administrado por via oral, que bloqueia seletivamente a via de sinalização RAS/RAF/MEK/ERK, ajudando a regular a proliferação celular anormal e a induzir a morte de células tumorais. É o primeiro e único tratamento aprovado para pacientes pediátricos a partir de 2 anos de idade com neurofibromatose tipo 1 (NF1) e neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperáveis, sendo atualmente a única opção de tratamento farmacológico eficaz para essa condição.

Pergunta: Koselugo™ (selumetinibe) é eficaz e seguro para o tratamento de crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 e neurofibroma plexiforme inoperável e sintomático?

Evidências clínicas: O ensaio clínico multicêntrico SPRINT de fase II avaliou a eficácia e segurança do selumetinibe em crianças com NF1 e NPs inoperáveis e sintomáticos. Em um seguimento inicial de 3,2 anos com 50 pacientes, 74% apresentaram resposta com redução média de 27,9% no volume tumoral. O tempo médio até a primeira resposta foi de oito ciclos, e 68% dos pacientes demonstraram melhorias em pelo menos um desfecho funcional. Foi observada redução significativa da dor com impacto positivo na qualidade de vida, tanto para as crianças quanto para os cuidadores. Resultados de longo prazo em oito anos de tratamento, demonstraram uma mediana de sobrevida livre de progressão igual a 61,2%. O selumetinibe mostrou-se seguro, com 96% dos eventos adversos observados sendo classificados como leves ou moderados. A certeza da evidência foi considerada baixa já que o estudo SPRINT não possui braço comparador. No entanto, a raridade da NF1 com NP sintomático e inoperável, a morbidade significativa e a falta de tratamentos comparadores ativos fazem com que um ensaio clínico controlado seja inviável e por vezes não éticos. Por isso, as evidências devem ser interpretadas levando-se em consideração este contexto e o fato de que foi observada uma expressiva magnitude de efeito comparativamente ao que mostram estudos sobre a história natural da doença.

Avaliação econômica: A análise de custo-efetividade do selumetinibe foi realizada sob a perspectiva do SUS tendo como população alvo pacientes com NF1 e NPs inoperáveis com idade a partir de 2 anos. Tendo como comparador o melhor cuidado padrão, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 339.087,10 por QALY adicional no cenário base. Já no cenário alternativo, que considera a qualidade de vida do cuidador e a ausência de desconto nos benefícios futuros, a RCEI estimada foi de R\$ 109.680,25 por QALY adicional,

CONFIDENCIAL

sendo considerada uma alternativa custo-efetiva em relação ao limiar adotado no Brasil para doenças raras ou graves. A inclusão da qualidade de vida do cuidador no contexto de doenças graves em crianças é aceita por agências internacionais por possibilitar considerar na análise o impacto da doença sobre a qualidade de vida dos familiares. Quanto a não aplicar taxa de desconto sobre os benefícios da tecnologia, órgãos internacionais justificam esse cenário para intervenções cujos benefícios são experimentados a longo prazo pelos pacientes, o que é o caso do selumetinibe, evitando assim, a desvalorização destes benefícios.

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

Experiências internacionais: Em 2023, o *The European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes* (ERN GENTURIS) publicou diretrizes com recomendações sobre a vigilância e manejo de tumores em indivíduos com NF1. Neste documento, os inibidores de MEK, como o selumetinibe, são mencionados como possível alternativa terapêutica para estes pacientes. Recentemente, as agências *Canadian Agency for Drugs* (CAD-AMC), *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e o governo australiano, por meio do *The Pharmaceutical Benefits Scheme*, emitiram recomendação favorável ao uso do Koselugo™ (selumetinibe) para pacientes pediátricos com NF1 e NPs inoperáveis.

Considerações finais: A NF1 é uma doença genética grave que compromete múltiplos sistemas e impacta a qualidade de vida dos pacientes, especialmente devido aos NPs, que causam dor intensa, desfiguração e limitações funcionais. As opções de tratamento disponíveis no SUS são limitadas e, muitas vezes, insuficientes, particularmente para pacientes pediátricos com NPs inoperáveis. O Koselugo™ (selumetinibe) se apresenta como uma alternativa inovadora, demonstrando eficácia na redução do volume tumoral, alívio da dor e melhoria da função motora e da qualidade de vida, segundo estudos clínicos, tendo seus benefícios reconhecidos por agências internacionais. A incorporação do selumetinibe no SUS significará atender às necessidades de pacientes com uma doença grave, para as quais atualmente não existem alternativas terapêuticas efetivas disponíveis no sistema público de saúde, proporcionando uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes, redução de sintomas e apoio ao bem-estar emocional e funcional de pacientes e familiares.

CONFIDENCIAL

SUMÁRIO

1 Descrição da condição clínica	10
1.1 Neurofibromatose tipo 1	10
1.2 Epidemiologia	11
1.3 Neurofibroma plexiforme (NP)	12
1.4 Morbimortalidade associada aos neuromas plexiformes (NP)	15
1.5 Impactos da NF1 com Neurofibroma plexiforme na qualidade de vida.....	21
1.6 Impactos econômicos da NF1 com NP.....	23
1.7 Diagnóstico	23
1.8 Diretrizes para o tratamento da NF1 com NP	24
1.9 Tratamento	25
2. Necessidades não atendidas	27
3. Descrição da tecnologia.....	29
4. Evidências clínicas.....	30
4.1 Busca na literatura e seleção dos estudos.....	30
4.2 Resultados da busca	31
4.3 Descrição dos estudos selecionados	32
4.4 Evidências adicionais	40
4.5 Avaliação da Qualidade da evidência	52
4.6 Interpretação das evidências sobre eficácia e segurança.....	54
5 Recomendações de Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde	56
6 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	57
6.1 Análise de custo-efetividade.....	57
6.1.1 Características do modelo:	57
6.1.2 Custos	60
6.1.3 Utilidades.....	63
6.1.4 Taxa de desconto	64

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

6.1.5 Análise de sensibilidade	65
6.1.6 Análise de cenários	66
6.1.7 Resultados	66
6.2 Análise de impacto orçamentário.....	67
6.2.1 População elegível	68
6.2.2 Market share.....	69
6.2.3 Custos	70
6.2.4 Resultados	70
7 Considerações finais	73
Referências	74
APÊNDICE 1.....	84

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ASC	Área de superfície corporal
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CALMs	Manchas café-com-leite
EA	Eventos adversos
EMA	European Medicines Agency
ERN GENTURIS	European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes.
FDA	Food and Drugs Administration
GISTs	Tumores estromais gastrointestinais
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
ITT	Intenção de tratar
MEK1/2	Mitogen-activated protein kinase kinase
MPNST	Tumor maligno da bainha do nervo periférico
NCI	National Cancer Institute
NF1	Neurofibromatose tipo 1
NHS	National Health System
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institute of Health
NP	Neurofibromas plexiformes
NRS	Numerical Rating Scale
PedQoL	Qualidade de vida pediátrica
PII	Pain Interference Index
PROMIS	Patient-reported Outcomes Measurement Information System
QoL	Qualidade de vida
REINS	Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis
ROBINS-I	Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions
RP	Resposta Parcial
SIRs	Razões de incidência padronizadas
SLP	Sobrevida livre de progresso
SNC	Sistema Nervoso Central

CONFIDENCIAL

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios diagnósticos revisados para neurofibromatose tipo 1 (NF1).....	24
Quadro 2. Pergunta estruturada e acordo com a estratégia PICO.	30
Quadro 3. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.....	31
Quadro 4. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE.	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos na fase II do estudo SPRINT.....	34
Tabela 2. Características dos pacientes incluídos.....	41
Tabela 3. Desfechos de segurança.....	42
Tabela 4. Principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática.	47
Tabela 5. Preço proposto para incorporação do selumetinibe.	60
Tabela 6. Custo anual do tratamento com selumetinibe por faixa etária.	61
Tabela 7. Custos e frequência de uso dos recursos utilizados para acompanhamento dos pacientes estáveis e em progressão.	63
Tabela 8. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística.	65
Tabela 9. Resultados da análise de custo utilidade para o cenário base e alternativos.....	66
Tabela 10. Estimativa do número de pacientes elegíveis ao tratamento com selumetinibe no período de 2025 a 2029.	69
Tabela 11. <i>Market Share</i> nos diferentes cenários.	69
Tabela 12. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental no cenário base.	70
Tabela 13. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental no cenário com <i>market share</i> lento.	71
Tabela 14. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental no cenário com <i>market share</i> rápido.	71
Tabela 15. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental no cenário com <i>market share</i> adotado pela agência canadense <i>Canadian Drug's Agency</i> (CDA-AMC).....	72

CONFIDENCIAL

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Papel supressor de tumor da neurofibromina como regulador da proliferação celular associada à via Ras-Raf.	10
Figura 2. Exemplos de manifestações clínicas da NF1.....	11
Figura 3. Neurofibromas plexiformes internos e externos.....	12
Figura 4. Desfiguração corporal e facial causada por NP.....	13
Figura 5. Tamanho do tumor de acordo com a idade de 44 neurofibromas plexiformes em 34 pacientes. ...	14
Figura 6. Crescimento de NP em paciente pediátrico durante um período de 10,5 anos.	15
Figura 7. Imagens endoscópicas da paciente 1, uma menina de 7 anos com neurofibromas plexiformes paravertebrais bilaterais.	17
Figura 8. Paciente de 7 anos com uma grande massa cervical.	17
Figura 9. Paciente de 13 anos com neurofibroma plexiforme massivo originando-se da coluna cervical.....	18
Figura 10. Imagem de paciente com ptose da pálpebra superior esquerda com infiltração de neurofibroma plexiforme associado à NF1 aos quatro anos de idade (a), 12 anos (b) e 15 anos. Ele apresentou progressão rápida do neurofibroma orbitofacial (OFNF) durante a adolescência, apesar de várias correções cirúrgicas da ptose e reduções parciais do tumor.	19
Figura 11. Fatores biopsicossociais que afetam a qualidade de vida na NF1.....	22
Figura 12. Fluxograma PRISMA dos resultados da busca na literatura.	32
Figura 13. Sobrevida livre de progressão durante o tratamento com selumetinibe comparada com a história natural da neurofibromatose tipo 1.	35
Figura 14. Mudança em desfechos clínicos entre o baseline e a avaliação anterior ao ciclo 13 de tratamento com selumetinibe.	36
Figura 15. Mudança na pontuação média da Global Impression of Change scale entre o baseline e a avaliação anterior ao ciclo 13 de tratamento com selumetinibe.	36
Figura 16. Resultados clínicos obtidos com o tratamento com selumetinibe em um paciente do estudo SPRINT.	37
Figura 17. Sobrevida livre de progressão das fases 1 e 2 do estudo SPRINT aos oito anos de seguimento comparada à curva da história natural da doença.	38
Figura 18. Desfechos de dor reportados por pacientes e cuidadores no estudo SPRINT	39
Figura 19. Redução do volume tumoral a cada ciclo.....	44
Figura 20. Qualidade de vida dos participantes no 26º ciclo do tratamento com selumetinibe em comparação a linha de base.....	45
Figura 21. Escala de dor na linha de base até o 26º ciclo do tratamento com selumetinibe.	45

CONFIDENCIAL

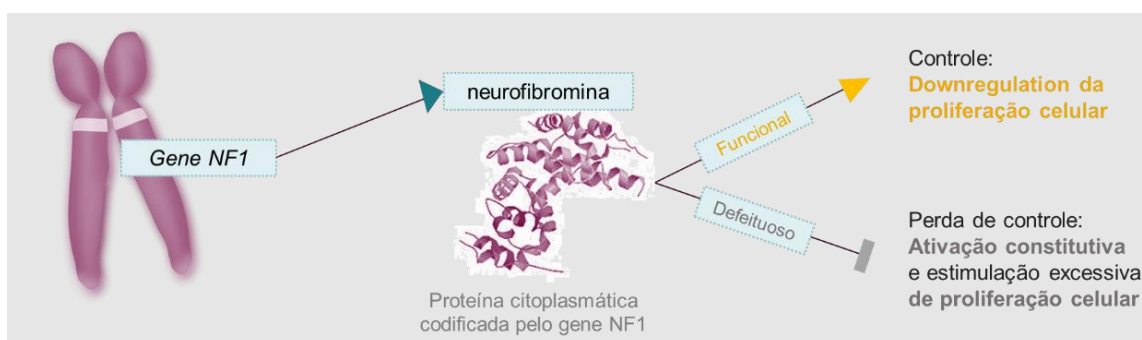
Figura 22. Função neurocognitiva dos participantes na linha de base e no 26º ciclo do tratamento com selumetinibe.	46
Figura 23. Imagem representando as manchas café com leite ao longo dos 26 ciclos de tratamento com selumetinibe.	46
Figura 24. Forest plot dos desfechos de eficácia do tratamento com selumetinibe.	49
Figura 25. Melhora das complicações relacionadas aos NPs com o tratamento com selumetinibe.	49
Figura 26. Eventos adversos relacionados ao tratamento com selumetinibe.	50
Figura 27. Eventos adversos relacionados ao tratamento com selumetinibe.	51
Figura 28. Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados segundo a ferramenta ROBINS-I.	52
Figura 29. Estrutura do modelo selumetinibe associado à terapia padrão comparado à terapia padrão no tratamento de pacientes com neurofibromas plexiformes inoperáveis e sintomáticos.	58
Figura 30. Evolução da coorte de pacientes com neurofibromas plexiformes tratados com selumetinibe. ..	59
Figura 31. Evolução da coorte de pacientes com neurofibromas plexiformes sem tratamento com selumetinibe.	60
Figura 32. Percentual de pacientes em tratamento com selumetinibe no estudo SPRINT.	62
Figura 33. Análise de sensibilidade determinística	67
Figura 34. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística	67

CONFIDENCIAL

1 Descrição da condição clínica

1.1 Neurofibromatose tipo 1

A Neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética rara, autossômica dominante, crônica e incurável. Aproximadamente 50% dos casos de NF1 são causados por mutações germinativas, ou seja, são herdados, enquanto os demais surgem de mutações somáticas espontâneas (1). A etiologia da doença está relacionada a mutações no gene *NF1* que codifica a proteína neurofibromina (2,3), uma proteína expressa predominantemente em células do sistema nervoso central (4), que atua como regulador negativo da cascata de sinalização RAS/RAF/MEK/ERK. Essa via é fundamental para o controle de processos como a proliferação e a sobrevivência celular. Em pacientes com NF1, a neurofibromina apresenta-se defeituosa, perdendo sua função de supressão tumoral (Figura 1). Consequentemente, ocorre um aumento anormal da proliferação celular e uma redução da morte celular (apoptose), que culminam em diversas manifestações clínicas características da doença.



Fonte: Elaboração própria

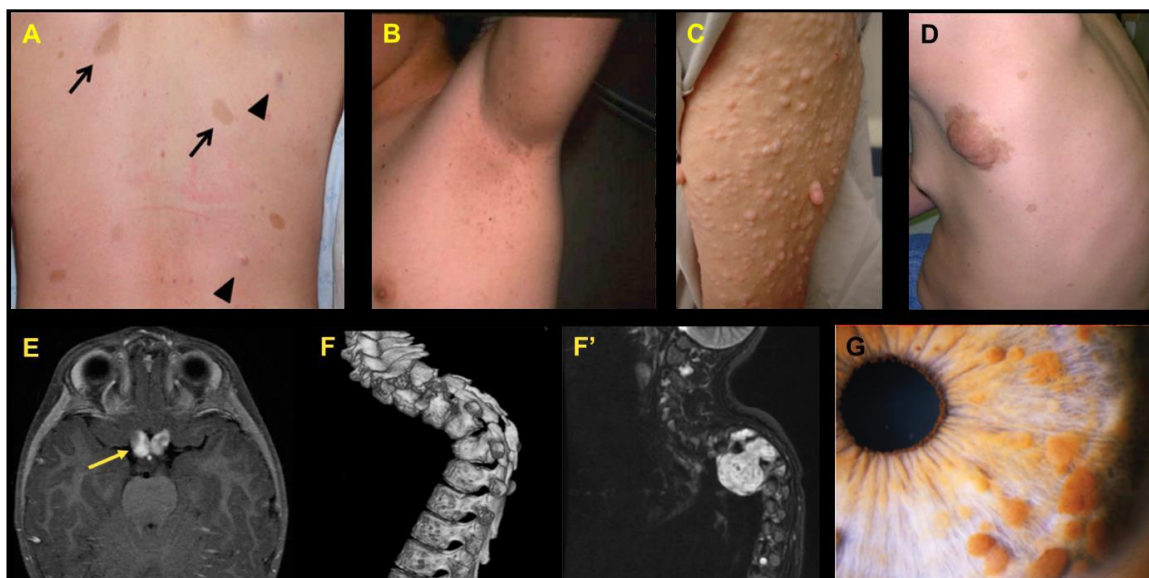
Figura 1. Papel supressor de tumor da neurofibromina como regulador da proliferação celular associada à via Ras-Raf.

Os sintomas e comorbidades associados à NF-1 surgem na infância e persistem na idade adulta, podendo evoluir com gravidade. Por se tratar de uma condição hereditária, todos os membros afetados de uma mesma família apresentam a doença, embora com manifestações clínicas distintas (4). A NF1 é multissistêmica, afetando diferentes órgãos e sistemas como o sistema nervoso, a pele, os ossos e os olhos (5,6) e, por isso, requer assistência multidisciplinar (7).

Dentre as manifestações clínicas mais frequentes da NF1, estão as manchas café-com-leite (CALMs) que estão presentes em pelo menos 95% dos pacientes, além de sardas em áreas de dobras cutâneas, gliomas ópticos, hamartomas de íris (nódulos de Lisch), lesões ósseas características, neurofibromas cutâneos ou subcutâneos e os neurofibromas plexiformes (NP) (Figura 2) (4,8,9).

CONFIDENCIAL

O NP, em especial, é considerado a manifestação mais grave da NF1. Trata-se de um tumor benigno, que se desenvolve ao longo da bainha de mielina dos nervos periféricos (10). Estes tumores apresentam risco aumentado de transformação maligna, o que está relacionado à redução da expectativa de vida desses pacientes (4,11,12). Os pacientes com NPs podem apresentar uma variedade de complicações incluindo dor, desfiguração, fraqueza muscular, parestesia, deficiência visual, além de complicações relacionadas a obstrução de vias aéreas, disfunção da bexiga ou dos intestinos (4,13).



(A) Manchas café-com-leite (setas) e neurofibromas cutâneos (triângulos); (B) Sardas axilares; (C) Neurofibroma cutâneo no braço de um paciente adulto; (D) Neurofibroma plexiforme (NP) visível; (E) Ressonância magnética da cabeça mostrando um glioma da via óptica (seta); (F) e (F') mostram diferentes imagens da coluna vertebral do mesmo paciente, (F) Tomografia computadorizada da coluna vertebral mostrando escoliose, (F') Ressonância magnética da coluna vertebral mostrando um NP paravertebral (branco) nas proximidades da curva na coluna vertebral; (G) Nódulos de Lisch podem ser vistos como manchas de cobre na íris (paciente adulto).
Fonte: Reproduzido de Anderson e Gutmann (8); Miller *et al.* (9)

Figura 2. Exemplos de manifestações clínicas da NF1.

1.2 Epidemiologia

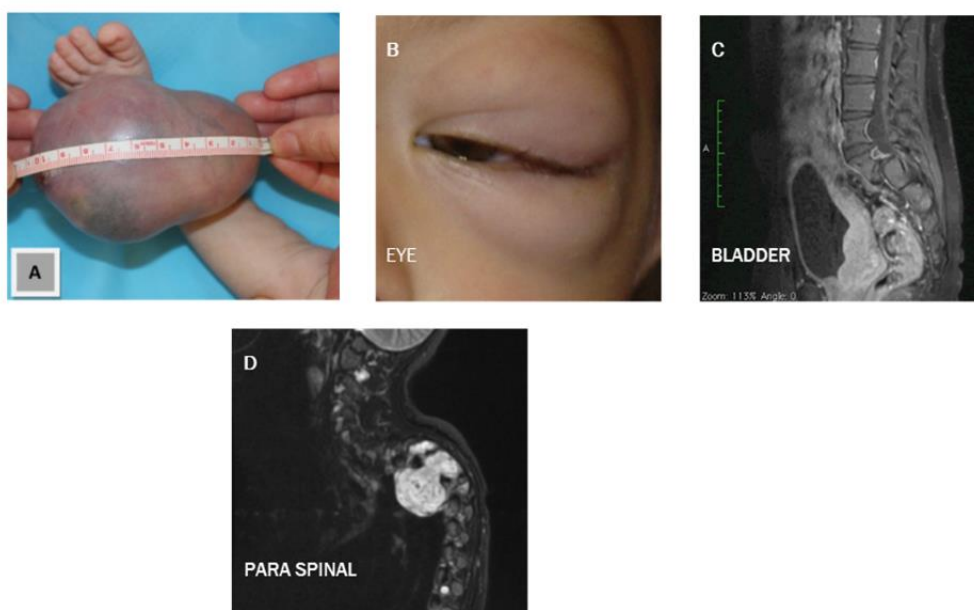
A NF1 é uma doença rara, com uma prevalência estimada de até 1 a cada 4.000 pessoas (14). Uma revisão sistemática recente, cujo objetivo foi atualizar as estimativas epidemiológicas da doença, sugere uma prevalência maior de 1 caso a cada 3.164 pessoas (15).

No Brasil, os dados epidemiológicos sobre a NF1 são escassos, e não há um registro nacional da doença. Um estudo retrospectivo recente, que incluiu dados de 491 pacientes com NF1 atendidos em dois centros de referência no Brasil entre 2010 e 2020, encontrou uma prevalência de NPs igual a 29,8% entre pacientes com idade menor ou igual a 20 anos. Destes, 48,8% foram considerados sintomáticos e inoperáveis e cerca de 60% apresentavam dor associada aos NPs (10)

CONFIDENCIAL

1.3 Neurofibroma plexiforme (NP)

O NP é a manifestação clínica mais grave da NF-1 e seu crescimento afeta múltiplos ramos ou fascículos de um nervo, causando um efeito de massa sobre essa estrutura (10). Os NPs podem ocorrer em qualquer parte do corpo e causar morbidades substanciais devido ao seu tamanho e localização. Até 50% dos pacientes com NF1 apresentam NP (16), sendo 30% com NPs externos ou visíveis (Figura 3A, B, E) e 20% NPs internos (Figura 3C, D). Os NP internos são identificados por meio de exames de imagem e podem ocorrer em diferentes regiões do corpo, como a retroperitoneal, gastrointestinal e mediastinal (1) (Figura 3B). Além disso, os NPs internos têm potencial de invadir as estruturas circundantes, incluindo músculos e ossos, levando à dor significativa e destruição óssea (17).



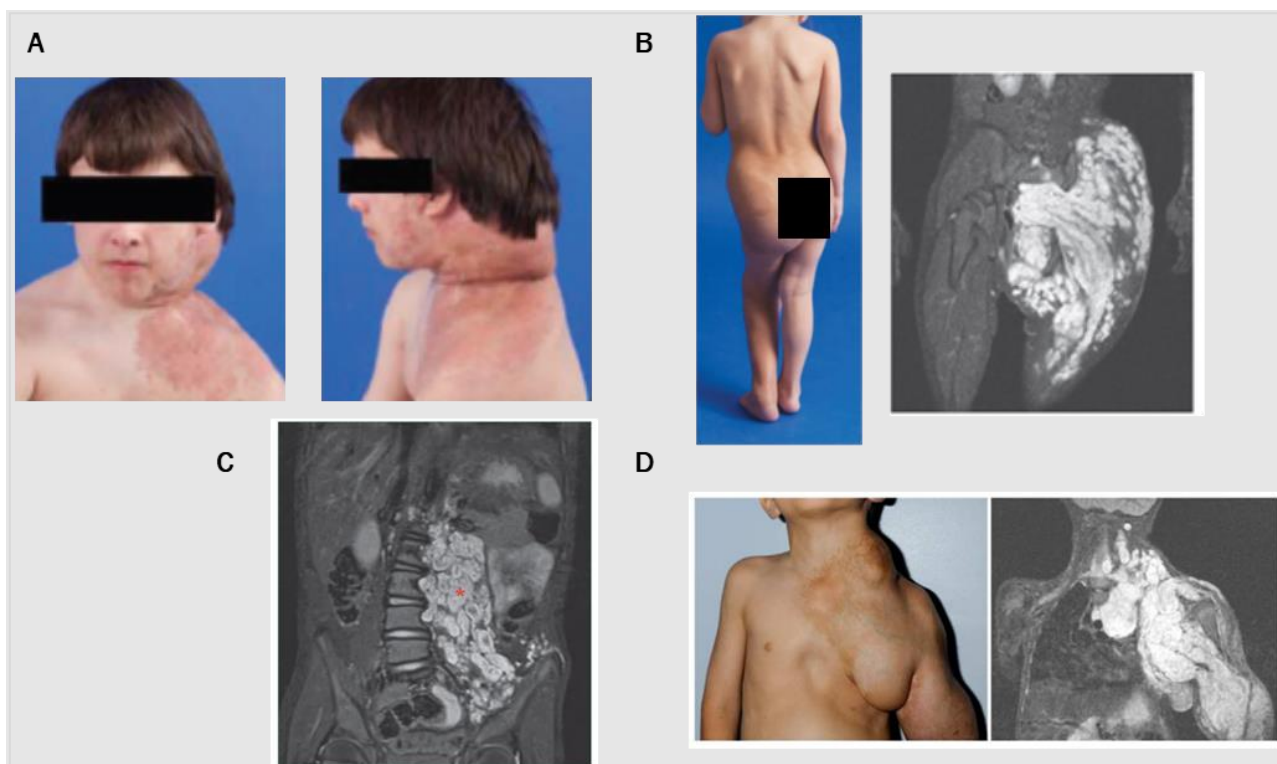
(A) NP localizado no pé; (B) NP na área dos olhos; (C) NP obstruindo a bexiga; (D) NP paraespinal; NP: neurofibroma plexiforme.

Figura 3. Neurofibromas plexiformes internos e externos.

Os NPs podem ser nodulares ou difusos (quando acometem múltiplas regiões do corpo) e ocorrem mais comumente em regiões críticas, com funções vitais e motoras importantes, como a região da cabeça e pescoço (35,8%), extremidades (30,68%), tronco (19,89%) e abdome (5,68%) (10,18,19).

O crescimento descontrolado do NP é relatado em diferentes estudos como, por exemplo, no estudo da história natural da doença do *National Institute of Cancer* (NCI) americano (20). Este foi o primeiro grande estudo observacional realizado para avaliar mudanças a longo prazo (até 10 anos) no volume tumoral de NPs e das morbidades em pacientes com NF1. O resultado do estudo ressalta o crescimento não controlado dos NPs na população pediátrica, o que pode eventualmente levar a desfigurações graves, especialmente quando os tumores são localizados na região da cabeça e pescoço (Figura 4) (21).

CONFIDENCIAL

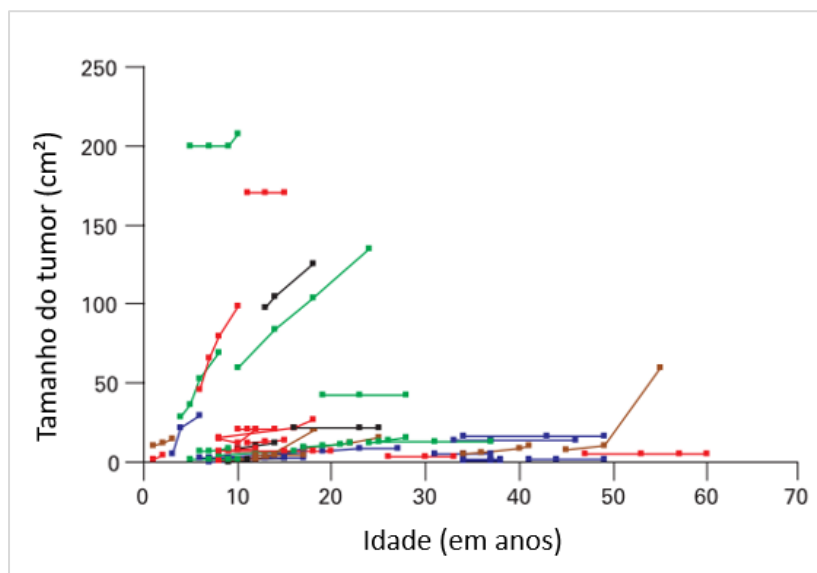


(A) NP na coluna cervical (região da cabeça e pescoço) de um menino de 14 anos com NF1; (B) Fotografia e ressonância magnética correspondente de NP no tronco de uma criança com NF1 (22); (C) Uma ressonância magnética de um NP extenso na região paravertebral de um menino de 8 anos (23); (D) Paciente pediátrico com NF1 e grande NP se estendendo sobre o tórax, pescoço e braço esquerdo, a fotografia mostra a extensão da desfiguração que o NP pode causar. A ressonância magnética correspondente evidencia a invasão interna do NP e compressão de órgãos e estruturas circundantes, incluindo o coração, via aérea e musculatura do braço (24); NPs são visualizados na ressonância magnética como massas brancas. Fonte: Reproduzido de Hirbe *et al.* (26); Gross *et al.* (27); Dombi *et al.* (36); Dagalakakis *et al.* (37)

Figura 4. Desfiguração corporal e facial causada por NP.

Como mostrou um estudo que acompanhou 34 pacientes com NF1 com 44 neurofibromas plexiformes (Figuras 5 e 6) (25), os NPs tendem a crescer rapidamente durante a primeira década de vida e, dependendo de sua localização e tamanho, podem gerar complicações graves como obstrução das vias aéreas, compressão de órgãos, artérias importantes, nervos periféricos ou da medula espinhal (5).

CONFIDENCIAL

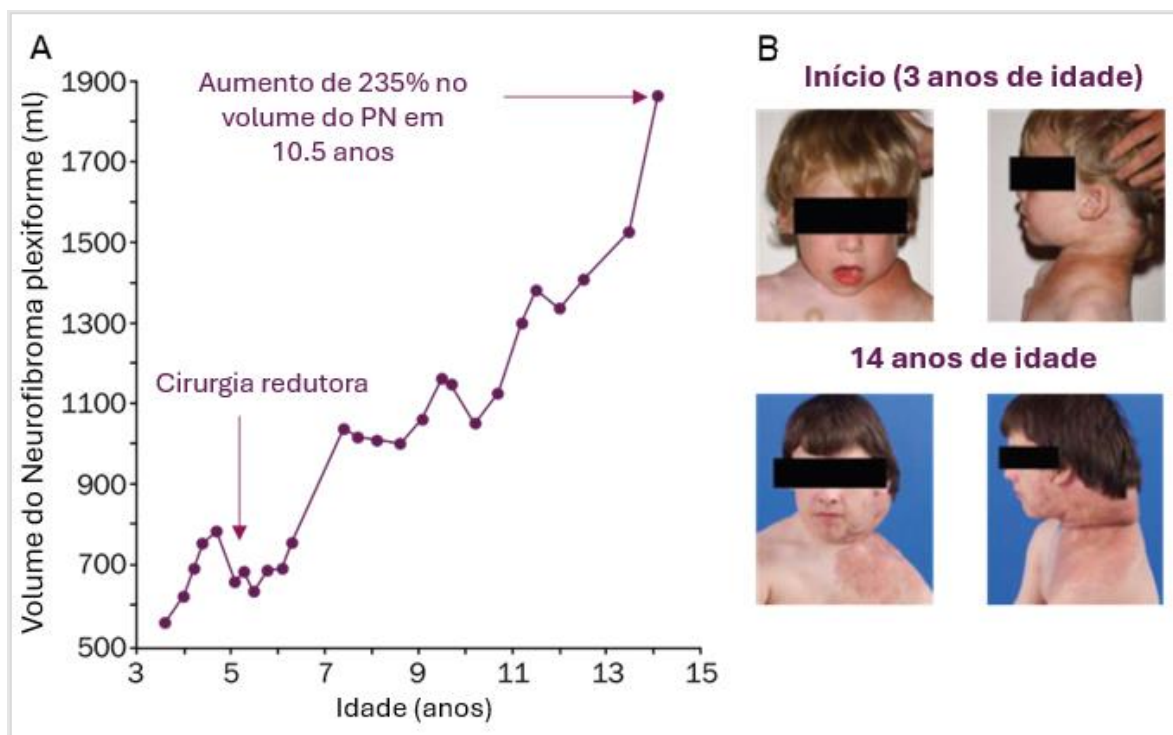


Legenda: vermelho, NP profundo e invasivo; azul, NP profundo e deslocador; verde, NP superficial e deslocador; marrom, NP superficial e invasivo; preto, apenas superficial. Fonte: Reproduzido de Tucker *et al.*, 2009 (25).

Figura 5. Tamanho do tumor de acordo com a idade de 44 neurofibromas plexiformes em 34 pacientes.

Existe uma relação clara entre o crescimento do NP e o aumento da gravidade das morbidades ao longo do tempo, como demonstrado no caso apresentado na Figura 6. Em dez anos, o volume do NP do paciente aumentou cerca de 235%. Nesse mesmo período, houve um aumento no número de medicamentos prescritos para dor, declínio na capacidade de comunicação verbal e prejuízo da deglutição, desenvolvimento de incontinência fecal intermitente e maior limitação dos movimentos do pescoço e dos ombros. Esse agravamento ocorreu mesmo após três cirurgias de redução realizadas no NP ao longo do período de 10,5 anos, evidenciando que a resolução espontânea dos sintomas é extremamente improvável (20).

CONFIDENCIAL



(A) Aumento do volume de um NP na coluna cervical durante 10,5 anos; três cirurgias reparadoras foram realizadas durante este período. (B) Imagens evidenciam o crescimento do NP associado à desfiguração no decorrer do tempo. Fonte: Adaptado de Gross *et al.* (20)

Figura 6. Crescimento de NP em paciente pediátrico durante um período de 10,5 anos.

1.4 Morbimortalidade associada aos neurofibromas plexiformes (NP)

Pacientes com NP podem apresentar uma ampla gama de manifestações clínicas e problemas de saúde, incluindo desfiguração, dor, comprometimento das vias aéreas, disfunção da bexiga/intestino, déficit motor, compressão da medula espinhal e visão comprometida (26,27), as quais raramente apresentam resolução espontânea. Embora a ressecção cirúrgica dos NPs seja possível, na maioria das vezes a localização dos tumores próxima a nervos e órgãos vitais dificulta sua remoção completa, aumentando o risco de recorrência e, assim, acarretando problemas adicionais para o paciente e seus cuidadores. Desta forma, os NPs estão associados ao aumento da morbidade e a um ônus crescente da doença ao longo da infância e da vida adulta do paciente (20,28), o que reforça a importância do início precoce do tratamento. Adicionalmente, a presença de NPs está associada a um aumento nas taxas de mortalidade em comparação com a população de pacientes com NF1 sem NP ou que são assintomáticos (5,19).

As condições de saúde associadas aos NPs em pacientes com NF1 são variadas e incluem estenose aquedutal, feocromocitoma, escoliose, convulsões, anormalidades esqueléticas (29), condições ortopédicas, como a pseudoartrose tibial e displasia da asa esfenoidal, assim como complicações vasculares, como hipertensão arterial e displasia vascular (4). A displasia dos vasos intracranianos pode resultar na síndrome de Moyamoya, caracterizada por estenose progressiva e oclusão vascular, frequentemente levando a eventos

CONFIDENCIAL

clínicos graves, como acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorragia intracraniana, ambos associados a alta morbimortalidade (8).

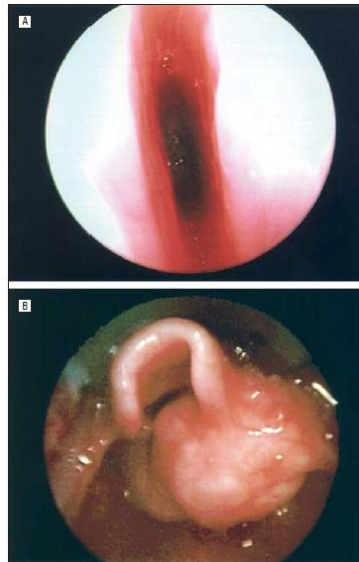
Indivíduos com NF1 apresentam risco aumentado de comprometimentos cognitivos, dificuldades de aprendizagem e transtornos mentais (13,14). Em pacientes pediátricos, há uma prevalência aumentada de déficit de atenção, distúrbios do sono, atrasos no desenvolvimento motor e Transtorno do Espectro Autista. Entre os domínios intelectuais mais afetados em pacientes com NF1 incluem-se aprendizagem verbal, processamento visuoespacial, perceptivo e visual (8). Essas manifestações podem afetar o funcionamento social, levando à estigmatização e ao comprometimento da saúde mental dos pacientes (30) impacto significativo na qualidade de vida dos doentes e suas famílias (13).

Impacto clínico dos neurofibromas plexiformes localizados na região da cabeça, pescoço e tórax

A maioria dos NPs ocorre na região da cabeça e pescoço (35,8%) e nas extremidades (30,68%)(10), com consequências marcantes para os pacientes (31). Os NPs localizados na cabeça e pescoço tendem a ser invasivos e podem resultar não apenas em desfiguração, mas também em déficits funcionais significativos (32). Estima-se que, após a ressecção cirúrgica, cerca de 54% dos NPs recorram em até dez anos, com um risco ainda maior em crianças tratadas antes dos dez anos e que apresentam NPs na cabeça e pescoço (33). Por isso, a intervenção cirúrgica muitas vezes não é indicada nesses pacientes, não apenas pelo risco elevado de recorrência, mas também devido às complicações pós-operatórias, como deformidades e sequelas funcionais (20).

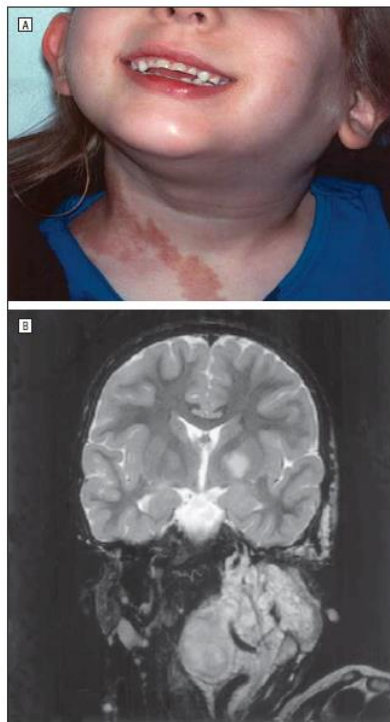
Em um estudo realizado com 39 crianças com NPs localizados na cabeça e pescoço, 35 pacientes apresentavam um ou mais NPs de grande dimensão (>5 cm) ou envolvendo múltiplos sítios profundos na região cervical (32). Nestas crianças, os NPs frequentemente invadiram múltiplos sítios na cabeça e pescoço, causando sintomas funcionais devido à compressão de nervos e à obstrução das vias alimentares ou respiratórios pela massa tumoral (Figuras 7 e 8).

CONFIDENCIAL



(A) Compressão resultando em estenose subglótica superior a 50%, (B) Grande tumor plexiforme em região da supraglote direita que se desenvolveu aos 4 anos de idade. Fonte: Reproduzido de Wise *et al.* (2005) (32).

Figura 7. Imagens endoscópicas da paciente 1, uma menina de 7 anos com neurofibromas plexiformes paravertebrais bilaterais.



(A) manchas café *au lait* no lado direito do seu pescoço; (B) imagem de ressonância magnética demonstra uma massa plexiforme vagal de grande dimensão, com realce dentro do espaço da bainha carotídea e extensão até a base do crânio. A artéria carotídea ipsilateral está patente, mas deslocada para a frente. Fonte: Reproduzido de Wise *et al.* (2005) (32).

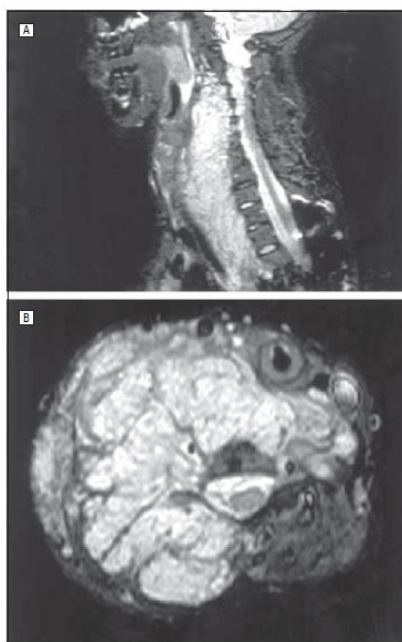
Figura 8. Paciente de 7 anos com uma grande massa cervical.

Neste estudo, todos os NP de grande volume localizados na cabeça e no pescoço recorreram após o procedimento cirúrgico, com retorno dos sintomas, com intervalos máximos de estabilidade da doença de aproximadamente três anos. Resultados similares foram observados no estudo de Needle *et al.* (33), que

CONFIDENCIAL

acompanhou uma coorte de 121 pacientes, nos quais, mesmo após procedimentos de ressecção extensos, houve o retorno do tumor em menos de três anos após o procedimento, resultando em uma sobrevida livre de progressão de 0% em dez anos.

O crescimento de NP próximo às vias aéreas (Figura 9) pode resultar em graves complicações, incluindo obstrução total das vias respiratórias, que pode ser fatal ou evoluir com a necessidade de traqueostomia (5,34,35). Estima-se que NPs que comprometem as vias aéreas ou provocam disfunção respiratória ocorram em 5 a 7% dos pacientes pediátricos com NPs (31) e possam levar, por exemplo, à apneia do sono e à necessidade de tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas (36).



(A) imagem de ressonância magnética de tumor massivo que se estende da base do crânio até o mediastino, com invasão evidente do tumor nos forames de C2 a C6. (B) imagem de ressonância magnética demonstrando uma grande massa tumoral ao longo do pescoço (maior do lado direito do que do lado esquerdo), resultando em desvio da via aérea.

Figura 9. Paciente de 13 anos com neurofibroma plexiforme massivo originando-se da coluna cervical.

Os NPs também podem afetar a região do globo ocular ou estruturas acessórias e resultam da infiltração tumoral da órbita, regiões temporais ou pálpebras. Estes tumores geralmente se iniciam com uma massa palpável na pálpebra podendo causar a queda da pálpebra (ptose), estrabismo e protrusão severa do olho (proptose) (37). Eles também podem impedir que o olho alcance a acuidade visual normal (ambliopia, também conhecida como “olho preguiçoso”) e causar dor ocular, impactando significativamente na qualidade de vida desses pacientes (38) (Figura 10). Além disso, pacientes com NPs do globo ocular ou periorbital estão em risco de desenvolver glaucoma e doença do nervo óptico devido à compressão, especialmente se o NP crescer rapidamente.

CONFIDENCIAL



Fonte: Reproduzido de Chaudhry *et al.* 2012 (39)

Figura 10. Imagem de paciente com ptose da pálpebra superior esquerda com infiltração de neurofibroma plexiforme associado à NF1 aos 4 anos de idade (a), 12 anos (b) e 15 anos (c). Ele apresentou progressão rápida do neurofibroma orbitofacial (OFNF) durante a adolescência, apesar de várias correções cirúrgicas da ptose e reduções parciais do tumor.

Cerca de 15% a 20% dos pacientes com NF-1 desenvolvem gliomas que acometem a via óptica (desde o nervo óptico até o córtex visual), sendo estes os tumores associados à NF1 mais frequentes no sistema nervoso central (4,38). O crescimento dos gliomas ocorre tipicamente antes dos sete anos de idade (4,38) e pode causar sintomas, como proptose, perda moderada a grave da acuidade visual e puberdade precoce, (8,38). Devido à localização, a cirurgia para ressecção dos NPs orbitais ou periorbitais e dos gliomas tem indicação limitada, em função do risco de iatrogenia, com danos oftalmológicos ou neurológicos permanentes.

Impacto dos neurofibromas plexiformes na mobilidade

Aproximadamente 20% a 30% dos NPs causam morbidades relacionadas à motricidade (10). A disfunção motora pode ser progressiva, aumentando em frequência e gravidade, dependendo do local e tamanho do tumor. Estudos demonstraram um aumento no déficit motor associado ao aumento do volume do NP ao longo do tempo (20). NPs espinhais, que envolvem a raiz do nervo espinhal, e NPs paravertebrais podem exercer pressão significativa sobre os nervos, causando fraqueza muscular e incapacidade em aproximadamente 2,3% dos casos (40). Além disso, NPs periféricos podem restringir a amplitude do movimento articular ou causar dor durante o movimento, o que também pode comprometer a função motora.

CONFIDENCIAL

Dor associada aos neurofibromas plexiformes

Os NPs são uma fonte comum de dor neuropática e disfunção neurológica, que varia desde alterações sensoriais menores até mielopatia completa (27). Em um estudo recente realizado nos Estados Unidos, aproximadamente metade dos pacientes pediátricos com NF1 (31/61) relataram ter experimentado dor nos últimos sete dias. A pontuação média na escala de dor NRS-11 (*Numerical Rating Scale*) foi de 5,3 (dor moderada) de um máximo de 10 pontos (pior dor que você pode imaginar) (41).

A dor associada ao NP pode ser grave e de difícil controle, como mostrado no estudo de Wolters *et al.* (18). Dos 60 pacientes pediátricos com NF1 e NP incluídos na análise, 33% usavam medicamentos para a dor regularmente. Entre os adolescentes, 93% relataram que, apesar do uso de medicamentos, a dor continuava a interferir em suas vidas diárias.

De forma geral, os estudos demonstram que a dor é um importante componente na sintomatologia da NF1 com NP com impacto marcante no dia a dia dos pacientes. De acordo com as evidências disponíveis, o tratamento farmacológico parece insuficiente para um controle eficiente da dor. Além disso, crianças e adolescentes que utilizam regularmente medicamentos para dor apresentam qualidade de vida geral significativamente pior e exibem mais sintomas de depressão e ansiedade, em comparação àqueles que não fazem uso de medicamentos para dor (16).

Progressão dos neurofibromas plexiformes para tumores malignos

Os NPs podem progredir na forma de tumores malignos uma das principais causas de morte precoce em pacientes com NF1 (25). Um estudo sueco realizado com 70 pacientes demonstrou um risco relativo de desenvolvimento câncer quatro vezes maior em pacientes com NF1 do que na população em geral (42). A análise de uma coorte de 448 pacientes com NF1 no Reino Unido (43) evidenciou um risco 2,7 vezes maior de desenvolvimento de câncer em comparação com a população geral, bem como um risco cumulativo de 20% de desenvolver uma neoplasia aos 50 anos de idade. Os locais mais frequentes para o desenvolvimento de câncer foram o tecido conjuntivo e o sistema nervoso central (SNC), com razões de incidência padronizadas (SIRs) de 122 e 22,6, respectivamente. Outro estudo observacional, que incluiu 1.404 pacientes com NF1 na Finlândia, mostrou que os riscos cumulativos de câncer em pacientes com NF1 aos 30 e 50 anos foram de 25,1% e 38,8%, respectivamente, *versus* 0,8% e 3,9% na população geral (44).

Além disso, o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas é maior nas pacientes com NF1 do sexo feminino. Cerca de metade dos óbitos observados no estudo foram decorrentes de câncer, e a sobrevivência em 5 anos de pacientes com NF1 com câncer de qualquer tipo foi significativamente menor em pacientes sem NF1 (54,0% vs 67.5%; $p = 0,01$).

CONFIDENCIAL

Os tumores do SNC ocorrem em aproximadamente 20% dos pacientes com NF1 e, geralmente, são detectados na primeira infância (45). A forma mais grave de tumor no SNC decorrente de NP são os tumores malignos da bainha do nervo periférico (MPNSTs) (16,46). Os MPNSTs são tumores sarcomatosos e gliomas intracranianos altamente agressivos que ocorrem em aproximadamente em 10% dos NPs (23,47,48). Embora o MPNST seja raro na população em geral, o risco cumulativo ao longo da vida para pacientes com NF1 é relatado como sendo de 8% a 16% (48).

Os MPNST respondem mal à quimioterapia e têm prognóstico desfavorável. A taxa de resposta à quimioterapia nesses pacientes é de 17,6% *versus* 55,3% em pacientes sem NF1, com uma sobrevida global em 5 anos de 32% (49). Os MPNST são a causa mais comum de óbito em pacientes com NF1, ocorrendo em cerca de 26% dos pacientes (48). Duong *et al.* relataram um aumento da taxa de mortalidade entre pacientes com NF1 com idade superior a 40 anos, com 60% dos óbitos nessa faixa etária decorrentes de MPNST (50).

Adicionalmente, pacientes com NF1 e NPs apresentam um risco significativamente aumentado de desenvolver outros tipos de câncer (51), como tumores cerebrais, tumores estromais gastrointestinais (GISTs), feocromocitomas, câncer de mama e ovário, melanoma e um tipo específico de leucemia (52–54). Mutações do gene NF1 também são frequentemente encontradas em neoplasias na população em geral, especialmente em melanomas, glioblastomas e tumores de pulmão (55).

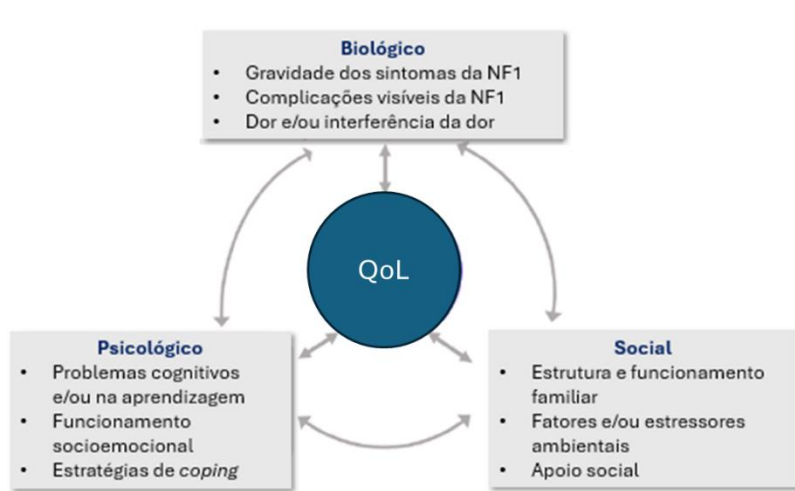
Em conjunto, esses resultados mostram que o câncer em pacientes com NF1 pode se manifestar de múltiplas formas e que o gene NF1 está potencialmente associado a amplos efeitos carcinogênicos. A alta incidência de diferentes tipos de câncer em pacientes com NF1 sugere um papel das mutações do gene supressor de tumor NF1 da linha germinativa na transformação maligna das células. Assim, o acúmulo de mutações que levam à malignidade pode ocorrer mais precocemente em pacientes com NF1 quando comparado com a população em geral. Adicionalmente, a baixa taxa de sobrevida em pacientes com NF1 pode estar relacionada ao desenvolvimento do câncer no microambiente do gene NF1 deficiente, que pode ser mais permissivo ao crescimento e invasividade do câncer. A mutação do gene NF1 por si só também pode alterar a população de células malignas, levando a um comportamento mais agressivo da doença. Em conclusão, as mutações germinativas e somáticas da NF1 podem contribuir para o câncer em geral, muito além da própria síndrome da NF1 (44).

1.5 Impactos da NF1 com Neurofibroma plexiforme na qualidade de vida.

A NF1 com NP está associada a diferentes complicações, tanto físicas quanto mentais (20,56). Pacientes com NF1 têm qualidade de vida (QoL) menor em comparação com a população geral (30,57) devido à gravidade da doença, reduzindo-se à medida que as complicações se agravam (58). A dor frequente é um fator importante na redução da QoL pois está relacionada à maior incapacidade funcional, e interferência nas atividades diárias (57,58).

CONFIDENCIAL

A Figura 11 resume os fatores biopsicossociais que afetam a QoL dos pacientes com NF1. Crianças e adolescentes com complicações mais visíveis, como sinais cutâneos e NPs, apresentam pior QoL em determinados domínios emocionais (59). O funcionamento emocional-social, conforme avaliado a partir de relatos de cuidadores, é influenciado pela ansiedade, depressão e estresse social (18). Os prejuízos cognitivos associados à NF1, que podem estar na base de algumas dificuldades sociais e emocionais, também são associados a uma pior QoL. Outros preditores da QoL nesses pacientes incluem *status* socioeconômico, histórico familiar de NF1 e a coesão familiar (6,58,59).



Legenda: QoL, qualidade de vida

Figura 11. Fatores biopsicossociais que afetam a qualidade de vida na NF1.

Além dos pacientes, a doença também impacta a qualidade de vida de parentes e cuidadores. Estes familiares expressam preocupações em relação à dor, desfiguração, estigma social, funcionamento social, ansiedade e tristeza enfrentadas pelas crianças (60,61). Os atrasos no diagnóstico, bem como o impacto neurológico da NF1 em crianças, associados à limitação de acesso a terapias eficazes, foram identificados como fontes adicionais de angústia parental. O tempo dedicado ao cuidado da criança com NF1 impacta na rotina diária dos cuidadores e prejudica a assiduidade e a produtividade no trabalho do cuidador (62). De acordo com um estudo recente realizado nos Estados Unidos, dentre noventa e cinco cuidadores, quase metade (48,4%) relatou ter ansiedade (41). Entre os cuidadores que trabalharam com remuneração nos últimos sete dias (N = 56), foi relatada uma média de 2,4 (DP = 5,1) horas de trabalho perdidas na última semana devido ao cuidado da criança com NF1 e NP. Além disso, os cuidadores empregados relataram uma perda média de 6,9% (DP = 13,9%) de suas horas de trabalho (absenteísmo) e uma redução média de 17,3% (DP = 21,9%) da eficácia no trabalho (presenteísmo) (41).

CONFIDENCIAL

1.6 Impactos econômicos da NF1 com NP.

Além do impacto clínico, os eventos decorrentes da NF1 com NP resultam em maior utilização dos serviços de saúde e, conseqüentemente, maiores custos relacionados à assistência médica, sendo hospitalização e procedimentos cirúrgicos para pacientes com NF1 com NP, os fatores que mais contribuem para os custos totais associados à doença.

Crianças e adultos com NF1 têm uma probabilidade maior de serem hospitalizados e podem ter o dobro de hospitalizações do que a população em geral (63,64). Em um estudo sobre o ônus clínico da NF1 com NP, visitas à emergência relacionadas à cirurgia e hospitalizações foram comuns (25,0% e 53,1% dos pacientes, respectivamente), com a média (DP) de permanência por hospitalização de 5,9 (6,2) dias (41).

Como o risco de recorrência do NP após a cirurgia é alto, podendo ocorrer em até 68% dos casos (65), é provável que alguns pacientes com NF1 e NP necessitem de múltiplas hospitalizações e procedimentos, aumentando assim os custos de saúde associados. Há também os custos dos medicamentos prescritos associados à NF1 com NP; um estudo que incluiu 38 pacientes com mais de 16 anos de idade relatou que 42% tomavam medicamentos para dor regularmente (63).

Pacientes com NF1 e NP podem necessitar de recursos adicionais para gerenciar sua condição, principalmente aqueles com função motora comprometida. Dentre estes recursos, citam-se equipamentos especializados (por exemplo, cadeiras de rodas e assentos adaptados), fisioterapia, bem como terapia ocupacional, e devido ao impacto psicológico da NF1 com NP nos pacientes e seus cuidadores, a assistência psicológica é fundamental. Em suma, a assistência multiprofissional necessária para apoiar os pacientes adiciona custos aos sistemas de saúde.

1.7 Diagnóstico

A NF1 é uma doença complexa e com um fenótipo variável. Para a maioria dos pacientes, o curso clínico é incerto, demandando monitoramento regular para identificar novas manifestações, com cuidados individualizados, os quais diferem de paciente para paciente (66).

Os critérios diagnósticos para NF1 foram inicialmente propostos pelo *National Institute of Health* (NIH) americano (23) e pelo *American Academy of Pediatrics Committee on Genetics* (67), sendo recentemente revisados para incorporar os principais avanços em genética, oftalmologia, dermatologia e neuroimagem (68).

O diagnóstico clínico da NF1 envolve a identificação de sinais e sintomas característicos da doença como seis ou mais manchas café-com-leite, sardas em dobras de pele, neurofibromas (dois ou mais de qualquer tipo ou um NP), glioma da via óptica (GVO), nódulos de Lisch ou anormalidades coroidianas ou displasia óssea. Para confirmação do diagnóstico, é necessário apresentar pelo menos dois critérios, mas, se

CONFIDENCIAL

um dos pais possui NF1, é necessário apenas um dos critérios para confirmação do diagnóstico (29). O Quadro 1 apresenta os critérios diagnósticos para NF1, revisados por um consenso internacional de especialistas (68).

Quadro 1. Critérios diagnósticos revisados para neurofibromatose tipo 1 (NF1).

A: Indivíduos que não tem um dos pais diagnosticado com NF1 recebem o diagnóstico de NF1 se dois ou mais dos seguintes critérios estiverem presentes: ▫ Seis ou mais manchas <i>café-au-lait</i> com diâmetro maior que 5 mm em indivíduos pré-púberes e maior que 15 mm em indivíduos pós-púberes. ▫ Sardas na região axilar ou inguinal. ▫ Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme. ▫ Glioma de via óptica. ▫ Dois ou mais nódulos de Lisch na íris identificados por exame com lâmpada de fenda ou duas ou mais anormalidades coroidais (ACs) — definidas como nódulos brilhantes à tomografia de coerência óptica (OCT) / imagens de reflectância próxima infravermelha (NIR). ▫ Uma lesão óssea distinta, como displasia esfenóide, curvatura anterolateral da tíbia, ou pseudoartrose de um osso longo. ▫ Uma variante patogênica heterozigoto NF1 com uma fração de alelo variante de 50% em tecido aparentemente normal, como células brancas do sangue.
B: Indivíduos que tem um dos pais diagnosticado com NF1 segundo os critérios diagnósticos especificados em A recebem um diagnóstico de NF1 se um ou mais dos critérios em A estiverem presentes.

Fonte: Adaptado de Legius *et al.* (2021) (68).

Atualmente, o teste genético para NF1 pode ser realizado como parte dos critérios formais para o diagnóstico de NF1, dada sua alta taxa de detecção. No entanto, o teste não é obrigatório, uma vez que o diagnóstico de NF1 é essencialmente clínico, e o objetivo principal do teste genético é a avaliação do prognóstico da doença. A maioria dos pacientes com NF1 (80-85%) é diagnosticada até os seis anos de idade e, aos oito anos, quase todos os pacientes com NF1 já terão sido diagnosticados (69).

1.8 Diretrizes para o tratamento da NF1 com NP

A maioria das diretrizes sobre a NF-1 concentra-se no diagnóstico e monitoramento das manifestações da doença como é o caso das diretrizes da *Haute Autorité de Santé* da França (17) do *National Institute of Health* (NIH) americano (70) e do *National Health System* (NHS) do Reino Unido (71). Entre as possíveis intervenções terapêuticas citadas por algumas das diretrizes existentes, encontram-se a cirurgia, mas a falta de orientação sobre tratamentos farmacológicos reflete a escassez de opções não cirúrgicas eficazes para tratar pacientes com NPs inoperáveis.

Em 2023, o *The European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes* (ERN GENTURIS) publicou diretrizes com recomendações sobre a vigilância e manejo de tumores em indivíduos com NF1. Neste documento, os inibidores de MEK, como o selumetinibe, são mencionados como possível alternativa terapêutica para estes pacientes (29). Recentemente, as agências *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e a *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) emitiram

CONFIDENCIAL

recomendação favorável ao uso do Koselugo™ (selumetinibe) para pacientes pediátricos com NF1 e NPs inoperáveis (72,73).

1.9 Tratamento

O objetivo principal do manejo da NF1 é a detecção precoce de complicações potenciais (21). Pacientes com NF1 devem ser assistidos por uma equipe multidisciplinar ao longo de suas vidas (9), e a decisão de realizar exames, como estudos de imagem, depende do histórico médico e dos achados físicos.

Embora não haja tratamento curativo para NF1, a ressecção cirúrgica pode ser considerada para alguns casos de NPs. Entretanto, essa abordagem não é uma estratégia viável para a maioria dos pacientes, pois o procedimento envolve riscos significativos devido a compressão de nervos e estruturas adjacentes pelo tumor e à sua vascularização extensa, que pode resultar em hemorragia com risco de vida (17). Além disso, a cirurgia geralmente está associada a riscos e complicações significativas, especialmente em casos de crescimento progressivo do NP ao longo da coluna vertebral, com compressão da medula espinhal (74,75).

Com isso, a ressecção cirúrgica de NPs frequentemente se limita à redução de uma área específica de uma lesão grande, por exemplo, para aliviar a pressão exercida pelo tumor na medula espinhal, mitigar a obstrução das vias aéreas ou reduzir a desfiguração, removendo parte do tecido mole (76).

Aproximadamente metade dos pacientes com NP sintomático são considerados inoperáveis (10). O termo "inoperável" é usado para descrever NPs que não podem ser completamente ressecados, especialmente quando estão localizados próximos a nervos ou órgãos vitais, como em regiões de difícil manejo cirúrgico, como cabeça, pescoço e coluna, ou apresentam alto risco de hemorragia. Um estudo que incluiu pacientes pediátricos com NF1 e NP evidenciou que apenas 15% a 22% dos pacientes tiveram remoção completa ou > 90% do tumor, respectivamente (33).

Os NPs parcialmente removidos frequentemente progridem, continuando a causar morbidades. A recorrência e o crescimento do tumor após a cirurgia ocorrem em 44% dos casos, sendo os tumores localizados na cabeça, pescoço e tórax os que possuem a maior taxa de recorrência (5), assim como aqueles em pacientes com menos de 10 anos (33). Como resultado da recorrência, da progressão e da transformação do tumor em maligno, aproximadamente 40% dos NPs exigem múltiplas cirurgias (33,74).

Digno de nota, a cirurgia pode proporcionar benefícios imediatos para pacientes com necessidade urgente de redução do tumor. No entanto, como a recorrência do NP é comum, os benefícios deste procedimento são considerados de curta duração. Adicionalmente, o tratamento cirúrgico está geralmente associado a riscos de complicações que podem incluir desde problemas de cicatrização até dor, desfiguração, bem como déficits funcionais e neurológicos permanentes (16), ou seja, os pacientes submetidos a cirurgia podem não evoluir com alívio dos sintomas relacionados ao NP após o procedimento.

CONFIDENCIAL

Um estudo com 52 pacientes, adultos e pediátricos, que foram submetidos à cirurgia dos NPs, mostrou que menos da metade experimentou uma resolução completa dos sintomas após a cirurgia. Dentre os pacientes que tiveram resolução parcial dos sintomas, apenas 10% relataram algum nível de alívio e 31% relataram que não tiveram nenhuma mudança nos sintomas. Além disso, 16% dos pacientes apresentaram complicações agudas após o procedimento, 13% evoluíram com complicações tardias, e 19% dos pacientes necessitaram repetir o procedimento em um período médio de 2,6 anos devido à progressão, sendo a taxa de progressão maior nos pacientes menores de 21 anos (77).

A população de pacientes com NPs sintomáticos e inoperáveis apresenta uma importante necessidade médica não atendida relacionada ao tratamento. Estes NPs não são elegíveis à ressecção cirúrgica, seja devido à extensão local e invasão de áreas vitais, tamanho do tumor ou risco de recorrência. Além disso, o uso de quimioterapia e radioterapia é limitado pelas altas taxas de toxicidade em pacientes com NF1 e devem ser reservadas para pacientes selecionados, quando outras opções terapêuticas (incluindo a vigilância ativa) não são possíveis, devido ao risco significativo de desenvolvimento de displasias e tumores secundários ao longo da vida (78). Embora atualmente haja uma terapia medicamentosa eficaz, com aprovação regulatória para esta população de pacientes, este tratamento ainda não se encontra disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro.

Portanto, dada a complexidade da NF1 com NP, as potenciais complicações letais dos tumores, bem como os riscos associados aos procedimentos cirúrgicos, é essencial que os pacientes tenham acesso a terapias eficazes que possam estabilizar a doença, reduzir o volume do tumor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores.

O papel dos inibidores de MEK no manejo da NF1

A NF1 é causada pelo mau funcionamento da proteína neurofibromina, que leva à super ativação da cascata de sinalização RAS/RAF/MEK/ERK e ao consequente descontrole da proliferação celular. Esse mecanismo tem sido implicado no desenvolvimento da NF1 e de várias neoplasias, incluindo o melanoma (79). Os inibidores de MEK são uma poderosa ferramenta terapêutica para supressão tumoral, pois inibem diretamente a cascata RAS/RAF/MEK/ERK.

Entre os inibidores de MEK atualmente disponíveis para o tratamento de pacientes com NF1 e NPs inoperáveis e sintomáticos, apresenta-se o Koselugo™ (selumetinibe), a primeira e única terapia com aprovação regulatória no Brasil para o tratamento de pacientes com NF1 e NPs inoperáveis e sintomáticos (80–83). A disponibilidade deste tratamento inovador, permitiu que pacientes com esse perfil passassem a ter, pela primeira vez, um tratamento seguro e eficaz, com potencial de impactar positivamente sua qualidade de vida.

CONFIDENCIAL

2. Necessidades não atendidas

A NF1 com NP é uma doença genética rara e progressiva associada a morbidades graves e à redução na qualidade de vida dos pacientes e suas famílias(17). Os pacientes com NF1 e NPs enfrentam desafios contínuos ao longo da vida, devido ao caráter imprevisível e progressivo desses tumores. O crescimento descontrolado dos NPs é mais evidente na primeira década de vida (25,84), e seus efeitos incluem dor intensa, disfunção motora, desfiguração e comprometimento funcional, prejudicando não apenas o bem-estar físico, mas também o emocional e o social dos pacientes (17,84).

Diversos estudos evidenciaram uma redução importante na expectativa de vida dos pacientes com NF1 em comparação com a população em geral, refletindo a gravidade da doença (50,85). Os NPs têm um impacto significativamente negativo na vida diária, especialmente durante a infância, quando a dor, a perda de mobilidade e a dificuldade para realizar atividades básicas são mais acentuadas (17). Esses tumores, que geralmente se manifestam na infância, continuam crescendo sem controle até o início da adolescência, aumentando a carga da doença ao longo do tempo (17,84,86).

Dada a carga vitalícia da doença para o paciente e seus cuidadores, existe a necessidade de um tratamento eficiente, que reduza ou estabilize o crescimento tumoral (86). Isso porque, a ressecção cirúrgica, principal abordagem disponível, nem sempre é viável, devido à localização complexa dos tumores e o risco de hemorragia, danos neurológicos permanentes e alta probabilidade de recidiva (86,87). Além disso, a ressecção completa é rara, e a recorrência tumoral é frequente, especialmente em crianças, o que agrava ainda mais o impacto da doença (77,87).

Até recentemente, os tratamentos disponíveis se concentravam em abordagens paliativas, como controle da dor e suporte psicológico, sem interferir diretamente na progressão dos tumores (86,87). Para o controle da dor, muitos pacientes dependem de analgésicos, opioides, anticonvulsivantes e antidepressivos por tempo prolongado, evidenciando a gravidade do quadro crônico (87).

Como os NPs raramente diminuem de volume espontaneamente (28,56), existe uma substancial necessidade médica não atendida por tratamentos capazes de promover a redução do crescimento dos NPs, mitigar sintomas debilitantes e a dor incapacitante e melhorar a qualidade de vida dessas crianças e adolescentes (88). Além dos desafios clínicos, os NPs frequentemente causam desfiguração visível, afetando negativamente a autoestima e a integração social dessas crianças, aumentando o impacto psicológico da doença (8,17).

Neste sentido, os inibidores de MEK, como o selumetinibe, vêm ao encontro destas necessidades não atendidas, suprimindo a importante lacuna terapêutica que pacientes sintomáticos e com NPs inoperáveis enfrentam atualmente. Estudos demonstraram que o tratamento com selumetinibe promove uma redução significativa no volume tumoral, alivia a dor, melhora a força muscular e a amplitude de movimento, além de proporcionar impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores (56). Essa terapia

CONFIDENCIAL

inovadora representa uma mudança de paradigma na vida desses pacientes, sendo atualmente a única opção de tratamento farmacológico eficaz disponível. Neste contexto, a oferta deste tratamento é fundamental para garantir que pacientes com NF1 e NPs inoperáveis sintomáticos possam se beneficiar dessa terapia a fim de reduzir o volume tumoral e aliviar sintomas, o que levará a uma melhor qualidade de vida para os pacientes e suas famílias.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

3. Descrição da tecnologia

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

Diante da natureza rara, crônica, frequentemente progressiva e debilitante do NP na NF1, o selumetinibe foi designado como medicamento órfão pela *European Medicines Agency* (EMA) e pela agência americana *Food and Drugs Administration* (FDA) (89–91). Além disso, foi reconhecido pelo FDA com uma terapia inovadora em abril de 2019 (92). Atualmente, o Koselugo™ (selumetinibe) possui autorização de comercialização para o tratamento de pacientes pediátricos com NF1 e NP em diferentes países europeus (80), Estados Unidos (81), Austrália (83), Canadá (73), dentre outros. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária concedeu registro ao medicamento em 2021 (82).

Nos Estados Unidos e no Brasil, o selumetinibe é indicado para o tratamento de pacientes pediátricos a partir de dois anos de idade ou mais com NF1 e NP sintomático e inoperável (81,82). A indicação da EMA inclui pacientes pediátricos a partir de três anos de idade (80).

A dose do selumetinibe é individualizada de acordo com a área de superfície corporal (ASC) do paciente. O esquema posológico são duas doses de 25 mg/m² de selumetinibe duas vezes ao dia. A dose máxima única é de 50 mg (para ASC ≥1,90 m²).

CONFIDENCIAL

4. Evidências clínicas

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida a fim de identificar evidências científicas sobre a eficácia clínica e segurança do Koselugo™ (selumetinibe) no tratamento de crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 e neurofibroma plexiforme inoperável e sintomático. Para tal, a seguinte pergunta estruturada foi definida:

Pergunta: Koselugo™ (selumetinibe) é eficaz e seguro para o tratamento de crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 e neurofibroma plexiforme inoperável e sintomático?

A estratégia PICO correspondente é apresentada no Quadro 2.

Quadro 2. Pergunta estruturada e acordo com a estratégia PICO.

P - População	Crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 e neurofibroma plexiforme inoperável e sintomático.
I – Intervenção	Koselugo™ (selumetinibe).
C - Comparador	Sem restrição.
O - Desfechos	Desfechos de eficácia, qualidade de vida, segurança e tolerabilidade.
Tipos de Estudo	Ensaio clínico randomizado de fase 2 ou 3 e revisões sistemáticas com ou sem metanálise.

4.1 Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta estruturada e de acordo com a estratégia PICO, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, EMBASE e *The Cochrane Library*. A busca foi realizada em 20 de janeiro de 2024 e atualizada em 27 de outubro de 2024.

As estratégias de busca foram elaboradas de acordo com o vocabulário controlado de cada uma das bases pesquisadas e incluíram apenas descritores relacionados à doença e à intervenção a fim de aumentar a sensibilidade da busca (Quadro 3). Não foram utilizados limites de idioma ou de tempo. A triagem dos estudos foi realizada com o *software* Rayyan (93) por dois investigadores independentes e as divergências resolvidas por consenso, em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos

CONFIDENCIAL

potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade e seleção final.

Quadro 3. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	("neurofibromatoses"[MeSH Terms] OR "neurofibromatoses"[Title/Abstract] OR "neurofibromatosis"[Title/Abstract] OR "NF1"[Title/Abstract] OR "plexiform"[Title/Abstract] OR "plexiforme"[Title/Abstract] OR "neurofibroma"[MeSH Terms] OR "neurofibroma"[Title/Abstract] OR "neurofibromas"[Title/Abstract]) AND (selumetinib or koselugo)	118
Embase	#1 'neurofibromatosis'/exp OR 'neurofibroma'/exp #2 'selumetinib' #3 #1 AND #2 #4 #3 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'preprint'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	198
Cochrane Library	#1 'neurofibromatosis' OR 'neurofibroma' #2 'selumetinib' #3 #1 AND #2	0
Total de referências identificadas		316

Foram incluídos artigos completos que atendessem aos critérios definidos de acordo com a estratégia PICO (Quadro 2). Estudos envolvendo subpopulações específicas ou estudos que incluíssem outras intervenções foram excluídos.

4.2 Resultados da busca

A busca resultou na identificação de um total de 364 publicações. Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de 24 estudos para leitura de texto completo. Destes, dois estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (figura 12), ambos referentes ao mesmo ensaio clínico SPRINT (NCT01362803). A lista dos estudos excluídos na fase de leitura de texto completo bem como os motivos da exclusão é apresentada no Apêndice 1.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

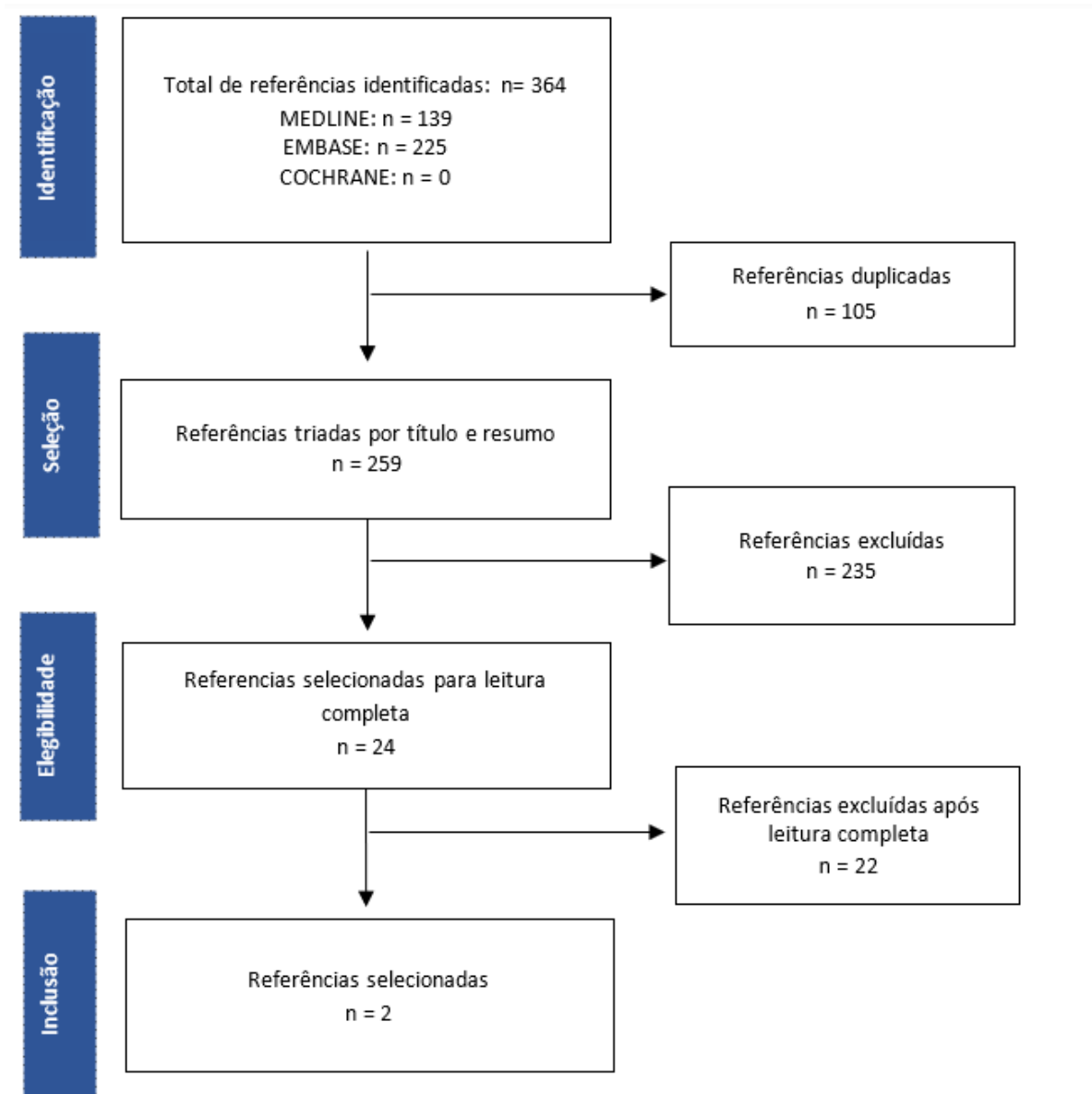


Figura 12. Fluxograma PRISMA dos resultados da busca na literatura.

4.3 Descrição dos estudos selecionados

Gross et al. 2020 (SPRINT, NCT01362803) (56)

A publicação de Gross et al (56) apresenta os resultados da fase II do ensaio clínico SPRINT que teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança do selumetinibe no tratamento de crianças com NF1 e neurofibromas plexiformes (NP) inoperáveis e sintomáticos. O SPRINT é um ensaio clínico multicêntrico de fase I/II não randomizado, aberto e de braço único realizado em quatro centros nos Estados Unidos. Foram consideradas elegíveis crianças de 2 a 18 anos com diagnóstico clínico de NF1 sintomáticos que apresentavam

CONFIDENCIAL

NP mensuráveis e inoperáveis e área de superfície corporal (ASC) $\geq 0,55 \text{ m}^2$. O selumetinibe foi administrado na dose de 25 mg/m² de ASC a cada 12 horas em ciclos consecutivos de 28 dias.

A taxa de resposta tumoral foi avaliada pela análise volumétrica do NP considerado mais relevante pelo médico responsável, utilizando a ressonância magnética. Os benefícios clínicos do tratamento foram mensurados de acordo com os seguintes desfechos: intensidade da dor com a escala numérica NRS-11 (*Numerical Rating Scale*) de 11 pontos, da interferência da dor na capacidade de realização de funções diárias por meio da escala *Pain Interference Index*, da qualidade de vida relacionada à saúde com o instrumento genérico *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) e da percepção sobre mudanças com o tratamento com a escala *Global Impression of Change scale*. A pontuação da NRS-11 varia de 0 (sem dor) a 10 (pior dor imaginável). O *Pain Interference Index* (PII) varia de 0 a 6, em que pontuações mais altas indicam maior interferência da dor. A pontuação PedsQL varia de 0 a 100, em que pontuações mais altas refletem melhor qualidade de vida relacionada à saúde. Finalmente, a pontuação da *Global Impression of Change scale* varia de 1 (muito melhor) a 7 (muito pior). Pacientes com dificuldades motoras relacionadas ao NP e seus cuidadores foram avaliados com o instrumento *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) com objetivo de avaliar sua capacidade física (pontuações maiores indicam melhor funcionalidade).

Para fins de eficácia foi considerada resposta parcial (RP) definida como uma diminuição do volume do NP alvo em relação ao volume inicial de pelo menos 20%. Uma RP confirmada foi aquela verificada por exames de estadiamento consecutivos com pelo menos 3 meses de intervalo; e uma RP durável foi definida como aquela com duração de pelo menos 12 meses. A doença progressiva foi definida como um aumento do volume em relação ao inicial de pelo menos 20% ou, se um paciente apresentou uma resposta parcial, um aumento de pelo menos 20% em relação à melhor resposta. A taxa de resposta global foi definida como a porcentagem de pacientes com uma resposta parcial confirmada em uma análise por intenção de tratar (ITT).

A fim de que fosse possível avaliar se o selumetinibe altera a história natural do crescimento do NP, as mudanças no tamanho dos NP em pacientes tratados com selumetinibe no SPRINT foram comparadas com o crescimento dos NP observado em um estudo do *National Cancer Institute* (NCI) sobre a história natural da doença (20).

Um total de 50 pacientes foram recrutados entre 1 de agosto de 2015 a agosto de 2016. A publicação apresenta os resultados obtidos até 29 de março de 2019, totalizando 3,2 anos de seguimento. A mediana da idade foi igual a 10,2 anos (IQR 3,5 a 17,4) e a mediana do volume do NP alvo no início do estudo igual a 487 ml (IQR 5 a 3.820). As complicações mais frequentes no início do tratamento foram: deformidade (44%), disfunção motora (33%) e dor (26%). As características dos pacientes no início do estudo são apresentadas na tabela 1.

CONFIDENCIAL

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos na fase II do estudo SPRINT

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

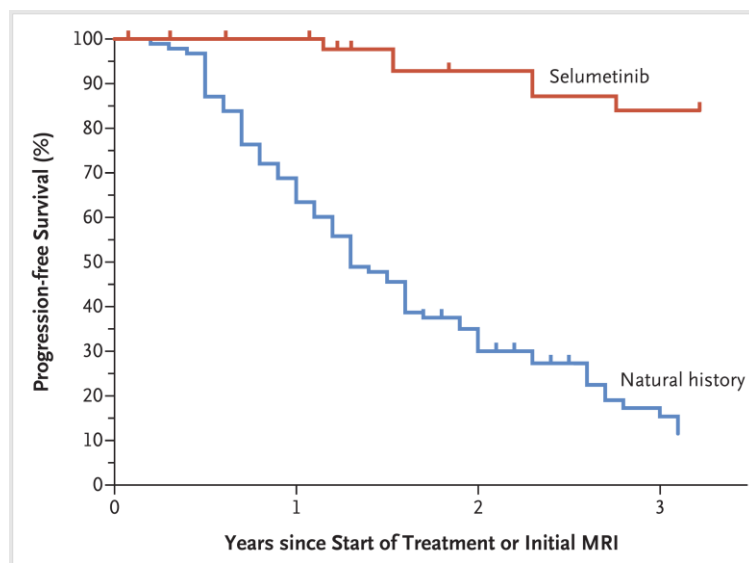
Legenda: IQR, intervalo interquartil. Fonte: Adaptado de Gross *et al.*, 2020 (56)

Um total de 37 dos 50 pacientes (74%, IC95% 60 a 85) apresentaram uma resposta parcial, 34 (68%) resposta parcial confirmada e 28 (56%) uma resposta durável. A mediana do tempo até a resposta inicial foi de oito ciclos (IQR 4 a 20), e a mediana do tempo até a melhor resposta foi de 16 ciclos (IQR 4 a 36). A mediana do percentual de variação de volume do NP na melhor resposta foi de -27,9% (IQR -55,1 a 2,2) (figura 8). Já a mediana da duração da resposta e a mediana da sobrevida livre de progressão (SLP) não foram alcançadas, sendo a SLP igual a 84% em três anos de tratamento (figura 8). Na data de corte, 23 pacientes (46%) continuaram a ter uma resposta parcial, seis (12%) apresentaram doença estável e 21 (42%) interromperam o tratamento. As razões para a interrupção incluíram doença progressiva (cinco pacientes) e efeitos tóxicos (cinco pacientes).

Por outro lado, 73 dos 93 (78%) controles pareados por idade oriundos do estudo de história natural da NF1 apresentaram aumento no volume do NP de pelo menos 20% durante o mesmo período de

CONFIDENCIAL

seguimento (3,2 anos), e uma mediana de SLP igual a 1,3 anos (IC 95%, 1,1 a 1,6) (figura 13). Neste grupo, a mediana da variação do volume do tumor foi de +76,5% (-39,6% a +1.428,7%) em 6,8 anos (variação de 1 a 17,7 anos). Nenhum dos pacientes na coorte histórica apresentou resposta parcial (redução >20%).

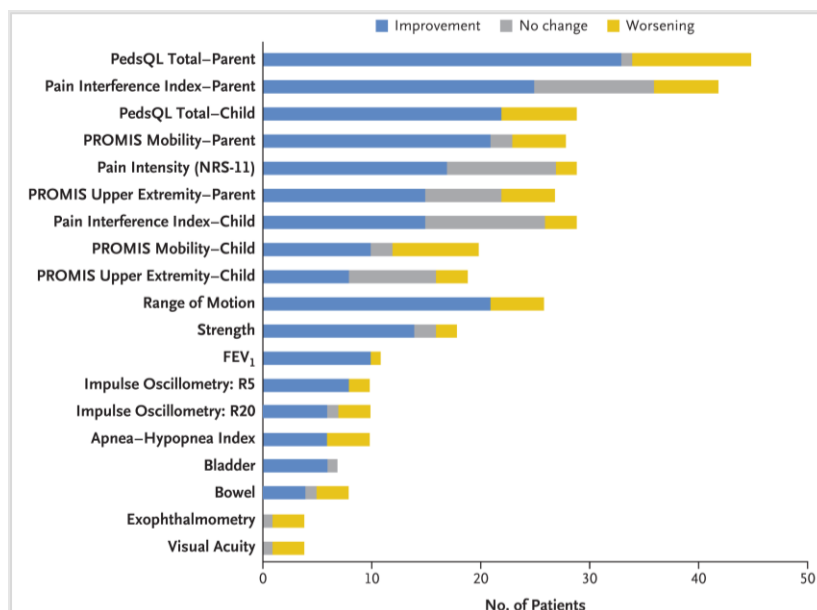


Fonte: Adaptado de Gross *et al.*, 2020 (56)

Figura 13. Sobrevida livre de progressão durante o tratamento com selumetinibe comparada com a história natural da neurofibromatose tipo 1.

A maioria dos pacientes (68%) em uso de selumetinibe apresentou alguma melhora em pelo menos uma das medidas de desfechos funcionais empregadas (figura 14). Foram analisados dados sobre a intensidade da dor de 29 crianças e de 42 cuidadores sobre a interferência da dor. Após 12 meses de tratamento com selumetinibe, ocorreram reduções substanciais na média da pontuação da intensidade da dor (-2,14 pontos [IC95% -3,14 a -1,14] e na interferência da dor relatada pelas crianças e cuidadores (-0,62 pontos [IC95% -1,02 a -0,21] e -0,81 pontos [IC95% -1,32 a -0,31], respectivamente), com a diminuição ocorrendo em até quatro meses de tratamento. Os dados sobre a qualidade de vida de 29 crianças e 45 cuidadores foram analisados. A pontuação média total do PedsQL melhorou em média 6,7 pontos (IC95% 0,1 a 13,3) em crianças e 13,0 pontos (IC95% 8,1 a 17,8) entre os cuidadores.

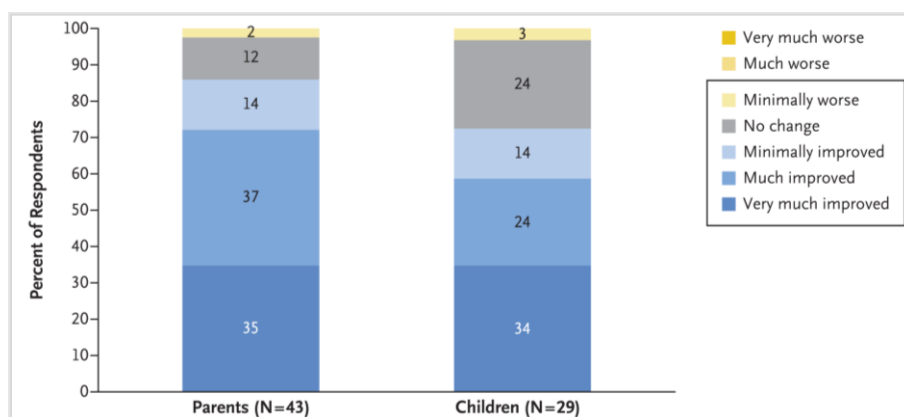
CONFIDENCIAL



Legenda: FEV₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; NRS-11, 11-item Numerical Rating Scale; PedsQL, *Pediatric Quality of Life Inventory*; PROMIS, *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*; R5, resistência das vias aéreas a 5 Hz; R20 resistência das vias aéreas a 20 Hz. Fonte: Adaptado de Gross *et al.*, 2020 (56)

Figura 14. Mudança em desfechos clínicos entre o baseline e a avaliação anterior ao ciclo 13 de tratamento com selumetinibe.

As pontuações médias da *Global Impression of Change scale* mostraram melhora dos problemas relacionados ao tumor (mediana da pontuação igual a 2) (figura 15). Após 12 ciclos de tratamento, 72% das crianças e 86% dos pais relataram alguma melhora nos problemas relacionados ao tumor.



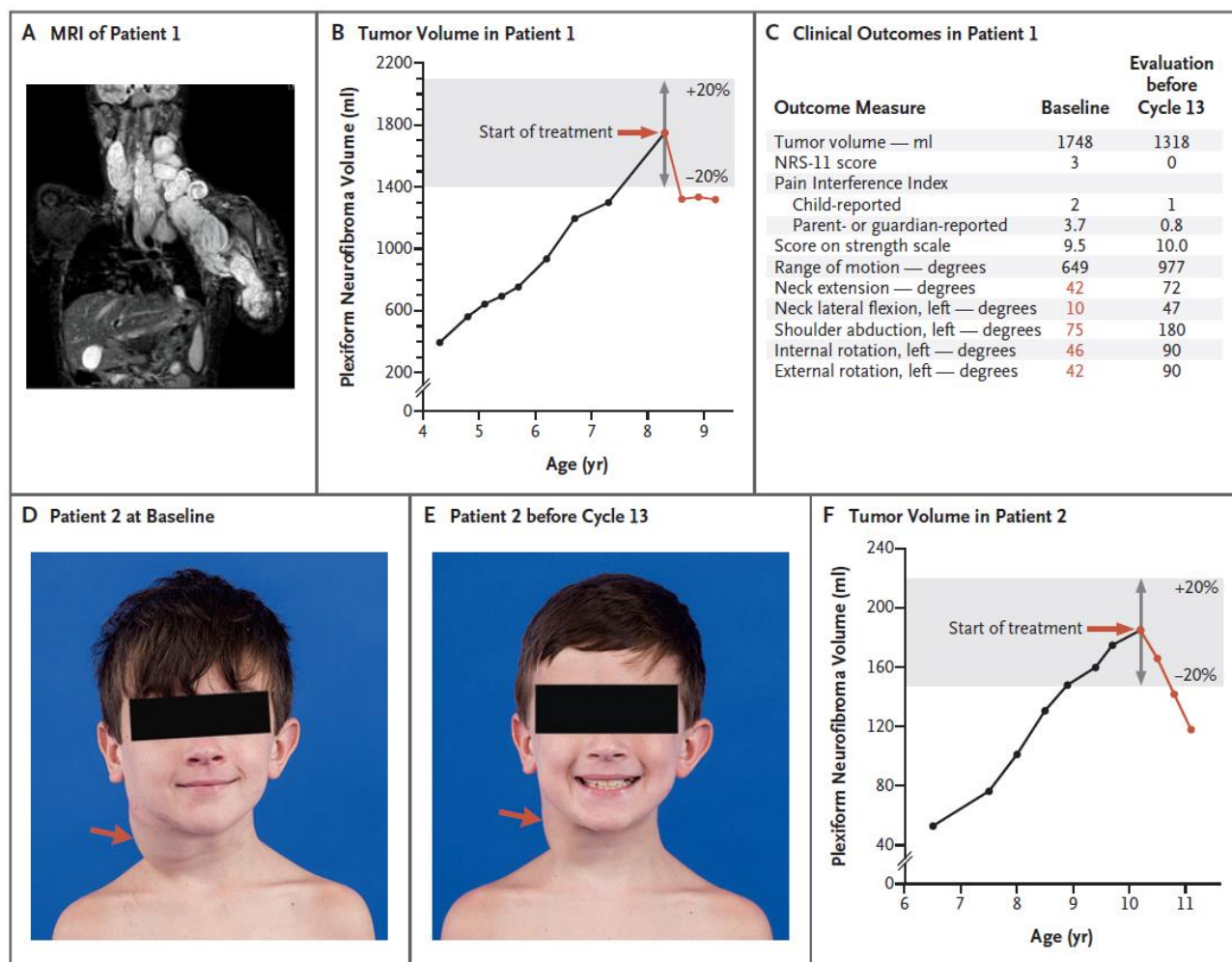
Fonte: Adaptado de Gross *et al.*, 2020 (56)

Figura 15. Mudança na pontuação média da Global Impression of Change scale entre o baseline e a avaliação anterior ao ciclo 13 de tratamento com selumetinibe.

Dos 33 pacientes com disfunção motora no início do estudo, 18 foram reavaliados após 12 ciclos de tratamento. Destes, 14 (78%) melhoraram sua força (média do aumento na pontuação total de força de 4,8% [IC 95%, 1,1 a 11,1]) e 10 (56%) apresentaram um aumento clinicamente significativo (maior que 4,6%). A

CONFIDENCIAL

amplitude de movimento também aumentou ao longo do tempo (aumento médio de 3,9% [IC 95%, 2,9 a 9,6]). A figura 16 apresenta o exemplo de um paciente que obteve redução significativa do volume tumoral, além da melhora na força e amplitude do movimento.



Legenda: Os painéis A a C referem-se a um menino de 8 anos (paciente 1) com um grande neurofibroma plexiforme no pescoço, braço e tronco esquerdos (painel A), que tinha um volume inicial de 1748 ml (Painel B). O paciente recebia ibuprofeno diariamente para dor no tumor, e o tumor causava limitações na amplitude de movimento e na força no início (Painel C), com valores marcados em vermelho indicando amplitude de movimento maior de 2 desvios-padrão abaixo dos valores normais esperados para idade e sexo. Ele teve uma diminuição de 24,6% no volume do neurofibroma plexiforme (Painel B) na avaliação antes do ciclo 13 de tratamento com selumetinibe, com resolução da dor, permitindo-lhe interromper o ibuprofeno. Além disso, a força e a amplitude de movimento dos músculos e articulações no quadrante corporal do neurofibroma plexiforme alvo aumentaram em 5,3% e 50,5%, respectivamente, com normalização do movimento do pescoço e do ombro (Painel C). Os painéis D a F referem-se a um menino de 10 anos (paciente 2) com neurofibroma plexiforme no lado direito do pescoço (volume basal de 185 ml). O tumor reduziu 36,2% após 12 ciclos de tratamento (Painel F), com uma diminuição visível na desfiguração causada pelo neurofibroma (Painéis D e E). Fonte: Reproduzido de Gross *et al.*, 2020 (56)

Figura 16. Resultados clínicos obtidos com o tratamento com selumetinibe em um paciente do estudo SPRINT.

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

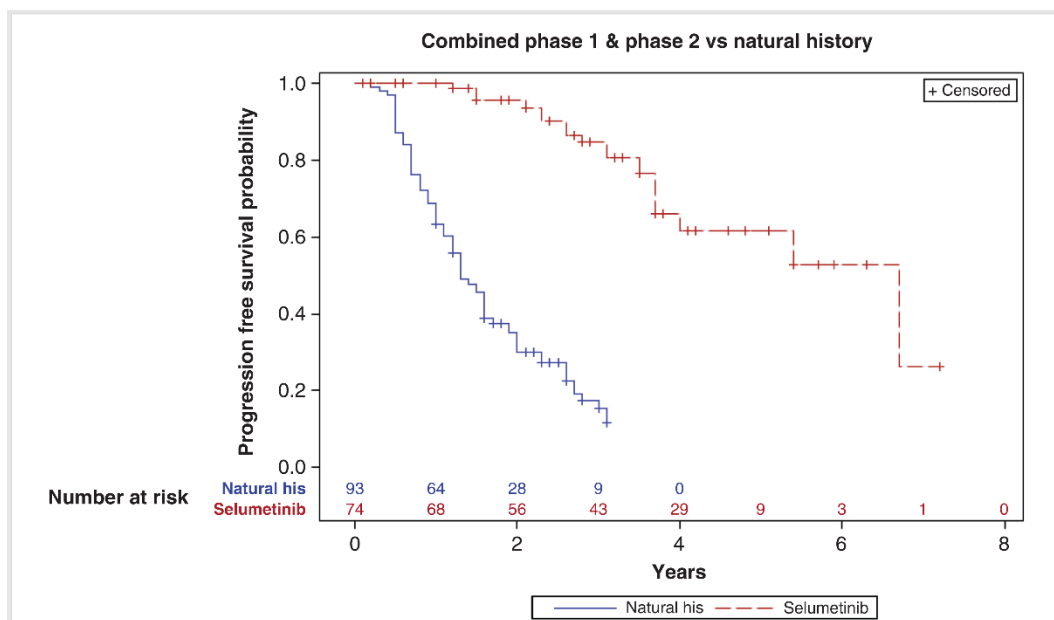
CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

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

Gross et al. 2023 (SPRINT, NCT01362803) (94)

A publicação de Gross (2023) apresentou os resultados de longo prazo do estudo SPRINT aos 8 anos de seguimento, incluindo ambas as fases 1 e 2. As medianas do tempo para a resposta inicial foram de oito ciclos (IQR 4 a 40) e do tempo até melhor resposta foi 18 ciclos (IQR 4 a 94) enquanto a mediana da duração da primeira RP confirmada foi 34,5 ciclos (mínimo 4, máximo 77). A mediana da SLP foi de 88 ciclos e a probabilidade de estar livre de progressão após 60 ciclos foi 61,2% (IC95% 46,3% a 73,2%) (figura 17).

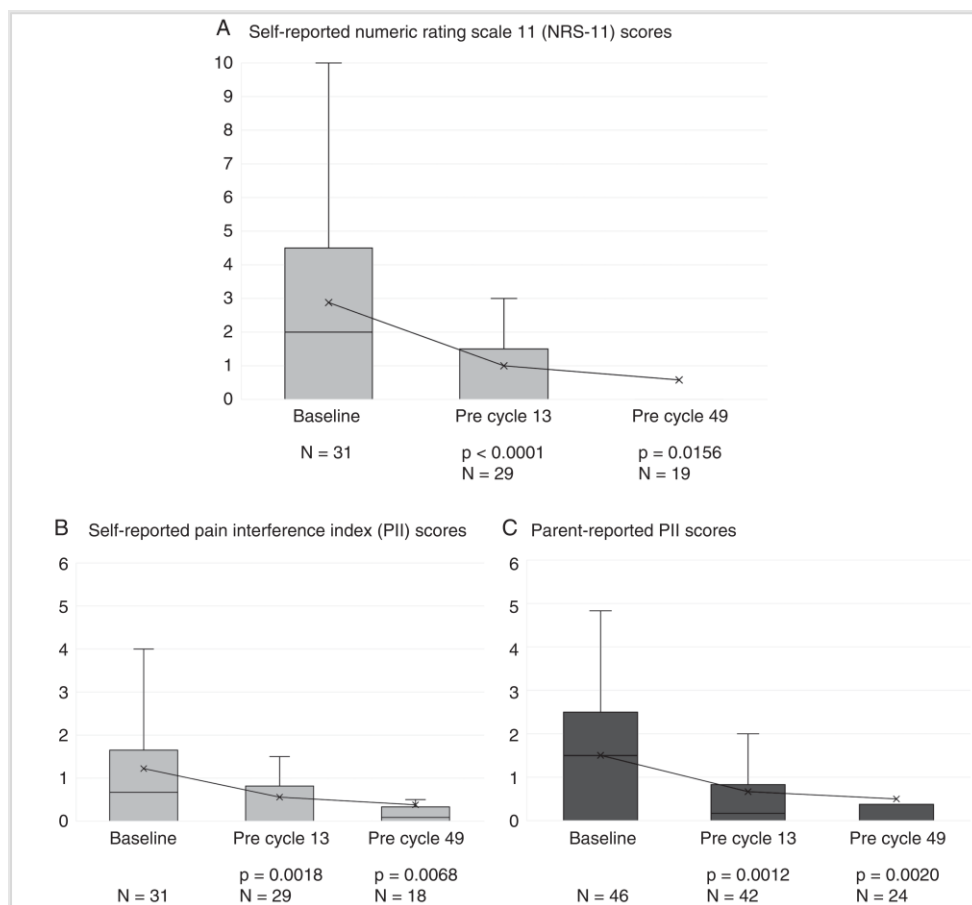


Fonte: Reproduzido de Gross et al. (94)

Figura 17. Sobrevida livre de progressão das fases 1 e 2 do estudo SPRINT aos oito anos de seguimento comparada à curva da história natural da doença.

Aos 48 ciclos (aproximadamente quatro anos) de tratamento, houve uma redução significativa na intensidade da dor dos pacientes em decorrência do tumor ($n = 19$) e na interferência da dor ($n = 18$) em relação ao início estudo (variação média NRS-11: 2,21 para 0,68, $p = 0,001$; PII: 0,93 para 0,40, $p = 0,019$). Mais da metade dos pacientes (53% [10 participantes]) apresentaram redução ≥ 2 pontos na escala NRS-11, variação considerada clinicamente significativa. As variações nas escalas de benefício clínico são apresentadas na figura 18.

CONFIDENCIAL



Legenda: NRS-11, self-reported numeric rating score-11; PII, self-reported pain interference index score. Fonte: Reproduzido de Gross *et al.* (94)

Figura 18. Desfechos de dor reportados por pacientes e cuidadores no estudo SPRINT

Quase todos os pacientes tratados com selumetinibe apresentaram pelo menos um evento adverso relacionado ao tratamento (99%). No entanto, a grande maioria dos eventos adversos reportados durante as fases 1 e 2 do estudo SPRINT (96%) foram classificados como leve ou moderados. Os eventos adversos oculares e cardíacos dos inibidores de MEK são reconhecidos e apesar de raros, podem ser potencialmente fatais. No estudo SPRINT houve apenas um evento documentado de retinopatia serosa central. O tratamento com selumetinibe foi continuado e uma nova avaliação mostrou resolução da retinopatia serosa. Não houve episódios de oclusão da veia retiniana. Quanto aos eventos adversos cardíacos, um total de 16 participantes apresentaram redução assintomática da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), dos quais 15 pacientes apresentaram redução de grau 2 (10% a 19% em relação ao basal), um paciente com redução de grau 3 (> 20% em relação ao basal). Oito participantes tiveram pelo menos um episódio de hipertensão (6 de grau 1, 2 de grau 2), os quais se resolveram sem terapia médica.

CONFIDENCIAL

4.4 Evidências adicionais

Durante a revisão da literatura foram identificados dois estudos adicionais que, apesar de não atenderem plenamente os critérios de inclusão estabelecidos para revisão da literatura, apresentaram resultados relevantes que corroboram as evidências clínicas sobre a eficácia e segurança do selumetinibe. Um deles é o ensaio clínico de fase II de Kim *et al.* (95), que incluiu crianças e adultos com NP inoperáveis sintomáticos ou potencialmente sintomáticos tratados com selumetinibe. O segundo é uma revisão sistemática com metanálise (96) que incluiu ensaios clínicos e estudos observacionais que avaliaram a eficácia e segurança do selumetinibe em pacientes com NF1 e NP inoperáveis sintomáticos. As principais características destes estudos são apresentadas a seguir.

Kim *et al.* 2024 (KCT0003700) (95)

Este ensaio clínico de centro único, fase II, não randomizado, de braço único e aberto, foi realizado na Coreia do Sul para avaliar a segurança, farmacocinética e eficácia do selumetinibe em crianças e adultos com NF1 e NPs inoperáveis, sintomáticos ou potencialmente mórbidos.

Foram incluídos pacientes com NF1 que apresentavam sintomas ou comorbidades significativas (ou risco de desenvolvê-las), com pelo menos um NP ≥ 3 cm, sem histórico de uso de inibidores da cascata de sinalização MAK/RAS/RAF/ERK e último procedimento cirúrgico realizado há mais de quatro semanas, além de função renal, cardíaca e hepática normais. O NP considerado mais relevante pelo médico responsável foi designado como NP alvo, e análises volumétricas foram realizadas por ressonância magnética na linha de base e após os ciclos 6, 12, 18 e 26. A resposta tumoral foi avaliada segundo os critérios da *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS) International Collaboration*, com resposta parcial definida como uma redução de 20% ou mais no volume tumoral em relação à linha de base por um mínimo de quatro semanas. Um aumento de 20% ou mais no volume foi considerado progressão da doença, enquanto variações inferiores a 20% caracterizaram doença estável.

O selumetinibe foi administrado em dose de 20 ou 25 mg/m² de área de superfície corporal ou 50 mg a cada 12 horas, em regime contínuo (ciclo de 28 dias) durante 24 meses. Os desfechos primários incluíram a avaliação de segurança e propriedades farmacocinéticas do selumetinibe, enquanto os desfechos secundários englobaram a eficácia do medicamento na redução do volume dos NPs, dor, qualidade de vida (QoL) e funções neurocognitivas.

Foram recrutados 90 pacientes entre maio de 2019 e dezembro de 2021, incluindo 60 crianças e 30 adultos, com tempo médio de tratamento de 22 ciclos (± 5). Entre os pacientes pediátricos, 30 receberam a

CONFIDENCIAL

dose de 20 mg/m² e 30 a dose de 25 mg/m², enquanto, entre os adultos, 10 utilizaram a dose de 50 mg e 20 a dose de 25 mg/m².

A mediana de idade das crianças foi de 8 anos (IQR 3,0 a 18,0), e o volume mediano do NP alvo no início do estudo foi de 60,7 ml (IQR 2,5 a 1.137,5). A região mais acometida foi o pescoço (31,7%), e a desfiguração foi a complicação mais prevalente, presente em 66,7% das crianças no início do estudo. As características iniciais dos pacientes estão detalhadas na Tabela 2.

Tabela 2. Características dos pacientes incluídos.

Característica	Crianças (≥ 3 anos e < 19 anos)			Adultos (≥ 19 anos)		
	Grupo 1 20 mg/m ²	Grupo 2 25 mg/m ²	Total	Grupo 3 50 mg	Grupo 4 25 mg/m ²	Total
Pacientes inscritos (n)	30	30	60	10	20	30
NF1 (n)	29	29	58	10	18	28
NF1 Mosaico (n)	1	3	4	1	2	3
Sexo - Masculino (n)	15	20	35	6	14	20
Idade em anos, mediana (IQR)	9,0 (4,0–18,0)	8,5 (3,0–18,0)	8,0 (3,0–18,0)	34,0 (19,0–42,0)	24,0 (19,0–47,0)	26,5 (19,0–47,0)
Escore de Performance, mediana (IQR)	100 (70–100)	100 (70–100)	100 (70–100)	90 (70–100)	95 (70–100)	90 (70–100)
Volume do NP alvo (ml), mediana (IQR)	50,2 (3,4–922,6)	70,6 (2,5–1.137,5)	60,7 (2,5–1.137,5)	71,2 (15,3–278,6)	92,2 (5,7–546,8)	84,5 (5,7–546,8)
Localização (n)						
Abdômen	2	1	3	2	0	2
Braço	2	3	5	-	-	-
Peito	-	1	1	-	1	1
Perna	1	3	4	1	1	2
Fígado	1		1			
Olho	4	0	4	-	-	-
Face	1		1			
Pescoço	6	9	15	4	1	5
Pelve	5	3	8	2	5	7
Complicações, n (%)						
Manchas café com leite	29 (96,7)	30 (100)	59 (98,3)	10 (100)	19 (95)	29 (96,7)
Neurofibroma cutâneo difuso	14 (46,7)	13 (43,3)	27 (45,0)	9 (90)	14 (70)	23 (76,7)
Deficiência intelectual	7 (23,3)	7 (23,3)	14 (23,3)	3 (30)	3 (15)	6 (20)
TDAH	15 (50)	12 (40)	27 (45)	2 (20)	5 (25)	7 (23,3)
Convulsão	1 (3,3)	0	1 (1,7)	0	0	0
Hipertensão	0	2 (6,7)	2 (3,3)	2 (20)	2 (10)	4 (13,3)
Deficiência auditiva	3 (10)	1 (3,3)	4 (6,7)	1 (10)	3 (15)	4 (13,3)

CONFIDENCIAL

Característica	Crianças (≥ 3 anos e < 19 anos)			Adultos (≥ 19 anos)		
	Grupo 1 20 mg/m ²	Grupo 2 25 mg/m ²	Total	Grupo 3 50 mg	Grupo 4 25 mg/m ²	Total
Anormalidade no trajeto óptico	3 (10)	3 (10)	6 (10)	0	0	0
Displasia óssea	12 (40)	10 (33,3)	22 (36,7)	1 (10)	10 (50)	11 (36,7)
Número de Ciclos, mediana (IQR)	21 (4–26)	22 (16–26)	21 (4–26)	26	26 (16–26)	26 (16–26)

Legenda: NF1: Neurofibromatose tipo 1; NP: Neuroma plexiforme; TDAH: Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade; IQR: Intervalo interquartil. Fonte: Adaptado de (95).

Até janeiro de 2023, apenas um paciente descontinuou o estudo após desenvolver um tumor maligno da bainha do nervo periférico no quinto ciclo de tratamento com selumetinibe. Em relação à segurança, foram registrados 239 eventos adversos entre as 60 crianças participantes, mais frequentemente durante o primeiro ciclo. A maioria dos eventos foi classificada como leve (sem impacto nas atividades diárias) a moderada (impacto mínimo nas atividades diárias), com 96,2% dos casos sendo de grau 1 (230/239) e 3,7% de grau 2 (9/239), sem registro de eventos adversos de grau 3 ou superior. Os eventos adversos mais comuns nas crianças foram paroníquia (80%), infecção de pele (56,7%) e mucosite (43,3%), conforme descrito na Tabela 3. Nenhum evento adverso resultou na descontinuação, suspensão temporária ou ajuste de dose do selumetinibe.

Tabela 3. Desfechos de segurança.

Faixa etária	Crianças (≥ 3 anos e < 19 anos)			Adultos (≥ 19 anos)		
	Grau 1	Grau 2	Total	Grau 1	Grau 2	Total
Paroníquia	41	7	48	9	5	14
Erupção acneiforme	18	-	18	41	2	43
Infecção de pele	34	-	34	25	-	25
Mucosite	26	-	26	6	-	6
Prurido	15	-	15	13	1	14
Eczema	19	1	20	6	-	6
Edema	6	-	6	18	-	18
Diarreia	11	-	11	6	-	6
Alopecia	7	-	7	9	-	9
Dor abdominal	14	-	14	1	-	1
Pele seca	9	-	9	6	-	6
Dermatite seborreica	5	-	5	4	-	4
Queilite	5	-	5	1	-	1
Constipação	5	-	5	1	-	1
Elevação assintomática de CK	1	-	1	3	1	4

CONFIDENCIAL

Faixa etária	Crianças (≥ 3 anos e < 19 anos)			Adultos (≥ 19 anos)		
Evento Adverso	Grau 1	Grau 2	Total	Grau 1	Grau 2	Total
Distrofia ungueal	2	-	2	3	-	3
ALT	1	-	1	2	1	3
Ictiose	-	-	-	3	-	3
Artralgia	-	-	-	2	-	2
AST	-	-	-	1	1	2
Dermatite de contato	1	-	1	1	-	1
Dermatite	-	-	-	2	-	2
Olho seco	-	-	-	2	-	2
Gastrite	1	-	1	1	-	1
Urticária	1	-	1	1	-	1
Distensão abdominal	-	-	-	1	-	1
Unha quebradiça	1	-	1	-	-	-
Febre	1	-	1	-	-	-
Fratura	-	-	-	1	-	1
Cefaleia	1	-	1	-	-	-
Impetigo	1	-	1	-	-	-
Estriamento ungueal	-	-	-	1	-	1
Congestão nasal	1	-	1	-	-	-
Mucosite nasal	1	-	1	-	-	-
Neutropenia	-	-	-	1	-	1
Paniculite	-	-	-	1	-	1
Escoliose	1	-	1	-	-	-
Êmese	1	-	1	-	-	-
Infecção de ferida	-	1	1	-	-	-
Total	230	9	239	172	11	183

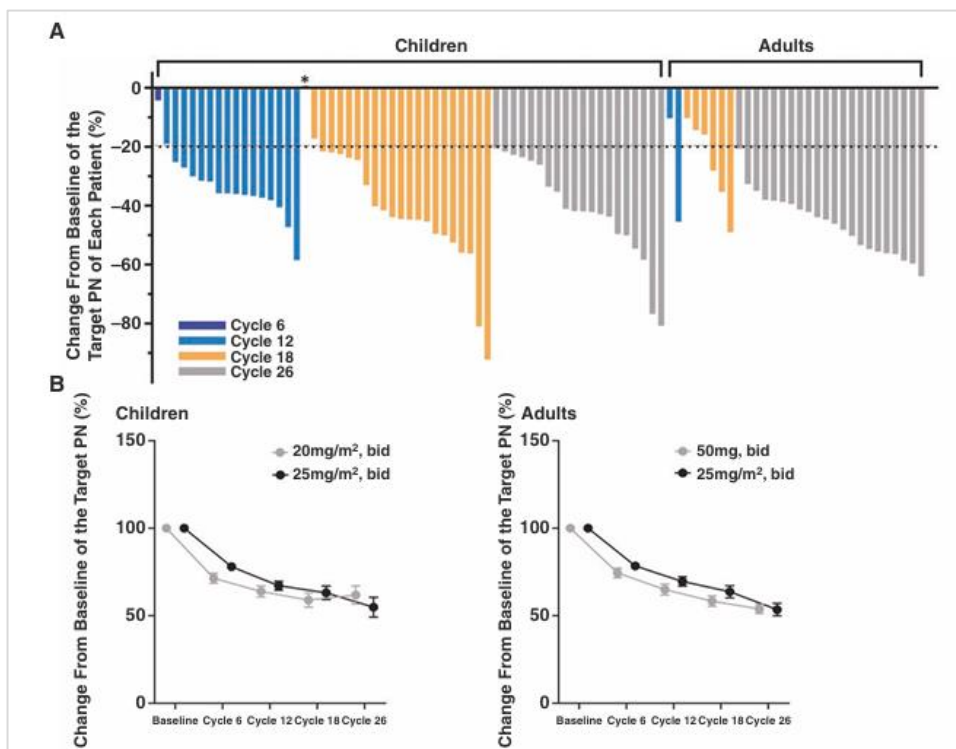
Legenda: CK: Creatina fosfoquinase; AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; Evento adverso grau 1: evento leve, não interfere nas atividades diárias, Evento grau 2: moderado, interfere minimamente nas atividades diárias. Fonte: Adaptado Kim *et al.*, 2024 (95).

Na última avaliação, nenhum paciente apresentou progressão da doença, e 97,8% dos participantes (88/90) demonstraram redução no volume do NP, com uma mediana de redução de 40,8% [IQR: 4,2%-92,2%]. Apenas uma criança manteve o volume tumoral inalterado ao longo do estudo. Na análise por protocolo, 91% dos pacientes alcançaram resposta parcial, com a maior redução do volume do NP ocorrendo entre o início do tratamento e o sexto ciclo (Figura 19). A resposta parcial foi mais frequente no subgrupo de crianças que

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

utilizou a dose maior (25 mg/m²) em comparação com o subgrupo com dose menor (20 mg/m²) (96,7% versus 89,7%). Além disso, 67,4% dos pacientes apresentavam resposta parcial no sexto ciclo.

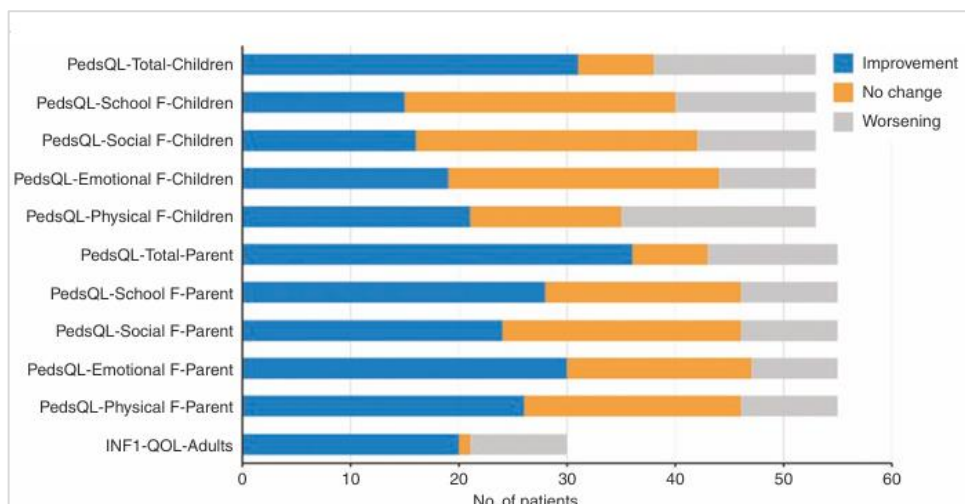


Fonte: Reproduzido Kim *et al.*, 2024 (95).

Figura 19. Redução do volume tumoral a cada ciclo.

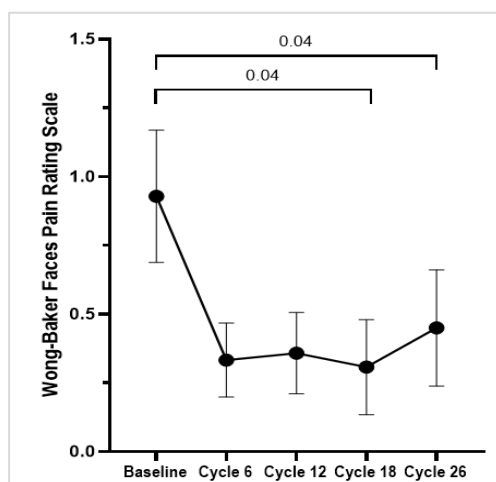
Quanto à qualidade de vida, 63,6% das crianças e 78,6% dos responsáveis relataram melhora, sendo mais evidente no domínio físico (relato das crianças) e emocional (relato dos responsáveis), especialmente após o sexto ciclo de acordo com o instrumento *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL). A mudança na qualidade de vida no 26º ciclo em relação à linha de base está ilustrada na Figura 20. Além disso, observou-se uma redução progressiva da dor ao longo do tempo que foi avaliada pela escala de dor facial de Wong-Baker (WBS), que inclui seis rostos, desde um rosto sorridente (sem dor) até um rosto chorando (pior dor possível) (Figura 21).

CONFIDENCIAL



Legenda: PedsQL: instrumento genérico para avaliar a qualidade de vida relacionada a saúde. *Pediatric Quality of Life Inventory*, School F: Domínio escolar (avalia o desempenho e frequência escolar); Social F: Domínio social (interação social e relacionamentos); Emotional F: Domínio emocional (tristeza, preocupações); Physical F: domínio físico (dor, desconforto, limitações físicas); Children: questionário respondido pela própria criança, Parent: Questionário respondido pelos responsáveis. Azul: Melhora em relação a linha de base; laranja; não foi observada mudança em relação a linha de base; cinza: piora em relação a linha de base. Fonte: Reproduzido de Kim *et al.*, 2024 (95).

Figura 20. Qualidade de vida dos participantes no 26º ciclo do tratamento com selumetinibe em comparação a linha de base.



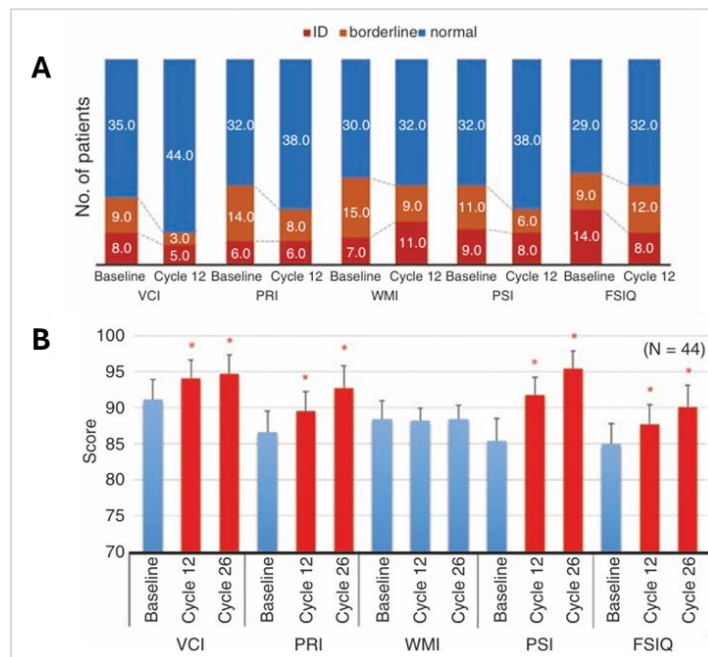
Fonte: Reproduzido Kim *et al.*, 2024 (95).

Figura 21. Escala de dor na linha de base até o 26º ciclo do tratamento com selumetinibe.

A avaliação neurocognitiva no 12º ciclo indicou melhorias na compreensão verbal (VCI), velocidade de processamento e quociente de inteligência (FSIQ), com redução na porcentagem de participantes com deficiência intelectual de 14% na linha de base para 8% no 12º ciclo (Figura 22). Esses resultados evidenciam uma melhora na capacidade dos pacientes para se comunicarem, realizarem atividades diárias e manterem maior independência.

CONFIDENCIAL

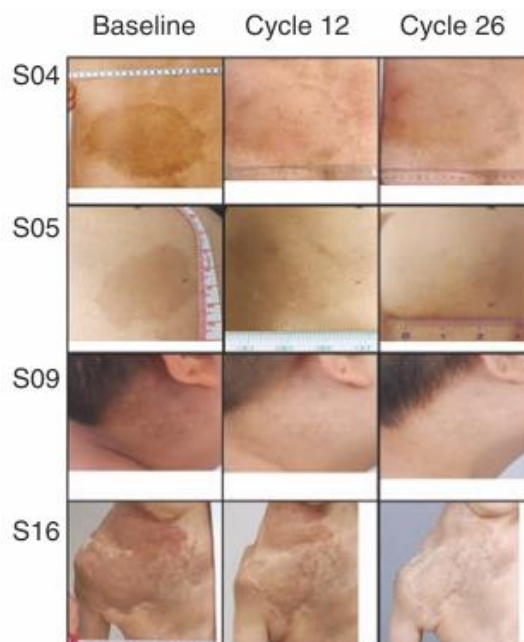
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.



Legenda: (A) Proporção de pacientes < 18 anos com FSIQ dentro da faixa normal (>80), na faixa limítrofe (79-70) ou com deficiência intelectual (<69), número de participantes incluídos: 52. (B) Função cognitiva de 44 pacientes na linha de base e no 12º e 26º ciclos. VCI: Índice de compreensão verbal, PRI: índice de compreensão Visual-Espacial, WMI: índice de memória de trabalho, PSI: Índice de velocidade de processamento; FSIQ: Quociente de Inteligência em escala real. Fonte: Reproduzido Kim *et al.*, 2024 (95).

Figura 22. Função neurocognitiva dos participantes na linha de base e no 26º ciclo do tratamento com selumetinibe.

Também foi observada uma importante redução nas manchas café com leite, conforme ilustrado na Figura 23.



Legenda: Manchas café com leite de 4 participantes avaliadas na linha de base (baseline), no 12º e 26º ciclos. Fonte: Reproduzido de Kim *et al.*, 2024 (95).

Figura 23. Imagem representando as manchas café com leite ao longo dos 26 ciclos de tratamento com selumetinibe.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Han et al. 2024 (PROSPERO CRD42024500404) (96)

A revisão sistemática com metanálise realizada por Han e colaboradores teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do tratamento com selumetinibe em pacientes com NF1 e NPs inoperáveis. A busca por evidências clínicas incluiu estudos publicados até janeiro de 2024 nas bases de dados PubMed via Medline, Embase, Cochrane Library e Web of Science. Dois revisores realizaram a seleção dos estudos de forma independente, e qualquer desacordo foi resolvido por consenso.

Foram incluídos estudos com pacientes com NF1 e NPs tratados com selumetinibe que apresentassem dados de eficácia ou segurança e avaliação da resposta ao tratamento por exames de imagem (ressonância magnética ou tomografia computadorizada). A qualidade dos estudos foi avaliada pelo índice metodológico para estudos não randomizados (MINORS), que avalia 12 indicadores em uma escala entre 0 (não reportado) e 2 (reportado com informação suficiente). Estudos sem grupo controle possuem um escore máximo de 16 pontos.

A busca resultou na seleção de 10 estudos, totalizando 268 pacientes, com número de participantes por estudo variando entre 9 e 74. A maioria dos pacientes tinha menos de 19 anos, com apenas um estudo incluindo participantes acima dessa faixa etária. As doses de selumetinibe variaram de 20 mg/m² a 30 mg/m², sendo 25 mg/m² a dose mais frequente.

Dos dez estudos incluídos (Tabela 4), nove eram ensaios clínicos prospectivos de braço único e um era retrospectivo. Os escores de qualidade dos estudos variaram entre 13 e 15, indicando alta qualidade. Não foi observado viés de publicação para os desfechos de eficácia e segurança descritos neste dossiê.

Tabela 4. Principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Tipo de Estudo	N	Idade em anos - mediana (IQR)	Dose do Medicamento*	MINORS
Dombi <i>et al.</i> , 2007 (97)	EUA	Observacional de braço único	24	10,9 (3,0–18,5)	20 mg/m ² (n=12), 25 mg/m ² (n=6), 30 mg/m ² (n=6)	14
Espírito Santo <i>et al.</i> , 2020 (84)	Portugal	Observacional de braço único	19	13 (3–19)	25 mg/m ²	13
Coltin <i>et al.</i> , 2022 (98)	Canadá	Observacional de braço único	19	11 (2,5–18)	40 a 50 mg/m ² **	14
Gross <i>et al.</i> , 2020 (56)	EUA	Ensaio clínico de fase II não controlado	50	10,2 (3,5–17,4)	25 mg/m ²	14
Jackson <i>et al.</i> , 2020 (99)	EUA	Observacional de braço único	24	16,9 (6,2–60,3)	25 mg/m ²	14
Baldo <i>et al.</i> , 2020 (100)	Itália	Observacional de braço único	9	11 (4–18)	25 mg/m ²	14
Gross <i>et al.</i> , 2022 (101)	EUA	Observacional de braço único	25	12,3 (4,5–18,1)	25 mg/m ²	15

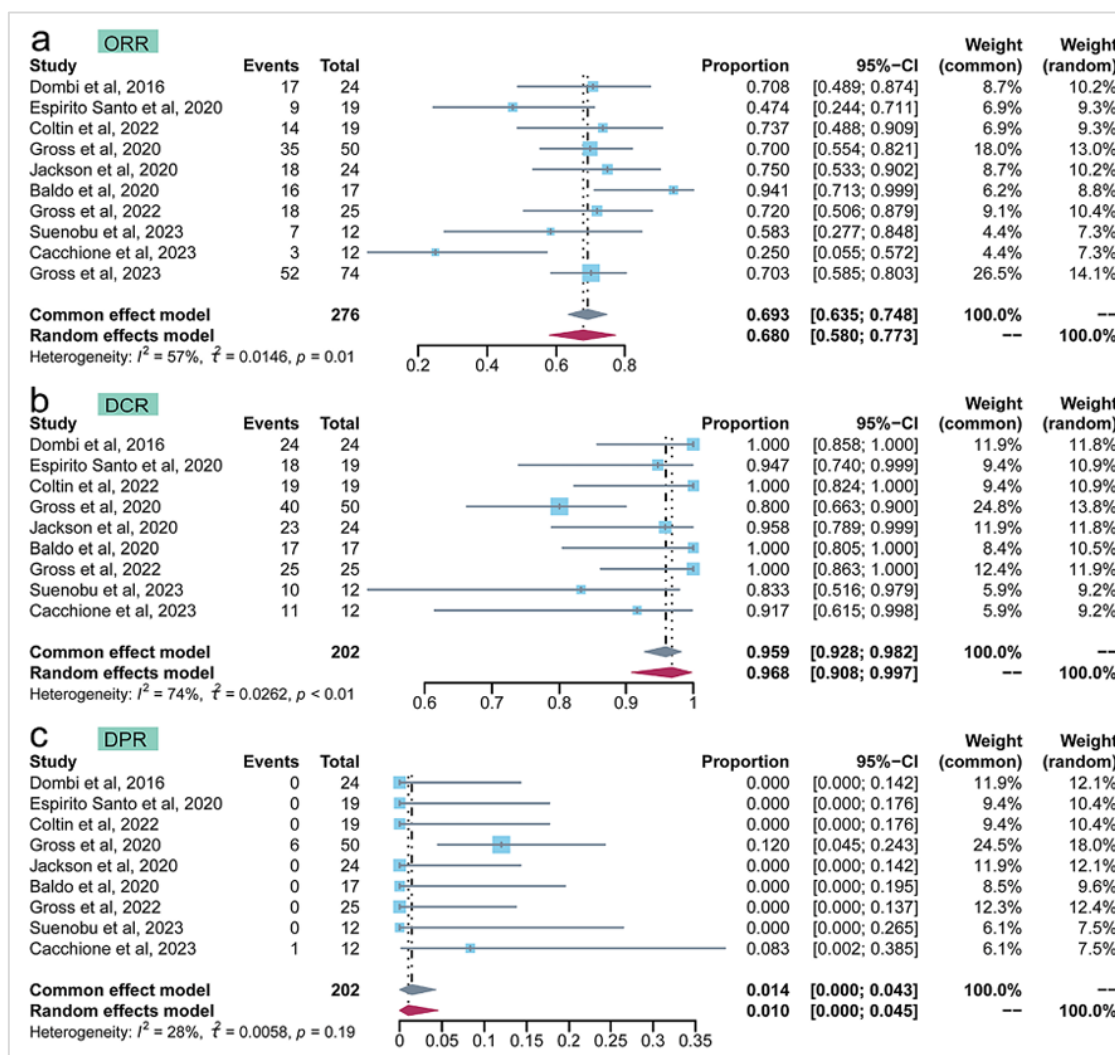
CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Suenobu <i>et al.</i> , 2023 (102)	Japão	Observacional de braço único	12	13,3 (7,5–18,2)	25 mg/m ²	13
Cacchione <i>et al.</i> , 2023 (103)	Itália	Observacional de braço único	12	3 (0,25–17)	25 mg/m ²	13
Gross <i>et al.</i> , 2023 (94)	EUA	Ensaio clínico de fase II não controlado	74	10,3 (3–18,5)	25 mg/m ²	15

*dose administrada a cada 12 horas; **dose total diária; NA: Não reportado; IQR: Intervalo interquartil.

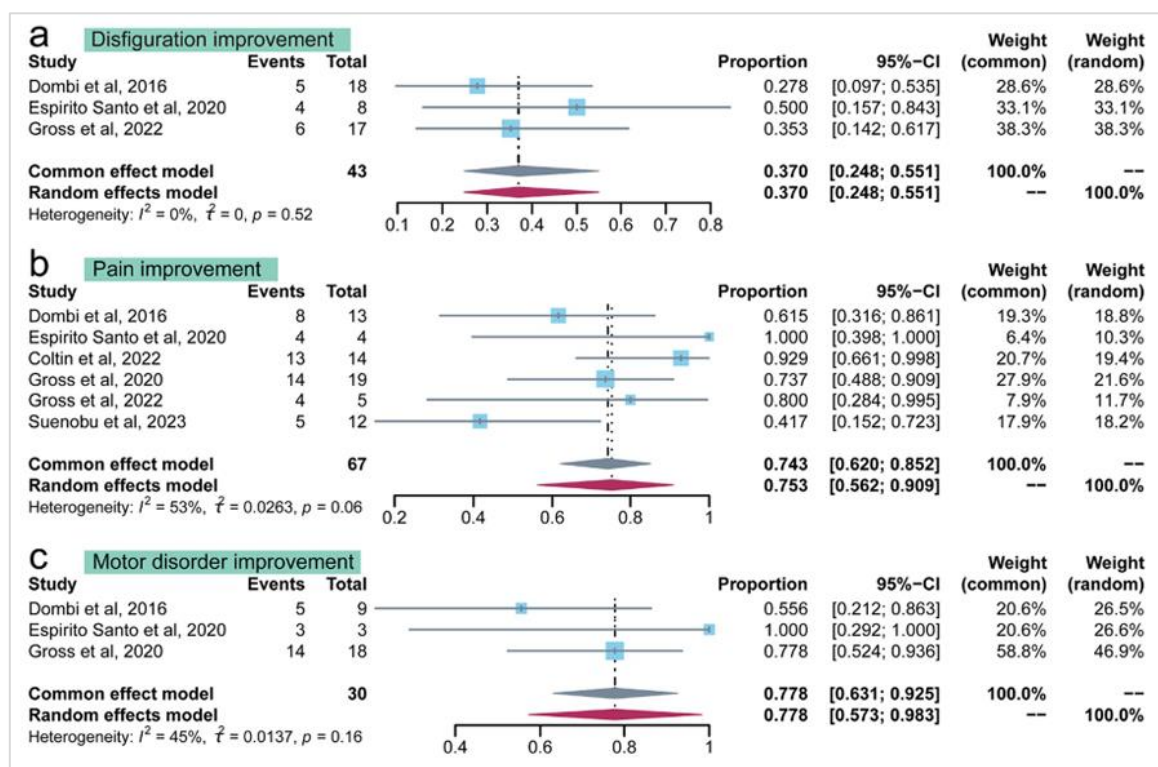
Todos os dez estudos relataram a ORR (taxa de resposta objetiva) resultando em uma ORR agrupada baseada na avaliação de 276 pacientes igual a 68,0% (IC 95%: 58,0–77,3%), com heterogeneidade moderada ($I^2 = 57\%$, $P = 0,01$) (Figura 24a). Nove estudos, envolvendo 202 pacientes, relataram a DCR (taxa de controle da doença), sendo a DCR agrupada de 96,8% (IC 95%: 90,8–99,7%), indicando que a maioria dos participantes apresentou resposta parcial, completa ou estabilização da doença com o uso de selumetinibe (Figura 24b). Dois estudos relataram progressão da doença, com eventos ocorrendo em 6 de 50 pacientes e 1 de 12 pacientes, respectivamente [16, 21]. A DPR (taxa de progressão da doença) agrupada foi de 1,4% (IC 95%: 0–4,3%), sem heterogeneidade significativa ($I^2 = 28\%$, $P = 0,19$) Figura 24c).



(a) ORR, taxa de resposta objetiva (proporção de pacientes que apresentaram resposta parcial ou completa ao tratamento com selumetinibe); (b) DCR, taxa de controle da doença (proporção de pacientes que apresentou resposta parcial, completa ou estável ao tratamento com selumetinibe); (c) DPR, taxa de progressão da doença (proporção de pacientes que apresentou progressão da doença durante o tratamento com selumetinibe). Fonte: Han *et al.* 2024 (96).

Figura 24. Forest plot dos desfechos de eficácia do tratamento com selumetinibe.

Em relação à melhora das complicações relacionadas aos NPs com o tratamento com selumetinibe, três estudos com 43 pacientes reportaram uma taxa de melhora na desfiguração de 37,0% (IC95%: 24,8%-55,1%). Seis estudos com 67 pacientes relataram melhora na dor, com uma taxa de redução da dor de 75,3% (IC95%: 56,2%-91,9%) e uma taxa de melhora no déficit motor de 77,8% (IC95%: 63,1%-92,5%) dentre os 30 pacientes avaliados. Os resultados são apresentados na Figura 25.

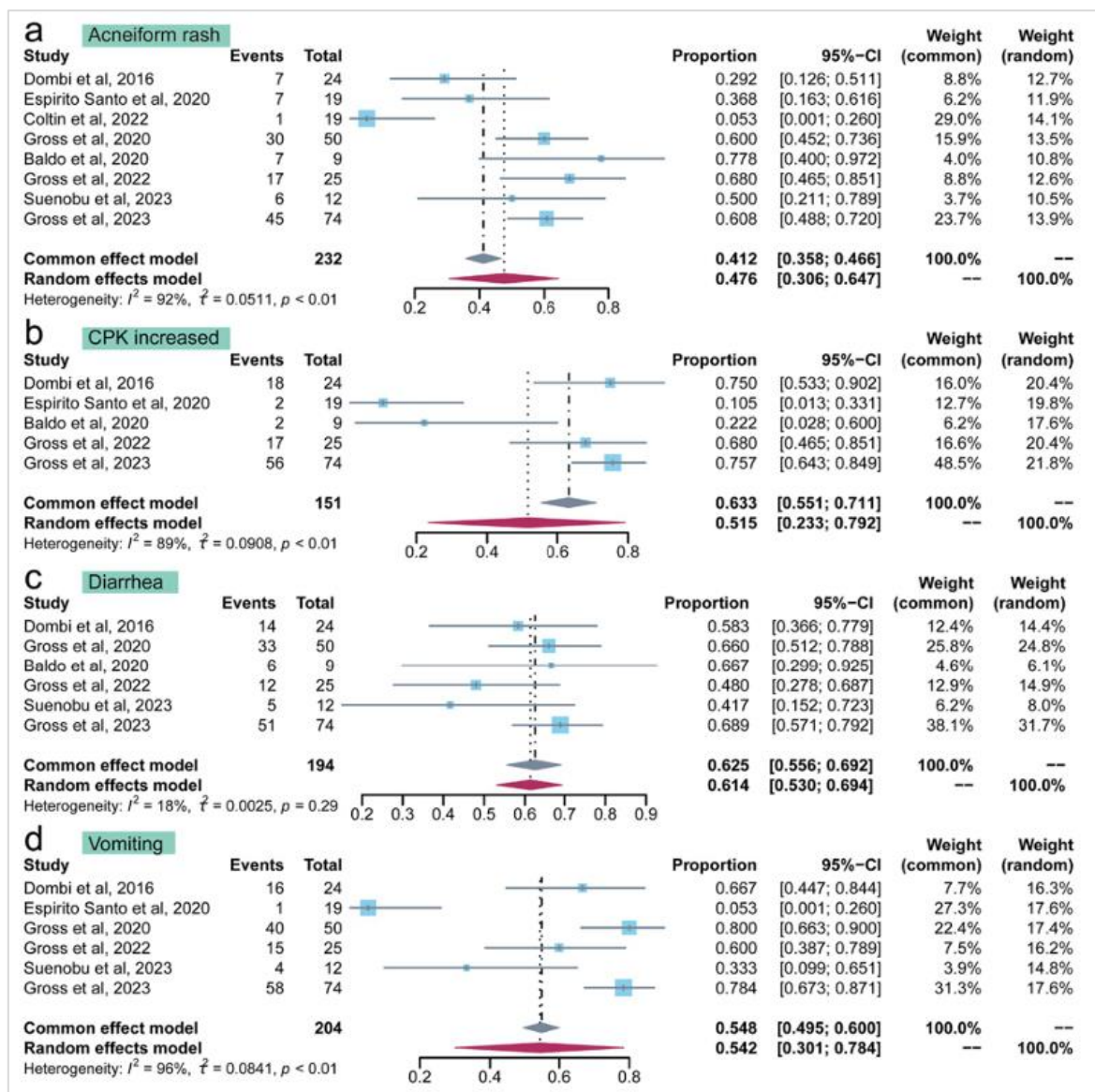


(a) Melhora da desfiguração; (b) Melhora da dor; (c) Melhora do déficit motor. NPs, neurofibromas plexiformes. Fonte: Han *et al.* 2024 (96).

Figura 25. Melhora das complicações relacionadas aos NPs com o tratamento com selumetinibe.

Em relação aos eventos adversos (Figura 26 e 27), os mais frequentes foram erupções acneiformes (47,6% [IC95%: 30,6%-64,7%]), aumento de creatina fosfoquinase (51,5% [IC95%: 23,3%-79,2%]), diarreia (62,5% [IC95%: 55,6%-69,2%]), êmese (54,2% [IC95%: 30,1%-78,4%]), paroníquia (38,5% [IC95%: 26,1%-51,7%]), mucosite (34,6% [IC95%: 19,4%-53,4%]) e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (16,2% [IC95%: 11,1%-21,6%]). A prevalência agrupada de casos que necessitaram redução de dose ou suspensão do tratamento devido a eventos adversos foi de 18,7% (IC95%: 8,5%-31,3%).

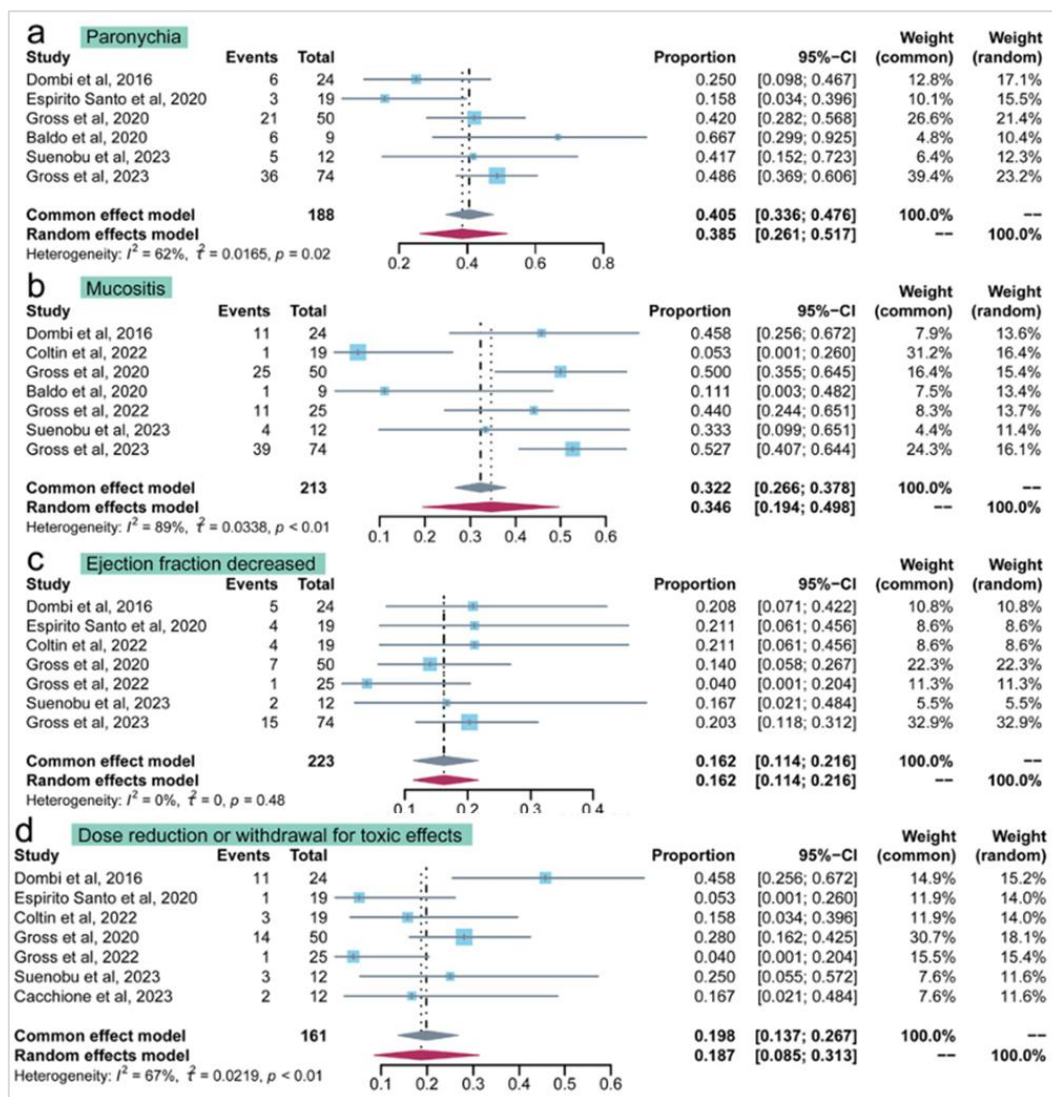
CONFIDENCIAL



Legenda: (a) Erupções acneiformes; (b) Aumento da creatina fosfoquinase; (c) Diarreia; (d) Êmese. Fonte: Reproduzido Han *et al.* 2024 (96).

Figura 26. Eventos adversos relacionados ao tratamento com selumetinibe.

CONFIDENCIAL



(a) Paroníquia; (b) mucosite; (c) Redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo; (d) redução da dose ou suspensão do tratamento com selumetinibe por eventos adversos. Fonte: Reproduzido Han *et al.* 2024 (96).

Figura 27. Eventos adversos relacionados ao tratamento com selumetinibe.

CONFIDENCIAL

4.5 Avaliação da Qualidade da evidência

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

Por ser um ensaio não randomizado de braço único, o estudo SPRINT foi considerado como de risco de viés alto para todos os desfechos avaliados devido aos domínios de confundimento, seleção e mensuração. Neste último domínio, apenas o desfecho de resposta volumétrica do tumor não foi penalizado, por se tratar de medida objetiva (figura 28).

Estudo	Desfecho	Confundidores	Seleção	Classificação da intervenção	Desvio das intervenções pretendidas	Falta de dados	Mensuração dos desfechos	Relato seletivo	Global	
SPRINT	Resposta volumétrica do tumor	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Benefício clínico relatado pelos pacientes aos 12 meses de tratamento	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Eventos adversos	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Figura 28. Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados segundo a ferramenta ROBINS-I

A avaliação da certeza global das evidências resultou em certeza baixa para todos os desfechos analisados (Quadro 4) devido ao rebaixamento da qualidade nos domínios de viés, dado que o ensaio SPRINT é não randomizado e não possui comparador interno, além do domínio de imprecisão, dado o pequeno tamanho amostral. No entanto, a avaliação final da certeza da evidência levou em consideração o significativo tamanho de efeito do selumetinibe na redução do volume tumoral comparativamente ao estudo de história natural.

CONFIDENCIAL

Quadro 4. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE.

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

1 Ensaio não randomizado de braço único

2 Tamanho amostral pequeno

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

4.6 Interpretação das evidências sobre eficácia e segurança

A NF1 com NP sintomático e inoperável é uma doença progressiva associada a morbidades graves, como dor, deformidade, déficit motor, e redução na qualidade de vida. Os NPs apresentam crescimento descontrolado ao longo do tempo, o qual está associado ao agravamento da morbidade dos pacientes, para os quais as opções de tratamento são extremamente limitadas. As evidências geradas pelo estudo SPRINT (56,94) evidenciam que o selumetinibe é o primeiro agente a não apenas desacelerar o crescimento do NP, mas também a levar à redução do volume da maioria dos tumores. Como resultado, ocorre o aumento da SLP e, conseqüentemente, a redução da morbidade associada à doença e melhora da qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares.

A maioria dos pacientes com NF1 e NP inoperável tratados com selumetinibe (68%) no estudo SPRINT apresentou uma redução parcial confirmada $\geq 20\%$ no volume do NP confirmada em avaliações consecutivas, e 69,7% dos pacientes permaneceram livres de progressão aos cinco anos de tratamento, enquanto na coorte do estudo de história natural esse percentual foi de apenas 18,2% (56,94). Cabe ressaltar que na coorte histórica, nenhum paciente apresentou redução clinicamente significativa no volume do NP. Isso demonstra que o selumetinibe é superior às opções de manejo atuais, que incluem cuidados sintomáticos e de suporte, em relação a SLP. A melhora clínica e a estabilização da doença proporcionada pelo tratamento com selumetinibe têm importante impacto na vida cotidiana dos pacientes. Pacientes e cuidadores relataram melhor qualidade de vida relacionada à saúde, melhora significativas na dor e, nos resultados funcionais que foram mantidas até 48 ciclos de tratamento (aproximadamente quatro anos), o que corrobora os benefícios advindos do tratamento com selumetinibe.

Os resultados de segurança demonstram que o selumetinibe é geralmente bem tolerado. Quase todos os pacientes apresentaram algum evento adverso relacionado ao tratamento, porém a maioria deles (96%) foi considerada leve a moderado. Os eventos adversos graves ocorridos foram manejados com sucesso e concluiu-se que o selumetinibe apresenta um perfil de risco-benefício favorável.

O estudo SPRINT é um ensaio clínico não randomizado (ECR), que não incluiu um comparador interno. Embora os ECR sejam considerados o 'padrão ouro' para estabelecer a eficácia clínica de intervenções terapêuticas, a raridade do NF1 com NP sintomático e inoperável, a morbidade significativa e a falta de tratamentos comparadores ativos fazem com que um ECR seja inviável (104,105). Assim, o resultado da avaliação da qualidade da evidência sobre a efetividade do selumetinibe deve ser interpretado levando-se e consideração este contexto.

Existem vantagens potenciais significativas no uso de controles externos em estudos sobre doenças raras, e vários estudos mostraram que eles podem ser úteis em determinadas situações, especialmente na avaliação de doenças raras, quando recrutar um número suficiente de sujeitos para um braço de controle

CONFIDENCIAL

provavelmente não seria viável. Além disso, utilizar grupos de controle para ensaios de doenças raras e potencialmente fatais para as quais não há tratamento padrão disponível poderia ser considerado antiético. Os pacientes também podem estar menos propensos a participar ou permanecer em ensaios controlados por placebo, dada a possibilidade de serem designados para este grupo. Esse problema se torna especialmente relevante para doenças raras, em que os participantes potenciais serão em pequeno número e geograficamente dispersos (106).

Portanto, utilizar controles externos como, por exemplo, coortes de estudos sobre a história natural da doença pode ser essencial na avaliação de medicamentos para doenças raras (105,107). Agências reguladoras e de Avaliação de Tecnologias em Saúde em todo o mundo reconhecem o valor de ensaios não randomizados nestes casos, especialmente para condições em que a magnitude do efeito terapêutico é grande ou a população afetada é pequena (108,109).

No estudo SPRINT, uma coorte proveniente de um estudo de história natural da doença foi usado como controle externo. Isso foi possível devido à existência de um estudo abrangente de história natural, no qual dados comparáveis aos coletados no SPRINT foram obtidos prospectivamente e por um tempo de seguimento maior que dez anos, o que permitiu o pareamento dos controles por idade (56). Além disso, a magnitude do efeito do selumetinibe sobre o crescimento tumoral foi significativa. A sobrevida livre de progressão em oito anos nos grupos selumetinibe e coorte histórica, quando pareados por idade, foi de 69,7% e 18,2%, respectivamente. Nenhum dos pacientes da coorte histórica apresentou uma redução de volume tumoral equivalente a uma resposta parcial ($\geq 20\%$ de redução) dentro de um ano, enquanto quase 70% dos sujeitos no braço de tratamento com selumetinibe apresentaram uma resposta parcial nesse período. A mudança abrupta na trajetória de crescimento do NP com o selumetinibe, diferiu drasticamente da história natural da doença, o que torna evidente que o selumetinibe altera seu curso natural (4).

Cabe ressaltar também que a população incluída no SPRINT apresentava uma ampla variedade de volumes de NP basais, tornando os resultados do estudo generalizáveis a pacientes com diferentes gravidades da doença. Além disso, havia ampla variedade de comorbidades, o que se assemelha ao observado na prática clínica. As características basais da população incluída no estudo SPRINT são semelhantes à da coorte de pacientes do estudo de história natural, sugerindo que a população do estudo SPRINT é representativa da variedade de pacientes com NF1 e NP sintomático e inoperável e corroboram a comparação realizada com o controle externo.

CONFIDENCIAL

5 Recomendações de Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Em março de 2022, o NICE emitiu parecer recomendando o uso selumetinibe para o tratamento de NP sintomáticos e inoperáveis associados à NF1 em crianças com três anos ou mais. A recomendação se baseou nas evidências do ensaio clínico SPRINT que demonstrou que o selumetinibe é eficaz na redução do volume dos NPs em comparação com o melhor cuidado de suporte (72).

Já em maio de 2023, o CADTH recomendou o uso do selumetinibe para o tratamento de pacientes pediátricos entre dois e 18 anos, com NF1 que tenham NPs sintomáticos e inoperáveis, se certas condições forem atendidas. A recomendação se baseou nas evidências do estudo SPRINT de que o selumetinibe é eficaz na redução do volume dos NPs e que essa resposta se mantém ao longo do tempo. A agência também menciona o fato de que o selumetinibe pode melhorar sintomas relatados pelo paciente, como dor, função motora e qualidade de vida relacionada à saúde. E ainda destaca que o selumetinibe atende a necessidades identificadas pelos pacientes, sendo uma nova opção de tratamento que reduz o tamanho do tumor e tem efeitos colaterais gerenciáveis (73).

Mais recentemente, em outubro de 2024, o governo australiano incluiu o selumetinibe no programa *The Pharmaceutical Benefits Scheme* recomendando o tratamento para pacientes pediátricos (com idade entre 2 e 18 anos) com NF1 e NPs sintomáticos e inoperáveis (110).

CONFIDENCIAL

6 Evidências Econômicas

6.1 Análise de custo-efetividade

Nesta seção, será apresentado o modelo de custo-utilidade elaborado para avaliar os custos e benefícios advindos da incorporação do medicamento Koselugo™ (selumetinibe) no SUS para tratamento de pacientes pediátricos (idade ≥ 2 anos) com neurofibromatose tipo 1 (NF1) e neurofibromas plexiformes (NPs) sintomáticos e inoperáveis a ser apreciado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde.

6.1.1 Características do modelo:

Perspectiva e horizonte temporal

Seguindo as recomendações das Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (111) foi adotada a perspectiva do SUS como pagador de forma que apenas custos médicos diretos foram considerados. Para capturar os impactos dos custos e benefícios do tratamento, um horizonte *lifetime* foi escolhido.

População

A população alvo considerada no modelo são pacientes pediátricos (idade ≥ 2 anos) com neurofibromatose tipo 1 (NF1) e neurofibromas plexiformes (NPs) sintomáticos e inoperáveis em tratamento com terapia padrão disponível no SUS. O modelo considera como idade inicial dos pacientes 2 anos, já que o selumetinibe está autorizado para o tratamento de crianças com NPs sintomáticos e inoperáveis a partir de desta idade (82). Este parâmetro foi variado na análise de sensibilidade em uma faixa entre 2 e 17 anos.

Intervenção e comparador

A intervenção considerada é o selumetinibe administrado na dose de 25 mg/m² de superfície corporal, duas vezes ao dia. De acordo com os resultados do estudo SPRINT (56), o tratamento com selumetinibe proporcionou redução relevante no volume dos NPs, além de benefícios clínicos significativos,

CONFIDENCIAL

como a redução da intensidade da dor, melhora da força e amplitude de movimento, e aumento da qualidade da vida dos pacientes.

Atualmente, não existem tratamentos específicos disponíveis no SUS para pacientes pediátricos com NPs inoperáveis e sintomáticos associados à NF1. Desta forma, como comparador foi considerado o melhor cuidado padrão que consiste em tratamentos paliativos individualizados.

Estrutura do modelo

Conforme evidenciado no relatório do NICE (72), o único modelo já proposto na literatura para avaliar a custo-efetividade do tratamento dos pacientes com NPs inoperáveis e sintomáticos associado à NF1 é um modelo com três estados de saúde, estrutura que foi adotada no modelo de Markov deste dossiê. Neste modelo os três estados de saúde são “estável” onde os pacientes permanecem até progredirem ou morrerem, “progressão” que é o estado em que pacientes cuja doença progrediu permanecem até que venham a óbito, e o terceiro estado de saúde é a morte.

Devido ao caráter progressivo da doença, pacientes não tratados com selumetinibe não alcançam o estado “estável” e, por isso, estes pacientes iniciam o modelo no estado “progressão”, podendo permanecer neste estado ou evoluir a óbito. Por outro lado, os pacientes em tratamento com selumetinibe iniciam o modelo no estado “estável”. Estes pacientes permanecem em tratamento até a progressão da doença, completarem 18 anos ou se evoluírem a óbito, o que ocorrer primeiro. O estado “morte” não é associado a custos ou benefícios adicionais (Figura 29).

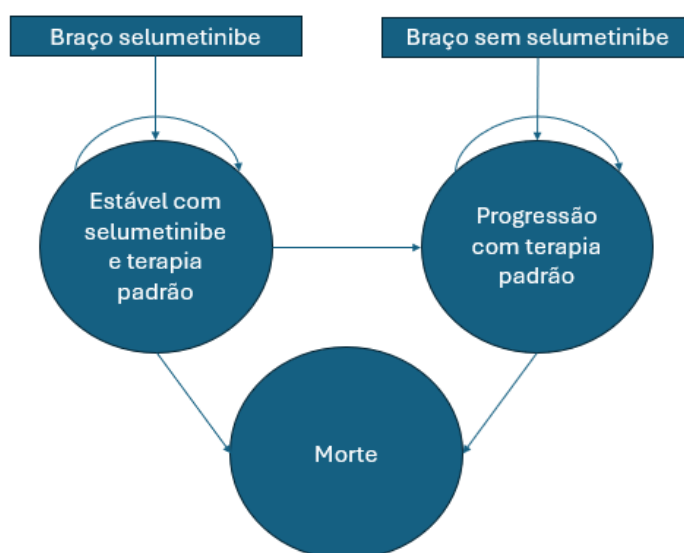


Figura 29. Estrutura do modelo selumetinibe associado à terapia padrão comparado à terapia padrão no tratamento de pacientes com neurofibromas plexiformes inoperáveis e sintomáticos.

CONFIDENCIAL

Probabilidades de Transição

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

A probabilidade de morte foi estimada considerando-se as probabilidades de morte por idade de acordo com o IBGE, ajustadas por um fator igual a 3,22 a fim de refletir o excesso de mortalidade de pacientes com NF-1 em comparação à mortalidade da população geral. Este ajuste baseou-se no estudo conduzido por Uusitalo e colaboradores (85), que encontrou uma taxa de mortalidade padronizada igual a 3,22 (95% IC 2,81-3,68) entre pacientes com NF1. A mesma taxa de mortalidade foi empregada para os estados “estável” e “progressão” independentemente do tratamento com selumetinibe.

As Figuras 30 e 31 representam a evolução dos pacientes com e sem o uso de selumetinibe, respectivamente, sendo possível observar a progressão da doença ao longo do horizonte temporal. No grupo tratado com selumetinibe observa-se uma estabilização da doença na fase adulta, sem progressão adicional, em que os pacientes permanecem no estado de saúde em que se encontram ao completarem 18 anos de idade, ou evoluem para óbito. A coorte de pacientes sem tratamento com selumetinibe apresenta o mesmo risco de óbito dos pacientes tratados, porém permanecem no estado “progressão” ou evoluem a óbito, sem que haja pacientes no estado “estável”, devido ao caráter progressivo da doença e a impossibilidade de redução tumoral na ausência de tratamento específico.

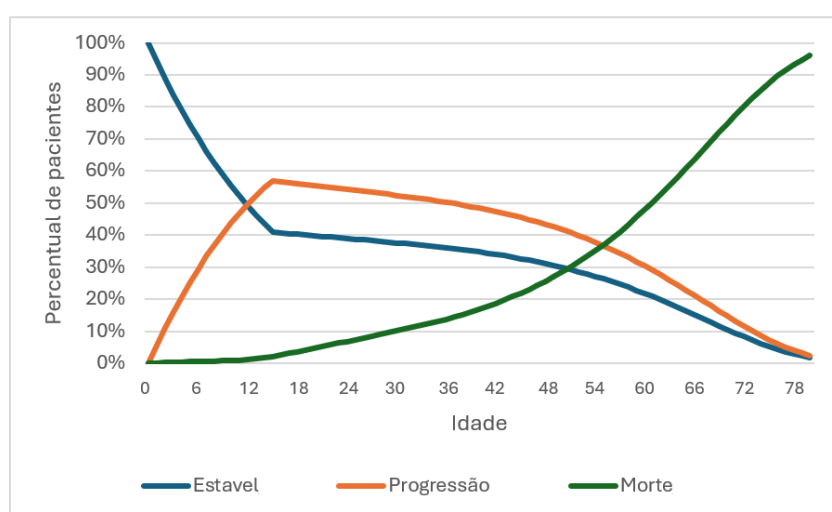


Figura 30. Evolução da coorte de pacientes com neurofibromas plexiformes tratados com selumetinibe.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

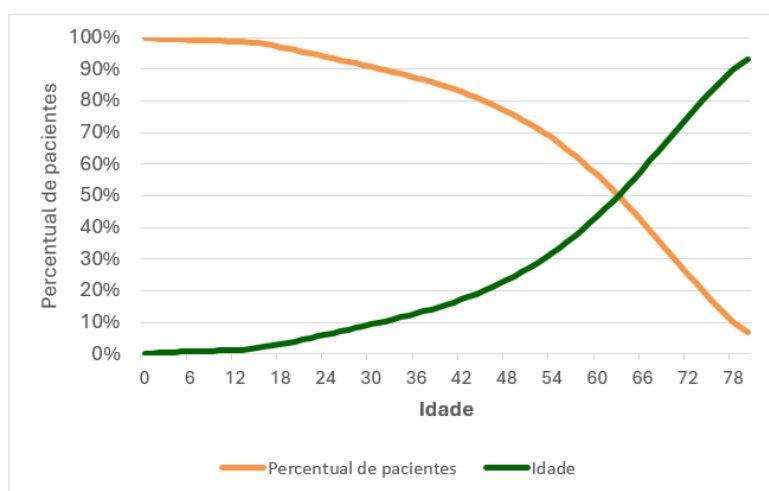


Figura 31. Evolução da coorte de pacientes com neurofibromas plexiformes sem tratamento com selumetinibe.

6.1.2 Custos

Custos do tratamento com selumetinibe

De acordo com dados da Câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED), consultados em outubro de 2024, os preços máximos de venda ao governo (PMVG) do selumetinibe para as apresentações caixa com 60 cápsulas de 10mg ou cápsulas de 25 mg são, respectivamente, R\$ 21.679,12 e R\$ 54.197,75 sem impostos e R\$ 30.426,31 e R\$ 76.065,70 com alíquota de 18% de imposto. O preço proposto para incorporação de selumetinibe, considerando a venda direta ao governo através da importação da medicação, é de R\$ 12.682,29 e R\$ 31.705,68 para as apresentações 10 mg e 25 mg, respectivamente, o que representa um desconto de 58,32% sobre o PMVG com 18% de imposto e 41,5% sobre PMVG sem impostos (Tabela 5).

Tabela 5. Preço proposto para incorporação do selumetinibe.

Apresentação	Número de cápsulas	Custo da apresentação	Custo por cápsula
Selumetinibe 10mg (cápsula)	60	R\$ 12.682,29	R\$ 211,37
Selumetinibe 25mg (cápsula)	60	R\$ 31.705,68	R\$ 528,43

CONFIDENCIAL

A estimativa do custo anual do tratamento com selumetinibe considerou a posologia recomendada de 25 mg/m² de área de superfície corporal (ASC), administrada duas vezes ao dia por via oral. O custo anual adotado no modelo considerou a ASC de acordo com a idade dos pacientes sendo calculada por meio da equação 1 que foi determinada a partir dos dados do estudo SPRINT (56).

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

onde ASC = área de superfície corporal

A Tabela 6 a seguir apresenta as estimativas de custo anual com o tratamento com o selumetinibe.

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

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

Legenda: ASC: área de superfície corporal.

Os custos estimados pelo modelo também consideraram o tempo até a descontinuação do tratamento (TTD) nos primeiros 36 meses de acordo com os resultados do estudo SPRINT (Figura 32). A partir destes dados e dos custos estimados por ASC foi calculado o custo médio anual do tratamento com selumetinibe que foi empregado em todo horizonte temporal. Além disso, de forma conservadora, assumiu-se o pressuposto de que os pacientes que chegam ao terceiro ano em uso de selumetinibe permaneceriam em tratamento até a progressão da doença, 18 anos de idade ou se evoluírem para óbito.

CONFIDENCIAL

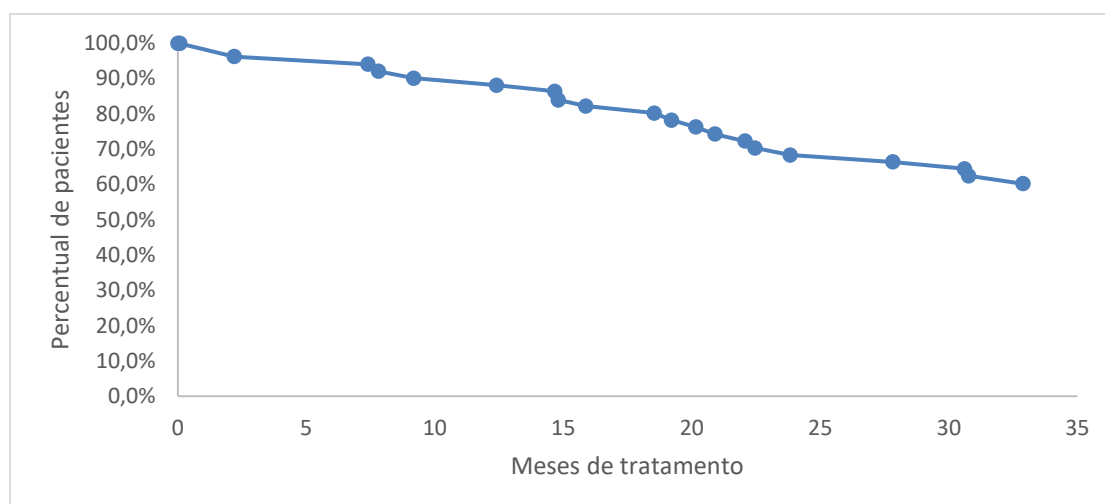


Figura 32. Percentual de pacientes em tratamento com selumetinibe no estudo SPRINT.

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

Custos do acompanhamento dos pacientes

Os custos de acompanhamento foram calculados considerando os procedimentos descritos na Tabela 7, que foram agrupados em duas categorias, de acordo com o estado de saúde que o paciente ocupa no modelo (estável ou em progressão). Como atualmente não há nenhum Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para NF1, a frequência de utilização dos recursos foi definida com base em pressupostos obtidos com especialistas baseados em sua experiência clínica. Com isso, o custo total anual estimado para o acompanhamento de pacientes no estado “estável” foi estimado em R\$ 978,18, enquanto para pacientes no estado “progressão” foi de R\$ 2.422,62, detalhados na Tabela 7.

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

CONFIDENCIAL

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

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

Custos relacionados ao manejo de eventos adversos

Os custos relacionados ao manejo de eventos adversos não foram incluídos no modelo. No estudo SPRINT (56), não foram relatos eventos adversos graves (grau 3), exceto por um caso de diarreia de grau 3 de forma que a inclusão destes custos não afetaria os resultados da análise.

6.1.3 Utilidades

Foi realizada busca na literatura a fim de identificar dados de utilidade obtidos a partir da população brasileira. No entanto, não foram identificados dados nacionais, pelo que foram empregados os valores de utilidade utilizados nos modelos econômicos dos relatórios de avaliação do selumetinibe elaborados pelas agências *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (72) e *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC) (73). De acordo com estes relatórios, o valor de utilidade relativo ao estado “estável” é de 0,740 (0,700 a 0,780), e do estado progressão é 0,510 (0,438 a 0,583). Considerando o modelo econômico assume que o crescimento do tumor cessa ou diminui de forma que não há impacto adicional na qualidade de vida dos pacientes a partir dos 18 anos, estes valores foram mantidos constantes. Esse pressuposto é apoiado pela literatura que mostra estabilização da doença na vida adulta.

Utilidade relativa a cuidadores

A NF1 é uma doença que afeta não apenas a qualidade de vida dos pacientes, mas também de seus cuidadores (18,30). Pacientes com NPs inoperáveis e sintomáticos podem apresentar dor intensa e limitação

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

de movimento, resultando em altos níveis de estresse emocional e ansiedade, não apenas para os próprios pacientes, mas também para seus cuidadores, especialmente na ausência de opções terapêuticas eficazes. Os cuidadores precisam acompanhar o paciente durante sua rotina, que inclui consultas periódicas multidisciplinares e exames frequentes, o que compromete significativamente a capacidade laborativa dos cuidadores. Além disso, o estigma, o preconceito e o isolamento social enfrentados por ambos, devido à desfiguração dos pacientes, podem agravar ainda mais o impacto emocional sobre os cuidadores. Diante disso, a qualidade de vida dos cuidadores foi considerada em um cenário alternativo como recomendam as Diretrizes Metodológicas sobre Qualidade de Vida em Modelos Econômicos do Ministério da Saúde.

O impacto da doença sobre a qualidade de vida dos cuidadores foi incluído no modelo aplicando-se uma desutilidade de 0,07 à utilidade média brasileira na faixa etária de 30 a 34 anos que é de 0,850 (115) somente para os cuidadores de pacientes com a doença em progressão. Este valor de 0,07 de desutilidade baseia-se no valor utilizado no processo de submissão de selumetinibe avaliado pelo NICE, evidenciado no relatório final de avaliação (72), que menciona que pacientes com NF1 NP e seus cuidadores enfrentam desafios e limitações das atividades diárias devido à natureza heterogênea, generalizada e imprevisível da doença. Por conta disso, reforçam que o impacto da doença sobre a qualidade de vida dos cuidadores poderia ser incluído no modelo. No modelo submetido neste processo de avaliação, assumiu-se que a doença não impactaria a qualidade de vida dos cuidadores após o paciente completar 18 anos de idade e que haveria apenas um cuidador por paciente.

6.1.4 Taxa de desconto

Embora o Ministério da Saúde recomende, de forma geral, uma taxa de desconto anual de 5% nos custos e benefícios (111), em alguns cenários a aplicação de taxas diferentes se faz necessária, como por exemplo, quando os benefícios de uma tecnologia só se concretizam a longo prazo. Um exemplo, é a vacinação contra HPV (Papilomavírus Humano), em que os custos incorrem imediatamente, enquanto os benefícios só serão observados a longo prazo, muitas vezes após décadas da imunização. Nesses cenários a aplicação de uma taxa de desconto sobre os desfechos de qualidade de vida, resultaria na subestimação dos ganhos em QALY da vacinação para HPV, tornando-os aparentemente irrelevantes. Por isso, em situações como essa recomenda-se não aplicar taxa de desconto sobre a efetividade (116)

O caso dos pacientes com NF1 e NPs associados é semelhante pois ao tratar estes pacientes pediátricos, busca-se evitar a progressão da doença e reduzir o desenvolvimento de massas tumorais que impactariam a qualidade de vida desses pacientes, gerando desfigurações, compressões de estruturas vitais,

CONFIDENCIAL

lesões ósseas e dor, além do significativo risco de malignização dos NP não tratados, que é uma das consequências mais graves da doença. Dessa forma, a aplicação de uma taxa de desconto sobre os benefícios subestimaria os ganhos em QALY na fase adulta. Por isso, adicionalmente ao cenário base deste modelo, que considerou uma taxa de desconto de 5% tanto para os custos quanto para os benefícios, foi também apresentado um cenário alternativo sem taxa de desconto para os benefícios.

6.1.5 Análise de sensibilidade

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

Tabela 8. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística.

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição	Fonte
Probabilidade de progressão com selumetinibe	5,6%	4,5%	6,8%	Beta	(56)
Utilidade estado “estável”	0,740	0,700	0,780	Beta	(72)
Utilidade estado “progressão”	0,510	0,438	0,583	Beta	(72)
Utilidade cuidador paciente “estável”	0,85	0,77	1	Beta	(72)
Utilidade cuidador paciente em “progressão”	0,77	0,616	0,85	Beta	(72)
Custo seguimento estado “estável” (R\$)	978,18	782,54	1.173,82	Gamma	Calculado
Custo seguimento estado “progressão” (R\$)	2.422,62	1.938,09	2.907,14	Gamma	Calculado
Custo selumetinibe cápsula 10 mg (R\$)	R\$ 211,37	188,22	282,33	Gamma	Proposto
Custo selumetinibe cápsula 25 mg (R\$)	R\$ 528,43	470,59	705,88	Gamma	Proposto
Taxa de desconto custos	5%	0%	10%	Uniforme	(111)
Taxa de desconto efetividade	5%	0%	5%	Uniforme	(111)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

6.1.6 Análise de cenários

Foram elaboradas três análises de cenário a fim de avaliar os efeitos da inclusão da qualidade de vida dos cuidadores nas análises e a influência da taxa de desconto sobre os desfechos. Os cenários são descritos a seguir:

Cenário alternativo 1: com desconto de 5% nos desfechos e com utilidade de cuidadores

Cenário alternativo 2: sem desconto de 5% nos desfechos e sem utilidade de cuidadores

Cenário alternativo 3: sem desconto de 5% nos desfechos e com utilidade de cuidadores

6.1.7 Resultados

No cenário base, o uso de selumetinibe resultou em maior efetividade e maior custo com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 339.087,10 por QALY ganho (Tabela 9). Observa-se que no cenário alternativo 3, em que se considera a qualidade de vida do cuidador e não se aplica a taxa de desconto sobre os benefícios futuros, o tratamento com selumetinibe apresenta uma RCEI igual a R\$ 109.680,25 por QALY, sendo considerado custo-efetivo em relação ao limiar de custo efetividade adotado no Brasil para doenças raras e graves que é de R\$ 120 mil por QALY (117).

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

Cenário	Desconto na efetividade ¹	Qualidade de vida do cuidador	Selumetinibe		Cuidado padrão		RCEI (R\$/QALY)
			Custo	QALY	Custo	QALY	
Base	Sim	Não	R\$ 819.971	11,54	R\$ 43.941,96	9,25	R\$ 339.087,10
Alternativo 1	Sim	Sim	R\$ 819.971	20,73	R\$ 43.941,96	17,62	R\$ 248.999,22
Alternativo 2	Não	Não	R\$ 819.971	35,37	R\$ 43.941,96	29,65	R\$ 131.038,68
Alternativo 3	Não	Sim	R\$ 819.971	49,06	R\$ 43.941,96	41,99	R\$ 109.680,25

¹Taxa de desconto anual de 5%. QALY, *Quality-adjusted Life Year*; RCEI, Razão de custo-efetividade incremental.

Na análise de sensibilidade determinística do cenário base, os parâmetros com maior impacto na RCEI foram a taxa de desconto aplicada aos benefícios e a utilidade após a progressão da doença (Figura 33). Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados na Figuras 34.

CONFIDENCIAL

AstraZeneca do Brasil Ltda.

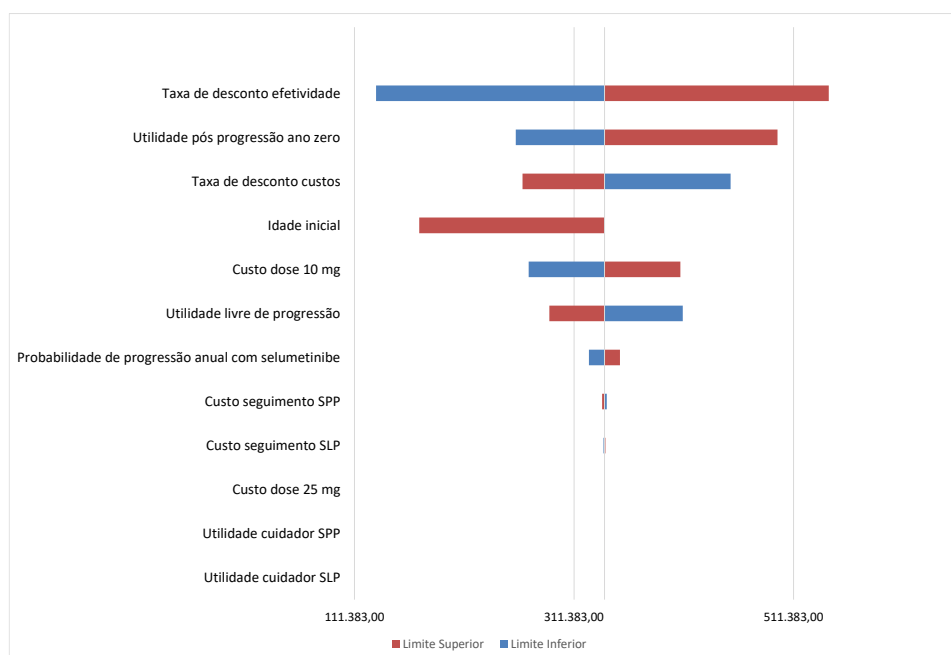


Figura 33. Análise de sensibilidade determinística

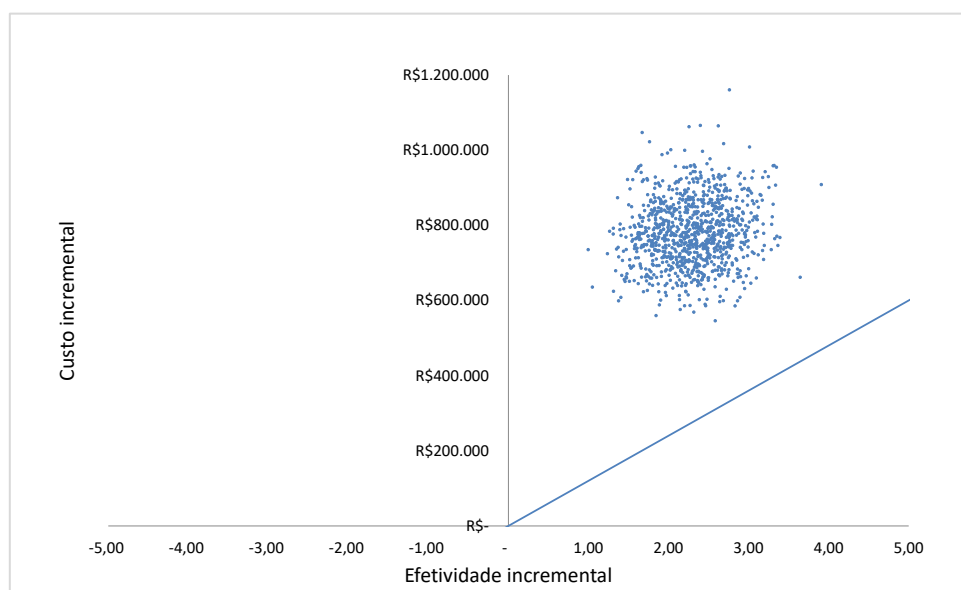


Figura 34. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística do cenário base.

6.2 Análise de impacto orçamentário

O objetivo desta análise foi avaliar o impacto orçamentário incremental da incorporação do Koselugo™ (selumetinibe) para tratamento de pacientes pediátricos (idade ≥ 2 anos) com NF1 e NP inoperáveis sintomáticos. A elaboração da análise seguiu as recomendações das Diretrizes metodológicas:

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

análise de impacto orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil do Ministério da Saúde (118) e, desta forma, adotou-se a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de cinco anos.

6.2.1 População elegível

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

Entre os sinais e sintomas prioritários elencados no painel DELPHI, a desfiguração foi considerada a mais frequente, com prevalência de 47,6%, conforme descrito no estudo de Darrigo e colaboradores (10) sobre o perfil epidemiológico da NF1 no Brasil. Assim, para a estimar a população prioritária elegível ao tratamento, partiu-se do pressuposto de que estes sinais e sintomas graves relacionados aos NP sintomáticos inoperáveis coexistem e que a proporção de 47,6%, referente à desfiguração, também inclui os pacientes com os demais sinais e sintomas priorizados pelo painel DELPHI, como a perda de função motora por compressão da medula espinhal, dificuldade respiratória por compressão das vias aéreas e dor intensa ou insuportável. Portanto, esta abordagem permitiu alinhar a estimativa da população elegível aos achados do painel, refletindo o consenso dos especialistas sobre os pacientes prioritários para o tratamento com selumetinibe. A seguir, será detalhada a metodologia empregada para a estimativa da população elegível, em conformidade com os pressupostos descritos.

A população elegível foi estimada pelo epidemiológico considerando o número brasileiros na faixa etária entre 2 e 17 nos anos de 2025 a 2029 segundo as projeções do IBGE. Sobre este total, aplicaram-se a prevalência de NF1 (0,032%) (15), a proporção de pacientes com menos de 20 anos que apresentam NPs (29,84%) (10), a proporção de pacientes com NPs sintomáticos e inoperáveis (48,38%) (10) e a proporção de pacientes com sinais e sintomas graves (47,67%) (10), como descrito anteriormente, a fim de se obter o número de pacientes prevalentes em 2026. A Tabela 10 apresenta o número de pacientes elegíveis no horizonte temporal da análise.

CONFIDENCIAL

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

Parâmetro	2026	2027	2028	2029	2030
População brasileira com idade entre 2 e 17 anos.	44.941.477	44.424.979	43.916.250	43.359.403	42.752.587
Prevalência NF1 (0,032%) (15)	14.204	14.041	13.880	13.704	13.512
Proporção de pacientes com NPs < 20 anos (29,84%) (10)	4.238	4.190	4.142	4.089	4.032
Proporção de pacientes com NP sintomáticos e inoperáveis (48,38%) (10)	2.051	2.027	2.004	1.979	1.951
Proporção de pacientes com sinais e sintomas graves (47,67%) (10)	978	966	955	943	930
Elegíveis ao tratamento	978	966	955	943	930

Legenda: NF1: Neurofibromatose tipo 1 e NPs: Neurofibromas plexiformes

6.2.2 Market share

Foram definidos quatro cenários de *market share* considerando diferentes taxas de difusão (Tabela 11). No cenário base, o *market share* no primeiro ano foi de 30%, com incrementos anuais até atingir 70% no quinto ano. Além deste, foram avaliados cenários de difusão rápida e lenta e um cenário adicional que considerou o *market share* adotado pela agência canadense *Canadian Drug's Agency* (CDA-AMC) (73). O *market share* de cada cenário é apresentado na Tabela 11.

Tabela 11. Market Share nos diferentes cenários.

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

CDA, *Canadian Drug's Agency*

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

6.2.3 Custos

Os custos considerados na análise de impacto orçamentário foram os mesmos empregados na análise de custo-utilidade. Estes custos incluíram aqueles relacionados aos medicamentos e acompanhamento médico e estão descritos na seção 6.1. Os custos foram apurados de acordo com o tempo de permanência do paciente em cada um dos estados de saúde e estimados até o óbito do paciente ou o término do horizonte temporal, o que ocorresse primeiro. Os pacientes prevalentes no primeiro ano (coorte 1) foram acompanhados ao longo dos cinco anos do impacto orçamentário. Os pacientes incidentes no segundo ano (coorte 2) foram acompanhados por quatro anos e assim sucessivamente. Não foi aplicada taxa de desconto, conforme recomendado pelas Diretrizes do Ministério da Saúde para Análise de Impacto Orçamentário (118).

6.2.4 Resultados

A incorporação do selumetinibe para tratamento de pacientes NF1 e NPs inoperáveis sintomáticos resultaria em um impacto orçamentário incremental total em cinco anos igual a R\$ 278.155.054,66 (Tabela 12).

Tabela 12. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental no cenário base.

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

No cenário com *market share* mais lento o impacto orçamentário incremental total seria de R\$ 184.071.017,09 em cinco anos (Tabela 13).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

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

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

No cenário com *market share* rápido, o impacto orçamentário incremental total seria de R\$ 325.197.073,44 em cinco anos (Tabela 14).

Tabela 14. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental no cenário com *market share* rápido.

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

Finalmente, considerando-se o *market share* adotado pela agência canadense CDA, o impacto orçamentário incremental total seria de R\$ 383.654.730,89 em cinco anos (Tabela 15).

CONFIDENCIAL

Tabela 15. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental no cenário com *market share* adotado pela agência canadense *Canadian Drug's Agency* (CDA-AMC).

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

7 Considerações finais

A NF1 é uma condição genética grave e progressiva que afeta múltiplos sistemas e compromete significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Os NPs são as complicações mais graves da NF1 e levam a sinais e sintomas que afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes, dificultando atividades básicas e contribuindo para o isolamento social. Além disso, as deformidades e limitações físicas causadas pelos NPs frequentemente levam ao estigma social, prejudicando a autoestima e o bem-estar psicológico dos pacientes. O rápido crescimento dos NPs, especialmente durante a infância, agrava ainda mais o impacto funcional, emocional e social da NF1. As opções de tratamento atualmente disponíveis no SUS são limitadas e, em muitos casos, incapazes de controlar os sintomas de forma eficaz, especialmente em pacientes pediátricos que apresentam NPs inoperáveis e sintomáticos.

O Koselugo™ (selumetinibe) é uma alternativa inovadora e única para esse grupo de pacientes. Estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança do selumetinibe na redução do volume tumoral, alívio da dor e melhoria da função motora e da qualidade de vida dos pacientes e cuidadores. Reconhecido como medicamento órfão pela EMA e FDA, e recomendado por agências internacionais como NICE, CAD-AMD e pelo governo australiano, o selumetinibe preenche uma lacuna terapêutica importante para crianças e adolescentes com NF1, oferecendo uma resposta sustentada e significativa.

As análises econômicas mostraram que a incorporação do selumetinibe está associado a maior benefício em QALY comparativamente ao melhor cuidado padrão hoje oferecido aos pacientes. No cenário alternativo, o selumetinibe foi considerado custo-efetivo considerando-se um limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00.

Neste contexto, o Koselugo™ (selumetinibe) se apresenta como uma alternativa inovadora, demonstrando eficácia na redução do volume tumoral, alívio da dor e melhoria da função motora e da qualidade de vida tendo seus benefícios reconhecidos por agências internacionais. A incorporação do selumetinibe no SUS significará atender às necessidades de pacientes com uma doença grave, para as quais atualmente não existem alternativas terapêuticas efetivas disponíveis no sistema público de saúde, proporcionando uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes, redução de sintomas e apoio ao bem-estar emocional e funcional de pacientes e familiares.

CONFIDENCIAL

Referências

1. Kresak J, Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet*. 2016 Mar 9;05(02):098–104.
2. Cawthon RM, Weiss R, Xu G, Viskochil D, Culver M, Stevens J, et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell*. 1990 Jul;62(1):193–201.
3. Marchuk DA, Saulino AM, Tavakkol R, Swaroop M, Wallace MR, Andersen LB, et al. cDNA cloning of the type 1 neurofibromatosis gene: Complete sequence of the NF1 gene product. *Genomics*. 1991 Dec;11(4):931–40.
4. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb 23;3(1):17004.
5. Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, Lovell AM, Saal HM, Schorry EK, et al. Pediatric Plexiform Neurofibromas: Impact on Morbidity and Mortality in Neurofibromatosis Type 1. *J Pediatr*. 2012 Mar;160(3):461–7.
6. Oostenbrink R, Spong K, de Goede-Bolder A, Landgraf JM, Raat H, Moll HA. Parental Reports of Health-Related Quality Of Life in Young Children with Neurofibromatosis Type 1: Influence of Condition Specific Determinants. *J Pediatr*. 2007 Aug;151(2):182-186.e2.
7. Martin S, Wolters P, Baldwin A, Gillespie A, Dombi E, Walker K, et al. Social-emotional Functioning of Children and Adolescents With Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas: Relationships With Cognitive, Disease, and Environmental Variables. *J Pediatr Psychol*. 2012 Aug 1;37(7):713–24.
8. Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. In 2015. p. 75–86.
9. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR, et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics*. 2019 May 1;143(5).
10. Darrigo Junior LG, Ferraz VE de F, Cormedi MCV, Araujo LHH, Magalhães MPS, Carneiro RC, et al. Epidemiological profile and clinical characteristics of 491 Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Brain Behav*. 2022 Jun 4;12(6).
11. Basu TN, Gutmann DH, Fletcher JA, Glover TW, Collins FS, Downward J. Aberrant regulation of ras proteins in malignant tumour cells from type 1 neurofibromatosis patients. *Nature*. 1992 Apr;356(6371):713–5.
12. Muir D, Neubauer D, Lim IT, Yachnis AT, Wallace MR. Tumorigenic Properties of Neurofibromin-Deficient Neurofibroma Schwann Cells. *Am J Pathol*. 2001 Feb;158(2):501–13.
13. Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Leplège A. Quality-of-Life Impairment in Neurofibromatosis Type 1. *Arch Dermatol*. 2001 Nov 1;137(11).

CONFIDENCIAL

14. Garcia B, Catusus N, Ros A, Rosas I, Negro A, Guerrero-Murillo M, et al. Neurofibromatosis type 1 families with first-degree relatives harbouring distinct *NF1* pathogenic variants. Genetic counselling and familial diagnosis: what should be offered? *J Med Genet*. 2022 Oct;59(10):1017–23.
15. Lee TSJ, Chopra M, Kim RH, Parkin PC, Barnett-Tapia C. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Sep 14;18(1):292.
16. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, Kentsch M, Friedrich RE, Mautner VF. Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Frequency and Associated Clinical Deficits. *J Pediatr*. 2011 Oct;159(4):652-655.e2.
17. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Dec 3;15(1):37.
18. Wolters PL, Burns KM, Martin S, Baldwin A, Dombi E, Toledo-Tamula MA, et al. Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. *Am J Med Genet A*. 2015 Sep 14;167(9):2103–13.
19. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Riccardi VM, Birch P, Friedman JM, Wolkenstein P. Subcutaneous neurofibromas are associated with mortality in neurofibromatosis 1: A cohort study of 703 patients. *Am J Med Genet A*. 2005 Jan 2;132A(1):49–53.
20. Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S, et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol*. 2018 Nov 12;20(12):1643–51.
21. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2006 Aug 11;44(2):81–8.
22. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1–Related Plexiform Neurofibromas. *New England Journal of Medicine*. 2016 Dec 29;375(26):2550–60.
23. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):834–43.
24. Dagalakakis U, Lodish M, Dombi E, Sinaii N, Sabo J, Baldwin A, et al. Puberty and Plexiform Neurofibroma Tumor Growth in Patients with Neurofibromatosis Type I. *J Pediatr*. 2014 Mar;164(3):620–4.
25. Tucker T, Friedman JM, Friedrich RE, Wenzel R, Funsterer C, Mautner VF. Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas. *J Med Genet*. 2008 Nov 3;46(2):81–5.
26. Korf BR, Rubenstein AE. Neurofibromas: A Handbook for patients, families, and healthcare professionals. New York, NY: Thieme Medical Publishers; 2005.

CONFIDENCIAL

27. Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro Oncol.* 2016 May;18(5):624–38.
28. Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ, Goodwin A, Blakeley JO, Gross AM, et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol.* 2020 Sep 29;22(9):1368–78.
29. Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S, et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine.* 2023 Feb;56:101818.
30. Jensen SE, Patel ZS, Listernick R, Charrow J, Lai JS. Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood. *J Clin Psychol Med Settings.* 2019 Sep 8;26(3):259–70.
31. Plotkin SR, Davis SD, Robertson KA, Akshintala S, Allen J, Fisher MJ, et al. Sleep and pulmonary outcomes for clinical trials of airway plexiform neurofibromas in NF1. *Neurology.* 2016 Aug 16;87(7_Supplement_1).
32. Wise JB, Cryer JE, Belasco JB, Jacobs I, Elden L. Management of Head and Neck Plexiform Neurofibromas in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Aug 1;131(8):712.
33. Needle MN, Cnaan A, Dattilo J, Chatten J, Phillips PC, Shochat S, et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: The Children’s Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *J Pediatr.* 1997 Nov;131(5):678–82.
34. Ejnell H, Järund M, Bailey M, Lindeman P. Airway obstruction in children due to plexiform neurofibroma of the larynx. *J Laryngol Otol.* 1996 Nov 29;110(11):1065–8.
35. Serletis D, Parkin P, Bouffet E, Shroff M, Drake JM, Rutka JT. Massive plexiform neurofibromas in childhood: natural history and management issues. *J Neurosurg Pediatr.* 2007 May;106(5):363–7.
36. Setabutr D, Perez MR, Truong MT, Senders CW, Rubinstein BK. Neurofibromatosis of the larynx causing stridor and sleep apnea. *Am J Otolaryngol.* 2014 Sep;35(5):631–5.
37. Carroll GS, Haik BG, Fleming JC, Weiss RA, Mafee MF. PERIPHERAL NERVE TUMORS OF THE ORBIT. *Radiol Clin North Am.* 1999 Jan;37(1):195–202.
38. Tang Y, Gutmann DH. Neurofibromatosis Type 1-Associated Optic Pathway Gliomas: Current Challenges and Future Prospects. *Cancer Manag Res.* 2023 Jul;Volume 15:667–81.
39. Chaudhry IA, Morales J, Shamsi FA, Al-Rashed W, Elzaridi E, Arat YO, et al. Orbitofacial neurofibromatosis: clinical characteristics and treatment outcome. *Eye.* 2012 Apr 23;26(4):583–92.
40. Koerling AL. No friends 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Dec 28;15(1):50.

CONFIDENCIAL

41. Yang X, Yoo HK, Amin S, Cheng WY, Sundaresan S, Zhang L, et al. Clinical and humanistic burden among pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma in the USA. *Child's Nervous System*. 2022 Aug 17;38(8):1513–22.
42. Zöller ME, Rembeck B, Odén A, Samuelsson M, Angervall L. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer*. 1997 Jun 1;79(11):2125–31.
43. Walker L, Thompson D, Easton D, Ponder B, Ponder M, Frayling I, et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. *Br J Cancer*. 2006 Jul 20;95(2):233–8.
44. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, Pöyhönen M, Leppävirta J, Ylä-Outinen H, et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Jun 10;34(17):1978–86.
45. Rosenfeld A, Listernick R, Charrow J, Goldman S. Neurofibromatosis type 1 and high-grade tumors of the central nervous system. *Child's Nervous System*. 2010 May 25;26(5):663–7.
46. Huson SM, Compston DA, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet*. 1989 Nov 1;26(11):712–21.
47. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb 23;3(1):17004.
48. Evans DGR. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2002 May 1;39(5):311–4.
49. Alaggio R, Turrini R, Boldrin D, Merlo A, Gambini C, Ferrari A, et al. Survivin Expression and Prognostic Significance in Pediatric Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST). *PLoS One*. 2013 Nov 26;8(11):e80456.
50. Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Vialette C, Ferkal S, Hadj-Rabia S, et al. Mortality Associated with Neurofibromatosis 1: A Cohort Study of 1895 Patients in 1980-2006 in France. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Dec 4;6(1):18.
51. Landry JP, Schertz KL, Chiang YJ, Bhalla AD, Yi M, Keung EZ, et al. Comparison of Cancer Prevalence in Patients With Neurofibromatosis Type 1 at an Academic Cancer Center vs in the General Population From 1985 to 2020. *JAMA Netw Open*. 2021 Mar 18;4(3):e210945.
52. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol*. 1999 Nov;162(5):1582–6.
53. Maertens O, Prenen H, Debiec-Rychter M, Wozniak A, Sciort R, Pauwels P, et al. Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in NF1 patients. *Hum Mol Genet*. 2006 Mar 15;15(6):1015–23.

CONFIDENCIAL

54. Sharif S, Moran A, Huson SM, Iddenden R, Shenton A, Howard E, et al. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *J Med Genet*. 2007 Mar 16;44(8):481–4.
55. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, et al. Integrative Analysis of Complex Cancer Genomics and Clinical Profiles Using the cBioPortal. *Sci Signal*. 2013 Apr 2;6(269).
56. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 9;382(15):1430–42.
57. Vranceanu AM, Merker VL, Park ER, Plotkin SR. Quality of life among children and adolescents with neurofibromatosis 1: a systematic review of the literature. *J Neurooncol*. 2015 Apr 7;122(2):219–28.
58. Wolkenstein P, Rodriguez D, Ferkal S, Gravier H, Buret V, Algans N, et al. Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: a cross-sectional study of 79 cases. *British Journal of Dermatology*. 2009 Apr;160(4):844–8.
59. Graf A, Landolt MA, Mori AC, Boltshauser E. Quality of life and psychological adjustment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. 2006 Sep;149(3):348–53.
60. Lai JS, Jensen SE, Charrow J, Listernick R. Patient Reported Outcomes Measurement Information System and Quality of Life in Neurological Disorders Measurement System to Evaluate Quality of Life for Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibroma. *J Pediatr*. 2019 Mar;206:190–6.
61. Lai J, Jensen SE, Patel ZS, Listernick R, Charrow J. Using a qualitative approach to conceptualize concerns of patients with neurofibromatosis type 1 associated plexiform neurofibromas (pNF) across the lifespan. *Am J Med Genet A*. 2017 Jan 26;173(1):79–87.
62. Reiter-Purtill J, Schorry EK, Lovell AM, Vannatta K, Gerhardt CA, Noll RB. Parental Distress, Family Functioning, and Social Support in Families with and without a Child with Neurofibromatosis 1. *J Pediatr Psychol*. 2007 Oct 18;33(4):422–34.
63. Wolkenstein P, Durand-Zaleski I, Moreno JC, Zeller J, Hemery F, Revuz J. Cost evaluation of the medical management of neurofibromatosis 1: a prospective study on 201 patients. *British Journal of Dermatology*. 2000 Jun 1;142(6):1166–70.
64. Kenborg L, Duun-Henriksen AK, Dalton SO, Bidstrup PE, Doser K, Rugbjerg K, et al. Multisystem burden of neurofibromatosis 1 in Denmark: registry- and population-based rates of hospitalizations over the life span. *Genetics in Medicine*. 2020 Jun;22(6):1069–78.
65. Iheanacho I, Yoo HK, Yang X, Dodman S, Hughes R, Amin S. Epidemiological and clinical burden associated with plexiform neurofibromas in pediatric neurofibromatosis type-1 (NF-1): a systematic literature review. *Neurological Sciences*. 2022 Feb 18;43(2):1281–93.

CONFIDENCIAL

66. De Raedt T, Brems H, Wolkenstein P, Vidaud D, Pilotti S, Perrone F, et al. Elevated Risk for MPNST in NF1 Microdeletion Patients. *The American Journal of Human Genetics*. 2003 May;72(5):1288–92.
67. Hersh JH. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis. *Pediatrics*. 2008 Mar 1;121(3):633–42.
68. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine*. 2021 Aug;23(8):1506–13.
69. DeBella K, Poskitt K, Szudek J, Friedman JM. Use of “unidentified bright objects” on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology*. 2000 Apr 25;54(8):1646–51.
70. National Institutes of Health. Neurofibromatosis type 1 [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/neurofibromatosis#toc-how-is-neurofibromatosis-diagnosed-and-treated->
71. National Health System. Overview: Neurofibromatosis type 1 [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/neurofibromatosis-type-1/>
72. National Institute for Health and Care Excellence. NICE. Selumetinib for treating symptomatic and inoperable plexiform neurofibromas associated with type 1 neurofibromatosis in children aged 3 and over [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst20>
73. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH. CADTH. 2024 [cited 2024 Mar 13]. selumetinib. Available from: <https://www.cadth.ca/selumetinib>
74. Canavese F, Krajchich JI. Resection of Plexiform Neurofibromas in Children With Neurofibromatosis Type 1. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2011 Apr;31(3):303–11.
75. Gutmann DH. Recent Insights Into Neurofibromatosis Type 1. *Arch Neurol*. 1998 Jun 1;55(6):778.
76. Korf BR, Lobbous M, Metrock LK. Neurofibromatosis type 1 (NF1): Management and prognosis. *UpToDate*. 2021;
77. Nguyen R, Ibrahim C, Friedrich RE, Westphal M, Schuhmann M, Mautner VF. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. *Genetics in Medicine*. 2013 Sep;15(9):691–7.
78. Foiadelli T, Naso M, Licari A, Orsini A, Magistrali M, Trabatti C, et al. Advanced pharmacological therapies for neurofibromatosis type 1-related tumors. *Acta Biomed*. 2020 Jun 30;91(7-S):101–14.
79. Klesse LJ, Jordan JT, Radtke HB, Rosser T, Schorry E, Ullrich N, et al. The Use of MEK Inhibitors in Neurofibromatosis Type 1–Associated Tumors and Management of Toxicities. *Oncologist*. 2020 Jul 1;25(7):e1109–16.
80. European Medicines Agency. Koselugo (selumetinib) [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/koselugo>

CONFIDENCIAL

81. Food and Drug Administration. FDA approves selumetinib for neurofibromatosis type 1 with symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas. [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 12]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selumetinib-neurofibromatosis-type-1-symptomatic-inoperable-plexiform-neurofibromas>
82. ANVISA. [https://. 2024 \[cited 2024 Mar 12\]. Consulta: KOSELUGO SULFATO DE SELUMETINIBE . Available from: consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=30637](https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=30637)
83. Therapeutic Goods Administration. Australian Register of Therapeutic Goods: KOSELUGO (selumetinib) [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/artg/345973>
84. Espírito Santo V, Passos J, Nzwalo H, Carvalho I, Santos F, Martins C, et al. Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *J Neurooncol*. 2020 Apr 27;147(2):459–63.
85. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, et al. Incidence and Mortality of Neurofibromatosis: A Total Population Study in Finland. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015 Mar;135(3):904–6.
86. Yang X, Desai K, Agrawal N, Mirchandani K, Chatterjee S, Sarpong E, et al. Characteristics, treatment patterns, healthcare resource use, and costs among pediatric patients diagnosed with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: a retrospective database analysis of a medicaid population. *Curr Med Res Opin*. 2021 Sep 2;37(9):1555–61.
87. Collins-Sawaragi YC, Ferner R, Vassallo G, De Agrò G, Eccles S, Cadwgan J, et al. Location, symptoms, and management of plexiform neurofibromas in 127 children with neurofibromatosis 1, attending the National Complex Neurofibromatosis 1 service, 2018–2019. *Am J Med Genet A*. 2022 Jun 18;188(6):1723–7.
88. Copley-Merriman C, Yang X, Juniper M, Amin S, Yoo HK, Sen SS. Natural History and Disease Burden of Neurofibromatosis Type 1 with Plexiform Neurofibromas: A Systematic Literature Review. *Adolesc Health Med Ther*. 2021 May;Volume 12:55–66.
89. European Medicines Agency. Orphan designation: Overview [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
90. European Medicines Agency. Public Summary of Opinion on Orphan Designation. [Internet]. 2019 [cited 2024 Mar 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2050-public-summary-opinion-orphan-designation-selumetinib-treatment-neurofibromatosis-type-1_en.pdf

CONFIDENCIAL

91. National Institute of Health. NIH. NIH. [cited 2024 Mar 13]. FDA grants orphan drug status to selumetinib for neurofibromatosis type 1 (NF1) treatment. Available from: <https://nih-cbstp.nci.nih.gov/news-and-events/news/fda-grants-orphan-drug-status-selumetinib-neurofibromatosis-type-1-nf1>
92. National Cancer Institute (NCI). NCI. 2019 [cited 2024 Mar 13]. MEK inhibitor selumetinib granted breakthrough designation by FDA to treat neurofibromatosis type 1 in pediatric patients. Available from: <https://ccr.cancer.gov/news/article/mek-inhibitor-selumetinib-granted-breakthrough-designation-by-fda-to-treat-neurofibromatosis-type-1-in-pediatric-patients#:~:text=at%20240.760.6600.-,MEK%20inhibitor%20selumetinib%20granted%20breakthrough%20designation%20by%20FDA%20to,type%201%20in%20pediatric%20patients&text=Travis%20Carpenter%2C%209%2C%20received%20treatment,NCI%20Center%20for%20Cancer%20Research.>
93. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
94. Gross AM, Dombi E, Wolters PL, Baldwin A, Dufek A, Herrera K, et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2023 Oct 3;25(10):1883–94.
95. Kim H, Yoon HM, Kim EK, Ra YS, Kim HW, Yum MS, et al. Safety and efficacy of selumetinib in pediatric and adult patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma. *Neuro Oncol*. 2024 Jul 8;
96. Han Y, Li B, Yu X, Liu J, Zhao W, Zhang D, et al. Efficacy and safety of selumetinib in patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2024 May 19;271(5):2379–89.
97. Dombi E, Solomon J, Gillespie AJ, Fox E, Balis FM, Patronas N, et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI. *Neurology*. 2007 Feb 27;68(9):643–7.
98. Coltin H, Perreault S, Larouche V, Black K, Wilson B, Vanan MI, et al. Selumetinib for symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: A national real-world case series. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Aug 15;69(8).
99. Jackson S, Baker EH, Gross AM, Whitcomb P, Baldwin A, Derdak J, et al. The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Adv*. 2020 Jan 1;2(1).
100. Baldo F, Grasso AG, Cortellazzo Wiel L, Maestro A, Trojniak MP, Murru FM, et al. Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects. *Pediatric Drugs*. 2020 Aug 6;22(4):417–23.

CONFIDENCIAL

101. Gross AM, Glassberg B, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Fisher MJ, et al. Selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 and asymptomatic inoperable plexiform neurofibroma at risk for developing tumor-related morbidity. *Neuro Oncol.* 2022 Nov 2;24(11):1978–88.
102. Suenobu S, Terashima K, Akiyama M, Oguri T, Watanabe A, Sugeno M, et al. Selumetinib in Japanese pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas: An open-label, phase I study. *Neurooncol Adv.* 2023 Jan 1;5(1).
103. Cacchione A, Fabozzi F, Carai A, Colafati GS, Baldo G del, Rossi S, et al. Safety and Efficacy of Mek Inhibitors in the Treatment of Plexiform Neurofibromas: A Retrospective Study. *Cancer Control.* 2023 Apr 4;30:107327482211449.
104. Dayer VW, Drummond MF, Dabbous O, Toumi M, Neumann P, Tunis S, et al. Real-world evidence for coverage determination of treatments for rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2024 Feb 7;19(1):47.
105. Gross AM. Using real world data to support regulatory approval of drugs in rare diseases: A review of opportunities, limitations & a case example. *Curr Probl Cancer.* 2021 Aug;45(4):100769.
106. Khachatryan A, Read SH, Madison T. External control arms for rare diseases: building a body of supporting evidence. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2023 Dec 24;50(6):501–6.
107. Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014 Apr 29;2014(4).
108. Hatzwell AJ, Baio G, Berlin JA, Irs A, Freemantle N. Regulatory approval of pharmaceuticals without a randomised controlled study: analysis of EMA and FDA approvals 1999–2014. *BMJ Open.* 2016 Jun 30;6(6):e011666.
109. Anderson M, Naci H, Morrison D, Osipenko L, Mossialos E. A review of NICE appraisals of pharmaceuticals 2000–2016 found variation in establishing comparative clinical effectiveness. *J Clin Epidemiol.* 2019 Jan;105:50–9.
110. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Selumetinib - Public Summary Document - March 2024 PBAC Meeting [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 26]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/1103.html>
111. Brasil. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2024 May 28]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
112. Ministério da Saúde FOCruz– BM da S 2018. 118 p. : il. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil.

CONFIDENCIAL

113. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de recomendação: Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19. 2022.
114. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de recomendação: Nirmatrelvir/ritonavir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados e de alto risco.
115. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes. 2021 Dec 10;19(1):162.
116. Bertram MY, Lauer JA, Stenberg K, Edejer TTT. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Interventions for Priority Setting in the Health System: An Update From WHO CHOICE. Int J Health Policy Manag. 2021 Jan 20;
117. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [cited 2024 Nov 6]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiar-es-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
118. Ministério da Saúde. Diretriz Metodológica: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. Brasília; 2015 [cited 2024 Nov 6]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf/@download/file

CONFIDENCIAL

APÊNDICE 1

Lista de estudos excluídos da fase de leitura de texto completo

Motivo da exclusão: Tipo de estudo em desacordo com a estratégia PICO

Baldo F, Grasso AG, Cortellazzo Wiel L, Maestro A, Trojnia MP, Murru FM, Basso L, Magnolato A, Bruno I, Barbi E. Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects. *Paediatr Drugs*. 2020 Aug;22(4):417-423. doi: 10.1007/s40272-020-00399-y. PMID: 32533336.

Cacchione A, Fabozzi F, Carai A, Colafati GS, Baldo GD, Rossi S, Diana M, Megaro G, Milano GM, Macchiaiolo M, Crocoli A, De Ioris MA, Boccuto L, Secco DE, Zama M, Agolini E, Tomà P, Mastronuzzi A. Safety and Efficacy of Mek Inhibitors in the Treatment of Plexiform Neurofibromas: A Retrospective Study. *Cancer Control*. 2023 Jan-Dec;30:10732748221144930. doi: 10.1177/10732748221144930. PMID: 36598023; PMCID: PMC9830579.

Coltin H, Perreault S, Larouche V, Black K, Wilson B, Vanan MI, Gupta AA, Morgenstern DA, Parkin PC, Bouffet E, Ramaswamy V. Selumetinib for symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: A national real-world case series. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Aug;69(8):e29633. doi: 10.1002/pbc.29633. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35289492.

Espírito Santo V, Passos J, Nzwalo H, Carvalho I, Santos F, Martins C, Salgado L, Silva CE, Vinhais S, Vilares M, Salgado D, Nunes S. Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *J Neurooncol*. 2020 Apr;147(2):459-463. doi: 10.1007/s11060-020-03443-6. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32108293.

Passos J, Nzwalo H, Azevedo M, Tavares M, Nunes S. Dramatic Improvement of a Massive Plexiform Neurofibroma After Administration of Selumetinib. *Pediatr Neurol*. 2020 Apr;105:69-70. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.11.010. Epub 2019 Nov 30. PMID: 31917098.

Gorai S, Rathore G, Das K. Selumetinib-A Comprehensive Review of the New FDA-Approved Drug for Neurofibromatosis. *Indian Dermatol Online J*. 2024 Jun 26;15(4):701-705. doi: 10.4103/idoj.idoj_569_23. PMID: 39050082; PMCID: PMC11265740.

CONFIDENCIAL

Motivo da exclusão: Tipo de intervenção em desacordo com a estratégia PICO

Copley-Merriman C, Yang X, Juniper M, Amin S, Yoo HK, Sen SS. Natural History and Disease Burden of Neurofibromatosis Type 1 with Plexiform Neurofibromas: A Systematic Literature Review. *Adolesc Health Med Ther*. 2021 May 19;12:55-66. doi: 10.2147/AHMT.S303456. PMID: 34040477; PMCID: PMC8141405.

Wolkenstein P, Chaix Y, Entz Werle N, Amini-Adle M, Barbarot S, Boileau C, Miled A, Rashid T, Aerts I. French cohort of children and adolescents with neurofibromatosis type 1 and symptomatic inoperable plexiform neurofibromas: CASSIOPEA study. *Eur J Med Genet*. 2023 May;66(5):104734. doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104734. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36868501.

Armstrong AE, Belzberg AJ, Crawford JR, Hirbe AC, Wang ZJ. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer*. 2023 Jun 16;23(1):553. doi: 10.1186/s12885-023-10996-y. PMID: 37328781; PMCID: PMC10273716.

Vaassen P, Dürr NR, Rosenbaum T. Treatment of Plexiform Neurofibromas with MEK Inhibitors: First Results with a New Therapeutic Option. *Neuropediatrics*. 2022 Feb;53(1):52-60. doi: 10.1055/s-0041-1740549. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34905788.

Motivo da exclusão: População em desacordo com a estratégia PICO

Gross AM, Glassberg B, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Fisher MJ, Kim A, Bornhorst M, Weiss BD, Blakeley JO, Whitcomb P, Paul SM, Steinberg SM, Venzon DJ, Martin S, Carbonell A, Heisey K, Therrien J, Kapustina O, Dufek A, Derdak J, Smith MA, Widemann BC. Selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 and asymptomatic inoperable plexiform neurofibroma at risk for developing tumor-related morbidity. *Neuro Oncol*. 2022 Nov 2;24(11):1978-1988. doi: 10.1093/neuonc/noac109. PMID: 35467749; PMCID: PMC9629448.

Guo YX, Wang HX, Wang SS, Croitoru D, Piguet V, Gao XH, Xu XG. Treatment With Selumetinib for Café-au-Lait Macules and Plexiform Neurofibroma in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1. *JAMA Dermatol*. 2024 Jan 10. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.5338. Epub ahead of print. PMID: 38198164.

Yang X, Yoo HK, Amin S, Cheng WY, Sundaresan S, Zhang L, Duh MS. Burden Among Caregivers of Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Plexiform Neurofibroma (PN) in the United States: A Cross-

CONFIDENCIAL

Sectional Study. Neurol Ther. 2022 Sep;11(3):1221-1233. doi: 10.1007/s40120-022-00365-5. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35679001; PMCID: PMC9178532.

Yoo HK, Porteous A, Ng A, Haria K, Griffiths A, Lloyd A, Yang X, Kazeem G, Barut V. Impact of neurofibromatosis type 1 with plexiform neurofibromas on the health-related quality of life and work productivity of adult patients and caregivers in the UK: a cross-sectional survey. BMC Neurol. 2023 Nov 23;23(1):419. doi: 10.1186/s12883-023-03429-7. PMID: 37996843; PMCID: PMC10666383.

Kim H, Yoon HM, Kim EK, Ra YS, Kim HW, Yum MS, Kim MJ, Baek JS, Sung YS, Lee SM, Lim HS, Lee BJ, Lim HT, Kim D, Yoon J, Bae H, Hwang S, Choi YH, Kim KA, Choi IH, Lee SW, Park SJ, Lee BH. Safety and efficacy of selumetinib in pediatric and adult patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma. Neuro Oncol. 2024 Jul 8:noae121. doi: 10.1093/neuonc/noae121. Epub ahead of print. PMID: 38975694.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação em desacordo com a estratégia PICO

Laura K. Metrock, Mina Lobbous & Bruce Korf (2021) An evaluation of selumetinib for the treatment of neurofibromatosis type 1-associated symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas, Expert Review of Precision Medicine and Drug Development, 6:4, 239-246, DOI: 10.1080/23808993.2021.1917989

/Motivo da exclusão: Revisão sistemática que não apresentaram evidência /adicional

Roman Souza G, Abdalla A, Mahadevan D. Clinical trials targeting neurofibromatosis-associated tumors: a systematic review. Neurooncol Adv. 2022 Jan 16;4(1):vdac005. doi: 10.1093/noajnl/vdac005. PMID: 35291225; PMCID: PMC8919406.

Motivo da exclusão: Revisão sistemática que incluiu estudos observacionais

Han Y, Li B, Yu X, Liu J, Zhao W, Zhang D, Zhang J. Efficacy and safety of selumetinib in patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2024 May;271(5):2379-2389. doi: 10.1007/s00415-024-12301-8. Epub 2024 Mar 19. PMID: 38502338.

Motivo da exclusão: Sem acesso à publicação completa

CONFIDENCIAL

Hwang J, Yoon HM, Lee BH, Kim PH, Kim KW. Efficacy and Safety of Selumetinib in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2022 Mar 1;98(9):e938-e946. doi: 10.1212/WNL.00000000000013296. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35017312.

Sharawat IK, Panda PK, Sihag RK, Panda P, Dawman L. Efficacy and safety profile of selumetinib in symptomatic inoperable plexiform neurofibromas. *J Neurosurg Sci*. 2022 Dec;66(6):501-510. doi: 10.23736/S0390-5616.21.05528-4. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35301838.

Motivo da exclusão: artigo em russo

Pivovarova A.M., Dorofeeva M.Yu., Zabrodina A.R., Bochenkov S.V., Grigoryeva A.V., Gorchkhanova Z.K., Voronina V.R. Pharmacotherapy of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. Possible adverse events and their management. *Russian Journal of Child Neurology*. 2024;19(2):8-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-8-19>

CONFIDENCIAL