

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KOSELUGO (SELUMETINIB)

Tratamento de neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos com neurofibromatose tipo 1

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

29/05/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 26/05/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Selumetinib

Nome do medicamento: Koselugo

Apresentação(ões):

Koselugo - 60 Unidades, Cápsula, 10 mg, registo n.º 5818877

Koselugo - 60 Unidades, Cápsula, 25 mg, registo n.º 5818901

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Koselugo (Selumetinib) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos com neurofibromatose tipo 1 (NF1), com idade igual ou superior a 3 anos.

Face a melhores cuidados de suporte o medicamento apresentou sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Koselugo (selumetinib), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica. Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) ou doença de von Recklinghausen é uma das doenças genéticas mais comuns, afetando 1/4.000 a 1/3.000 indivíduos. A incidência nos estudos mais recentes é de 1:2000 e a prevalência de 1:4000.

Tem um modo de transmissão autossômico dominante e a penetrância é praticamente completa aos 5 anos de idade. O gene NF1, que é responsável pela doença, está localizado no braço longo do cromossoma 17 em 17q11.2. É um gene supressor tumoral, longo (350 kb, 60 exões), que codifica para uma proteína citoplasmática: a neurofibromina. As mutações germinais causais estão distribuídas por todo o gene e são habitualmente específicas de cada família. A frequência de novas mutações é particularmente alta e quase metade dos casos são esporádicos.

A NF1 é caracterizada por uma grande variabilidade da sua expressão clínica, mesmo dentro de cada família. Um médico bastante familiarizado com a patologia diagnostica a maioria dos doentes após o exame físico.

São necessários 2 dos seguintes 7 critérios para estabelecer o diagnóstico de NF1: 6 ou mais máculas café com leite, efélides axilares ou inguinais, 2 ou mais neurofibromas cutâneos de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme, 2 ou mais nódulos de Lisch (hamartomas da íris), uma lesão esquelética específica (displasia da asa do esfenóide, redução da espessura do córtex dos ossos longos, pseudo-artrite), um glioma ótico e um familiar em primeiro grau (progenitor ou irmão) afetado. 97% dos doentes com NF 1 são diagnosticados até aos 8 anos de idade, sendo a maioria dos neurofibromas plexiformes identificados ainda na idade pediátrica.

A grande variação da expressão clínica, o risco de neoplasias e a evolução imprevisível da doença obriga a um seguimento regular dos doentes com NF1.

As características clássicas são neurofibromas, manchas café com leite, pigmentação axilar e inguinal e nódulos de Lisch. As manifestações oncológicas incluem neurofibromas plexiformes, tumores malignos da bainha do nervo periférico (MPNSTs) e do nervo ótico bem como outros tumores do sistema nervoso central. 20 a 50% dos doentes com NF1 apresentam neurofibromas plexiformes, por vezes múltiplos,

cuja complicações incluem disfunção neurológica, dor, potencial de transformação maligna e alterações estéticas.

A intervenção cirúrgica total de cada tumor pode ser limitada pelas complicações e disfunção neurológica, a remoção de todos os tumores pode ser impraticável, e as recidivas são também uma evolução possível.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O selumetinib é um inibidor seletivo das cinases ativadoras da proteína cinase ativadora da mitogénese 1 e 2 (MEK 1/2). A inibição da MEK pode bloquear a proliferação e a sobrevivência das células tumorais nas quais a via RAF-MEK-ERK está ativada.

A intervenção disponível para os doentes com neurofibromatose plexiforme é a cirurgia, nos casos em que o seu tamanho e envolvimento neurológico o permite. Nas situações em que a terapêutica cirúrgica não é possível o tratamento é sintomático, não existindo atualmente opções disponíveis.

Adequação das apresentações à posologia¹

Não aplicável.

Horizonte temporal¹

A vida do doente.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Doentes com neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis com idade entre 3 e 18 anos.

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) ou doença de von Recklinghausen é uma das doenças genéticas mais comuns, afetando 1/4.000 a 1/3.000 indivíduos. A incidência nos estudos mais recentes é de 1:2000 e a prevalência de 1:4000. Não existem dados publicados sobre o número de doente pediátricos com

mais de 3 anos de idade com diagnóstico de neurofibromatose tipo 1 sintomáticos e inoperáveis, em Portugal.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de selumetinib “em monoterapia para o tratamento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos com neurofibromatose tipo 1 (NF1), com idade igual ou superior a 3 anos”.

A Tabela 1 mostra a(s) população(ões) e o(s) comparador(es) selecionado(s) pelo Infarmed para avaliação de selumetinib.

Tabela 1: Populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Crianças com neurofibromatose tipo 1, com idade igual ou superior a 3 anos e com neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperáveis	Selumetinib	Melhores cuidados de suporte

Termos de comparação¹

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Posologia: A dose recomendada de selumetinib é de 25 mg/m ² de área de superfície corporal (ASC), administrada por via oral duas vezes ao dia (aproximadamente a cada 12 horas). A apresentação é de dosagens de 10mg e 25mg em embalagens de 60 cápsulas, que podem ser combinadas para atingir a posologia recomendada.
	Medicamento comparador	Não aplicável
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade	9	Crítica
Qualidade de Vida	9	Crítica
Alívio da dor	8	Crítica

Sintomatologia neurológica	8	Crítica
Outra sintomatologia ou deformações	7	Crítica
Volume do neurofibroma (por métodos de imagem, ressonância magnética)	7	Crítica
Variação do número de tumores (por métodos de imagem, ressonância magnética)	6	Importante
Mortalidade por toxicidade	9	Crítica
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos graves	7	Crítica
Eventos adversos	5	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) do estudo SPRINT Estrato 1; uma comparação indireta naïve entre o estudo SPRINT Estrato 1 (selumetinib), e uma coorte controlo História Natural; uma comparação indireta naïve entre o estudo SPRINT Estrato 1, e o braço placebo do estudo 01-C0222 (tipifarnob); e comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matching adjusted indirect comparisons*, MAIC) não ancoradas entre o estudo SPRINT Estrato 1, e uma coorte controlo História Natural.

O estudo SPRINT Estrato 1 foi um estudo de braço único, aberto, de fase 2, em crianças com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes sintomáticos inoperáveis, que receberam selumetinib na dose de 25 miligramas por metro quadrado de superfície corporal duas vezes por dia em ciclos de 28 dias, e avaliou a resposta volumétrica do tumor. Este estudo, por ser um estudo não comparativo, foi considerado que, isoladamente, não era relevante para a presente avaliação.

As comparações *naïves* do estudo SPRINT Estrato 1 (selumetinib) com a coorte História Natural e com o braço placebo do estudo 01-C0222 (tipifarnob), foram consideradas não informativas para a tomada

de decisão, por o método de comparação utilizado (comparação indireta *naive* entre dois estudos de braço único), pelas suas graves limitações, não ser considerado um método aceitável.

Assim, considerou-se que apenas as comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), não ancoradas, entre o estudo SPRINT fase 2 Estrato 1 e o estudo História Natural, eram relevantes para a presente avaliação.

Estudo SPRINT fase 2 Estrato 1 (D1532C00057)²

Desenho de estudo

O estudo SPRINT fase 2 Estrato 1 (D1532C00057)² foi um estudo de fase 2, aberto, de braço único, que teve início em Agosto de 2015, e que incluiu 50 crianças, com idades entre os 3 e os 18 anos, com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes sintomáticos inoperáveis, que receberam selumetinib na dose de 25 miligramas por metro quadrado de superfície corporal duas vezes por dia em ciclos de 28 dias, e avaliou a resposta volumétrica do tumor.

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu crianças, com idades entre os 3 e os 18 anos, com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes sintomáticos inoperáveis, definido por impossibilidade de remoção completa por cirurgia por risco de morbilidade substancial devido a inclusão ou proximidade de estruturas vitais, invasão local ou elevada vascularidade do tumor. Os doentes podiam ter recebido tratamento prévio com tipifarnib, pirfenidona, peginterferão, sorafenib, ou imatinib, mas tinham de ter um intervalo de pelo menos 4 semanas desde o último tratamento.

Para serem incluídos, os neurofibromas plexiformes tinham de causar morbilidade significativa, tal como (mas não limitado a) neurofibromas plexiformes do pescoço e cabeça com compromisso das vias aéreas ou dos grandes vasos, neurofibromas plexiformes para-espinhais causando mielopatia, neurofibromas plexiformes do plexo braquial ou lombar com compressão nervosa e perda de função, neurofibromas plexiformes causando deformação major, neurofibromas plexiformes das extremidades causando hipertrofia do membro ou perda de função, e neurofibromas plexiformes dolorosos.

Os doentes tinham de apresentar doença mensurável, definida como presença de um neurofibroma plexiforme com pelo menos 3 cm num dos diâmetros. O neurofibroma plexiforme-alvo foi definido como o mais clinicamente relevante que era passível de análise volumétrica por ressonância magnética.

Para serem elegíveis os doentes tinham de apresentar um estado funcional Karnofsky superior ou igual a 70% (>16 anos), ou um estado funcional Lansky superior ou igual a 70% (≤16 anos).

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Estudo não aleatorizado, aberto, de braço único.

Procedimentos

Os doentes receberam, por via oral, selumetinib na dose de 25 miligramas por metro quadrado de superfície corporal duas vezes por dia em ciclos de 28 dias.

As medidas de resultado foram avaliadas nos ciclos 4, 8, 12, 16, 20 e 24. A sobrevivência livre de progressão foi ainda avaliada nos ciclos 30 e 36.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a taxa de resposta objetiva, avaliada por revisão centralizada utilizando o método de medição do volume por ressonância magnética do *National Cancer Institute – Pediatric Oncology Branch (NCI POB)*, e definida como a percentagem de doentes com resposta completa ou parcial. A resposta parcial foi definida como uma redução no neurofibroma plexiforme-alvo de pelo menos 20% em relação ao basal, confirmada no prazo de 3 a 6 meses.

As medidas de resultado secundárias, avaliadas por revisão centralizada utilizando o método de medição do volume por ressonância magnética do *National Cancer Institute – Pediatric Oncology Branch (NCI POB)*, foram a duração da resposta, sobrevivência livre de progressão, tempo até à progressão, e tempo até à resposta. A progressão foi definida como um aumento de volume superior a 20%.

A qualidade de vida (*patient reported outcomes* – PRO) foi uma medida de resultado exploratória e utilizou os questionários PedsQL, Numerical Rating Scale – 11, Pain Interference Index, Global Impression of Change, Mobility and upper extremity (PROMIS), e Bowel/bladder questionnaire.

Análise estatística

O tamanho da amostra em doentes com morbilidade relacionada com neurofibroma plexiforme de forma a excluir 15% utilizando o intervalo de confiança 95% bilateral. Estimou-se que seriam necessários 50 doentes para detetar com um poder de 90%, com um nível de significância nominal de 2,5% (unilateral), uma diferença entre a taxa de resposta objetiva hipótese nula de 15% e uma taxa de resposta alternativa de 36%.

As análises foram conduzidas na população *Full Analysis Set* (FAS) que incluiu todos os doentes que receberam pelo menos uma dose de selumetinib. As análises de segurança incluíram a população de doentes que receberam pelo menos uma dose de selumetinib.

As taxas de crescimento do neurofibroma plexiforme foram calculadas por dois métodos: estimativa bruta e modelos mistos. A estimativa bruta foi calculada pela percentagem de variação no volume do neurofibroma plexiforme-alvo a dividir pelo respetivo período em anos. Em relação ao modelo misto, foi usado um modelo misto de medidas repetidas, que incluiu a variação percentual do volume do neurofibroma plexiforme-alvo como a resposta, o doente e o tempo (contínuo) como efeitos aleatórios, e a idade basal e o volume basal do neurofibroma plexiforme-alvo como efeitos fixos, e a visita como uma medida repetida, usando uma matriz de covariância de potência espacial.

Resultados

Fluxo de doentes

Foram incluídos 50 doentes no estudo, dos quais 50 doentes (100%) receberam selumetinib, e constituíram a população FAS. À data de corte (29 de Junho de 2018), tinham descontinuado tratamento 16 doentes (32%): seis doentes (12,0%) por eventos adversos, três doentes (6,0%) por progressão da doença, três doentes (6,0%) por decisão do investigador, e um doente (2,0%) por decisão do doente.

O fluxo de doentes está representado na Tabela 4.

Tabela 4: Fluxo de doentes

	Number (%) of patients Selumetinib 25 mg/m² BID
Patients enrolled ^a	50
Patients who received at least one dose of selumetinib ^b	50 (100)
Patients ongoing selumetinib at data cutoff ^c	34 (68.0)
Patients who discontinued study treatment ^c	16 (32.0)
Adverse Event	6 (12.0)
Disease progression on study	3 (6.0)
Investigator discretion	3 (6.0)
Treatment period completed	2 (4.0)
Patient not willing to continue treatment	1 (2.0)
Severe non-compliance to protocol	1 (2.0)
Patients ongoing study ^c	46 (92.0)
Patients who terminated study ^c	4 (8.0)
Voluntary discontinuation by patient	2 (4.0)
Lost to follow-up	1 (2.0)
Other	1 (2.0)

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

Os doentes tinham em média 10,3 anos, 40,0% era do sexo feminino, 84% eram de raça branca, e 8,0% de raça negra.

As características demográficas basais dos doentes incluídos no estudo SPRINT fase 2 Estrato 1 encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: *Características demográficas basais dos doentes*

		Selumetinib 25 mg/m ² BID (N=50)
Age, years ^a	n	50
	Mean (SD)	10.3 (3.92)
	Median (min, max)	10.2 (3.5-17.4)
Sex, n (%)	Male	30 (60.0)
	Female	20 (40.0)
Race, n (%)	White	42 (84.0)
	Black or African American	4 (8.0)
	Asian	1 (2.0)
	Unknown ^b	3 (6.0)
Ethnic group, n (%)	Not Hispanic or Latino	45 (90.0)
	Hispanic or Latino	2 (4.0)
	Unknown ^b	2 (4.0)
	Not reported ^b	1 (2.0)
Height, cm	n	50
	Mean (SD)	133.78 (21.023)
	Median (range)	132.78 (100.3-171.2)
Weight, kg	n	50
	Mean (SD)	34.94 (16.484)
	Median (range)	29.55 (15.7-88.7)
BSA, m ²	n	50
	Mean (SD)	1.127 (0.3401)
	Median (range)	1.040 (0.67-1.93)

Fonte: Extraído de referência 2

O tempo desde o diagnóstico de neurofibomatose de tipo 1 era de 9,0 anos, e desde o diagnóstico de neurofibroma plexiforme era de 7,6 anos. No basal, o neurofibroma plexiforme-alvo apresentava uma evolução progressiva em 42,0% dos doentes, uma evolução não progressiva em 30% dos doentes, e uma evolução desconhecida em 28% dos doentes. A morbilidade associada ao neurofibroma plexiforme-alvo era desfiguramento (88%), disfunção motora (66%), compressão das vias aéreas (32%), disfunção intestinal ou vesical (20%), e perturbações da visão (20%). A dor relacionada com o neurofibroma plexiforme-alvo estava presente em 52% dos doentes.

As características clínicas basais encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: Características clínicas basais dos doentes

		Selumetinib 25 mg/m² BID (N=50)
Time from diagnosis of NF1 to start of selumetinib (years)	n	48
	Mean (SD)	9.03 (4.148)
	Median (min max)	7.99 (2.0-16.5)
Time from diagnosis of PN to start of selumetinib (years)	n	45
	Mean (SD)	7.55 (3.822)
	Median (min max)	6.34 (0.7-16.5)
Target PN volume ^a , mL	Mean (SD)	837.11 (925.011)
	Median (min, max)	487.50 (5.6-3820.0)
Target PN classification ^b , n (%)	Typical	45 (90.0)
	Nodular	4 (8.0)
	Solitary nodular	1 (2.0)
Target PN status, n (%)	Progressive	21 (42.0)
	Non-progressive	15 (30.0)
	Unknown	14 (28.0)
Target PN morbidity assignment, n (%) ^c	Disfigurement	44 (88.0)
	Motor dysfunction	33 (66.0)
	Airway	16 (32.0)
	Bowel and/or bladder dysfunction	10 (20.0)
	Orbital (vision)	10 (20.0)
	Other dysfunction	12 (24.0)
Target PN pain present, n (%)	Yes	26 (52.0)
	No	22 (44.0)
	Missing	2 (4.0) ^f
Number of target PN morbidities ^d	Median (min, max)	3.0 (1-4)
Target PN location, n (%)	Neck/trunk	12 (24.0)
	Trunk/extremity	12 (24.0)
	Head	9 (18.0)
	Head/neck	8 (16.0)
	Trunk	5 (10.0)
	Extremity	4 (8.0)
Lansky performance status score ^e	n	47
	Mean (SD)	86.8 (8.10)
	Median (min, max)	90 (70-100)
Karnofsky performance status score ^e	n	3
	Mean (SD)	83.3 (5.77)
	Median (min, max)	80 (80-90)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

Taxa de resposta objetiva

Observou-se uma taxa de resposta objetiva em 33 doentes, ou seja 66,0% (IC95% 51,2 a 78,8), não tendo sido observada nenhuma resposta completa, tendo-se observado doença estável em 22,0% dos doentes. Assim, foi recusada a hipótese nula (15%).

Estes dados podem ser observados na Tabela 7.

Tabela 7: Melhor resposta objetiva por análise central NCI POB

Best objective response	Number (%) of patients Selumetinib 25 mg/m ² BID (N=50)
Complete response	0
Confirmed partial response ^a	33 (66.0)
Unconfirmed partial response ^b	4 (8.0)
Stable disease ^c	11 (22.0)
Progression ^d	0
REiNS progression	0
Death	0
Not evaluable ^e	2 (4.0)

Fonte: Extraído de referência 2

Duração da resposta

Na data de corte, a mediana de duração da resposta não foi calculada. Após 24 ciclos, permaneciam em resposta 91,6% dos doentes (IC95% 70,1 a 97,8).

Sobrevivência livre de progressão

A mediana da sobrevivência livre de progressão não foi atingida. A mediana da sobrevivência livre de progressão incluindo apenas os doentes censurados (que não progrediram) foi de 24,0 meses (IC95% 0 a 36,0).

Tempo até à resposta

A mediana do tempo até à resposta foi de 8,0 meses (IC95% 4,0 a 8,0).

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 49/50 doentes (98,0%). Observaram-se eventos adversos graves em 12/50 doentes (24,0%). Descontinuaram tratamento por eventos adversos 6/50 doentes (12,0%).

Os eventos adversos mais frequentes foram distúrbios gastrintestinais (96,0%), fadiga (56,0%), pirexia (56,0%), paroníquia (46,0%), tosse (40,0%), e cefaleias (48,0%).

Os eventos adversos mais frequentes são descritos na Tabela 8.

Tabela 8: eventos adversos mais frequentes

System organ class Preferred term	Number (%) of patients ^a
	Selumetinib 25 mg/m ² BID (N=50)
Patients with any AE	49 (98.0)
Investigations	49 (98.0)
Blood creatine phosphokinase increased	38 (76.0)
Aspartate aminotransferase increased	23 (46.0) ^b
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	49 (98.0)
Dry skin	30 (60.0)
Dermatitis acneiform	25 (50.0)
Pruritus	23 (46.0)
Gastrointestinal Disorders	48 (96.0)
Vomiting	41 (82.0)
Diarrhoea	35 (70.0)
Nausea	33 (66.0)
Stomatitis	25 (50.0)
Abdominal pain	22 (44.0)
Abdominal pain upper	20 (40.0)
Metabolism and Nutrition Disorders	48 (96.0)
Hypoalbuminaemia	25 (50.0)
General Disorders and Administration Site Conditions	42 (84.0)
Fatigue	28 (56.0)
Pyrexia	28 (56.0)
Infections and Infestations	41 (82.0)
Paronychia	23 (46.0)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	41 (82.0)
Oropharyngeal pain	24 (48.0)
Cough	20 (40.0)
Nervous System Disorders	35 (70.0)
Headache	24 (48.0)
Blood and Lymphatic System Disorders	23 (46.0)
Anaemia	21 (42.0)

Fonte: Extraído de referência 2

Estudo História Natural (08-C-0079) ajustado para a idade²

Desenho de estudo

O estudo História Natural (08-C-0079)² foi um estudo que se iniciou em 2008 e estava ainda a decorrer à data de corte do estudo SPRINT fase 2 Estrato 1, patrocinado e conduzido pelo NCI POB, aberto, de braço único, que incluiu 111 doentes, sem restrição de idade, com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes, que foram seguidos sem tratamento, e avaliou a resposta volumétrica do tumor e a sobrevivência livre de progressão. Do total (n= 111), 92 tinham idades entre 3 e 18 anos na data em tinham uma avaliação volumétrica dos neurofibromas plexiformes por ressonância magnética, e estes 92 doentes foram considerados uma coorte ajustada para a idade em relação ao estudo SPRINT de fase 2 e Estrato1, e esta coorte foi utilizada como controlo do estudo SPRINT.

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

O estudo incluiu crianças, com idades entre os 3 e os 18 anos, com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes, que tinham pelo menos duas avaliações volumétricas de neurofibromas plexiformes por ressonância magnética. Não foi critério de inclusão os doentes estarem sintomáticos ou apresentarem tumores inoperáveis.

Os doentes podiam ter recebido previamente ou estarem atualmente a receber tratamento para tumores benignos ou malignos relacionados com neurofibromatose de tipo 1. Foram incluídos doentes com um estado funcional ECOG entre 0 e 3.

De salientar, 9 doentes do estudo História Natural entraram subsequentemente no estudo SPRINT de fase 2 Estrato 1.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Estudo não aleatorizado, aberto, de braço único.

Procedimentos

O estudo História Natural do NCI POB iniciou-se em 2008, tendo os dados sido transferidos para o TAIM com data de corte de Outubro de 2018. Planeou-se um período de recrutamento de 10 anos, estando previsto terminar o estudo 10 anos após a entrada do último doente.

Para a condução do estudo foram definidos princípios genéricos, que incluíam avaliações volumétricas por ressonância magnética dos neurofibromas plexiformes anuais. A primeira avaliação volumétrica disponível foi considerada a avaliação basal, e a última avaliação volumétrica disponível foi considerada a avaliação final. Foram consideradas avaliações basais as avaliações obtidas no prazo de 6 meses após a entrada no estudo. O mesmo critério foi aplicado às avaliações de seguimento/final.

Foi selecionado para alvo o neurofibroma plexiforme com dados volumétricos com mais tempo de seguimento. Este critério divergiu do critério de estudo SPRINT fase 2 Estrato 1, que selecionou para neurofibroma plexiforme-alvo o neurofibroma plexiforme que, na opinião do investigador, era clinicamente mais relevante. No estudo comparativo, entre o estudo SPRINT e o estudo História Natural, os doentes incluídos no estudo de História Natural que subsequentemente foram também incluídos no estudo SPRINT fase 2 Estrato 1 (9 doentes), o neurofibroma plexiforme-alvo que foi utilizado para a avaliação volumétrica no estudo de História Natural, foi também utilizado no estudo SPRINT fase 2 Estrato 1. Contudo, no subestudo, que incluiu apenas os doentes que participaram nos dois estudos (9 doentes), o neurofibroma plexiforme-alvo utilizado nos estudos História Natural e SPRINT fase 2 Estrato 1 pode não ter sido o mesmo.

O estudo colheu dados sobre as manifestações (os tipos de) tumorais (neurofibromas plexiformes, neurofibromas para-espinhais, neurofibromas dérmicos e subcutâneos, manchas café-com-leite, nódulos Lisch, tumores malignos da bainha dos nervos periféricos, e gliomas da via ótica), sendo apenas relevantes para a presente avaliação os neurofibromas plexiformes. Foram ainda colhidos dados de morbilidade associada à neurofibromatose de tipo 1 (dor e neuropatia periférica, função motora, função cardiopulmonar, audição, qualidade de vida, e função neuro-psicológica, entre outros).

Os dados do estudo de História Natural utilizados na eficácia comparativa incluíram diferentes períodos de seguimento: todo o período de seguimento disponível (até um máximo de 17,7 anos); e alinhado com o período de seguimento máximo do estudo SPRINT fase 2 Estrato 1 (2,8 anos).

Medidas de resultado

A medida de resultado foi a sobrevivência livre de progressão. A progressão foi definida como um aumento de volume superior a 20%.

Análise estatística

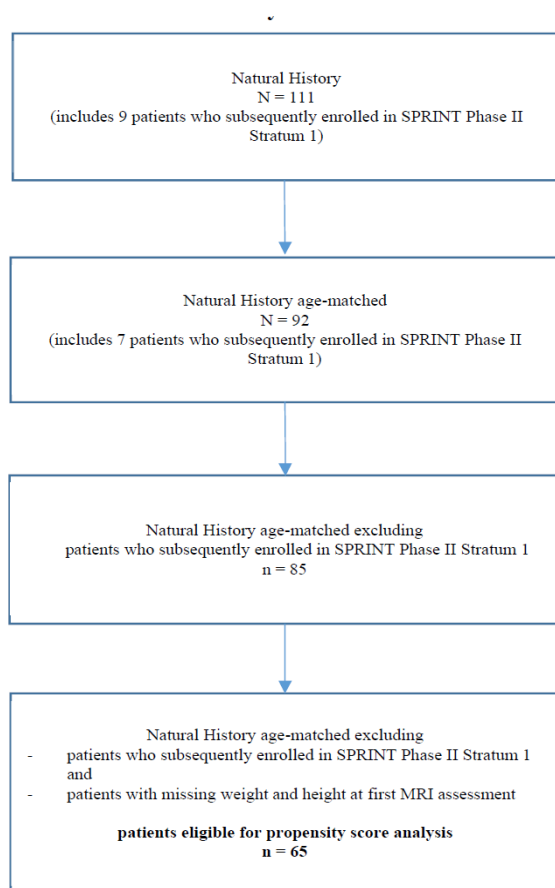
As taxas de crescimento do neurofibroma plexiforme foram calculadas por dois métodos: estimativa bruta e modelos mistos. A estimativa bruta foi calculada pela percentagem de variação no volume do neurofibroma plexiforme-alvo a dividir pelo respetivo período em anos. Em relação ao modelo misto, foi usado um modelo misto de medidas repetidas, que incluiu a variação percentual do volume do neurofibroma plexiforme-alvo como a resposta, o doente e o tempo (contínuo) como efeitos aleatórios, e a idade basal e o volume basal do neurofibroma plexiforme-alvo como efeitos fixos, e a visita como uma medida repetida, usando uma matriz de covariância não estruturada.

Resultados

Fluxo de doentes

O estudo História Natural (08-C-0079) incluiu 111 doentes, sem restrição de idade, com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes. Do total (n= 111), 92 tinham idades entre 3 e 18 anos na data em tinham uma avaliação volumétrica dos neurofibromas plexiformes por ressonância magnética, e estes 92 doentes foram considerados uma coorte ajustada para a idade em relação ao estudo SPRINT de fase 2 e Estrato1. Sete doentes incluídos no estudo História Natural entraram subsequentemente no estudo SPRINT, tendo estes doentes sido excluídos do estudo História Natural na análise comparativa. Os doentes com informação em falta sobre peso e altura na data da primeira ressonância magnética foram também excluídos, pelo que na análise de comparação indireta com o estudo SPRINT fase 2 Estrato 1 foram incluídos 65 doentes. O fluxo de doentes encontra-se na Figura 1.

Figura 1: Fluxo de doentes do estudo História Natural



Fonte: Extraído de referência 3

Características basais dos doentes

Os doentes tinham em média 9,2 anos, 36,9% era do sexo feminino, 78,5% eram de raça branca, e 6,2% de raça negra.

Comparação indireta (MAIC) entre selumetinib e melhores cuidados de suporte³

O tratamento com selumetinib foi comparado com melhores cuidados de suporte em doentes com neurofibromatose de tipo 1. Esta comparação incluiu dois estudos: um estudo de selumetinib (SPRINT fase 2 Estrato 1) e um estudo de melhores cuidados de suporte (estudo História Natural).

Desenho do estudo: O estudo SPRINT fase 2 Estrato 1 (D1532C00057) foi um estudo de fase 2, aberto, de braço único, que teve início em Agosto de 2015, e que incluiu 50 crianças, com idades entre os 3 e os 18 anos, com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes sintomáticos inoperáveis,

que receberam selumetinib na dose de 25 miligramas por metro quadrado de superfície corporal duas vezes por dia em ciclos de 28 dias. O estudo História Natural (08-C-0079) foi um estudo que se iniciou em 2008 e estava ainda a decorrer à data de corte do estudo SPRINT fase 2 Estrato 1, patrocinado e conduzido pelo NCI POB, aberto, de braço único, que incluiu 111 doentes, sem restrição de idade, com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes, que foram seguidos sem tratamento, e avaliou a resposta volumétrica do tumor e a sobrevivência livre de progressão. Do total (n= 111), 92 tinham idades entre 3 e 18 anos na data em tinham uma avaliação volumétrica dos neurofibromas plexiformes por ressonância magnética, e estes 92 doentes foram considerados uma coorte ajustada para a idade em relação ao estudo SPRINT de fase 2 e Estrato1 (para informações mais detalhadas ler ‘fluxo de doentes’ do estudo História Natural no parágrafo 4.41.).

As características dos estudos incluídos nas comparações indiretas são apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9: Características dos estudos incluídos nas comparações indiretas

	SPRINT (n= 50)	História Natural (n= 65)
Desenho do estudo	Estudo de fase 2, aberto, de braço único	Estudo de coorte, aberto, de braço único
Centros e localização	Multicêntrico / 4 centros EUA	Multicêntrico / EUA
Estado	A decorrer à data de corte	A decorrer
Duração	Não definido. Tempo máximo de seguimento à data de corte: 2,8 anos	10 anos após a inclusão do último doente. Tempo de seguimento máximo à data de corte: 2,8 anos
População	Doentes com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes sintomáticos inoperáveis	Doentes com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes
Intervenção	Selumetinib, por via oral, na dose de 25 miligramas por metro quadrado de superfície corporal duas vezes por dia em ciclos de 28 dias.	Melhores cuidados de suporte
Comparador	Braço único	Braço único
Objetivo primário	Eficácia e segurança	Eficácia
Medidas de resultado	Sobrevivência livre de progressão Taxa de resposta objetiva	Sobrevivência livre de progressão

Fonte: Extraído de referência 3

CrITÉRIOS de inclusão/exclusão: as populações incluídas nos estudos em comparação apresentam diferenças significativas. O estudo SPRINT fase 2 Estrato 1 incluiu crianças, com idades entre os 3 e os 18 anos, com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes sintomáticos inoperáveis, definido por impossibilidade de remoção completa por cirurgia por risco de morbilidade substancial

devido a inclusão ou proximidade de estruturas vitais, invasão local ou elevada vascularidade do tumor. Para serem incluídos, os neurofibromas plexiformes tinham de causar morbilidade significativa, tal como (mas não limitado a) neurofibromas plexiformes do pescoço e cabeça com compromisso das vias aéreas ou dos grandes vasos, neurofibromas plexiformes para espinhais causando mielopatia, neurofibromas plexiformes do plexo braquial ou lombar com compressão nervosa e perda de função, neurofibromas plexiformes causando deformação major, neurofibromas plexiformes das extremidades causando hipertrofia do membro ou perda de função, e neurofibromas plexiformes dolorosos. Contudo, o estudo História Natural incluiu crianças, com idades entre os 3 e os 18 anos, com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes, mas não foi critério de inclusão os doentes estarem sintomáticos ou apresentarem tumores inoperáveis. Assim, trata-se de duas populações diferentes, sendo que a população do estudo História Natural não coincide com a população de interesse. No estudo SPRINT, os doentes podiam ter recebido tratamento prévio com tipifarnib, pirfenidona, peginterferão, sorafenib, ou imatinib, mas tinham de ter um intervalo de pelo menos 4 semanas desde o último tratamento. Contudo, no estudo História Natural os doentes podiam continuar a receber tratamento para tumores benignos ou malignos relacionados com neurofibromatose de tipo 1. Este facto pode influenciar os resultados. Contudo, como o possível enviesamento seria favorável ao comparador, considerou-se que esta questão não era problemática. No estudo SPRINT fase 2 Estrato 1, e para serem elegíveis, os doentes tinham de apresentar um estado funcional Karnofsky superior ou igual a 70% (>16 anos), ou um estado funcional Lansky superior ou igual a 70% (≤16 anos). O estudo História Natural permitiu a inclusão de doentes com estado funcional ECOG de 3. É difícil avaliar se os doentes dos dois estudos eram comparáveis em termos funcionais.

Características basais: observaram-se algumas diferenças, entre o estudo SPRINT e o estudo História Natural, em relação a proporção de doentes com neurofibroma plexiforme da cabeça (18,0% vs 12,3%), e do tronco (10,0% vs 40,0%), e volume basal do neurofibroma plexiforme-alvo 837,1 vs 612,4 mL).

Estes dados podem ser observados na Tabela 10.

Tabela 10: Características basais dos doentes incluídos nas comparações indiretas (não ajustadas)

Variable		SPRINT Phase II Stratum 1 (N=50)	Natural History (age-matched) (N=65)	Std.Diff
Sex n (%)	Female	20 (40.0)	24 (36.9)	0.063
	Male	30 (60.0)	41 (63.1)	
Race n (%)	White	42 (84.0)	51 (78.5)	0.275
	Asian	1 (2.0)	1 (1.5)	
	Unknown/Other	3 (6.0)	9 (13.8)	
	Black Or African American	4 (8.0)	4 (6.2)	
Recategorised race n (%)	White	42 (84.0)	51 (78.5)	0.142
	Other	8 (16.0)	14 (21.5)	
Target PN location n (%)	Head	9 (18.0)	8 (12.3)	0.807
	Head/Neck	8 (16.0)	5 (7.7)	
	Neck/Trunk	12 (24.0)	10 (15.4)	
	Trunk	5 (10.0)	26 (40.0)	
	Trunk/Extremity	12 (24.0)	10 (15.4)	
	Extremity	4 (8.0)	5 (7.7)	
	Whole Body	0	1 (1.5)	
Recategorised target PN location n (%)	Head, Head/Neck, Neck/Trunk	29 (58.0)	23 (35.4)	0.465
	Trunk, Trunk/Extremity, Extremity, Whole Body	21 (42.0)	42 (64.6)	
PN status n (%)	Progressive	21 (42.0)	NA	NA
	Non-Progressive	15 (30.0)	NA	
	Unknown	14 (28.0)	NA	
Age (years)	n	50	65	0.289
	Mean, SD	10.3 (3.92)	9.2 (4.12)	
	Median	10.2	8.4	
	Min, Max	4, 17	3, 17	
Recategorised age (years) n (%)	<8	16 (32.0)	28 (43.1)	0.245
	≥8 - <13	19 (38.0)	23 (35.4)	
	≥13	15 (30.0)	14 (21.5)	
Weight (kg)	n	50	65	0.205
	Mean, SD	34.9 (16.48)	31.5 (16.73)	
	Median	29.6	26.0	
	Min, Max	16, 89	11, 79	
Recategorised weight ^a n (%)	0	14 (28.0)	24 (36.9)	0.267
	1	16 (32.0)	23 (35.4)	
	2	20 (40.0)	18 (27.7)	
Height (cm)	n	50	65	0.214
	Mean, SD	133.8 (21.02)	129.0 (23.34)	
	Median	132.8	125.6	
	Min, Max	100, 171	91, 180	
Recategorised height ^b n (%)	0	16 (32.0)	22 (33.8)	0.152
	1	15 (30.0)	23 (35.4)	
	2	19 (38.0)	20 (30.8)	
Body mass index (kg/m ²)	n	50	65	0.242
	Mean, SD	18.6 (4.29)	17.6 (3.18)	
	Median	17.6	16.8	
	Min, Max	13, 39	12, 27	

Fonte: Extraído de referência 3

Definições de medidas de resultado: para as comparações indiretas foi utilizada apenas uma medida de resultado (sobrevivência livre de progressão). Assim, das 11 medidas de resultado incluídas na matriz de avaliação, apenas foi possível comparar o efeito do tratamento numa medida de resultado. Não se observaram diferenças significativas entre os dois estudos em relação à definição da medida de resultado. Contudo, o neurofibroma plexiforme-alvo sobre o qual foram feitas as medições variou entre os dois estudos: no estudo História Natural foi selecionado para alvo o neurofibroma plexiforme com dados volumétricos com mais tempo de seguimento, enquanto no estudo SPRINT fase 2 Estrato 1, foi selecionado para neurofibroma plexiforme-alvo o neurofibroma plexiforme que, na opinião do investigador, era clinicamente mais relevante.

Evidência não diretamente relevante (*indirectness*): O estudo SPRINT fase 2 Estrato 1 incluiu crianças, com idades entre os 3 e os 18 anos, com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes sintomáticos inoperáveis. Contudo, o estudo História Natural incluiu crianças, com idades entre os 3 e os 18 anos, com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes, mas não foi critério de inclusão os doentes estarem sintomáticos ou apresentarem tumores inoperáveis. Assim, trata-se de duas populações diferentes, sendo que a população do estudo História Natural não coincide com a população de interesse.

Variáveis prognósticas: Os dados do estudo de História Natural foram usados para avaliar a magnitude do efeito prognóstico das características basais na sobrevivência livre de progressão. As variáveis contínuas idade, peso, altura, e volume do neurofibroma plexiforme foram categorizadas em baixo, médio, e alto, usando os percentis 33 e 67. Usando o modelo de Cox univariado, a idade, o peso, e a altura estiveram associados à sobrevivência livre de progressão ($p < 0,001$). Contudo, não foram avaliadas as características basais que eram modificadoras de efeito (selumetinib).

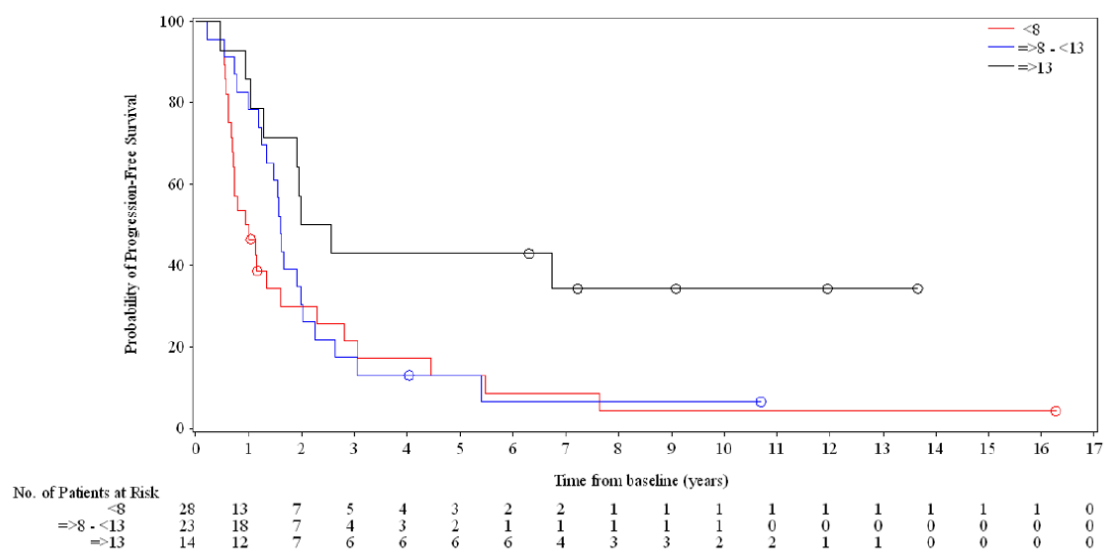
Estes dados são apresentados na Tabela 11, e são mostrados visualmente (curvas de Kaplan-Meier) nas Figuras 2 a 4.

Tabela 11: Variáveis prognósticas - razão de riscos não ajustada do estudo História Natural

Variable		Natural History (age-matched) (N=65)	Hazard Ratio	95% CI	p-value
Sex n (%)	Female	24 (36.9)	0.86	0.49, 1.50	0.591
	Male	41 (63.1)	NA	NA	NA
Race n (%)	White	51 (78.5)	0.89	0.47, 1.66	0.709
	Other	14 (21.5)	NA	NA	NA
Age (years)	N	65	0.88	0.82, 0.95	<0.001
	Mean, SD	9.2 (4.12)			
	Median	8.4			
	Min, Max	3, 17			
Age group (years) n (%)	<8	28 (43.1)	NA	NA	0.019
	≥8-<13	23 (35.4)	0.77	0.43, 1.39	NA
	≥13	14 (21.5)	0.36	0.16, 0.77	NA
Weight (kg)	n	65	0.96	0.94, 0.99	<0.001
	Mean, SD	31.5 (16.73)			
	Median	26.0			
	Min, Max	11, 79			
Weight ^a n (%)	0	24 (36.9)	NA	NA	<0.001
	1	23 (35.4)	0.33	0.17, 0.63	NA
	2	18 (27.7)	0.22	0.11, 0.47	NA
Height (cm)	n	65	0.98	0.96, 0.99	<0.001
	Mean, SD	129.0 (23.34)			
	Median	125.6			
	Min, Max	91, 180			
Height ^b n (%)	0	22 (33.8)	NA	NA	0.010
	1	23 (35.4)	0.51	0.27, 0.96	NA
	2	20 (30.8)	0.35	0.18, 0.69	NA
Target PN volume (L)	n	65	0.95	0.67, 1.36	0.795
	Mean, SD	0.6 (0.80)			
Variable		Natural History (age-matched) (N=65)	Hazard Ratio	95% CI	p-value
	Median	0.3			
	Min, Max	0.00, 4.90			
PN volume ^c n (%)	0	23 (35.4)	NA	NA	0.463
	1	23 (35.4)	0.84	0.45, 1.59	NA
	2	19 (29.2)	0.66	0.34, 1.28	NA
Target PN location n (%)	Head/Neck/Trunk	23 (35.4)	1.00	0.57, 1.74	0.989
	Trunk/Extremity/ Whole Body	42 (64.6)	NA	NA	NA

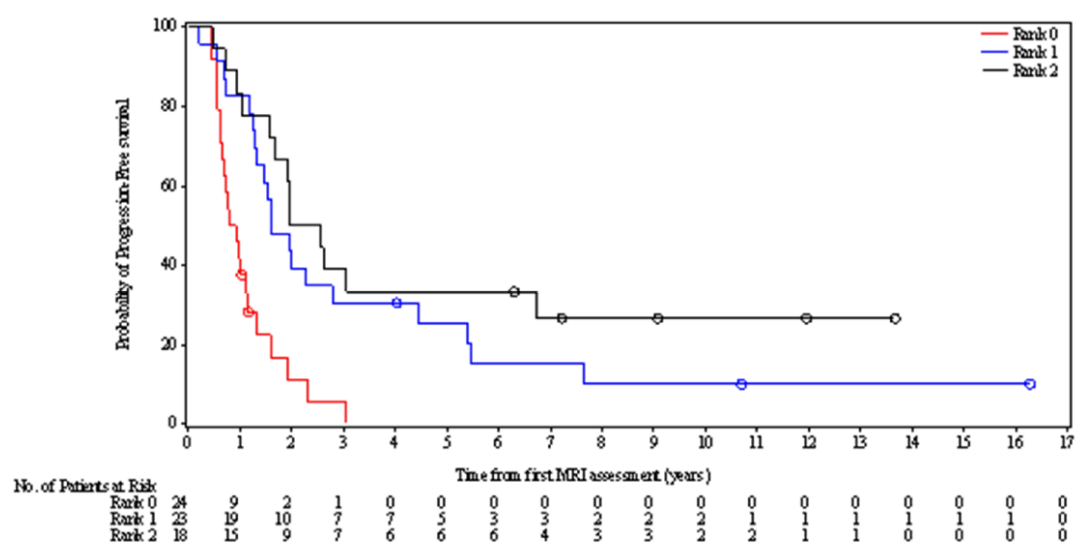
Fonte: Extraído de referência 3

Figura 2: Sobrevivência livre de progressão por grupos etários



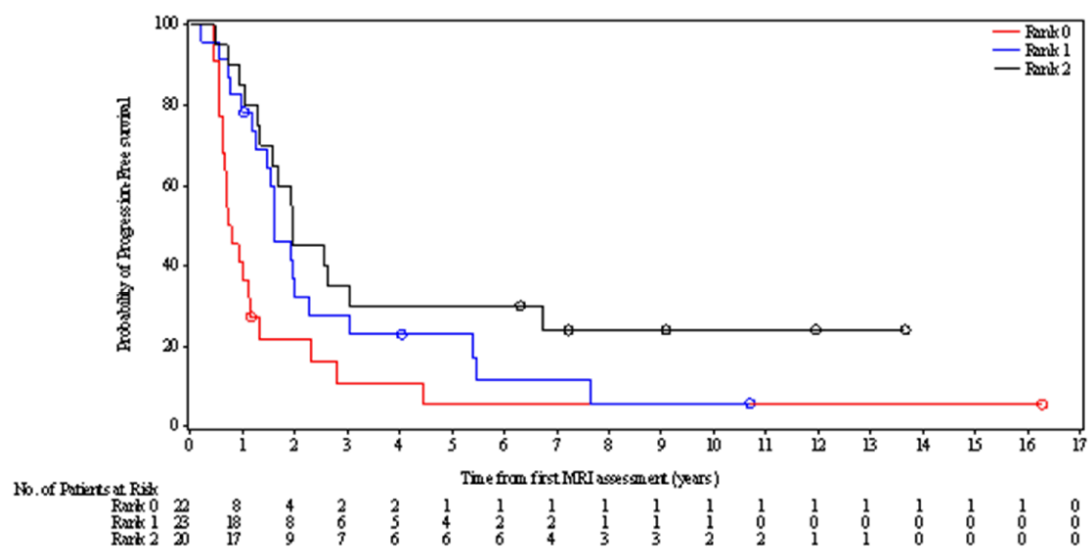
Fonte: Extraído de referência 3

Figura 3: Sobrevivência livre de progressão em função do peso



Fonte: Extraído de referência 3

Figura 4: Sobrevivência livre de progressão em função da altura



Fonte: Extraído de referência 3

Métodos de ajustamento: a pontuação de ponderação (propensity score) do tratamento com selumetinib foi estimada por regressão logística multivariada, usando como covariáveis a idade, raça, género, peso, altura, e volume do neurofibroma plexiforme alvo. Foram usados três métodos de comparação: correspondência por pontuação de ponderação (*propensity score matching*) 1:1 (sem substituição), ponderação pelo inverso do *score* de propensão (MAIC), e correspondência por pontuação de ponderação 1:2 (com substituição). Apenas se apresenta aqui os resultados utilizando o método MAIC (ponderação pelo inverso do *score* de propensão), por ser o método recomendado pela CATS.

Características basais ajustadas: após ajustamento, os doentes incluídos nos estudos em comparação apresentavam características basais semelhantes. Estes dados podem ser observados na Tabela 12.

Tabela 12: Características basais dos doentes após ponderação pelo inverso do score de propensão

Variable		SPRINT Phase II Stratum 1 (Sum of weights=50.6)	Natural History (age-matched) (Sum of weights=64.5)	Std.Diff.
Sex n (%)	White	19.5 (38.5)	24.9 (38.7)	0.004
	Other	31.1 (61.5)	39.5 (61.3)	
Race n (%)	n	39.7 (78.4)	50.9 (78.9)	0.013
	Mean, SD	10.9 (21.6)	13.6 (21.1)	
Age (years)	Median	51	64	0.032
	Min, Max	9.5 (3.96)	9.6 (4.23)	
	n	8.7	8.8	
	Mean, SD	4, 17	3, 17	
Weight (kg)	Median	51	64	0.031
	Min, Max	32.8 (16.29)	33.3 (17.54)	
	n	27.2	26.5	
	Mean, SD	16, 89	11, 79	
Height (cm)	Median	51	64	0.041
	Min, Max	130.4 (21.34)	131.4 (23.72)	
	n	126.0	127.3	
	Mean, SD	100, 171	91, 180	
Target PN volume (L)	Median	51	64	0.021
	Min, Max	0.7 (0.80)	0.7 (0.93)	
	Head/Neck/Trunk	0.5	0.4	
	Trunk/Extremity/W hole Body	0.01, 3.82	0.00, 4.90	
Target PN location n (%)	White	21.9 (43.3)	28.0 (43.4)	0.003
	Other	28.7 (56.7)	36.5 (56.6)	
	n	19.5 (38.5)	24.9 (38.7)	
	Mean, SD	NA	NA	

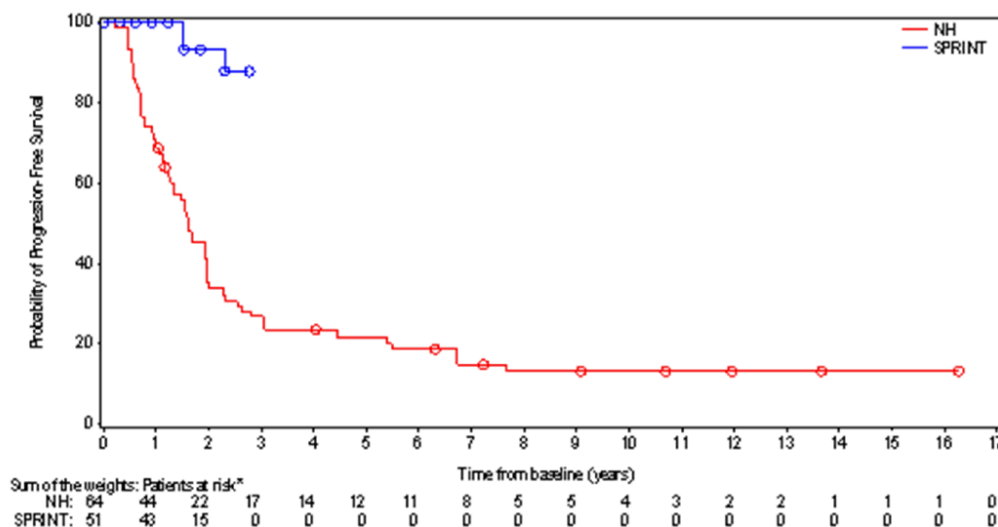
IPTW = inverse probability of treatment weighting; n = Number of patients included in analysis; NA = Not applicable; PN = Plexiform neurofibromas; Std.Diff = Absolute standardised difference; Sum of weights = sum of the stabilised IPTW weights.

Fonte: Extraído de referência 3

Eficácia: após ajustamento, observou-se uma diferença na sobrevivência livre de progressão, com significado estatístico, entre o grupo selumetinib e o grupo controlo, favorecendo selumetinib (razão de riscos 0,09; IC95% 0,03 a 0,27; $p < 0,001$).

Estes dados podem ser observados na Figura 5.

Figura 5: sobrevivência livre de progressão após ponderação pelo inverso do score de propensão (MAIC)



Fonte: Extraído de referência 3

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de selumetinib para cada *medida de resultado* pode ser assim sumarizado: observou-se uma diferença com significado estatístico entre selumetinib e melhor terapêutica de suporte em relação a sobrevivência livre de progressão. Não foi possível comparar o efeito de selumetinib com melhor terapêutica de suporte, em relação a mortalidade, qualidade de vida, alívio da dor, sintomatologia neurológica, outra sintomatologia ou deformações, volume do neurofibroma, variação do número de tumores, mortalidade por toxicidade, eventos adversos, eventos adversos graves, ou interrupção do tratamento por eventos adversos. Observou-se uma diferença na sobrevivência livre de progressão, com significado estatístico, entre o grupo selumetinib e o grupo controle, favorecendo selumetinib (razão de riscos 0,09; IC95% 0,03 a 0,27; $p < 0,001$).

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa para todos as medidas de resultado. A qualidade global da evidência foi classificada como muito baixa. Qualidade muito baixa significa muito baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. O verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.

Esta classificação resulta de a evidência submetida ter por base estudos de caráter observacional, não aleatorizados, em que a qualidade da evidência foi inicialmente classificada como baixa. Subsequentemente, a qualidade da evidência foi reduzida em um nível, de baixa para muito baixa, por evidência não diretamente relevante (*indirectness*): o estudo SPRINT fase 2 Estrato 1 incluiu crianças, com idades entre os 3 e os 18 anos, com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes sintomáticos inoperáveis. Contudo, o estudo História Natural (estudo comparador) incluiu crianças, com idades entre os 3 e os 18 anos, com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes, mas não foi critério de inclusão os doentes estarem sintomáticos ou apresentarem tumores inoperáveis. Assim, trata-se de duas populações diferentes, sendo que a população do estudo História Natural não coincide com a população de interesse.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de selumetinib “*em monoterapia para o tratamento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos com neurofibromatose tipo 1 (NF1), com idade igual ou superior a 3 anos*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de selumetinib no tratamento de doentes com neurofibromatose tipo 1 numa única população (crianças com neurofibromatose tipo 1, com idade igual ou superior a 3 anos e com neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperáveis), em que a intervenção era selumetinib em monoterapia e o comparador melhores cuidados de suporte.

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) do estudo SPRINT de fase 2 Estrato 1; uma comparação indireta *naive* entre o estudo SPRINT de fase 2 Estrato 1 (selumetinib), e uma coorte controlo História Natural; uma comparação indireta *naive* entre o estudo SPRINT de fase 2 Estrato 1 e o braço placebo do estudo 01-C0222 (tipifarnob); e uma comparação indireta ajustada por correspondência (*matching adjusted indirect comparison*, MAIC) não ancorada entre o estudo SPRINT de fase 2 Estrato 1, e uma coorte controlo História Natural.

O estudo SPRINT Estrato 1 foi um estudo de braço único, aberto, de fase 2, em crianças com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes sintomáticos inoperáveis, que receberam selumetinib na dose de 25 miligramas por metro quadrado de superfície corporal duas vezes por dia em ciclos de 28 dias, e avaliou a resposta volumétrica do tumor. Este estudo, por ser um estudo de braço único, não comparativo, foi considerado que, isoladamente, não era relevante para a presente avaliação.

As comparações *naives* do estudo SPRINT Estrato 1 (selumetinib) com a coorte História Natural e com o braço placebo do estudo 01-C0222 (tipifarnob), foram consideradas não informativas para a tomada de decisão, por o método de comparação utilizado (comparação indireta *naive* entre dois estudos de braço único), pelas suas graves limitações, não ser considerado um método aceitável.

O TAIM realizou uma comparação indireta utilizando Comparações Indiretas Ajustadas por Correspondência (*Matched-Adjusted Indirect Comparison* - MAIC). Considera-se este método adequado. Assim, considerou-se que apenas as comparações indiretas ajustadas por correspondência não ancoradas entre o estudo SPRINT de fase 2 Estrato 1 e a coorte controlo História Natural, eram relevantes para a presente avaliação. A MAIC mostrou uma diferença na sobrevivência livre de progressão, com significado estatístico, entre o grupo selumetinib e o grupo controlo, favorecendo selumetinib (razão de riscos 0,09; IC95% 0,03 a 0,27; $p < 0,001$). Assim, considerou-se que foi demonstrado benefício adicional de selumetinib em relação a melhores cuidados de suporte.

Contudo, a evidência submetida apresenta importantes limitações.

Para as comparações indiretas apenas foi utilizada uma medida de resultado (sobrevivência livre de progressão). Assim, das 11 medidas de resultado incluídas na matriz de avaliação, apenas foi possível comparar o efeito do tratamento numa única medida de resultado. Não existindo dados sobre o efeito

comparativo do tratamento nas medidas de resultado clinicamente relevantes, não foi possível quantificar a magnitude do efeito do tratamento.

O critério para a seleção do neurofibroma plexiforme-alvo sobre o qual foram feitas as medições foi diferente nos dois estudos: no estudo História Natural foi selecionado para alvo o neurofibroma plexiforme com dados volumétricos com mais tempo de seguimento, enquanto no estudo SPRINT fase 2 Estrato 1, foi selecionado para neurofibroma plexiforme-alvo o neurofibroma plexiforme que, na opinião do investigador, era clinicamente mais relevante. Contudo, como o neurofibroma plexiforme clinicamente mais relevante pode não coincidir com o com mais tempo de seguimento, a medida de resultado avaliada (sobrevivência livre de progressão) pode não ser suficientemente semelhante nos dois estudos em comparação.

No estudo SPRINT, os doentes podiam ter recebido tratamento prévio com tipifarnib, pirfenidona, peginterferão, sorafenib, ou imatinib, mas tinham de ter um intervalo de pelo menos 4 semanas livre de tratamento. Contudo, no estudo História Natural, os doentes podiam continuar a receber tratamento para tumores benignos ou malignos relacionados com neurofibromatose de tipo 1. Este facto pode influenciar os resultados. Contudo, como o possível viés seria favorável ao comparador, considerou-se que esta questão não era problemática.

O estudo SPRINT fase 2 Estrato 1 incluiu crianças, com idades entre os 3 e os 18 anos, com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes sintomáticos inoperáveis. Contudo, embora o estudo História Natural também tenha incluído crianças, com idades entre os 3 e os 18 anos, com neurofibromatose de tipo 1 e neurofibromas plexiformes, não foi critério de inclusão os doentes estarem sintomáticos ou apresentarem tumores inoperáveis. Assim, trata-se de duas populações diferentes, sendo que a população do estudo História Natural não coincide com a população de interesse. Este facto dificulta a interpretação dos resultados.

No estudo SPRINT de fase 2 Estrato 1, no basal, o neurofibroma plexiforme-alvo apresentava uma evolução progressiva em 42,0% dos doentes e uma evolução não progressiva em 30% dos doentes (em 28% a evolução era desconhecida). Esta informação não estava disponível em relação ao estudo História Natural. Sendo possível que os doentes com doença previamente não progressiva possam continuar a manifestar o mesmo padrão evolutivo independentemente do tratamento, desequilíbrios entre os

estudos nesta característica basal poderiam, por si só, influenciar os resultados. Este facto cria incerteza sobre a validade dos resultados.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de selumetinib “*em monoterapia para o tratamento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos com neurofibromatose tipo 1 (NF1), com idade igual ou superior a 3 anos*”.

Concluiu-se que existe sugestão de que selumetinib apresenta benefício adicional em relação a melhores cuidados de suporte.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- ✓ Um estudo de comparação indireta (MAIC), não ancorada, entre selumetinib e melhores cuidados de suporte, em crianças com neurofibromatose tipo 1 com idade igual ou superior a 3 anos, mostrou uma diferença com significado estatístico em relação a sobrevivência livre de progressão, favorecendo selumetinib (razão de riscos 0,09; IC95% 0,03 a 0,27; $p < 0,001$).

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de selumetinib “*em monoterapia para o tratamento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos com neurofibromatose tipo 1 (NF1), com idade igual ou superior a 3 anos*”.

Concluiu-se que existe sugestão de que selumetinib apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação a melhores cuidados de suporte.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- ✓ Um estudo de comparação indireta (MAIC), não ancorada, entre selumetinib e melhores cuidados de suporte, em crianças com neurofibromatose tipo 1 com idade igual ou superior a 3 anos, mostrou uma diferença com significado estatístico em relação a sobrevivência livre de progressão, favorecendo selumetinib (razão de riscos 0,09; IC95% 0,03 a 0,27; $p < 0,001$).

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento selumetinib em monoterapia na indicação de tratamento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos com neurofibromatose tipo 1 (NF1), com idade igual ou superior a 3 anos.

O comparador considerado foi melhores cuidados de suporte (MCS), estando de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (2022).

A população de doentes considerada no modelo económico está alinhada com a população do estudo SPRINT Estrato 1 (estudo de braço único, aberto e de fase II, multicêntrico / 4 centros EUA, n=50) e está conforme a população definida pela avaliação farmacoterapêutica (CE-CATS, 2022).

A perspetiva dos custos adotada no caso de referência é a do SNS. O horizonte temporal considerado pelo modelo económico em caso base foi de 90 anos, com a premissa de que este período é suficientemente longo para captar todos os custos e consequências ao longo da vida dos doentes incluídos na população referida. A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada, também conhecido como modelo de área sob a curva (AUC) simplificado, com três estadios de saúde mutuamente exclusivos: Sem Progressão / Doença estável (PFS, em tratamento ativo e pos-descontinuação), Progressão da Doença (PPS) e estágio absorvente “Morte”. O modelo apresenta ciclos de um ano e correção de meio ciclo. As características da população (sexo, idade, ASC) no modelo são calibradas a partir do estudo SPRINT.

De notar que a CE-CATS no parecer farmacoterapêutico considerou existir uma diferença na sobrevivência livre de progressão, com significado estatístico, entre o grupo selumetinib e o grupo controlo, favorecendo selumetinib (HR 0,09; IC95% 0,03 a 0,27; $p < 0,001$), após ponderação pelo inverso do score de propensão (MAIC não-ancorada) via controlo histórico (estudo de coorte, aberto, de braço único MCS, multicêntrico / EUA, n=65); e qualidade global da evidência classificada como muito baixa.

No modelo económico e no braço de tratamento com selumetinib, todos os doentes entram no modelo em tratamento ativo, no estadio doença estável e permanecem neste estadio até descontinuação do tratamento. Devido à falta de maturidade dos dados de PFS do ensaio SPRINT, a transição entre os estadios de doença estável e progressão da doença é considerada no modelo através de uma

probabilidade de progressão anual simples. Em qualquer estágio os doentes podem progredir para morte.

O tempo até descontinuação (TTD) com selumetinib foi incluído no modelo através de uma extrapolação paramétrica (distribuição Weibull para análise de caso base, e restantes 5 distribuições avaliadas em análises de sensibilidade) estimada a partir dos dados individuais dos doentes do ensaio SPRINT.

No modelo económico e no braço MCS, os doentes não recebem tratamento ativo, entrando no modelo num estadio de progressão da doença, conforme a história natural de NF1. Os doentes permanecem neste estadio de saúde até morte.

Foi considerada a mortalidade geral da população através das tábuas de mortalidade. Adicionalmente, uma vez que a doença está associada a uma redução da esperança de vida, foi incorporada uma taxa de mortalidade padronizada (SMR 2,02 (IC 95% 1,6 a 2,6)), com base num estudo identificado através de uma revisão de literatura.

Não foram utilizados os dados de qualidade de vida do estudo SPRINT. Na ausência de valores de utilidade adequados de ensaios clínicos ou na literatura publicada, foi considerado os resultados de um estudo de 100 membros adultos do público em geral do Reino Unido, sendo as utilidades elicítadas pelo método Time-Trade-Off. O único efeito do tratamento incluído no modelo é o benefício da utilidade associado com a manutenção do estado livre de progressão. Os valores de utilidades foram ainda modificados através de um algoritmo que contabiliza a desutilidade relacionada com a idade. Assumiu-se que as reações adversas têm um impacto muito reduzido na qualidade de vida destes doentes, não tendo sido associadas desutilidades ao tratamento com Koselugo.

A quantificação dos recursos de saúde consumidos por doente teve como base os dados obtidos no estudo SPRINT e a posterior validação por um perito português do IPO Lisboa. Os custos unitários destes recursos (consultas e métodos complementares de diagnóstico) têm como base a Portaria 207/2017.

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão, concluindo que o tratamento selumetinib poderá ser financiado no contexto português mediante uma redução substancial do preço. Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos: a principal fonte de informação utilizada no modelo ser um estudo de braço único (estudo SPRINT) que foi comparado com controlo histórico via MAIC não-

ancorada; imaturidade das curvas livre de progressão e tempo em tratamento; utilização de múltiplas fontes de informação e diversos pressupostos, incluindo a ausência de utilidades eliciadas diretamente na população na indicação relevante. Assim, não obstante, terem sido realizados esforços para endereçar as limitações identificadas, as estimativas de custo-efetividade para selumetinib vs. MCS apresentadas pelo titular de AIM estão baseadas em evidência frágil e, como tal, estão sujeitas a elevado grau de incerteza.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Selumetinib). INFARMED IP. 15 de Janeiro de 2022

Clinical Study Report. A phase I/II study of the mitogen activated protein kinase kinase (MEK) 1 inhibitor selumetinib (AZD6244; HYD sulfate) in children with neurofibromatosis type 1 (NF1) and inoperable plexiform neurofibromas (PN) (SPRINT phase II Stratum 1). 28 August 2019

Propensity score modelling report. Selumetinib (AZD6244; ARRY 142886). Non-randomised comparison of PFS in the SPRINT study versus the Natural History study using propensity score modelling. 18 February 2020

AstraZeneca. Avaliação técnico-científica do valor terapêutico acrescentado do medicamento Koselugo® (Selumetinib) em monoterapia para o tratamento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos com neurofibromatose tipo 1 (NF1), com idade igual ou superior a 3 anos. Agosto de 2021