



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 002-DETS-IETSI-2024
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SELUMETINIB PARA PACIENTES
PEDIÁTRICOS MAYORES DE DOS AÑOS CON
NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1 Y NEUROFIBROMA PLEXIFORME
SINTOMÁTICO E INOPERABLE**

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD



Febrero, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Karina Roxana Cabrera Toro - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Jhonatan Ricardo Mejía Santiviáñez – equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.



CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de selumetinib para pacientes pediátricos mayores de dos años con neurofibromatosis de tipo 1 y neurofibroma plexiforme sintomático e inoperable. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 002-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.



RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de selumetinib para pacientes pediátricos mayores de dos años con neurofibromatosis de tipo 1 y neurofibroma plexiforme sintomático e inoperable.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. José Hernández Briceño, médico especialista en oncología pediátrica del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), perteneciente a la Red Prestacional Almenara, enviaron al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico selumetinib no incluido en el Petitorio Farmacológico del EsSalud. Según los especialistas, esta tecnología es utilizada con la finalidad de brindar mejoría sobre ciertos desenlaces clínicos tales como dolor, tamaño tumoral, progresión de la enfermedad, y calidad de vida de los pacientes.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de elaborar la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Dr. José Hernández Briceño y los representantes del equipo evaluador del IETSI. En la reunión, se concluyó que, actualmente, en EsSalud se brinda el mejor tratamiento de soporte basado en manejo del dolor somático, neuropático y rehabilitación, siendo un manejo multidisciplinario en relación con la presentación de cada paciente. Según el especialista, el uso de selumetinib representaría una opción terapéutica dirigida que permitiría un alivio en los síntomas desencadenados por la condición, así como las complicaciones que conlleva tales como obstrucción de vía aérea, compresión espinal, deformidad, desfiguración, proptosis, entre otros.

Asimismo, se conoce que no existen otras opciones terapéuticas dirigidas. En base a esto, se validó la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes pediátricos mayores de 2 años con neurofibromatosis de tipo 1 y neurofibroma plexiforme sintomático e inoperable
Intervención	Selumetinib 25 mg/m ² , vía oral cada 12 horas
Comparador	Mejor tratamiento de soporte*

Outcome	Eficacia <ul style="list-style-type: none">• Sobrevida global• Dolor**• Tasa de respuesta• Progresión de la enfermedad
	Seguridad <ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos***
	Calidad de vida**

*Terapia de dolor somático, neuropático y rehabilitación.

**Medidas de desenlace reportadas por el paciente (PROM, su sigla del inglés Patient-reported outcome measures).

***Eventos adversos durante cualquier momento del seguimiento.

II. ASPECTOS GENERALES

La Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), o enfermedad de von Recklinghausen, es una condición genética autosómica dominante considerada una enfermedad huérfana (Orphanet, 2024). Según una revisión sistemática, solo se contarían con datos de países de Europa, Norteamérica, Asia y uno de Latinoamérica (Cuba) que permitió estimar una incidencia aproximada de 1 de cada 2600 a 3000 individuos (Evans et al., 2010; Lee et al., 2023). La prevalencia e incidencia podrían ser diferentes en los países, observándose un caso por 960 personas en Israel y un caso por 7812 personas en Rusia (Gutmann et al., 2017). No se cuentan con datos que permitan estimar la prevalencia o incidencia de neurofibromatosis en el Perú. Según el especialista consultado en el presente documento, se podrían presentar entre uno a cuatro casos diagnosticados por año. Además, un estudio reportó que las personas que sufren de NF1 tendrían una sobrevida de 54.4 años, menor que la media de la población donde fue realizado (70.1 años), aunque la población de menores de 40 años con tumores malignos estuvo sobrerrepresentada (Rasmussen et al., 2001).

La NF1 se asocia con la mutación del gen NF1 (17q11.2), que codifica la neurofibromina, una proteína que actúa como un regulador negativo del crecimiento celular en el proto oncogen Ras (Gutmann et al., 2017). La pérdida de función de esta proteína resulta en una proliferación celular descontrolada y la formación de tumores benignos y malignos en los nervios y otros tejidos, entre ellos, los neurofibromas (Hirbe & Gutmann, 2014). No obstante, uno de cada dos casos de NF1 se presentan debido a mutaciones espontáneas no relacionadas con un antecedente familiar (Hirbe & Gutmann, 2014).

La NF1 tiene presentación clínica diversa que puede involucrar lesiones pigmentarias (manchas de café con leche, pecas axilares e inguinales, nódulos de Lisch), deformidades esqueléticas (osteopenia, escoliosis, displasia tibial, pseudoartrosis), neurofibromas, neurofibromas plexiformes, anomalías cardiovasculares (estenosis de la arteria cerebral o renal, coartación aórtica y malformaciones arteriovenosas), déficits neurocognitivos (dificultades en el aprendizaje, déficit de atención e

hiperactividad, autismo, trastornos del comportamiento), gliomas ópticos, glioblastomas, neurofibrosarcomas, tumores gastrointestinales, entre otros (Gutmann et al., 2017; Hirbe & Gutmann, 2014). Las manchas de café con leche suelen ser la manifestación inicial, seguida de las pecas axilares e inguinales, nódulos de Lisch y, posteriormente, los neurofibromas (DeBella et al., 2000).

Los neurofibromas son un tipo de tumor benigno de la vaina de los nervios periféricos que pueden localizarse en la piel (neurofibromas cutáneos), en el trayecto de los nervios periféricos debajo de ella, profundamente, o en las raíces nerviosas adyacentes a la columna espinal (Ortonne et al., 2018). De esta forma se pueden distinguir neurofibromas cutáneos (los más frecuentes), plexiformes y nodulares. Los neurofibromas plexiformes (NPL) pueden estar presentes en el 50 % de los pacientes con NF1 (Plotkin et al., 2012). Estos tumores involucran una mayor extensión longitudinal que afecta múltiples fascículos nerviosos, asociada con el sobrecrecimiento de la piel y los tejidos blandos (Nguyen et al., 2011). De esta forma, evidencian una afección cutánea difusa, pudiendo representar una masa compleja de un conjunto de nervios engrosados que puede involucrar a otros tejidos. Los neurofibromas plexiformes pueden causar desfiguración, dolor y destrucción ósea con un mayor riesgo de transformación maligna (Hirbe & Gutmann, 2014).

Las opciones terapéuticas para la NF1 son limitadas, enfocándose principalmente en el manejo sintomático, como el manejo de dolor somático, neuropático, apoyo psicológico, fisioterapia, la vigilancia de las complicaciones, terapia con láser o electrodisecación, cirugía para los neurofibromas y neurofibromas plexiformes resecables que causan problemas significativos como desfiguración importante o compresión de las vías respiratorias o de columna espinal (Adil et al., 2024). No obstante, la cirugía no representa una opción para aquellos pacientes que presenten neurofibromas plexiformes sintomático e inoperable, en quienes el manejo multidisciplinario se basa en mejorar su calidad de vida.

Selumetinib (Koselugo®) pertenece a la familia farmacológica de los inhibidores de la cinasa, específicamente, es un inhibidor selectivo de las cinasas mitógeno-activadas proteína quinasas 1 y 2 (MEK1 y MEK2) (Dombi et al., 2016; Jessen et al., 2013). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la ruta de señalización MAPK/ERK, la cual tiene un rol importante en la regulación del crecimiento celular (Jessen et al., 2013). Dicha inhibición resultaría en una disminución de la proliferación celular y, en consecuencia, en la reducción del tamaño tumoral. Selumetinib se presenta en forma de cápsulas para administración oral. La dosis recomendada es de 25 mg/m² dos veces al día, y su duración dependerá de la respuesta terapéutica, así como de la tolerancia del paciente al medicamento. Su administración debe continuar hasta que la enfermedad progrese o hasta que los efectos secundarios no sean manejables (DailyMed, 2024).



La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas del inglés *Food and Drugs Administration*) aprobó selumetinib el 10 de abril de 2020 (FDA, 2020). Las indicaciones aprobadas por la FDA incluyen el tratamiento de pacientes pediátricos mayores de dos años con NF1 que presentan neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperables. Por otra parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) le brindó una autorización condicional el 17 de junio de 2021 para pacientes de tres a más años con NF1 y neurofibromas plexiformes benignos, sintomáticos e inoperables (EMA, 2024). La aprobación condicional de la EMA involucra que la evidencia viene siendo revisada cada año, esperando dos nuevos estudios realizados por la empresa fabricante y un estudio que evalúe la seguridad del medicamento a largo plazo. En el Perú, no existe una evaluación de selumetinib llevada a cabo por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) que apruebe su uso.

No se cuentan con datos suficientes para estimar el costo por paciente durante un año de tratamiento con selumetinib en el Perú. No obstante, en el Reino Unido se informó que el costo por caja de 60 cápsulas es de GBP 10 560 (equivalente a S/ 51 523.08, tasa de cambio al 7 de febrero de 2024) (NICE, 2022), mientras que en Canadá se estimó un costo de tratamiento por paciente durante un año de CAD 268 678 (equivalente a S/ 771 203.21, tasa de cambio al 7 de febrero del 2024) (CADTH, 2023). Además, un modelo de impacto presupuestario de Canadá estimó un costo de CAD 65 millones (equivalente a S/ 186 573 550.61, tasa de cambio al 7 de febrero de 2024) para tres años de uso (CADTH, 2023). Cabe resaltar que los costos de los medicamentos varían entre países, por lo que el costo del medicamento sería incierto para el contexto de EsSalud, aunque se cuentan con aquellos antecedentes de otras instituciones de países de altos ingresos que optaron por realizar descuentos confidenciales con la empresa farmacéutica.

En el caso de EsSalud, los pacientes con neurofibromatosis de tipo 1 y neurofibroma plexiforme sintomático e inoperable reciben el mejor tratamiento de soporte basado en manejo del dolor somático, neuropático y rehabilitación. No obstante, según el especialista, el uso de selumetinib puede proporcionar mejores resultados clínicos a los pacientes. El solicitante sostiene que esta opción permitiría mejorar desenlaces clínicos como el dolor, tamaño tumoral, progresión de la enfermedad, y calidad de vida de los pacientes. Además, permitiría un alivio en los síntomas desencadenados por la condición, así como las complicaciones que conlleva, tales como obstrucción de vía aérea, compresión espinal, deformidad, desfiguración, proptosis, entre otros.

Por lo tanto, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de selumetinib para pacientes pediátricos mayores de dos años con neurofibromatosis de tipo 1 y neurofibroma plexiforme sintomático e inoperable.



III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de selumetinib para pacientes pediátricos mayores de dos años con neurofibromatosis de tipo 1 y neurofibroma plexiforme sintomático e inoperable. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library*, y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual en Google y dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *The Guidelines International Network* (GIN), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y *Hauté Autorité de Santé* (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en el manejo del accidente cerebrovascular o trastorno de la marcha, tales como: *American Academy of Pediatrics*, *American Society of Clinical Oncology*, y la *European Society For Medical Oncology*. Finalmente, se realizó una búsqueda de estudios en curso aún no publicados en la página web de *ClinicalTrials.gov*.

Los términos utilizados para la búsqueda bibliográfica, así como los resultados obtenidos se presentan detalladamente en las tablas 1 - 3 del material suplementario.

La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA), y ensayos clínicos no aleatorizados (ECNA) que evaluaran la eficacia y seguridad de selumetinib para pacientes pediátricos mayores de dos años con neurofibromatosis de tipo 1 y neurofibroma plexiforme sintomático e inoperable. Con respecto a las RS, se prefirieron aquellas que incluían MA de comparaciones directas en lugar de MA en red. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se incluyeron las GPC publicadas luego de la primera aprobación de comercialización de selumetinib, y aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.



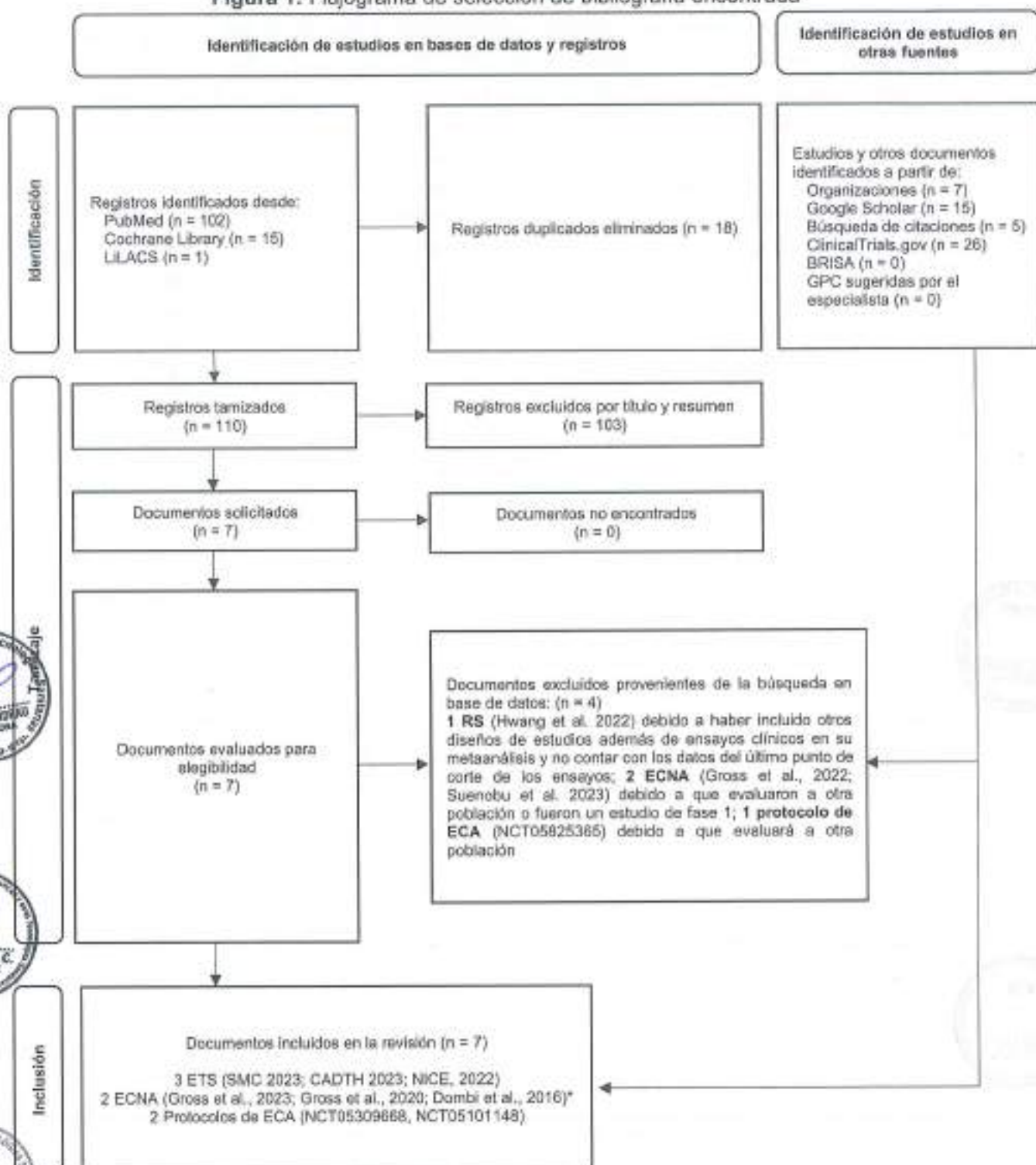
En una primera fase, los estudios que resultaron tras la búsqueda fueron seleccionados en base al título y resumen por dos evaluadores de manera independiente a través del aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>). Ante cualquier conflicto a este nivel, el estudio fue incluido. Posteriormente, se revisó el texto completo para la selección de los estudios. La secuencia para la selección de estudios se presenta en la Figura 1.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó una versión adaptada por IETSI de los siguientes instrumentos: dominios 3 y 6 del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II) para GPC, A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) para RS, Risk Of Bias (RoB) de Cochrane para ECA y Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I). Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud. La certeza de la evidencia fue evaluada con un método adaptado por IETSI de Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



*Dos estudios (Gross et al., 2020 y Dombi et al., 2016) que tienen un seguimiento a largo plazo en una única publicación (Gross et al. 2023)

RS: revisión sistemática; ECNA: ensayo clínico no aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; SMC: Scottish Medicines Consortium; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

La búsqueda bibliográfica se realizó el 26 de enero de 2024. No se identificaron GPC publicadas luego de la primera aprobación del medicamento (abril del 2020) que hayan utilizado sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas. Además, se identificaron tres ETS que evaluaron la tecnología sanitaria y población de interés (CADTH, 2023; NICE, 2022; SMC, 2023). También se incluyeron dos ECNAs, los estudios de fase 1 (Dombi et al., 2016) y fase 2 (SPRINT) (Gross et al., 2020) que tuvieron un último punto de corte de seguimiento al 27 de febrero del 2021. Esto se encuentra publicado en un único artículo que reúne los datos de la fase 1 y la fase 2 y el que es presentado en esta ETS (Gross et al., 2023). Además, se incluyó dos protocolos de ECA (NCT05309668, NCT05101148) que tienen por objetivo evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de selumetinib en la población de interés (AstraZeneca, 2024a, 2024b).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

No se identificaron GPC publicadas luego de la primera aprobación del medicamento (abril del 2020) que hayan utilizado sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

Se evaluaron tres ETS para este informe. La SMC de Escocia publicó en agosto del 2023 una ETS sobre el uso de selumetinib para el tratamiento de pacientes de tres años a más con NF1 y que presenten neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperables (SMC, 2023). La SMC decidió no recomendar el uso de selumetinib en el Sistema Nacional de Salud de Escocia (*NHS Scotland*) debido a que la relación de potenciales beneficios de selumetinib no eran justificados con el costo del tratamiento. Para brindar esta decisión, la SMC se basó en el estudio de fase 2 SPRINT (Gross et al., 2020), con dos puntos de corte de seguimiento: 24 ciclos de tratamiento (usado para el análisis de eficacia y seguridad) y otro de 2 años y 9 meses (usado para el análisis económico), este último fue manejado de manera confidencial y no se muestran sus resultados. La SMC observó una tasa de respuesta objetiva del 66 % de los participantes, una respuesta parcial confirmada¹ del 66 %, y ninguna respuesta completa² (0 %). Estos desenlaces fueron evaluados por un único evaluador no cegado. Además, los autores reportaron que al realizar dos análisis de sensibilidad de los resultados por un grupo evaluador independiente y cegado, la tasa de respuesta objetiva fue de 44 % y 40 % en ambas ocasiones, resultado menor al reportado por el estudio (66 % vs 40 %) lo que brindó incertidumbre al resultado. Por otra parte, los resultados de la disminución de dolor, interferencia del dolor con las actividades y calidad de vida no superaron la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) para cada uno de ellos. No obstante, se notó que el 50 % de ellos alcanzó a superar el DMCI de la reducción de dolor (DMCI = 2 puntos), 34 % superó el DMCI de interferencia del dolor con las actividades

¹ Definida como la reducción de ≥ 20 % del volumen tumoral.

² Definida como la reducción completa del volumen tumoral.

(DMCI = 0.75 puntos), y el 53 % superó el DMCI (11.9 puntos) de calidad de vida global. Por otra parte, selumetinib fue considerado como un medicamento mal tolerado debido a la ocurrencia de 62 % de eventos adversos de grado tres o más. Asimismo, los autores notaron que 22 % de los participantes presentaron una reducción asintomática de la fracción de eyección cardíaca. Con respecto a las limitaciones metodológicas del estudio se observó una gran heterogeneidad de los participantes en cuanto a la edad (3.5 años a 17.4 años), volumen tumoral (5.6 a 3820 ml), tiempo de diagnóstico (0.7 a 16.5 años), localización del tumor, y estado (progresivo o no progresivo). Los autores consideraron que los resultados eran inciertos y difícilmente generalizables al contexto de Escocia debido a que fue realizado en cuatro centros de los Estados Unidos de Norteamérica. Por otra parte, su análisis económico reportó una razón de costo efectividad incremental (RCEI) de GBP 80 521 (equivalente a S/ 392 421.03, tasa de cambio al 7 de febrero de 2024) por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado, con un 99 % relacionado al costo de adquirir selumetinib. Sin embargo, el modelo económico tuvo limitaciones debido a usar una comparación indirecta de un estudio de historia natural de la enfermedad y ciertas asunciones con respecto a la edad de inicio del tratamiento y edad de fin que la empresa farmacéutica brindó.

La CADTH de Canadá publicó en mayo del 2023 una recomendación de reembolso sobre el uso de selumetinib para el tratamiento de pacientes de dos años a más con NF1 que presenten neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperables (CADTH, 2023). El informe recomendó el reembolso del medicamento con condiciones específicas tales como tener de dos a 18 años, una duración de tratamiento de 18 meses antes de decidir si continuar o no con la terapia, monitorizar de cerca a los pacientes, informar los beneficios clínicos, discontinuar si la enfermedad progresa o empeora, realizar un descuento mayor al 89 % del precio del medicamento para que sea costo-efectivo para su contexto asumiendo un beneficio residual pequeño. Esta recomendación se basó en la evidencia proveniente del estudio SPRINT de fase II (Gross et al., 2020), con datos de una mediana de 4.3 años de seguimiento proporcionados por la empresa farmacéutica. En él, se evidenció que los pacientes con NF1 y neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperables obtuvieron una tasa de respuesta objetiva al tratamiento de 68 %, con una reducción del tamaño tumoral mayor o igual de 20 %. Además, se observó una reducción de la intensidad del dolor y una reducción del dolor que interfiera con las actividades cotidianas, así como una mejoría en la función motora y la fuerza y rango de movimiento articular. No obstante, reconocieron que el resultado de la disminución de dolor no fue clínicamente relevante ya que no superó la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI = 2 puntos). De igual forma, el resultado del dolor que interfiere con las actividades diarias tampoco fue clínicamente relevante ya que no superó el DMCI (0.75 puntos), mientras que para la interpretación de los otros desenlaces clínicos (función motora, fuerza y rango de movimiento articular) no se contó con un DMCI que permita evaluar si el beneficio clínico fue clínicamente relevante, lo que conllevó a un resultado incierto. Es importante notar que no se muestran los resultados de los desenlaces clínicos anteriormente



mencionados ni sus respectivos intervalos de confianza, probablemente por acuerdos de confidencialidad. El grupo evaluador reconoció que selumetinib podría tener un potencial beneficio dado que no existe otro tratamiento eficaz actualmente disponible, aunque la evidencia era incierta. Por otra parte, estimaron un precio de CAD 268 678 (equivalente a S/ 771 203.21, tasa de cambio al 7 de febrero del 2024) por el tratamiento de un paciente durante un año (CADTH, 2023). Además, su modelo de impacto presupuestal estimó un costo de CAD 65 millones (equivalente a S/ 186 573 550.61, tasa de cambio al 7 de febrero de 2024) para tres años de uso (CADTH, 2023). Los autores reconocieron que el análisis de costo efectividad en comparación con el mejor tratamiento de soporte tenía incertidumbres debido a la falta de un grupo que reciba un tratamiento comparador y limitaciones del modelo mismo. De esta manera, la RCEI más probable fue de CAD 426 286 (equivalente a S/ 1 221 798.65, tasa de cambio al 7 de febrero de 2024) por AVAC ganado. Esta RCEI estuvo por encima del umbral de costo efectividad considerado por CADTH (CAD 50 000, equivalente a S/ 143 331.51, tasa de cambio al 7 de febrero de 2024), por tal motivo, recomendaron realizar un descuento de al menos el 89 % del costo del medicamento.

El NICE publicó en mayo del 2022 una ETS en la que evaluó el uso de selumetinib para el tratamiento de pacientes de tres a más años con NF1 y neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperables (NICE, 2022). En este informe, NICE recomienda el uso de selumetinib para el tratamiento de la población de interés, dentro de su autorización de comercialización y solo si la empresa farmacéutica accede a un acuerdo comercial confidencial de descuentos. Esta recomendación se basó en la evidencia proveniente del estudio SPRINT (Gross et al., 2020), en el que se reportó principalmente una reducción del volumen tumoral en comparación con la mejor terapia de soporte, y a pesar de que el modelo económico fue considerado incierto, sin mostrar beneficios. La empresa farmacéutica brindó información sobre otros dos estudios que puedan conformar un grupo control, no obstante, incurrió en el uso de evidencia indirecta. El comité evaluador reconoció que los resultados eran prometedores y que podría brindar beneficios clínicos a largo plazo. Además, señaló que la tecnología era de un elevado costo y que la evidencia económica era incierta, no obstante, aceptaron usar las asunciones brindadas por la empresa farmacéutica y dentro de un acuerdo comercial de descuentos. De esta manera, la RCEI estimada fue de GBP 93 169 (equivalente a S/ 454 242.94, tasa de cambio al 7 de febrero del 2024) y estuvo por debajo del umbral de NICE para aceptar que un medicamento es costo-efectivo para su contexto (GBP 100 000, equivalente a S/ 487 547.30, tasa de cambio al 7 de febrero del 2024). Por otra parte, el comité reconoció que el uso de selumetinib podría afectar la equidad debido a que no todos los pacientes con NF1 y neurofibromas plexiformes tienen acceso a los servicios especializados que brindan el tratamiento.

El manuscrito de Gross et al. presenta los resultados de los ECNA de etiqueta abierta y de un solo brazo que tuvieron por objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de selumetinib en pacientes pediátricos con NF1 y neurofibromas plexiformes sintomáticos



e inoperables (Gross et al., 2023). Esta publicación representa un seguimiento de 5 años y 3 años de los estudios de fase 1 y fase 2 (SPRINT) que inicialmente tuvieron un objetivo similar, con un punto de corte de los datos hasta el 27 de febrero del 2021 (Dombi et al., 2016; Gross et al., 2020). Los estudios fueron llevados a cabo en cuatro establecimientos pediátricos de Estados Unidos de Norteamérica.

En el estudio de fase 1 se incluyeron pacientes con NF1 de 2 a 18 años, con neurofibromas plexiformes y con la capacidad de tragar cápsulas intactas, ya que estas no pueden romperse. En el estudio de fase 2, se incluyeron pacientes en dos estratos. Para esta publicación se consideró únicamente a los pacientes del estrato 1, que estuvo conformado por quienes presentaron al menos una morbilidad relacionada a los neurofibromas plexiformes. Se excluyeron a los pacientes con una resección quirúrgica programada dentro de tres meses, a quienes presentaron una enfermedad sistémica importante no controlada, o que según la opinión del investigador no iban a poder ser monitorizados para evaluar el perfil de seguridad, también a quienes presentaron un glioma óptico u otro tipo de cáncer que requería quimioterapia o radioterapia, entre otros. Los participantes recibieron una dosis de 20 mg/m² (n = 12), 25 mg/m² (n = 6), 30 mg/m² (n = 6) en la fase 1, mientras que todos los de la fase 2 recibieron 25 mg/m² dos veces al día. Un ciclo de tratamiento fue definido al completar 28 días continuos de selumetinib.

De esta manera, se incluyeron 74 participantes (fase 1 = 24, fase 2 = 50). Los participantes de la fase 1 tuvieron una mediana de duración de tratamiento de 75.5 ciclos (rango: 6 a 100) y los de la fase 2 una mediana de 55.5 ciclos (rango: 1 a 73). Además, nueve (38 %) de los de la fase 1 y 23 (46 %) de los de la fase 2 se mantuvieron en el estudio hasta la fecha del punto de corte de los datos, con un total de 15 y 27 pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a progresión de la enfermedad (2 y 7 participantes), eventos adversos (3 y 6 participantes), una decisión privada del investigador principal (3 y 6 pacientes), rechazaron continuar con el tratamiento (3 y 3 participantes), entre otros. La mediana de edad fue de 10.3 años (rango: 3 a 18.5), 58 % fueron del sexo masculino, 81 % fueron de raza blanca (ninguno hispano o latino), la mediana de volumen tumoral fue de 540 ml (rango: 5 a 8744 ml), la mayor parte tuvo una condición de neurofibroma plexiforme progresivo (41 %), los tumores estuvieron localizados en la cabeza, cuello, tronco (27 %), extremidades y el cuerpo entero.

No se evidenciaron resultados que evalúen la sobrevida global de los participantes en ninguna de las fases del estudio. La intensidad de dolor³ fue evaluada a los 48 ciclos de tratamiento (4 años aproximadamente) en 19 participantes. La media del puntaje de dolor a los 48 ciclos de seguimiento fue estadísticamente significativa menor a la media del puntaje durante el inicio del seguimiento (*baseline*) (0.58 vs. 2.21 puntos, p = 0.001). De ellos, el 53 % (10 de 19 participantes) obtuvieron una diferencia mayor o igual a dos

³ Fue estudiado utilizando una escala numérica de 11 respuestas (del 0 al 10) (*NRS*, sus siglas del inglés *Numeric Rating Scale-11*) para la evaluación de la intensidad del dolor debido a un tumor en niños con o mayores de ocho años. Un mayor puntaje indica una mayor intensidad de dolor.

puntos (diferencia mínima clínicamente relevante [DMCI]) (Farrar et al., 2000; Salaffi et al., 2004). Además, el dolor que interfiere con las actividades cotidianas⁴ fue evaluado en 18 participantes, reportando que la media del puntaje a los 48 ciclos de seguimiento fue estadísticamente significativa menor que el puntaje al inicio del seguimiento (0.38 vs. 0.93 puntos, $p = 0.0059$). Si bien se presentan las medidas centrales de ambos desenlaces tanto de la línea de base como del último momento de seguimiento, no se presentan las diferencias de medias ni sus intervalos de confianza. Las diferencias de medias estimadas por el equipo técnico de IETSI serían: -1.63 puntos para intensidad de dolor, y -0.55 puntos para interferencia del dolor en las actividades cotidianas, sin embargo, no fue posible estimar los intervalos de confianza por falta de datos. Solo se cuenta con la información presentada en el estudio de fase 2 de Gross et al., 2020 en el que, tras el seguimiento de 29 niños durante 12 meses, la diferencia de medias (DM) de dolor fue de -2.14 puntos (IC 95 %: -3.14 a -1.14), mientras que la DM del puntaje de interferencia de dolor en las actividades cotidianas fue de -0.62 puntos (IC 95 %: -1.32 a -0.31) (Gross et al., 2020).

En el estudio de fase 1, la respuesta parcial confirmada⁵ fue del 75 % (18 de 24 participantes), con una mediana de respuesta tumoral de -32 % (rango: -47 % a -6 %). La respuesta fue duradera en 16 participantes (67 %). Once participantes presentaron progresión de la enfermedad (45 %). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 46 ciclos (rango: 28 a 88), mientras que la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 52 ciclos (4.3 años aproximadamente). En el estudio de fase 2, la respuesta parcial confirmada fue del 68 % (34 de 50 participantes), con una mediana de respuesta tumoral de -27.2 % (rango: -60.3 % a +2.2 %). La respuesta fue duradera en 28 participantes (56 %). Once participantes presentaron progresión de la enfermedad (22 %). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 36 ciclos (rango: 16 a 48), mientras que la mediana de sobrevida libre de progresión no fue alcanzada. Considerando ambos estudios, la mediana del tiempo hasta la mejor respuesta fue de 18 ciclos (rango: 4 a 94), y la mediana hasta la primera respuesta parcial fue de 34.5 ciclos (rango: 4 a 77). La edad de quienes tuvieron una enfermedad en progresión fue significativamente menor que aquellos que no la tuvieron (7.6 años vs 12 años, $p = 0.002$), mientras que la respuesta tumoral fue similar entre ambos grupos (-28 % vs -31.1 %, $p = 0.47$). En cuanto a la sobrevida libre de progresión, los autores decidieron comparar sus resultados con un estudio de la historia natural de NF1 publicado previamente (NCT00924196) al parear a los participantes según su edad. De esta manera, la mediana de sobrevida libre de progresión considerando a los participantes de ambas fases de estudios fue de 88 ciclos (6.7 años aproximadamente), que fue mayor que lo

⁴ Evaluado con el índice de interferencia del dolor en las actividades (Pii, sus siglas del inglés Pain interference index) en niños con o mayores de ocho años. Un mayor puntaje indica una mayor interferencia del dolor en las actividades cotidianas.

⁵ La respuesta parcial fue definida como la reducción mayor o igual al 20 % del volumen tumoral inicial. La respuesta parcial confirmada fue definida como como una respuesta parcial en evaluaciones de re-estadaje durante al menos tres meses.

reportado en el estudio que evaluó la historia natural de la enfermedad (1.3 años), aunque esta comparación no fue realizada formalmente como evidencia directa.

En lo que respecta a la seguridad del medicamento, el 100 % de los participantes del estudio de fase 1 presentaron al menos un evento adverso. Se presentaron un total de 529 eventos adversos, de los que el 97 % fueron de grado ≤ 2 . La forma más frecuente fue la elevación de creatina-fosfocinasa asintomática, toxicidad gastrointestinal, mucositis y fatiga. Un paciente presentó un evento adverso de grado cuatro relacionado a una elevación de creatina-fosfocinasa y tres pacientes discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos intolerables grado 2. En el estudio de fase 2, se presentaron un total de 818 eventos adversos, de los que el 95 % fueron de grado menor o igual que dos. Los eventos gastrointestinales, elevación de creatina-fosfocinasa asintomática, paroniquia y rash acneiforme fueron los más frecuentes. Tres pacientes experimentaron eventos adversos de grado 4.

En cuanto al desenlace de calidad de vida⁶, solo se cuentan con los datos del estudio SPRINT de fase 2 (Gross et al., 2020). En él se reportan los resultados de 29 niños en quienes la media del puntaje de calidad de vida total tuvo un incremento de +6.7 puntos (IC 95 %: +0.1 a +13.3) desde la línea de base hasta el seguimiento de 12 meses. En el dominio físico de la escala se tuvo un incremento de +6.7 puntos (IC 95 %: 0 a +15.6), +7.4 puntos (IC 95 %: -2.7 a 17.5) en el dominio emocional, y +5.2 puntos (IC 95 %: -3.5 a 13.9) en el dominio social.

En el análisis crítico se identificaron diversas limitaciones. El hecho de ser un ensayo no aleatorizado, de un solo brazo y de etiqueta abierta le confiere varias limitaciones metodológicas. Es posible que incurra en un sesgo de selección debido a que los participantes no fueron asignados aleatoriamente ni fueron ocultados de su asignación a la intervención en estudio, lo que representaría la potencial confusión de los resultados por características que pudieron no haber sido medidas en el estudio. Esto involucraría que los resultados reportados probablemente no sean los que ocurren en la realidad. Al no tener un grupo control, no se puede brindar una interpretación completa de los resultados debido a no contar con el grupo comparador que permita evaluar el beneficio terapéutico y la seguridad de la intervención. De esta forma, los resultados del desenlace de supervivencia libre de progresión en el que los autores realizan una comparación con un estudio de la historia natural de la enfermedad serían considerados exploratorios. Además, la presencia de un sesgo de realización, debido a que los pacientes y el personal que administró el tratamiento no estuvieron cegados a la administración de selmetinib, lo que conllevaría a que los pacientes hayan recibido un seguimiento más minucioso o que puedan haber tenido cierto efecto placebo con relación a los desenlaces reportados por el paciente, como el dolor y la calidad de vida.

⁶ La calidad de vida fue evaluada usando la *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scales*. Esta escala puede ser usada en niños y adolescentes con comorbilidades agudas o crónicas. Cuenta con 23 ítems y dimensiones físicas, emocionales, sociales y escolares. Un mayor puntaje indica una mejor calidad de vida.

Esto podría sobreestimar los resultados reportados por el estudio. Asimismo, la ocurrencia de un sesgo de detección, debido a que los evaluadores de los desenlaces no estuvieron cegados al hecho de que los pacientes habían recibido selumetinib. Al respecto, el SMC reportó una evaluación independiente y ciega de los resultados de disminución tumoral con un comité de evaluadores ciegos a la intervención administrada. En esta evaluación, el comité evaluador independiente reportó una disminución tumoral de 44 % y 40 % (en dos rondas de evaluación), mientras que el resultado reportado por los investigadores encargados del estudio fue de 62 %. Es importante notar la diferencia en estos resultados ya que podría significar que estarían sobreestimados debido al sesgo de detección. Diversos desenlaces sufrieron de desgaste, debido a haber perdido más del 20 % de sus participantes hasta el último momento del seguimiento. Cabe notar que algunos de ellos habrían detenido su tratamiento tras una decisión privada del investigador. El desgaste puede llevar a que aquellos pacientes que pudieron haber tenido una respuesta menos favorable con selumetinib no hayan sido evaluados en el análisis estadístico, por lo tanto, también podría sobreestimar los resultados. Por otra parte, la empresa farmacéutica productora de selumetinib (AstraZeneca) brindó financiamiento a los estudios de fase 1 y fase 2 y tuvo un rol al aprobar el protocolo del estudio y al revisar el manuscrito final dando su aprobación para que sea sometido a una revista científica, lo que podría incurrir en un sesgo de patrocinio. Con todo ello, se consideró al estudio con elevado riesgo de sesgo.

Otras consideraciones comprenden el poco tamaño de muestra, el uso de evidencia indirecta para comparar el resultado del desenlace de sobrevida libre de progresión, la imprecisión de los resultados, así como la inconsistencia de la población que formó parte de los estudios. El poco tamaño de muestra conlleva a intervalos de confianza amplios y a la posibilidad de que los resultados obtenidos puedan haberse obtenido producto del azar, mas no representen lo que ocurre en la realidad. El uso del estudio de historia natural de la enfermedad como grupo control incurriría en el uso de evidencia indirecta limitando la interpretación de los resultados ya que tanto las poblaciones de los estudios de fase 1 y fase 2, así como la población del estudio de historia natural de la enfermedad, habrían sido realizados en diferentes marcos temporales y diferentes sitios de investigación. Por estos motivos, el investigador no pudo haber controlado las intervenciones brindadas, así como estandarizar el manejo terapéutico y la observación de todos los participantes. La diferencia del puntaje de dolor a los 48 ciclos (aproximadamente 4 años) sería menor que la reportada a los 12 meses y no sería clínicamente relevante ya que no supera el punto de DMCI (-2 puntos), mientras que si lo hizo (a los 12 meses) tendría imprecisión de su resultado ya que el umbral superior del intervalo de confianza es mayor de -2, lo que reduce su certeza. Es probable que algo similar ocurra con el intervalo de confianza del resultado a los 4 años, el que no pudo ser evaluado debido a falta de datos. Por otra parte, no se pudo evaluar si la diferencia del puntaje de interferencia del dolor con las actividades cotidianas fue clínicamente relevante dado que no se encontró un DMCI en la literatura. No obstante, considerando la DMCI que la SMC decidió utilizar en su ETS (-0.75 puntos), se



evidenciaría que los resultados de los estudios presentados tampoco serían clínicamente relevantes dado que los intervalos de confianza involucran al punto de DMCI, o no lo superan a los 48 ciclos de seguimiento. Esto también confiere imprecisión al resultado disminuyendo su certeza. No se cuenta con una DMCI para la interpretación de la calidad de vida evaluada en el estudio, no obstante, los autores del estudio de fase 2 SPRINT proponen el uso de una DMCI distribucional de +8.7 puntos (Gross et al., 2020). De esta manera se observa que el resultado obtenido (+6.7, IC 95 %: +0.1 a +13.3) no supera esta DMCI, con un intervalo de confianza cercano al punto de no efecto (el cero), lo que le confiere imprecisión e incertidumbre al resultado. Por otra parte, es importante notar que hubo una gran diferencia en las características de la población de los participantes, lo que contribuiría a la inconsistencia de la evidencia. Algunas características diversas fueron el rango de edad (3 a 18.5 años), el rango del volumen tumoral (5 a 8744 ml) y la localización de los tumores (cabeza, cuello, tronco, extremidades y el cuerpo entero). Además, no se muestran la frecuencia de eventos adversos según el número de participantes de cada estudio. Al respecto, se cuenta con la estimación realizada por el SMC de un 62 % de participantes sufriendo de un evento adverso de grado tres a más. Esta estimación no pudo ser realizada por el equipo técnico del IETSI debido a no contar con los datos suficientes. Finalmente, es importante notar que no sería posible extrapolar los resultados obtenidos en el estudio al contexto de EsSalud, dado que todos los pacientes fueron de Estados Unidos de Norteamérica con una gran mayoría de ellos de raza blanca.



Se identificaron dos protocolos de ECA (NCT05309668, NCT05101148) que tienen por objetivo evaluar la seguridad, eficacia, y farmacocinética de selumetinib en niños con NF1 y neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperables. Los investigadores iniciaron enrolamiento de participantes el 21 de enero de 2022 y 21 de julio de 2021 planeando culminar el reclutamiento el 28 de abril de 2028 y el 12 de enero del 2026, respectivamente. No obstante, aún no se han reportado resultados preliminares.



Además, es pertinente mencionar que la equidad podría verse afectada debido a que no todos los pacientes podrían tener el acceso a los servicios especializados que brinden este tratamiento. Esto también fue considerado en la ETS de NICE que, a pesar de formar parte de un país de altos ingresos económicos, reconoció que cuentan con pocos establecimientos especializados que brinden el tratamiento (NICE, 2022).



En resumen, se ha observado que las decisiones de las instituciones que elaboraron las ETS incluídas difieren, teniendo a una de ellas que decidió no recomendar el uso de selumetinib, mientras que las otras dos recomendaron su uso, siendo todas ellas de países de altos ingresos económicos. No obstante, esta recomendación de uso tuvo como componente importante de la toma de decisión al aspecto económico, ya que tanto CADTH como NICE recurrieron a un acuerdo comercial de descuentos con la empresa farmacéutica. En el caso de CADTH este fue de al menos el 89 % de reducción de precio del costo del medicamento luego de estimar un impacto presupuestario de CAD 65

millones (equivalente a S/ 186 573 550.61, tasa de cambio al 7 de febrero de 2024) para tres años de uso. Todas las instituciones coincidieron en exponer diversas limitaciones metodológicas del estudio de fase 1 y fase 2 (SPRINT), las que también fueron discutidas en la presente ETS. No se encontraron ETS en Latinoamérica ni guías de práctica clínica publicadas luego de la primera aprobación del medicamento (abril del 2020) que hayan utilizado sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas. Asimismo, los resultados de los estudios que evaluaron selumetinib son prometedores, no obstante, deberían de ser considerados exploratorios debido a las limitaciones metodológicas anteriormente descritas. De esta forma, la certeza de sus resultados para los desenlaces evaluados sería considerada como muy baja debido al elevado riesgo de sesgo, uso de evidencia indirecta, imprecisión e inconsistencia.

En conclusión, se consideraron los argumentos presentados para tomar una decisión sobre tecnología sanitaria solicitada: i) los pacientes con la condición de interés atendidos en EsSalud actualmente son tratados con el mejor tratamiento de soporte que consiste en el manejo de dolor somático, neuropático, y rehabilitación; ii) la EMA brindó una autorización condicional de comercialización a selumetinib que considera una revisión anual de la evidencia solicitada a la empresa farmacéutica, mientras que en el Perú no se cuenta con una autorización por parte de la DIGEMID ni una evaluación por parte de esta institución; iii) no se pudieron estimar los costos del uso de selumetinib en el contexto de EsSalud debido a no contar con los datos suficientes, no obstante, se identificó un modelo de impacto presupuestario de Canadá en el que se estimó un impacto presupuestario de CAD 65 millones (equivalente a S/ 186,573,550.61, tasa de cambio al 7 de febrero de 2024) para tres años de uso, es necesario notar su elevado impacto presupuestario en el contexto de CADTH para un beneficio incierto y que la SMC consideró que la inversión no justificaba los beneficios inciertos para su sistema de salud, ambos análisis realizados en países de ingresos económicos altos; iv) no se encontraron GPC publicadas luego de la primera aprobación del medicamento (abril del 2020) que hayan utilizado sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas; v) las ETS incluidas difirieron en sus recomendaciones, la SMC decidió no recomendar el uso de selumetinib mientras que CADTH y NICE recomendaron su uso, no obstante, esta recomendación fue realizada reconociendo las limitaciones metodológicas de los estudios de fase 1 y fase 2 (SPRINT) y tras un acuerdo comercial de descuentos con la empresa farmacéutica, en el caso de CADTH este descuento fue de al menos un 89% del costo del medicamento; vi) la ETS de la SMC decidió no recomendar el uso de selumetinib debido a que evidenció que los resultados de los estudios tuvieron una gran incertidumbre, pudiendo haber sufrido de sobreestimaciones debido a sus limitaciones metodológicas, además, consideró que el beneficio obtenido en los estudios no justificaba el elevado costo para su sistema nacional de salud, y consideró a selumetinib como un medicamento mal tolerado debido a la ocurrencia de 62% de eventos adversos de grado tres o más; vii) la evidencia proveniente de ECNA comprende a los estudios de fase 1 y fase 2 (SPRINT) los que



no reportan resultados en cuanto a la sobrevida de los pacientes y muestran una mejoría incierta y no clínicamente relevante en los desenlaces de dolor, tasa de respuesta, progresión de la enfermedad y calidad de vida, además, sufre de diversas limitaciones metodológicas tales como sesgo de selección, sesgo de realización, sesgo de detección, confusión, sesgo de desgaste y sesgo de patrocinio por la industria farmacéutica, por estos motivos, sus resultados deberían de ser considerados exploratorios; viii) la certeza de sus resultados en los desenlaces evaluados sería muy baja debido al elevado riesgo de sesgo de los estudios, el uso de evidencia indirecta para el desenlace de sobrevida libre de progresión, imprecisión de sus resultados para los desenlaces de dolor y calidad de vida, así como inconsistencia de los participantes de los estudios; ix) diferentes ensayos se encuentran en desarrollo (NCT05309668, NCT05101148) los que podrían formar un mayor cuerpo de evidencia que permita dilucidar la incertidumbre de los resultados de la eficacia y seguridad de selumetinib en la población objetivo del presente dictamen, por este motivo, se debería actualizar la presente ETS a medida que nuevos estudios sean publicados; x) es probable que la equidad pueda afectarse debido a que no todos los pacientes podrían tener el acceso a los servicios especializados que brinden este tratamiento, argumento que también fue considerado por el NICE en su contexto de países de elevados ingresos económicos; xi) la aprobación de selumetinib implicaría un costo de oportunidad desfavorable ya que no se ha evidenciado un beneficio clínicamente relevante y la evidencia disponible presenta diversas limitaciones metodológicas que conllevan a resultados inciertos, la inversión en su inclusión al Petitorio Farmacológico conllevaría a no financiar otros tratamientos brindados en la actualidad.



VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el resultado de la evaluación de la tecnología sanitaria del medicamento selumetinib no se ha encontrado eficacia y seguridad para pacientes pediátricos mayores de dos años con neurofibromatosis de tipo 1 y neurofibroma plexiforme sintomático e inoperable; por lo tanto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de selumetinib.

Se recomienda a los especialistas que, en caso de identificar nueva evidencia que responda a la población de la PICO de interés, envíen sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adil, A., Koritala, T., Munakomi, S., & Singh, A. K. (2024). Neurofibromatosis Type 1. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459358/>

AstraZeneca. (2024a). *A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib After Multiple Doses in Adolescent Children With Neurofibromatosis Type 1 Related Plexiform Neurofibromas* (Clinical trial registration NCT05101148). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05101148>

AstraZeneca. (2024b). *A Phase I/II, Single-Arm, Open Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE)* (Clinical trial registration NCT05309668). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05309668>

CADTH. (2023). *Selumetinib* | CADTH. <https://www.cadth.ca/selumetinib>

DailyMed. (2024). *KOSELUGO- selumetinib capsule*. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7d042c61-f28f-4ab5-ab10-d7558c0d49ff>

DeBella, K., Szudek, J., & Friedman, J. M. (2000). Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*, *105*(3 Pt 1), 608-614. <https://doi.org/10.1542/peds.105.3.608>

Dombi, E., Baldwin, A., Marcus, L. J., Fisher, M. J., Weiss, B., Kim, A., Whitcomb, P., Martin, S., Aschbacher-Smith, L. E., Rizvi, T. A., Wu, J., Ershler, R., Wolters, P., Therrien, J., Glod, J., Belasco, J. B., Schorry, E., Brofferio, A., Starosta, A. J., ... Widemann, B. C. (2016). Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *The New England Journal of Medicine*, *375*(26), 2550-2560. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605943>

EMA. (2024). *Koselugo* | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/koselugo>

Evans, D. G., Howard, E., Giblin, C., Clancy, T., Spencer, H., Huson, S. M., & Laloo, F. (2010). Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: Estimates from a UK family genetic register service. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, *152A*(2), 327-332. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33139>

Farrar, J. T., Portenoy, R. K., Berlin, J. A., Kinman, J. L., & Strom, B. L. (2000). Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain*, *88*(3), 287-294. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00339-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00339-0)



- FDA. (2020). FDA approves selumetinib for neurofibromatosis type 1 with symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas. FDA. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selumetinib-neurofibromatosis-type-1-symptomatic-inoperable-plexiform-neurofibromas>
- Gross, A. M., Dombi, E., Wolters, P. L., Baldwin, A., Dufek, A., Herrera, K., Martin, S., Derdak, J., Heisey, K. S., Whitcomb, P. M., Steinberg, S. M., Venzon, D. J., Fisher, M. J., Kim, A., Bornhorst, M., Weiss, B. D., Blakeley, J. O., Smith, M. A., & Widemann, B. C. (2023). Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro-Oncology*, 25(10), 1883-1894. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad086>
- Gross, A. M., Wolters, P. L., Dombi, E., Baldwin, A., Whitcomb, P., Fisher, M. J., Weiss, B., Kim, A., Bornhorst, M., Shah, A. C., Martin, S., Roderick, M. C., Pichard, D. C., Carbonell, A., Paul, S. M., Therrien, J., Kapustina, O., Heisey, K., Clapp, D. W., ... Widemann, B. C. (2020). Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *The New England Journal of Medicine*, 382(15), 1430-1442. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912735>
- Gutmann, D. H., Ferner, R. E., Listernick, R. H., Korf, B. R., Wolters, P. L., & Johnson, K. J. (2017). Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, 17004. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.4>
- Hirbe, A. C., & Gutmann, D. H. (2014). Neurofibromatosis type 1: A multidisciplinary approach to care. *The Lancet Neurology*, 13(8), 834-843. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70063-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70063-8)
- Jessen, W. J., Miller, S. J., Jousma, E., Wu, J., Rizvi, T. A., Brundage, M. E., Eaves, D., Widemann, B., Kim, M.-O., Dombi, E., Sabo, J., Hardiman Dudley, A., Niwa-Kawakita, M., Page, G. P., Giovannini, M., Aronow, B. J., Cripe, T. P., & Ratner, N. (2013). MEK inhibition exhibits efficacy in human and mouse neurofibromatosis tumors. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(1), 340-347. <https://doi.org/10.1172/JCI60578>
- Lee, T.-S. J., Chopra, M., Kim, R. H., Parkin, P. C., & Barnett-Tapia, C. (2023). Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: A systematic review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1), 292. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02911-2>
- Nguyen, R., Kluwe, L., Fuensterer, C., Kentsch, M., Friedrich, R. E., & Mautner, V.-F. (2011). Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: Frequency and associated clinical deficits. *The Journal of Pediatrics*, 159(4), 652-655.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.04.008>
- NICE. (2022, mayo 5). Overview | Selumetinib for treating symptomatic and inoperable plexiform neurofibromas associated with type 1 neurofibromatosis in children



aged 3 and over | Guidance | NICE. NICE.
<https://www.nice.org.uk/guidance/hst20>

Orphanet. (2024). *Orphanet: Neurofibromatosis type 1*.
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=636

Ortonne, N., Wolkenstein, P., Blakeley, J. O., Korf, B., Plotkin, S. R., Riccardi, V. M., Miller, D. C., Huson, S., Peltonen, J., Rosenberg, A., Carroll, S. L., Verma, S. K., Mautner, V., Upadhyaya, M., & Stemmer-Rachamimov, A. (2018). Cutaneous neurofibromas: Current clinical and pathologic issues. *Neurology*, *91*(2 Suppl 1), S5-S13. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005792>

Plotkin, S. R., Bredella, M. A., Cai, W., Kassarian, A., Harris, G. J., Esparza, S., Merker, V. L., Munn, L. L., Muzikansky, A., Askenazi, M., Nguyen, R., Wenzel, R., & Mautner, V. F. (2012). Quantitative assessment of whole-body tumor burden in adult patients with neurofibromatosis. *PloS One*, *7*(4), e35711. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035711>

Rasmussen, S. A., Yang, Q., & Friedman, J. M. (2001). Mortality in neurofibromatosis 1: An analysis using U.S. death certificates. *American Journal of Human Genetics*, *68*(5), 1110-1118. <https://doi.org/10.1086/320121>

Salaffi, F., Stancati, A., Silvestri, C. A., Clapetti, A., & Grassi, W. (2004). Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *European Journal of Pain (London, England)*, *8*(4), 283-291. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2003.09.004>

SMC. (2023). *Selumetinib (Koselugo)*. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selumetinib-koselugo-full-smc2540/>



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 26 de enero de 2024	Resultado
Estrategia	#1 (Neurofibromatosis 1[Mesh] OR Neurofibromatosis 1[tiab] OR Neurofibromatosis I[tiab] OR Neurofibromatosis Type-1[tiab] OR Neurofibromatosis Type-I[tiab] OR NF1[tiab] OR Recklinghausen[tiab] OR Peripheral Neurofibromatosis[tiab] OR Molluscum Fibrosum[tiab] OR Cafe-au-Lait[tiab]) AND (AZD 6244[Supplementary Concept] OR AZD-6244[tiab] OR AZD6244[tiab] OR Selumetinib[tiab] OR Koselugo[tiab])	102

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 26 de enero de 2024	Resultado
Estrategia	#1 MH Neurofibromatosis 1	6
	#2 (Neurofibromatosis NEAR/1 1):ti,ab,kw	98
	#3 (Neurofibromatosis NEAR/1 I):ti,ab,kw	5
	#4 (Neurofibromatosis NEAR/1 Type-1):ti,ab,kw	123
	#5 (Neurofibromatosis NEAR/1 Type-I):ti,ab,kw	11
	#6 NF1:ti,ab,kw	211
	#7 Recklinghausen:ti,ab,kw	5
	#8 (Peripheral NEAR/1 Neurofibromatosis):ti,ab,kw	1
	#9 (Molluscum NEAR/1 Fibrosum):ti,ab,kw	0
	#10 Cafe-au-Lait:ti,ab,kw	19
	#11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	273
	#12 AZD-6244:ti,ab,kw	1
	#13 AZD6244:ti,ab,kw	94
	#14 Selumetinib:ti,ab,kw	144
	#15 Koselugo:ti,ab,kw	0
	#16 #12 OR #13 OR #14 OR #15	174
	#17 #11 AND #16	15

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 26 de enero de 2024	Resultado
Estrategia	#1 (azd-6244 OR azd6244 OR selumetinib OR koselugo) AND (db:("LILACS"))	1



