

AstraZeneca 
INFO.MED
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578

Selumetinibe e NF1

Perguntas e Respostas

Mai/2021 - BR-13194

Material Destinado a Profissionais de Saúde

Estas informações estão sendo realizadas como uma cortesia profissional. A AstraZeneca não recomenda o uso de medicamentos fora das indicações de bula



Visão geral da NF1 e
neurofibromas
plexiformes



Carga Causada pela Neurofibromatose Tipo 1 (NF1)

NF1 é uma doença genética benigna, mas muitas vezes incapacitante, do sistema nervoso ¹

- Transtorno multissistêmico²
- Envolve principalmente a pele e o sistema nervoso periférico²
- Predispõe os pacientes à formação de tumores³
- Amplo espectro de implicações para a saúde²
- Tipicamente reconhecido na primeira infância devido a manifestações pigmentares²
- Expectativa de vida reduzida em ~20 anos⁴

Desfechos graves e poucos tratamentos eficazes^{2,3,5}

NF1 = neurofibromatosis type 1.

1. Blakeley JO et al. *Neuro Oncol.* 2016;18(5):624-638. 2. Miller DT et al. *Pediatrics.* 2019;143(5):e20190660. 3. Stewart DR et al. *Genet Med.* 2018;20(7):671-682. 4. Masocco M et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:11. 5. Yap YS et al. *Oncotarget.* 2014;5(15):5873-5892.



Adaptado de: Neurofibromatose 1.
© Universidade de Washington 1993-2017.

Sintomas comuns da NF1

NF1 se manifesta com uma gama de sintomas de severidades variadas que podem mudar ao longo do tempo ^{1,2}

Sintomas comuns devido a tumores nervosos no corpo e sob a pele¹

Questões cognitivas

Problemas de visão

Dor e desconforto

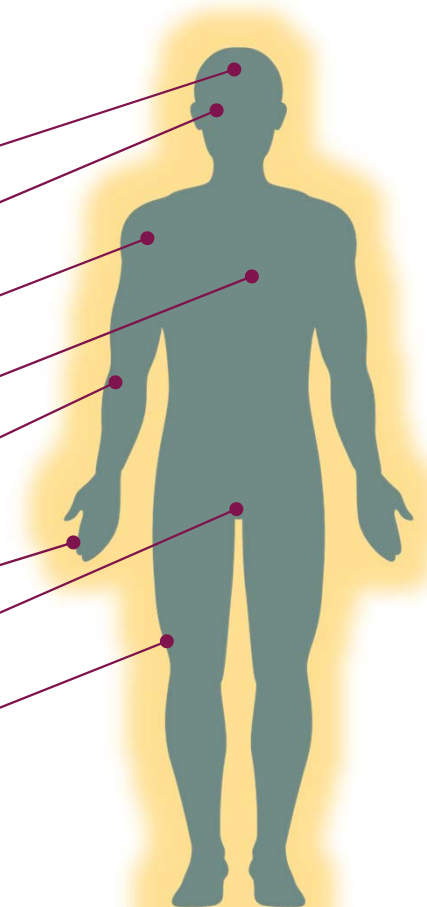
Problemas cardiovasculares

Fraqueza

Dormência

Alteração hábito intestinal/vesícula

Sangramento



NF1 = neurofibromatose tipo 1.

1. Sintomas: neurofibromatose tipo 1. <https://www.nhs.uk/conditions/neurofibromatosis-type-1/symptoms/>. Acesso a 7 de junho de 2019. 2. Mao B et al. *BMC Med Genet.* 2018; 19:101.

Manifestação da NF1: Neurofibroma plexiforme (NP)

NP é uma manifestação comum e muitas vezes debilitante da NF1¹

NF1 NP

Tumor debilitante de nervos periféricos (neurofibroma)¹

Surge de 1 ou múltiplos feixes nervosos²

Encontrado em ~ 50% dos pacientes com NF1¹

Pode ser congênito; aparecendo ao nascimento e se desenvolve rapidamente na infância^{1,3}



RNM mostrando NP interno em menino de 8 anos

Reimpresso a partir de *The Lancet Neurology*, 13, Hirbe A, Gutmann D, Neurofibromatose tipo 1: uma abordagem multidisciplinar para o cuidado, 834-43, 2014, com permissão da Elsevier.



NP da coxa direita

Reimpresso do *International Journal of Surgery Case Reports*, 8, Kolker S, et al., Ressecção híbrida de um neurofibroma plexiforme gigante da coxa, 1-4, 2015, com permissão da Elsevier.

NF1 = neurofibromatosis type 1; PN = plexiform neurofibroma.

1. Blakeley JO et al. *Neuro Oncol.* 2016;18(5):624-638. 2. Miller DT et al. *Pediatrics.* 2019;143(5):e20190660. 3. Friedrich RE et al. *World J Surg Oncol.* 2005;3(1):6.

Impacto da NF1 NP

NF1 PN pode causar desfiguração significativa e dor^{1,2}

- Incapacitante; causa desfiguração e comprometimento funcional^{1,2}
- Complica a possibilidade de cirurgia devido ao tamanho e envolvimento tecidual complexo²
- Há 10% de risco de transformação em MPNST (tumor maligno da bainha do nervo periférico) com dor intensa e mau prognóstico^{3,4}



Rosto/Pescoço

Imagem de: Dogra BB, Rana KS. Neurofibromatose plexiforme facial: Um desafio cirúrgico, 4, 3, 195-198, <http://www.idoj.in/article.asp?issn=2229-5178;year=2013;volume=4;issue=3;spage=195;epage=198;aulast=Dogra>



Extremidades

Imagem de Jensen J et al. *Pé Ankle Online J.* 2017; 10 (3) :5.



Coxa

Direitos autorais © 2013 Roberto Vélez et al. Manejo multidisciplinar de um neurofibroma plexiforme gigante por embolização pré-operatória sequencial dupla e ressecção cirúrgica. *Caso Rep Neurol Med.* 2013; 2013:987623. Hindawi Publishing Corporation. Usado sob licença disponível aqui: <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/legalcode>.

MPNST = malignant peripheral nerve sheath tumor; NF1 = neurofibromatosis type 1; PN = plexiform neurofibroma.

1. Blakeley JO et al. *Neuro Oncol.* 2016;18(5):624-638.
2. Friedrich RE et al. *World J Surg Oncol.* 2005;3(1):6.
3. Gerber PA et al. *Eur J Med Res.* 2009;14(3):102-105.
4. Tonsgard JH. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(1):2-7.

Tratamento de Manifestações NF1

O cuidado está focado no monitoramento dos pacientes quanto às manifestações da NF1 e posterior manejo por meios adequados

- Atualmente não existem tratamentos curativos para NF1, portanto, o manejo se limita à vigilância e tratamento de manifestações específicas.

| | |
|--|--|
| Neurofibroma | Operado apenas se sintomático e causando complicações, caso em que procedimentos cirúrgicos podem ser usados para remover os tumores |
| Problema ósseo | O afinamento/curvatura de osso longo pode ser gerenciado através do uso de uma cinta de perna para minimizar o risco de fratura |
| Escoliose | Pode exigir cirurgia dependendo da gravidade |
| Glioma óptico | Pode exigir tratamento, geralmente em crianças, se ocorrerem problemas anormais de crescimento e visão |
| tumor maligno | Submetido à biópsia ou remoção cirúrgica, e radiação e/ou quimioterapia também podem ser necessárias |
| Incapacidade de aprendizagem | Deve ser administrado com um plano adequado para remediação, incluindo intervenções padrão , como o uso de medicamentos estimulantes |
| Problema de articulação da fala | Pode ser abordado por terapia fonoaudiológica |
| Baixo tônus muscular e/ou má coordenação NF1 = neurofibromatose tipo 1. | Pode ser abordado com várias terapias físicas ou ocupacionais |

Considerações Cirúrgicas para Neurofibromas da NF1

A cirurgia é uma das poucas modalidades de tratamento para tumores cutâneos ou subcutâneos da NF1¹

- Os cirurgiões devem fazer parte da equipe multidisciplinar²
- A cirurgia pode ser considerada em alguns casos para remover pequenas manifestações em uma idade jovem³

A cirurgia pode melhorar:

Qualidade de Vida¹

Dor⁴

Déficits funcionais⁴

Desfiguração⁴

Compressão da medula espinhal ou obstrução das vias aéreas^{4,5}

NF1 = neurofibromatosis type 1; QoL = quality of life.

1. Taylor LA et al. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(1):e1982. 2. Ferner R et al. *J Med Genet*. 2007;44(2):81-88. 3. Friedrich R et al. *World J Surg Oncol*. 2005;3(1):6.
4. Nguyen R et al. *Genet Med*. 2013;15(9):691-697. 5. Mersal AY et al. *J Clin Neonatol*. 2012;1(4):214-216.

Necessidade de um cirurgião plástico especialista

Um cirurgião plástico com ampla experiência é importante para gerenciar possíveis complicações e desafios associados à NF1

Condições difíceis e possíveis complicações da cirurgia em pacientes com NF1:

- **Profundidade** de infiltração dos neurofibromas pode representar um desafio¹
- A tendência para o **aumento do sangramento** é devido à hipervascularização e aos potenciais efeitos hormonais exercidos pelos neurofibromas ^{1,2}
 - *Cicatrizes e sangramento variam entre os pacientes, mas podem apresentar complicações graves em alguns casos* ¹
- Cirurgia em tumores que são difíceis de remover pode causar **danos nervosos** ou **hematoma** ¹
- A experiência no gerenciamento dessas condições imprevisíveis é importante na tomada de decisões cirúrgicas ¹

Riscos de Ressecção - NP

O NP pode ser difícil de ressecar completamente por causa de projeções difusas , hipervascularização e infiltração tecidual

- As características estruturais do NP resultam em desafios cirúrgicos e riscos para o paciente



Dano do nervo



Perda de sangue



Comprometimento funcional



Anormalidades de cicatrização de feridas

Recidiva pós-operatória

NP está associado à recidiva pós-operatória

- Vários fatores são prognósticos para a progressão pós-operatória do NP

IDADE

Risco de progressão após a cirurgia é aumentado em crianças com <10 anos

LOCALIZAÇÃO

Tumores na face, pescoço e tronco estão associados ao aumento da progressão pós-operatória

VOLUME DO TUMOR

Tumores com alto volume de tumor residual estão em maior risco de recaída após a cirurgia

TIPO DE CRESCIMENTO

Conjunto profundo, PNs difusos estão associados ao aumento da progressão pós-operatória

RESSECÇÃO INCOMPLETA

Pacientes com ressecção incompleta têm recaída em menor tempo

Qual é a justificativa para usar um iMEK para tratar NF1-NP?

- A desregulação da via RAS é uma característica de uma variedade de tipos de câncer e doenças do desenvolvimento. ¹
- NF1 é uma doença genética autossômica dominante, a perda da função NF1 leva à ativação da sinalização da RAS e posterior desenvolvimento de NPs.
- Embora a desregulação da via RAS seja comum em muitos tipos de câncer ao contrário do NF1, ocorrem múltiplas mutações genéticas e a patologia é complexa.
- O selumetinibe é uma terapia alvo que interrompe a sinalização da via RAS inibindo MEK, na cascata do RAS. ²⁻⁵
- Os dados relativos ao selumetinib como tratamento para NF1-NP inoperável, sintomático são convincentes e levaram a que o selumetinibe se torne a primeira terapia alvo a ser aprovada pela FDA e pela ANVISA para o tratamento da NF1-NP. ⁶

1. Fernández-Medarde A & Santos E. Genes Cancer 2011;2:344-358. 2. Yap YS et al. Oncotarget 2014;5:5873-5892. 3. Gross AM et al N Engl J Med 2020;382:1430-1442. 4. Brugnera S et al. Drugs Context 2018;7:212515. 5. Santarpia et al. Expert Opin Ther Targets 2012;16:103-19. 6. FDA approves selumetinib for neurofibromatosis type 1 with symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas. April 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selumetinib-neurofibromatosis-type-1-symptomatic-inoperable-plexiform-neurofibromas>

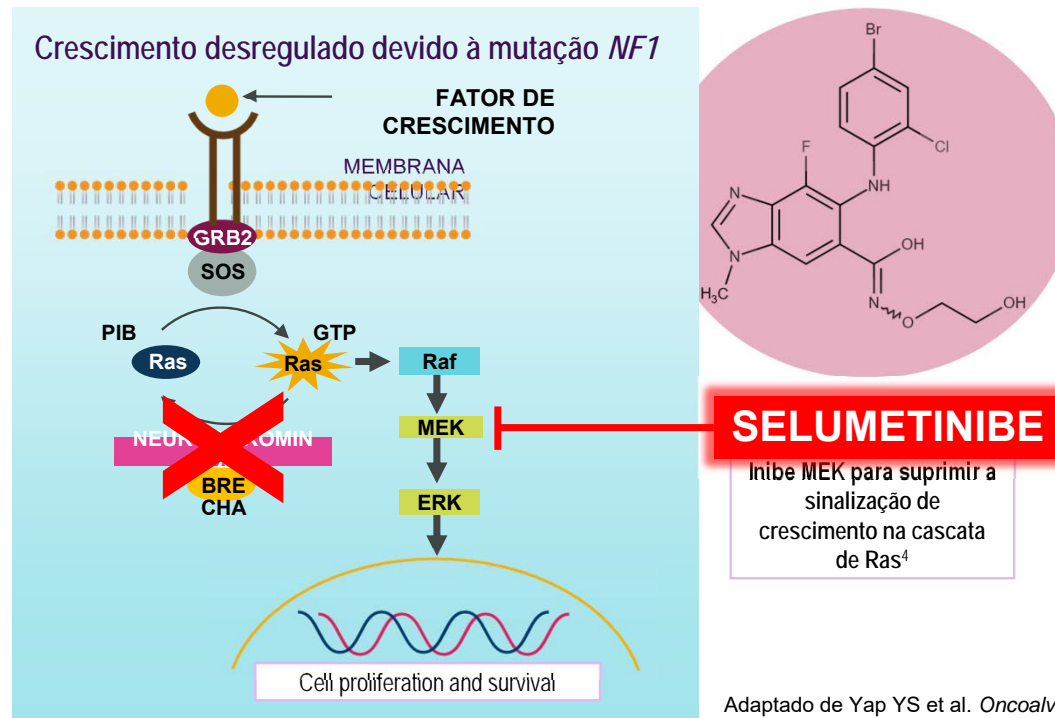
Visão geral do Selumetinibe



Mecanismo de Ação Selumetinibe

O selumetinibe é um inibidor oral, de segunda geração MEK1/2 desenvolvido para o tratamento de NF1 NP¹⁻³

Indicação:
Tratamento de pacientes pediátricos (2 a 18 anos de idade) com NF1 e NP sintomático e inoperável



ERK = extracellular signal-regulated kinase; GAP = GTPase-activating protein; GDP = guanosine diphosphate; GRB2 = growth factor receptor-bound protein 2; GTP = guanosine triphosphate; MEK1/2 = MAPK-ERK kinase 1/2; NF1 = neurofibromatosis type 1; RAF = rapidly accelerated fibrosarcoma; Ras = rat sarcoma; SOS = son of sevenless.

1. Blakeley JO et al. *Neuro Oncol*. 2016;18(5):624-638. 2. Dombi E et al. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2550-2560. 3. Ciombor KK et al. *Exp Opin Invest Drugs*. 2015;24(1):111-123. 4. Leijen S et al. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68(6):1619-1628.

Estudo Clínico SPRINT – Fase II Stratum 1

Selumetinibe avaliado para o tratamento da NF1 com NP inoperável em crianças¹



Idade 2—18 anos¹

NF1 e NP inoperável
causando morbidade¹

(Fase II, Stratum 1, N=50)¹



Selumetinibe
25 mg/m²por dose¹

Dosagem contínua 12/12h
(ciclos de 28 dias)¹

Estudo aberto, braço
único²

Desfecho primário^{1,2}

Taxa de resposta completa e parcial medida por
RNM volumétrica

Desfechos secundários

- Taxas de resposta parciais e completas confirmadas em cada avaliação de resposta²
- Duração da resposta²
- Benefício clínico¹
- Segurança e tolerabilidade a longo prazo²

RM = ressonância magnética; NF1 = neurofibromatose tipo 1; PN = neurofibroma plexiforme; REINs = Avaliação da Resposta em Neurofibromatose e Schwannomatose.

1. Bruto A et al. N Engl J Med. 2020; 382:1430 -1442. 2. Estudo NCT01362803. Site Clinicaltrials.gov.

Características da população avaliada no SPRINT (Basal)

Uma gama de tipos de NP foi incluída no estudo

| Característica | Selumetinib 25 mg/m ² 12/12h (N=50) |
|--|---|
| Mediana de idade, anos (intervalo) | 10.2 (3.5—17.4) |
| Sexo, n (masculino/feminino) | 30/20 |
| Status da progressão do NP alvo, n (dados progressivo/não progressivo/insuficientes) | 21/15/14 |
| Classificação NP alvo, n (típico/nodular/ nodular solitário) | 45/4/1 |
| Volume médio do NPe alvo, mL (intervalo) | 487 (5—3.820) |

NP = neurofibroma plexiforme.

Gross A. Apresentado em: Conferência Conjunta de Neurofibromatose Global; 3 de novembro de 2018; Paris, França.

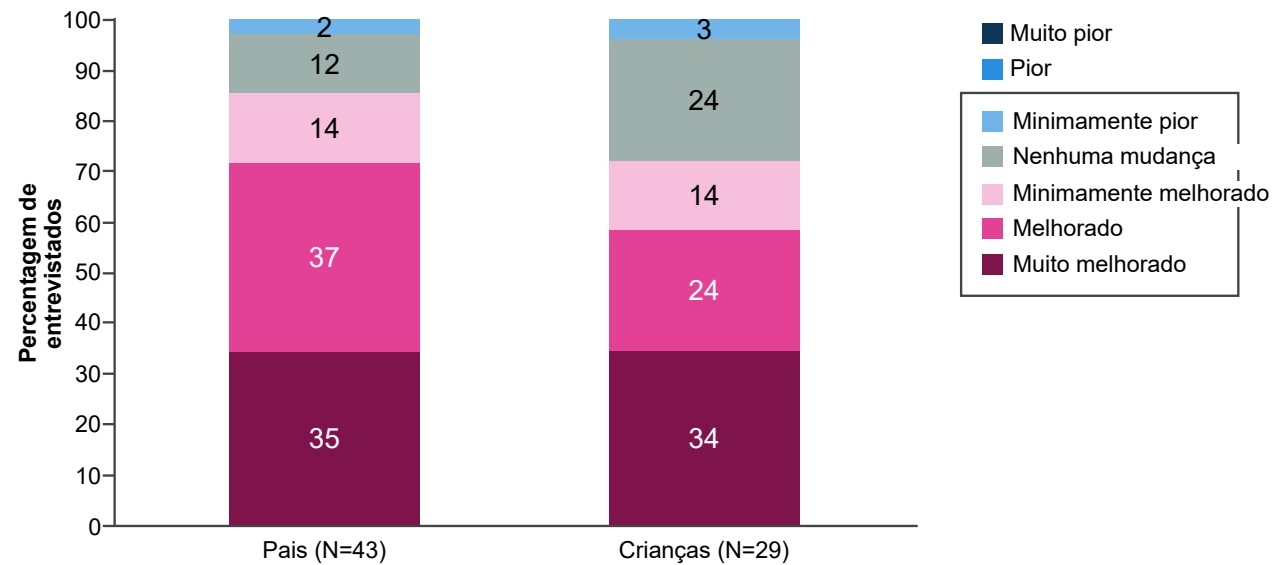
Dados de Eficácia

| Parâmetro de eficácia | SPRINT Fase II Stratum 1 N=50 |
|---|----------------------------------|
| Resposta completa, n (%) ^a | 0 (0) |
| Resposta parcial, n (%) ^{b, c} | 37 (74) |
| Resposta Parcial Confirmada, n (%) ^d | 34 (68) |
| Resposta durável, n (%) ^e | 28 (56) |
| Tempo mediano para resposta inicial, ciclos (intervalo) | 8 (4-20) |
| Tempo mediano para melhor resposta, ciclos (intervalo) | 16 (4-36) |

^aResposta Completa definida como desaparecimento da lesão alvo; ^bResposta Parcial definida como diminuição do volume do PN alvo em 20% ou mais comparado até à linha de base; ^c IC 95%, 60-85; ^d Resposta parcial confirmada definida como resposta parcial em exames de repouso consecutivos com pelo menos 3 meses de intervalo; ^e Resposta durável definida como resposta parcial com duração mínima de 12 ciclos (aproximadamente 1 ano).
Bruto A et al. *N Engl J Med.* 2020; 382:1430 -1442.

Impressão Global de Mudança em Complicações Relacionadas ao Tumor

Impressão Global de Mudança em Complicações Relacionadas ao Tumor na Avaliação antes do Ciclo 13



86% dos pais (37 de 43) e 72% das crianças (21 de 29) relataram algum nível de melhora em relação às complicações relacionadas ao NP da criança (exceto dor) na avaliação antes do ciclo 13. ^{a, b}

NP = neurofibroma plexiforme. ^aPorcentagens no gráfico podem não totalizar 100 por causa do arredondamento; ^bDados apenas dos pacientes e pais que preencheram o formulário na escala Impressão Global de Mudança.

Bruto A et al. *N Engl J Med.* 2020; 382:1430 -1442.

Selumetinibe
(desenvolvimento clínico)
SPRINT — desenho do
estudo

Como foi avaliado o efeito clínico do selumetinib em pacientes pediátricos com NF1 e PNs?

- O efeito do selumetinibe sobre o NF1-NPs inoperável sintomático foi avaliado de forma abrangente em pacientes pediátricos no estudo SPRINT. ¹
- O desfecho primário para o SPRINT foi a taxa de resposta objetiva (ORR). ¹
- ORR foi avaliada de acordo com os critérios de Avaliação de Resposta em Neurofibromatose e Schwannomatose (REINs), em que o encolhimento do NP $\geq 20\%$ foi considerado uma resposta parcial e o desaparecimento do NP alvo foi considerado uma resposta completa. ¹⁻³
- Os desfechos secundários incluíram outros resultados radiográficos, desfechos relatados pelo paciente (DRP; por exemplo, dor, desfiguração, funcionamento físico), bem como segurança e tolerabilidade. ¹
- Os instrumentos utilizados para análise dos DRP no SPRINT incluíram escala de classificação numérica (NRS-11) para dor, Índice de interferência da Dor (PII), PedSQL (qualidade de vida em pediatria) e Impressão Global de Mudança (GIC). ^{1,3}
- Crianças (≥ 8 anos de idade) e pais de crianças ≥ 5 anos de idade completaram avaliações de DRP. ¹
- Força muscular e a amplitude de movimento também foram avaliadas. ¹

1. Gross AM et al N Engl J Med 2020; 382:1430 -1442. 2. Dombi E et al. Neurologia 2013; 81:S33-S40.

3. Gross AM et al N Engl J Med 2020; 382:Protocolo Suppl S1-S301.

O que significa “inoperável” no contexto do estudo SPRINT?

- NPs inoperáveis foram definidos no estudo SPRINT como NPs que não podem ser completamente removidas sem risco de morbidade substancial devido ao revestimento ou proximidade de estruturas vitais, invasividade ou alta vascularização do NP.
- De acordo com estes critérios, a ressecção parcial é considerada “inoperável”.

SPRINT — eficácia

Quais são os resultados para mudança de volume, resposta parcial (RP) e NP no estudo de Fase II?

- A partir de 29 de março de 2019, 74% (N/n=37/50) dos pacientes apresentavam RP e 68% (34/50) RP confirmada; 56% (28/50) tinham RP durável com duração mínima de 1 ano. ¹
- Esses resultados são consistentes com a taxa de RP de 71% (17/24) no estudo de Fase I. ²
- A variação mediana do volume do NP na melhor resposta foi de 27,9% (intervalo, - 55,1% a +2,2%). ³
- Numa coorte de história natural da doença pareada com idade, nenhum doente teve uma resposta objetiva e 78% (73/93) dos doentes tiveram um aumento de volume de NP \geq 20%, em comparação com 12% (6/50) no SPRINT. ¹
- Em termos de sobrevida livre de progressão, aos 3 anos, 84% dos doentes tratados com selumetinibe estavam livres de progressão versus 15% dos doentes na coorte de controle da história natural da doença pareada por idade. ¹

Resposta parcial (RP): diminuição \geq 20% no volume do PN alvo em comparação com a linha de base; uma RP é considerada não confirmada na primeira detecção e confirmada se observada novamente dentro de 3-6 meses. RP durável: RP com duração \geq 12 ciclos, aproximadamente 1 ano. ¹⁻³

1. Gross AM et al N Engl J Med 2020; 382:1430 -1442. 2. Dombi E et al. Neurologia 2013; 81:S33-S40.
3. Gross AM et al N Engl J Med 2020; 382:Protocolo Suppl S1-S301.

Uma redução $\geq 20\%$ no volume do tumor é clinicamente significativa para este grupo de pacientes?

- É reconhecido que o uso de terapia alvo para tratar NF1-NP pode resultar em uma série de respostas radiográficas.
- O ponto de corte de 20% para redução do volume do tumor, que define uma resposta parcial, baseia-se na orientação do grupo de medidas tumorais de Avaliação da Resposta em Neurofibromatose e Schwannomatose (REINs).
- Os resultados positivos do estudo SPRINT devem ser vistos de forma holística, considerando tanto a melhoria das medidas objetivas como o encolhimento do NP, juntamente com a melhoria nas avaliações dos resultados clínicos.

Quanto tempo leva para ver uma mudança no volume do NP ou nos sintomas depois de iniciar o selumetinibe?

- O tempo que leva para que o selumetinibe proporcione um resultado perceptível varia entre os pacientes e pode levar vários ciclos de tratamento; melhorias nas medidas de desfecho clínico podem ocorrer antes que as alterações radiográficas sejam detectáveis. ¹
- Alterações nas medidas de desfecho clínico podem variar de acordo com o domínio; a redução da intensidade da dor foi relatada em apenas 2 meses após o início do tratamento. ¹
- A detecção de alterações radiográficas pela RNM depende da tecnologia utilizada; a RNM volumétrica 3D é mais sensível às mudanças no volume versus técnicas de RM 2D ou 1D. ²
- No estudo SPRINT, utilizando RNM volumétrica 3D, a mediana de tempo até a resposta inicial foi de 8 ciclos (intervalo de 4 a 20), e a mediana de tempo para a melhor resposta foi de 16 ciclos (intervalo de 4 a 36). ¹
- Não foi encontrada associação direta entre respostas radiográficas e medidas de desfecho clínico. ¹
- O perfil de segurança e tolerabilidade do selumetinibe torna possível o tratamento a longo prazo. ¹

1. Gross AM et al N Engl J Med 2020;382:1430-1442. 2. Dombi E et al. Neurology 2013;81:S33-S40.

SPRINT — segurança

Como foram gerenciados os eventos adversos mais comuns ou graves?

- Os EAs associados ao selumetinibe são geralmente grau 1 ou 2 em gravidade e geralmente são controláveis sem interrupção da dose. ¹
- No estudo SPRINT, os EAs sintomáticos mais comuns foram os sintomas gastrointestinais grau 1 e 2 (náuseas, vômitos ou diarreia), erupção cutânea acneiforme e paroníquia. ¹
- 28% dos pacientes (N/n=14/50) apresentaram redução da dose devido a EAs; cinco destes interromperam o tratamento devido aos EAs considerados possivelmente relacionados com o selumetinibe: diarreia grau 3 (ciclo 3), ganho de peso grau 3 (ciclo 9), paroníquia grau 3 (ciclo 15), ulceração cutânea grau 4 (ciclo 19) e grau 4 nível elevado de creatinina (ciclo 8). ¹
- Alerta de manejo, incluindo a modificação da dose de selumetinibe e o uso de terapia de suporte, como antidiarreicos, está disponível para EAs de ocorrência comum — tanto na literatura publicada quanto na informação de prescrição aprovada (apenas nos EUA) — e quando iniciados rapidamente foram capazes de reduzir a gravidade e a duração dos EAs. ²⁻⁴
- Os pacientes também devem estar cientes do que procurar e quando procurar ajuda em termos de EA.

1. Gross AM et al N Engl J Med 2020; 382:1430 -1442. 2. Gross AM et al N Engl J Med 2020; 382:Protocolo Suppl S1-S301. 3. Dombi E et al. N Engl J Med 2016; 375:2550 -2560. 4. Selumetinib (Koselugo) US informações de prescrição. Abril 2020. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213756s000lbl.pdf. Acessado em junho de 2020.

iNFO.MED
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578

**Precisa de mais informações ou solicitar algum material científico?
Por gentileza, entre em contato com time de Informações Médicas:**

<https://contactazmedical.astrazeneca.com/>

Este material é protegido pela Lei de Direitos Autorais (Lei 9610/98) e, portanto, a sua utilização, incluindo, mas não se limitando, à sua reprodução (total ou parcial), edição, adaptação e distribuição (eletrônica ou impressa), depende de autorização prévia e expressa do autor. A AstraZeneca reforça a importância de cumprimento da legislação brasileira, inclusive da lei que regula os direitos autorais deste material.