



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Koselugo (selumetynib)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami  
splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1)  
(ICD-10: Q85.0)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.8.2023

Data ukończenia: 31 maja 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca AB

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)

## Wykaz wybranych skrótów

<b>6-MWT</b>	6-minutowy test marszu (ang. 6-Minute Walk Test)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse event/events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ANNUBP</b>	atypowy nowotwór neurofibromatyczny o niepewnym potencjale biologicznym (ang. <i>atypical neurofibromatous neoplasm of uncertain biologic potential</i> )
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>bd</b>	brak danych
<b>BSC</b>	najlepsza terapia standardowa (ang. <i>best standard of care</i> )
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CPK</b>	kinaza kreatynowa (ang. creatine phosphokinase)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> )
<b>CSR</b>	centralna surowicza retinopatia (ang. <i>central serous retinopathy</i> )
<b>CTCAE</b>	powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> )
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DGN</b>	dolna granica normy
<b>ECOG</b>	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ERN GENTURIS</b>	European Reference Network for all patients with one of the rare genetic tumour risk syndromes
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>EUROCAN</b>	An European Network for RARE CANcers
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GIC</b>	Global Impression of Change
<b>G-I-N</b>	Guidelines International Network
<b>GIST</b>	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardu (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HRQoL</b>	jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. health-related quality of life)

<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>IOP</b>	ocena ciśnienia śródgałkowego
<b>IPTW</b>	odwrotne prawdopodobieństwo ważenia leczenia (ang. <i>Inverse Probability Treatment Weighting</i> )
<b>IS</b>	istotność statystyczna
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn zm.)
<b>LGG</b>	glejak niskiego stopnia złośliwości (ang. <i>low-grade gliomas</i> )
<b>LVEF</b>	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>left ventricle ejection fraction</i> )
<b>MCID</b>	minimalna istotna klinicznie różnica (ang. <i>Minimal clinically important difference</i> )
<b>MEK</b>	kinaza białkowa aktywowana mitogenem (ang. <i>mitogen-activated protein kinase</i> )
<b>MPNST</b>	złośliwy guz osłonek nerwów obwodowych (ang. <i>malignant peripheral nerve sheath tumour</i> )
<b>MR</b>	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i> )
<b>MSAG</b>	Medical Scientific Advisory Group
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczebność osób ogółem w grupie
<b>n</b>	liczba zdarzeń
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NF1</b>	neurofibromatoza typu 1 (ang. <i>Neurofibromatosis type 1</i> )
<b>NF-France Network</b>	Francuska Sieć Neurofibromatozy (ang. <i>Neurofibromatosis France Network</i> )
<b>NFM</b>	nerwiakowłókniak
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NH</b>	naturalny przebieg choroby
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIH-CC-88</b>	kryteria rozpoznawcze NF-1 opracowane na konferencji Narodowych Instytutów Zdrowia USA w 1988 r.
<b>NRS-11</b>	skala nasilenia bólu (ang. <i>11-points numerical Rating Scale</i> )
<b>OPG</b>	glejak(i) nerwów wzrokowych (ang. <i>optic pathway glioma</i> )
<b>OPPN</b>	nerwiak splotowaty oczodołowo-czołowy (ang. <i>Orbital/Peri-Orbital Plexiform Neurofibromas</i> )
<b>OPPN Working Group</b>	Grupa Robocza OPPN (ang. <i>Orbital/Peri-Orbital Plexiform Neurofibromas Working Group</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>ORR</b>	ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>pc.</b>	powierzchnia ciała
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
<b>PedsQL</b>	pediatryczna ocena jakości życia (ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales</i> )
<b>PET</b>	pozytonowa tomografia emisyjna
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i> )

<b>PII</b>	ocena stopnia nasilenia bólu (ang. Pain Interference Index)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PN</b>	nerwiakowłókniak splotowaty (ang. <i>plexiform neurofibromas</i> )
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> )
<b>PROMIS</b>	system oceny funkcji motorycznych (ang. The Patient-Reported Outcome Measurement Information System)
<b>PTCHO</b>	Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej
<b>PTOHD</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>RPED</b>	odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. <i>retinal pigment epithelial detachment</i> )
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>RVO</b>	niedrożność naczyń żylnych siatkówki
<b>RWE</b>	dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real-World Evidence</i> )
<b>SD</b>	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> )
<b>SMPT</b>	system monitorowania programów lekowych
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TLI</b>	technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	30
3.4.2.1. Parametry oceniające efektywność wnioskowanej terapii .....	38
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	41
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	41
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>43</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	43
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	43
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	44
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	45
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	46
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	52
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	55
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	56
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	56
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	57
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	63
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł .....	64

4.2.3.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	64
4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	66
4.3.	Komentarz Agencji .....	67
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>70</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	70
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	70
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	71
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	75
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	75
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	75
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	76
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	78
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	79
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	79
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	83
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	83
5.4.	Komentarz Agencji.....	83
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>85</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	85
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	85
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	85
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	87
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	88
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	89
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	91
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	91
6.4.	Komentarz Agencji .....	91
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>93</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>94</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>98</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>101</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>102</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>108</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>109</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>112</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	23.03.2023 PLR.4500.2282.2022.25.DŻY PLR.4500.2283.2022.22.DŻY
-----------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Koselugo, selumetinibum, kapsułki twarde, 10 mg, 60 kaps., kod GTIN: 05000456070058
  - Koselugo, selumetinibum, kapsułki twarde, 25 mg, 60 kaps., kod GTIN: 05000456070065

- Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”

---

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

[redacted]  
▪ [redacted]

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza problemu decyzyjnego
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB  
S151 85 Södertälje  
Szwecja

---

Wnioskodawca

AstraZeneca AB  
S151 85 Södertälje  
Szwecja

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.03.2023 r., znak PLR.4500.2282.2022.25.DŻY oraz PLR.4500.2283.2022.22.DŻY (data wpływu do AOTMiT 23.03.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Koselugo, selumetinibum, kapsułki twarde, 10 mg, 60 kaps., kod GTIN: 05000456070058,
- Koselugo, selumetinibum, kapsułki twarde, 25 mg, 60 kaps., kod GTIN: 05000456070065

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Dodatkowo MZ poprosił o wskazanie parametrów, które mogą posłużyć do oceny efektywności wnioskowanej terapii.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.04.2023 r., znak OT.423.1.8.2023.2.AM. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.05.2023 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków maj 2023 r.;
- [REDAKTOWANE], Produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) – analiza kliniczna, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków maj 2023 r.;
- [REDAKTOWANE], Produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków maj 2023 r.;
- [REDAKTOWANE], Produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) – analiza racjonalizacyjna, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków maj 2023 r.;
- [REDAKTOWANE], Produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków maj 2023 r.;
- Odpowiedź na pismo znak OT.423.1.8.2023.2.AM w sprawie niezgodności analiz przedłożonych we wnioskach o objęcie refundacją preparatu Koselugo w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Koselugo, selumetinibum, kapsułki twarde, 10 mg, 60 kaps., kod GTIN: 05000456070058 Koselugo, selumetinibum, kapsułki twarde, 25 mg, 60 kaps., kod GTIN: 05000456070065																		
<b>Kod ATC</b>	L01EE04 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej.																		
<b>Substancja czynna</b>	Selumety nib																		
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurof bromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”																		
<b>Dawkowanie</b>	<p><i>Leczenie produktem Koselugo powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z nowotworami związanymi z NF1.</i></p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Zalecana dawka produktu leczniczego Koselugo wynosi 25 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.), przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (co około 12 godzin).</i></p> <p><i>Dawka jest ustalana indywidualnie na podstawie powierzchni ciała (mg/m<sup>2</sup>) i zaokrąglana do najbliższej dostępnej wartości dawki 5 mg lub 10 mg (do maksymalnej pojedynczej dawki 50 mg). Można łączyć kapsułki Koselugo o różnej mocy, aby osiągnąć pożądaną dawkę (Tabela 1).</i></p> <p><b>Tabela 1. Zalecana dawka na podstawie powierzchni ciała</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th><b>Powierzchnia ciała (pc.)<sup>a</sup></b></th> <th><b>Zalecana dawka</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,55 – 0,69 m<sup>2</sup></td> <td>20 mg rano i 10 mg wieczorem</td> </tr> <tr> <td>0,70 – 0,89 m<sup>2</sup></td> <td>20 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>0,90 – 1,09 m<sup>2</sup></td> <td>25 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>1,10 – 1,29 m<sup>2</sup></td> <td>30 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>1,30 – 1,49 m<sup>2</sup></td> <td>35 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>1,50 – 1,69 m<sup>2</sup></td> <td>40 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>1,70 – 1,89 m<sup>2</sup></td> <td>45 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>≥ 1,90 m<sup>2</sup></td> <td>50 mg dwa razy na dobę</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> Nie ustalono zalecanych dawek dla pacjentów z powierzchnią ciała mniejszą niż 0,55 m<sup>2</sup>.</p> <p><i>Leczenie produktem Koselugo należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu progresji PN lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 18 lat są ograniczone, dlatego kontynuacja leczenia do wieku dorosłego powinna opierać się na korzyściach i ryzyku dla indywidualnego pacjenta w ocenie lekarza. Jednak rozpoczynanie leczenia produktem Koselugo u osób dorosłych nie jest właściwe.</i></p> <p><u>Pominięcie dawki</u></p> <p><i>Jeśli dawka produktu Koselugo zostanie pominięta, należy ją przyjąć tylko wtedy, gdy do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostało więcej niż 6 godzin.</i></p> <p><u>Wymioty</u></p> <p><i>Jeśli po podaniu produktu Koselugo wystąpią wymioty, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Pacjent powinien przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę.</i></p> <p><u>Dostosowanie dawkowania</u></p> <p><i>Czasowe wstrzymanie i (lub) zmniejszenie dawki lub trwałe zakończenie leczenia selumety nibem może być konieczne w zależności od bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u danego pacjenta. Zalecane zmniejszenie dawki podano w Tabeli 2 i może ono wymagać podzielenia dawki dobowej na dwa podania o różnej mocy lub podania dawki raz na dobę.</i></p>	<b>Powierzchnia ciała (pc.)<sup>a</sup></b>	<b>Zalecana dawka</b>	0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	20 mg rano i 10 mg wieczorem	0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	20 mg dwa razy na dobę	0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>	25 mg dwa razy na dobę	1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	30 mg dwa razy na dobę	1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35 mg dwa razy na dobę	1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40 mg dwa razy na dobę	1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45 mg dwa razy na dobę	≥ 1,90 m <sup>2</sup>	50 mg dwa razy na dobę
<b>Powierzchnia ciała (pc.)<sup>a</sup></b>	<b>Zalecana dawka</b>																		
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	20 mg rano i 10 mg wieczorem																		
0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	20 mg dwa razy na dobę																		
0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>	25 mg dwa razy na dobę																		
1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	30 mg dwa razy na dobę																		
1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35 mg dwa razy na dobę																		
1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40 mg dwa razy na dobę																		
1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45 mg dwa razy na dobę																		
≥ 1,90 m <sup>2</sup>	50 mg dwa razy na dobę																		

**Tabela 2. Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku działań niepożądanych**

Powierzchnia ciała (pc.)	Początkowa dawka produktu Koselugo <sup>a</sup> (mg/dwa razy na dobę)	Pierwsze zmniejszenie dawki (mg/dawkę)		Drugie zmniejszenie dawki (mg/dawkę) <sup>b</sup>	
		Rano	Wieczorem	Rano	Wieczorem
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	20 mg rano i 10 mg wieczorem	10	10	10 mg raz na dobę	
0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	30	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m <sup>2</sup>	50	35	35	25	25

<sup>a</sup> Na podstawie powierzchni ciała, jak pokazano w Tabeli 1.

<sup>b</sup> Trwale zakończyć leczenie u pacjentów, którzy nie tolerują produktu Koselugo po dwukrotnym zmniejszeniu dawki.

**Tabela 3. przedstawia modyfikacje dawkowania w ramach postępowania z działaniami niepożądanymi związanymi z tym produktem leczniczym.**

Stopień według CTCAE*	Zalecana modyfikacja dawki
<b>Stopień 1. lub 2.</b> (tolerowany – można kontrolować stosując leczenie wspomagające)	Kontynuować leczenie i monitorować według wskazań klinicznych
<b>Stopień 2.</b> (nieolerowany – nie można kontrolować stosując leczenie wspomagające) <b>lub stopień 3.</b>	Przerwać leczenie do czasu zmniejszenia toksyczności do stopnia 0. lub 1., a wznowiając leczenie zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz Tabela 2)
<b>Stopień 4.</b>	Przerwać leczenie do czasu zmniejszenia toksyczności do stopnia 0. lub 1., a wznowiając leczenie zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz Tabela 2). Rozważyć zakończenie leczenia.

\* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych)

Porady dotyczące modyfikacji dawki w przypadku zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)

W przypadku bezobjawowego zmniejszenia LVEF o  $\geq 10$  punktów procentowych względem wartości początkowej i poniżej dolnej granicy normy (DGN) stosowanej w danej instytucji, leczenie selumety nibem należy przerwać do ustąpienia objawów. Po ich ustąpieniu, wznowiając leczenie należy zmniejszyć dawkę selumety nibu o jeden poziom (patrz Tabela 2).

U pacjentów, u których wystąpi objawowe zmniejszenie LVEF lub zmniejszenie LVEF w stopniu 3. lub 4. należy zakończyć stosowanie selumety nibu oraz niezwłocznie skierować pacjenta na konsultację z kardiologiem.

Porady dotyczące modyfikacji dawki w przypadku toksycznego działania na narząd wzroku

Leczenie selumety nibem należy przerwać u pacjentów z rozpoznaniem odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelial detachment, RPED) lub centralną surowiczą retinopatią (ang. central serous retinopathy, CSR) ze zmniejszoną ostrością widzenia do czasu ich ustąpienia; wznowiając leczenie należy zmniejszyć dawkę selumety nibu o jeden poziom (patrz Tabela 2). U pacjentów z rozpoznaniem RPED lub CSR bez zmniejszonej ostrości widzenia badanie okulistyczne należy przeprowadzać co 3 tygodnie do czasu ustąpienia tych zaburzeń. U pacjentów z rozpoznaniem niedrożnością naczyń żylnych siatkówki (ang. retinal vein occlusion, RVO) leczenie selumety nibem należy przerwać i nie wznowiać.

Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4 lub CYP2C19

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub CYP2C19 i należy rozważyć stosowanie alternatywnych leków. Jeśli silny lub umiarkowany inhibitor CYP3A4 lub CYP2C19 musi być podawany jednocześnie, zaleca się następujące zmniejszenie dawki produktu leczniczego Koselugo: jeśli pacjent obecnie przyjmuje dawkę 25 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę, zmniejszyć dawkę do 20 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę. Jeśli pacjent obecnie przyjmuje dawkę 20 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę, zmniejszyć dawkę do 15 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (patrz Tabela 4).

**Tabela 4. Zalecana dawka w celu uzyskania dawki 20 mg/m<sup>2</sup> pc. lub 15 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę**

Powierzchnia ciała (pc.)	20 mg/m <sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (mg/dawkę)	15 mg/m <sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (mg/dawkę)
--------------------------	------------------------------------------------------	------------------------------------------------------

		Rano	Wieczorem	Rano	Wieczorem
	0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	10	10	10 mg raz na dobę	
	0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	20	10	10	10
	0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>	20	20	20	10
	1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	25	25	25	10
	1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	30	25	25	20
	1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	35	30	25	25
	1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	35	35	30	25
	≥ 1,90 m <sup>2</sup>	40	40	30	30

**Dzieci i młodzież**  
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Koselugo u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Dane nie są dostępne.

**Droga podania**  
Produkt Koselugo jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt należy przyjmować na czczo bez pożywienia ani napojów innych niż woda na 2 godziny przed przyjęciem i 1 godzinę po przyjęciu dawki. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsulek nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać, ponieważ mogłoby to zaburzyć uwalnianie leku i wpłynąć na wchłanianie selumety nibu. Produktu Koselugo nie należy podawać pacjentom, którzy nie są w stanie lub nie chcą połknąć kapsułki w całości. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić zdolność pacjentów do połknięcia kapsułki. Standardowe techniki połknięcia leków powinny umożliwić połknięcie kapsułki selumety nibu. Pacjentom, którzy mają trudności z połknięciem kapsułki, może być potrzebne skierowanie do odpowiedniego pracownika służby zdrowia, takiego jak logopeda, w celu określenia metod wspomagających techniki połknięcia u danego pacjenta.

**Mechanizm działania na podstawie ChPL**  
Selumety nib jest selektywnym inhibitorem kinazy białkowej aktywowanej mitogenami 1 i 2 (ang. mitogen activated protein kinase kinases 1 and 2, MEK 1/2). Selumety nib blokuje działanie MEK i hamuje wzrost linii komórkowych z aktywacją szlaku RAF-MEK-ERK. W związku z tym zahamowanie MEK może zablokować proliferację i przeżycie komórek nowotworowych z aktywacją szlaku RAF-MEK-ERK.

CSR – centralna surowiczka retinopatia; CTCAE – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych; DGN – dolna granica normy; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca; NF1 – neurofibromatoza typu 1; pc. – powierzchnia ciała; PN – nerwiakowłóknaki spłotowate; RPED – odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki; RVO – niedrożność naczyń żylnych siatkówki

Źródło: ChPL Koselugo

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/21/1552/001 10 mg kapsułki twarde EU/1/21/1552/002 25 mg kapsułki twarde Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 czerwca 2021 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt Koselugo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłóknaków spłotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).
<b>Status leku sierocego</b>	EU/3/18/2050 Data wydania decyzji: 31 lipca 2018 r.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p><b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki dłuższej obserwacji pacjentów z badania SPRINT fazy II w podgrupie 1, z datą zakończenia zbierania danych w dniu 31 marca 2021 r. Raport z badania klinicznego należy przedłożyć do 10. maja 2022 r.</li> <li>• podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki dłuższej obserwacji pacjentów z badania SPRINT fazy I, z datą zakończenia zbierania danych w dniu 27 lutego 2021 r. Raport z badania klinicznego należy przedłożyć do 10. maja 2022 r.</li> <li>• podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa stosowania leku po wydaniu pozwolenia (ang. non-interventional post-authorisation safety study, PASS) z udziałem pacjentów z NF1, którym przepisano co najmniej jedną dawkę selumety nibu i którzy są w wieku od 3 do ≤18 lat w chwili rozpoczęcia leczenia selumety nibem. Zagnieżdżona kohorta pacjentów w wieku ≥8 lat (i przed osiągnięciem stopnia V skali Tannera [ocena dojrzałości płciowej]) powinna zostać poddana obserwacji prospektywnej. Raport z badania klinicznego należy przedłożyć do 31. marca 2028 r.</li> </ul> <p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zawierający środki określone w odrębnych przepisach.</p>

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

NF1 – neurofibromatoza typu, PN – nerwiakowłókniak spłotowaty

Źródło: ChPL Koselugo

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia lekiem Koselugo była przedmiotem oceny Agencji w 2022 r.<sup>1</sup> w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI1). Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości<sup>2</sup> nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku, lek Koselugo został zarekomendowany przez Radę Przejrzystości do uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w pierwszej kolejności (kategoria A) we wskazaniu leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3 Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”
Kryteria kwalifikacji	<p>1) wiek: <math>\geq 3</math> i <math>\leq 18</math> r.ż.;</p> <p>2) powierzchnia ciała <math>\geq 0,55</math> m<sup>2</sup>;</p> <p>3) zdolność do połykania całych kapsułek bez niszczenia ich otoczki i wysypywania zawartości;</p> <p>4) potwierdzone rozpoznanie NF-1 wg kryteriów konferencji konsensusu NIH-CC-88;</p> <p>5) objawowy, nieoperacyjny nerwiakowłókniak spłotowaty (PN) co najmniej 3 cm w jednym wymiarze, którego nie można całkowicie usunąć chirurgicznie bez ryzyka znacznych powikłań z powodu lokalizacji lub bezpośredniego sąsiedztwa ważnych życiowo struktur anatomicznych, inwazyjności lub bogatego unaczynienia, powodującego określone ryzyko chirurgiczne zabiegu. Świadczeniobiorca, który przeszedł resekcję PN może kwalifikować się do leczenia pod warunkiem, że PN nie został całkowicie wycięty i możliwa jest jego ocena wolumetryczna za pomocą badania rezonansu magnetycznego;</p> <p>6) stan sprawności:</p> <p>a) dorośli i dzieci w wieku co najmniej 16 lat stan sprawności co najmniej 70% w skali Karnofsky'ego,</p> <p>b) dzieci w wieku poniżej 16 r.ż. co najmniej 70% w skali Lansky'ego;</p> <p>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</p>

<sup>1</sup> Opracowanie analityczne AOTMiT nr: 13/2022, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2022/Koselugo\\_13\\_2022\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Koselugo_13_2022_BIP.pdf)

<sup>2</sup> Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględniania na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/2022/ORP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf)

	<p>8) nieobecność istotnych stanów i schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego, w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>9) brak trwającej terapii przeciwnowotworowej niezależnie od przyczyny, w tym zwłaszcza: radioterapii, chemioterapii, terapii hormonalnej, przeciwnowotworowej immunoterapii lub terapii biologicznej;</p> <p>10) nieobecność transformacji złośliwej PN do złośliwego guza osłonek nerwów obwodowych (MPNST), w PN o radiologicznych lub klinicznych cechach pobudzenia (tzw. Atypowe PN) na podstawie biopsji i badania histopatologicznego;</p> <p>11) brak zmian patologicznych w dokładnym badaniu okulistycznym sugerujących odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelial detachment, RPED) lub centralną surowiczą retinopatię (ang. central serous retinopathy, CSR) ze zmniejszoną ostrością widzenia oraz jaskrę (nie wlicza się w to zaburzeń widzenia związanych z powikłaniami rozwoju typowych dla NF1 glejaków nerwów wzrokowych lub PN oczodołu);</p> <p>12) upływanie co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 4 tygodni od ewentualnego leczenia farmakologicznego z powodu PN oraz ustąpienie wszystkich ostrych działań niepożądanych,</li> <li>b) upływanie co najmniej 6 tygodni od zastosowanej radioterapii,</li> <li>c) upływanie co najmniej 4 tygodni od zabiegu chirurgicznego;</li> </ul> <p>13) brak przeciwwskazań do stosowania selumety nibu;</p> <p>14) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>W związku z bezpieczeństwem stosowania leczenie może zostać czasowo wstrzymane zgodnie z zapisami aktualnej ChPL.</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<p>1) brak korzyści klinicznych lub progresja choroby, rozumiana jako zwiększenie objętości wybranego do oceny leczenia PN o 20% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową, potwierdzone w kolejnym wolumetrycznym MR;</p> <p>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na selumety nib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>3) wystąpienie zagrażającej życiu lub nawrotowej toksyczności mimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL;</p> <p>4) klinicznie istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub utrzymujący się stan sprawności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) niższy niż 70% według skali Karnofsky'ego w przypadku dorosłych i dzieci mających co najmniej 16 lat,</li> <li>b) niższy niż 70% według skali Lansky'ego w przypadku dzieci poniżej 16 lat;</li> </ul> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia selumety nibem ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.</p>
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p>Zalecana dawka selumety nibu wynosi 25 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (co około 12 godzin).</p> <p>Dawka jest ustalana indywidualnie na podstawie powierzchni ciała (mg/m<sup>2</sup>) i zaokrąglana do najbliższej dostępnej wartości dawki 5 mg lub 10 mg (do maksymalnej pojedynczej dawki 50 mg).</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie zalecanej dawki zgodnie z aktualną ChPL</p>
<p><b>Badania kwalifikacji przy</b></p>	<p>1) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej;</p> <p>2) oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginowej;</p> <p>3) oznaczenie stężenia albuminy;</p> <p>4) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>5) ocena aktywności kinazy fosfokreatynowej;</p> <p>6) oznaczenie stężenia kreatyniny;</p> <p>7) oznaczenie stężenia hemoglobiny;</p> <p>8) ocena koagulogramu;</p> <p>9) pomiar ciśnienia tętniczego krwi;</p> <p>10) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) wywiad w kierunku występowania zaburzeń czynności lewej komory serca u pacjentów z początkową wartością LVEF poniżej dolnej granicy normy (DGN),</li> <li>b) echokardiografia – ocena LVEF (przed rozpoczęciem leczenia LVEF powinna być wyższa niż DGN);</li> </ul> <p>11) ocena wolumetryczna PN w badaniu MR (wynik nie starszy niż dwa miesiące);</p> <p>12) szczegółowe badanie okulistyczne z wykluczeniem obecnej lub przebytej w przeszłości retinopatii surowiczej środkowej, obecnej lub przebytej w przeszłości niedrożności żyły siatkówkowej oraz oceną ciśnienia śródgałkowego (IOP) i wykluczeniem niekontrolowanej jaskry;</p>

	<p><i>Badania wykonuje się:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nie rzadziej niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym do 2 lat;</li> <li>2) nie rzadziej niż co 6 cykli leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym powyżej 2 lat;</li> <li>3) każdorazowo w przypadku wskazań klinicznych albo wyłączenia pacjenta z programu.</li> </ol>
<b>Monitorowanie bezpieczeństwa terapii</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) ocena wolumetryczna PN w badaniu MR;</li> <li>2) pomiar wzrostu i masy dziecka z określeniem powierzchni ciała (w celu dostosowania dawki leku);</li> <li>3) echokardiografia - ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF);</li> <li>4) ocena okulistyczna;</li> <li>5) badania laboratoryjne dotyczące wątroby: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej,</li> <li>b) oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginowej,</li> <li>c) oznaczenie stężenia albuminy,</li> <li>d) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> </ol> </li> <li>6) ocena zmian skórnych i zaburzeń tkanki podskórnej;</li> <li>7) ocena krzepliwości (w tym międzynarodowy współczynnik znormalizowany lub czas protrombinowy).</li> </ol> <p><i>Badania wykonuje się:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nie rzadziej niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym do 2 lat;</li> <li>2) nie rzadziej niż co 6 cykli leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym powyżej 2 lat;</li> <li>3) każdorazowo w przypadku wskazań klinicznych albo wyłączenia pacjenta z programu</li> </ol>
<b>Monitorowanie skuteczności terapii</b>	<p>Na podstawie wyników oceny wolumetrycznej PN w badaniu MR określa się dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) całkowitą odpowiedź (CR) rozumianą jako brak obecności wybranego do oceny PN;</li> <li>2) odpowiedź częściową (PR) rozumianą jako zmniejszenie objętości wybranego do oceny leczenia PN o 20% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową. PR uznaje się za niepotwierdzony przy pierwszym wykryciu, potwierdzony po ponownym zaobserwowaniu w kolejnym wolumetrycznym MR;</li> <li>3) chorobę stabilną (SD) rozumianą jako niewystarczającą zmianę objętości wybranego do oceny leczenia PN w stosunku do wartości wyjściowej, aby kwalifikować się do PR lub progresji choroby;</li> <li>4) progresję choroby (PD) rozumianą jako zwiększenie objętości wybranego do oceny leczenia PN o 20% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową, potwierdzone w kolejnym wolumetrycznym MR.</li> </ol> <p>Dane gromadzone są w SMPT i analizowane przez Zespół Koordynacyjny, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku, określając przy tym:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) czas do progresji (PFS);</li> <li>2) całkowity odsetek odpowiedzi w programie lekowym.</li> </ol>
<b>Monitorowanie programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, w tym wskaźników wymienionych w pkt. 2.2., z częstotliwością zgodną z opisem programu;</li> <li>3) kliniczne przekazywanie informacji sprawozdawczorozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ</li> </ol>

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); CSR – centralna surowicza retinopatia (ang. central serous retinopathy); DGN – dolna granica normy; IOP – ocena ciśnienia śródgałkowego; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. left ventricle ejection fraction); MPNST – złośliwy guz osłonek nerwów obwodowych (ang. malignant peripheral nerve sheath tumour); MR – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance); NF1 – neurofibromatoza typu 1 (ang. neurofibromatosis type 1); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; NIH-CC-88 – kryteria rozpoznawcze NF1 opracowane na konferencji Narodowych Instytutów Zdrowia USA w 1988; PD – progresja choroby (ang. disease progression); PFS – czas przeżycia wolny od progresji (ang. progression-free survival); PN – nerwiakowłókniak splotowaty (ang. plexiform neurofibromas); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); SD – stabilizacja choroby (ang. stable disease); SMPT – system monitorowania programów lekowych

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane dla technologii lekowej Koselugo obejmuje stosowanie leku w monoterapii w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

Wskazanie wnioskowane jest zgodne z zarejestrowanym i zostało dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 4.

### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Koselugo będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

### Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem technologia lekowa Koselugo ma być refundowana w ramach nowej grupy limitowej. W uzasadnieniu utworzenia nowej grupy limitowej wnioskodawca wskazuje, że *obecnie selumety nib nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu. Nie ma grupy limitowej, w której ujęte byłyby leki o innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do selumety nibu. Nie ma również grupy limitowej, w której dostępne byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do selumety nibu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.*

*Aktualnie na wykazie leków refundowanych nie ma żadnego preparatu, który miałby to samo przeznaczenie co selumety nib, tj. terapia chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)” Nie ma więc grupy limitowej, do której możliwe byłoby dołączenie analizowanego preparatu.*

### Instrument dzielenia ryzyka

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

#### ICD-10: Q85.0 - Nerwiakowłókniakowatość niezłośliwa (Choroba von Recklinghausena)

*Termin neurofibromatoza obejmuje trzy rodzaje zaburzeń: szwannomatoza, neurofibromatoza typu 2 oraz najczęstsza postać – neurofibromatoza typu 1 (NF1). Nerwiakowłókniakowatość typu I (NF1; choroba von Recklinghausena) jest najczęstszą chorobą skórno-nerwową (fakomatozą).*

*Źródło: TLI 2022*

NF1 stanowi jednostkę chorobową występującą pod numerem OMIM 613113 w rejestrze chorób genetycznych *Mendelian Inheritance in Man* (katalog McKusicka).

*Źródło: PTCHO 2022*

### Obraz kliniczny

*Mutacja w obrębie genu NF1 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń ze strony wielu narządów i układów. Charakterystyczne dla tej grupy chorych są anomalie w obrębie skóry i tkanki podskórnej, ośrodkowego układu nerwowego, w obrębie układu ruchu, zaburzenia endokrynologiczne, okulistyczne, sercowo-naczyniowe, w obrębie układu pokarmowego, a także zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe, w tym mięsaki tkanek miękkich. NF1 cechuje występowanie, między innymi licznymi plamami typu cafe-au-lait, włókniakonerwiaków skórnych, spłotów nerwowych oraz zniekształceń w obrębie układu kostnego. Szczegółowe kryteria rozpoznania rekomendowane przez National Institutes of Health z 1988 r. oraz ich aktualizację (z 2021 r.) przedstawia tabela 4. Mutacja w obrębie NF1 związana jest ze zwiększoną zachorowalnością na mięsaki tkanek miękkich, takie jak MPNST (ang. malignant peripheral nerve sheath tumor, złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych) czy GIST (ang. gastrointestinal stromal tumor, nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego).*

*Źródło: APD Koselugo, TLI 2022*



**Tabela 5. Kryteria rozpoznania NF1 (pierwotne i uaktualnione) według National Institutes of Health (NIH), różnice zaznaczono pogrubioną czcionką**

Kryteria diagnostyczne NF1 z 1988 r.	Zmienione kryteria diagnostyczne NF1 z 2021 r.
<p><b>Rozpoznanie NF1 można postawić, jeśli osoba ma 2 lub więcej z poniższych objawów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Co najmniej: <ul style="list-style-type: none"> <li>5 plam koloru kawy z mlekiem o średnicy <math>\geq 5</math> mm przed okresem dojrzewania lub</li> <li>6 plam o średnicy <math>\geq 15</math> mm w późniejszym okresie</li> </ul> </li> <li>Dwa lub więcej nerwiakowłókniaków skórnych lub jeden nerwiak spłotowaty</li> <li>Piegowate nakrapianie lub przebarwienia w nieodsoniętych okolicach ciała (okolice pach i pachwin, podbrzusze, okolice pod piersiami kobiet i inne)</li> <li>Glejak nerwu wzrokowego</li> <li>Dwa lub więcej tęczówkowe guzki Lischa</li> <li>Objawy dysplazji kostnej w okresie noworodkowo-niemowlęcym: <ul style="list-style-type: none"> <li>dysplazja skrzydeł większych kości klinowej</li> <li>wrodzona dysplazja kości piszczelowej, często powikłana nieogajającymi się złamaniami z tworzeniem stawów rzekomych</li> </ul> </li> <li>Krewny I° spełniający powyższe kryteria</li> </ul> <p>Warunkiem rozpoznania NF-1 jest spełnienie przynajmniej 2 z powyższych 7 kryteriów. Do rozpoznania NF-1 nie jest konieczne przeprowadzenie badań molekularnych. .</p>	<p><i>Kryteria diagnostyczne rozpoznania NF1 u osoby, u której rodzica nie zdiagnozowano NF1 jeśli występują 2 lub więcej z poniższych objawów:</i></p> <p>A:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sześć lub więcej plam typu kawa z mlekiem<sup>a</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>o średnicy większej niż 5 mm u dzieci przed okresem dojrzewania</li> <li>o średnicy większej niż 15 mm u osób po okresie dojrzewania</li> </ul> </li> <li>Piegowate nakrapianie pach lub pachwin<sup>a</sup></li> <li><math>\geq 2</math> nerwiakowłókniaki jakiegokolwiek typu lub <math>\geq 1</math> nerwiakowłókniak spłotowaty</li> <li>Glejak nerwu wzrokowego</li> <li>Dwa lub więcej guzków Lischa wykryte w badaniu lampą szczelinową lub dwie lub więcej nieprawidłowości naczyniówki zdefiniowane jako jasne, niejednolite guzki zobrazowane za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (OCT) lub metodą odbicia w bliskiej podczerwieni (NIR)</li> <li>Charakterystyczna zmiana kostna, taka jak: dysplazja klinowa<sup>b</sup>; przednio-boczne wygięcie kości piszczelowej) lub staw rzekomy kości długiej</li> <li>Heterozygotyczny patogenny wariant genu NF1 odcny w 50% alleli w pozornie prawidłowej tkance, takiej jak krwinki białe</li> </ul> <p>B:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dziecko rodzica spełniającego kryteria diagnostyczne z punktu A może mieć rozpoznane NF1, jeżeli spełnia <math>\geq 1</math> kryteriów z punktu A.</li> </ul> <p><sup>a</sup> Jeśli obecne są tylko plamy kawy z mlekiem i piegi, to najbardziej prawdopodobnym rozpoznaniem jest NF1, ale możliwym rozpoznaniem jest także zespół Legiusa. Dla rozpoznania NF1 przynajmniej jedna z dwóch zmian pigmentacyjnych (plamy lub piegi) powinna być obustronna</p> <p><sup>b</sup> Dysplazja skrzydła klinowego nie jest odrębnym kryterium w przypadku ipsilateralnego nerwiakowłókniaka spłotowatego oczodołu</p>

Źródło: PTHOD 2019, Legius 2021

**Tabela 6. Ryzyko wystąpienia różnych nowotworów złośliwych u dzieci i dorosłych z NF1**

Nowotwór	Ryzyko w porównaniu do populacji ogólnej
Nowotwór mózgu	Ponad 5-krotne
MPNST	8-13%
GIST	4-25%
Rak piersi	Ok. 5-krotny wzrost
Białaczka	Ok. 7-krotny wzrost

GIST – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors*); MPNST – złośliwy guz osłonek nerwów obwodowych (ang. *malignant peripheral nerve sheath tumour*)

Źródło: APD Koselugo, TLI 2022

## Etiologia

NF1 będąc rzadką chorobą genetyczną spowodowana jest mutacjami w linii zarodkowej w genie supresorowym guza NF1 (17q11.2). Charakteryzuje się dziedziczeniem autosomalnym dominującym. Około połowa przypadków

NF1 to przypadki rodzinne, z penetracją wynoszącą 100%, a pozostałe są wynikiem mutacji de novo. Występuje z jednakową częstością u obu płci.

Źródło: TLI 2022

## Rokowanie

Pacjenci mogą mieć 1 lub wiele nerwiakowłókniaków spłotowatych (PN), które mogą dawać objawy kliniczne, takie jak ból, dysfunkcja neurologiczna i ruchowa, upośledzenie dróg oddechowych, zaburzenia widzenia lub zniekształcenie. Nasilenie może wahać się od łagodnego, z umiarkowanym wpływem na codzienne czynności, do ciężkiego. Objawy lub wpływ obecności i wzrostu PN są zbiorczo określane jako objawy związane z PN i wykazano, że samoistne ustąpienie tych objawów po wystąpieniu jest niezwykle mało prawdopodobne. NF1 charakteryzuje się postępującymi objawami skórnymi, neurologicznymi, szkieletowymi i nowotworowymi we wczesnym okresie życia, a związane z nimi objawy kliniczne mogą być ciężkie. PN może powodować zagrażające życiu powikłania z powodu ucisku ważnych struktur (np. ucisk dużego naczynia, ucisk rdzenia kręgowego i niedrożność dróg oddechowych). U pacjentów stabilną lub rosnącą PN jest stabilność lub nasilenie się objawów w czasie. NF1 wiąże się ze skróceniem średniej długości życia o 8 do 15 lat zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, głównie z powodu nowotworów złośliwych i przyczyn sercowo-naczyniowych.

Źródło: TLI 2022

Rozporządzeniem MZ z dnia 15 czerwca 2020 r. powołano w formie pilotażowej koordynowaną opiekę medyczną dla chorych z neurofibromatozami (w tym z NF1 PN) i pokrewnymi im rasopatiami (NF/RAS)<sup>3</sup>. Program ten ma na celu poprawę efektywności diagnostyki i terapii chorych z NF/RAS, wczesną detekcję problemów zdrowotnych dotyczących tej grupy chorych oraz ocenę efektywności organizacyjnej nowego modelu opieki nad chorymi z NF/RAS. Pomimo iż program zapewnia kompleksową opiekę specjalistyczną oraz nadzór medyczny nad pacjentem oraz jego rodziną, to postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne nad chorym jest wciąż złożone i czasochłonne. Konsultacje ze specjalistami (m.in. z neurologii, psychiatrii, chirurgii, neurochirurgii, radiologii i diagnostyki obrazowej, endokrynologii, ortopedii, otolaryngologii czy okulistyki) odbywają się w ramach porady kompleksowej lub monitorującej. W Polsce według Rozporządzenia MZ z dnia 15 czerwca 2020 r. opieka ta dostępna jest w 4 ośrodkach:

- Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie;
- Uniwersyteckim Centrum Klinicznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;
- Szpitalu Uniwersyteckim NR 1 im. Dr Antoniego Jurasza w Bydgoszczy;
- Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku.

## Epidemiologia

Szacuje się, że częstość występowania NF1 niezależnie od rasy i płci wynosi 1:2 500-3 000 urodzeń.

Źródło: PTCHO 2022

Szacunkowa częstość występowania NF1 wg danych literaturowych w populacji ogólnej (dorosłych i dzieci) waha się od 20 do 24 na 100 000 osób na świecie. W badaniach dotyczących wyłącznie populacji pediatrycznej i młodzieży wskaźniki są nieco wyższe i wynoszą od 18 do 34 na 100 000 osób. Nerwiakowłókniaki spłotowate (PN) są jednym z najczęstszych guzów łagodnych, które występują u około 20% do 50% pacjentów z NF1.

Źródło: TLI 2022

Nieoperacyjne NF1 PN występują u około 37,7% dzieci i młodzieży.

Źródło: APD Wnioskodawcy

Klinicznie wykrywalna PN występuje u około 30% osób z NF1, jednakże po wykonaniu rezonansu magnetycznego wykrywalność NF1 zwiększa się do 50-60% chorych.

Źródło: Fisher 2022

<sup>3</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 czerwca 2020 r. w sprawie programu pilotażowego w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2020 poz. 1185). <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20200001185>

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano 3 opinie eksperckie: od prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Pawła Łaguna, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii oraz dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztofa Czyżewskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii. Liczebność populacji spełniającej kryteria włączenia do projektu programu lekowego wskazana przez ekspertów zawiera się w zakresie od 50 do 250 pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7 Dane epidemiologiczne na podstawie opinii eksperckich

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej			Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej			dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej		
	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Pacjenci w wieku $\geq 3$ i $\leq 18$ r.ż.; z neurofibromatozą typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)" (rozpoznanie wg kryteriów konferencji konsensusu NIH-88)	2 000	100 (1/3 000 spośród 305 tys.)	-	Szacunkowo od 1 200 do 2 tys. (...)	Szacunkowa zapadalność w Europie i na świecie na 1:2 500 żywo urodzonych niemowląt	Ok. 5-10%	Ok. 2 975	Ok. 122	-
Pacjenci w wieku $\geq 3$ i $\leq 18$ r.ż. z neurofibromatozą typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)" oraz z objawowym nieoperacyjnym nerwiakowłókniakiem splotowatym (PN) co najmniej 3 cm w jednym wymiarze,	200		-	Opierając się na badaniu MR całego organizmu (whole body MR) odsetek pacjentów, u których średnio wykrywa się PN w liczbie 1,4-3 (mediana, wynosi ok. 50-60%, przy czym u ok. 30% guzy te są możliwe do wykrycia na podstawie badania klinicznego. (...). Bez badań epidemiologicznych ocena liczby chorych w przebiegu nieoperacyjnych PN NF-1 kwalifikujących się do leczenia		Ok. 50- 70% (...)	Ok. 300 osób		-

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej			Prof. dr hab. n. med. Paweł Łąguna Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej			dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej			
	Populacja	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
którego nie można całkowicie usunąć chirurgicznie bez ryzyka znacznych powikłań				<i>selumety nibem, w tym w określonym przedziale wieku jest bardzo trudna do określenia nawet szacunkowo zważywszy choćby na fakt zgłaszania się chorych dotąd pozostających poza opieką specjalistyczną właśnie ze względu na informację o nieoperacyjności guza niedającego objawów znacząco ograniczającego aktywność życiową i jakość życia chorych.</i>						
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do projektu programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”	180		-	<i>Szacunkowo, na podstawie danych przedstawionych w pozostałych częściach tabeli byłaby to liczba zawierająca się w zakresie 50-150 chorych spełniających wymagane kryteria PL (w oczywisty sposób liczba ta odnosi do pacjentów mogących skorzystać z leczenia z chwilą ogłoszenia programu, bowiem w kolejnych latach liczba ta będzie znacząco mniejsza i ograniczona prawdopodobnie do kilku-kilkunastu przypadków rocznie)</i>			<i>(...) szacunkowy odsetek wyrażających zgodę na leczenie spełniających kryteria włączenia do programu wynosiłby 70-85%</i>	Ok. 250 osób		-
Źródło	<b>WYLICZENIA WŁASNE:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba urodzeń/rok w Polsce: 305 000</li> <li>Liczba Polaków: 38 mln → &lt;18 r.ż. = 18% ludności = 6,84 mln → 3-18 r.ż. = 6,2 mln</li> </ul>			Oszacowania własne, dane literaturowe*	Dane szacunkowe: 15 000 - 20 000 (Karwacki 2019 r.), dane z szacunkowej kalkulacji: <b>SZACUNKOWA KALKULACJA:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba urodzeń/rok w Polsce: 305 000 (GUS 2022)</li> <li>Liczba ludności w Polsce 37,76 mln-&gt; ok. 37,8 mln (GUS 2022)</li> <li>Populacja 0 lat do 18 lat -&gt; 7,06 mln, -&gt; populacja 3-18 lat to ok. 17% z 37,8 mln-&gt; ok. 6,42 mln</li> </ul>					

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej			Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej			dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej		
	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość NF1: 1:3000 → ok. 2000 osób z NF1 pomiędzy 3 a 18 r.ż.; 100 nowych urodzeń/rok</li> <li>• 30-50% ma PNF, ok. 10%?? ma duże, nieoperacyjne PNF (słowo „objawowy” może utrudniać kwalifikację – czy oszpecenie ciała, asymetria długości kończyn itp. są postrzegane jako objawy? Bo jeżeli objawem miałyby być tylko dolegliwości bólowe, to takich pacjentów &lt;18 r.ż. jest bardzo niewiele.)</li> </ul>						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba nowych przypadków pacjentów z neurofibromatozą typu 1 około. od 1:2000 do 1:3000 osób (średnio 2500), zatem z neurofibromatozą typu 1 w wieku 3 a 18 r.ż.; to ok. 122 nowych urodzeń/rok</li> <li>• Szacunkowa ilość osób z NF1 w Polsce 15 000-20 000 (źródło Karwacki M., Nowa Pediatria 1/2019, s. 21-33   DOI: 10.25121/NP.2019.23.1.21) -&gt; (średnio 17 500) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zatem ilość pacjentów w wieku <math>\geq 3</math> i <math>\leq 18</math> to ok. <math>17\% \times 17\ 500 = 2975</math> osób</li> <li>• Ok. 10% pacjentów ma duże, nieoperacyjne nerwiakowłókniaki. <math>2975 \times 10\% = 297</math>, czyli ok. 300 pacjentów</li> </ul> </li> </ul>		

\* Ekspert wskazuje, że „Brak krajowego rejestru neurofibromatoz powoduje konieczność opierania się wyłącznie na doniesieniach literaturowych oraz szacunkach własnych, które są zniekształcone liczbą nierozpoznawanych chorych (pomimo typowego fenotypu) przez lekarzy POZ AOS oraz pacjentów z rozpoznaną NF-1 rezygnujących z opieki medycznej lub niezgłaszających się do lekarzy specjalistów (...)”

### Dane NFZ

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów w wieku  $\geq 3$  i  $\leq 18$  lat z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: Q85.0, którym udzielano świadczeń w latach 2018-2022 wyniosła: 1 563 w 2018 r., 1 671 w 2019 r., 1 562 w 2020 r., 2 019 w 2021 r. i 1 499 w 2022 r. (dane za I półrocze).

W tabeli poniżej przedstawiono otrzymane dane NFZ.

**Tabela 8 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów w wieku  $\geq 3$  i  $\leq 18$  lat z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: Q85.0**

Rok	Liczba pacjentów – ICD-10: Q85.0
2018	1 563
2019	1 671
2020	1 562
2021	2 019
2022*	1 499

\* dane za I półrocze 2022 r.

Zgodnie z otrzymanymi danymi NFZ w okresie sierpień 2017 - grudzień 2022 nie sprawozdano i nie zrealizowano żadnego świadczenia RDTL (w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych) związanego z podaniem substancji czynnej u pacjenta z rozpoznaniem kierunkowym ICD-10: Q85.0. Ponadto zgodnie z danymi NFZ w okresie sierpień 2017 - grudzień 2022 lek Koselugo nie został zrefundowany w ramach procedury RDTL u żadnego pacjenta (bez względu na rozpoznanie).

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 8-12.05.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentów z objawową, nieoperacyjną postacią neurofibromatozy typu 1 (NF1) w populacji pediatrycznej. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD) (<https://ptohdk.pl/>),
  - Polska Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej (PTCHO) (<http://www.ptcho.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
  - European Reference Network for all patients with one of the rare genetic tumour risk syndromes (ERN GENTURIS) (<https://www.genturis.eu>),
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
  - National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>),
  - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),
  - Medical Scientific Advisory Group (MSAG) (<https://myeloma.org.au/>),
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>),
  - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
  - The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>),
  - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
  - Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>),
  - New Zealand Guidelines Group ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search)),
  - Mayo Stratification (<https://www.mayocliniclabs.com/>),
  - Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2017-2023, ze względu na fakt, że pozwolenie na uzyskanie przez produkt Koselugo statusu leku sierocznego zostało wydane w 2018 r., natomiast dopuszczenie do obrotu dla produktu Koselugo zostało wydane w 2021 r.

Odnaleziono 9 dokumentów wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1): Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej z 2022 r (PTCHO), Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Dziecięcej (PTHOD) z 2019 r., European Reference Network for all patients with one of the rare genetic tumour risk syndromes (ERN GENTURIS) z 2023 r., An European Network for Rare Cancers (EURACAN) z 2023 r., Konsensusy eksperckie (de Blank 2022, Fisher 2022) z 2022 r., Neurofibromatosis France Network (NF-France Network) z 2022 r., American Academy of Pediatrics z 2019 r. oraz Orbital/Peri-Orbital Plexiform Neurofibromas Working Group (OPPN Working Group) z 2017 r.

Zalecane interwencje w leczeniu PN u dzieci obejmują:

- uważną obserwację (PTHOD 2019, ERN GENTURIS 2023, NF-France Network 2020)
- interwencję chirurgiczną (często niemożliwą) – (PTHOD 2019)
- zabiegi obarczające (debulking) w przypadku guzów objawowych, nawet nieoperacyjnych (PTHOD 2019)
- **selumety nib** (PTHOD 2019), jako opcję leczenia objawowych PN (ERN GENTURIS 2023) oraz objawowych i nieoperacyjnych PN (ERN GENTURIS 2023, EURACAN 2023, De Blank 2022) i/lub progresywnych PN (EURACAN 2023).

Odnalezione wytyczne wskazują na kontrowersyjne użycie radioterapii w leczeniu PN (PTHOD 2019), zalecając jej unikanie (ERN GENTURIS 2023, EURACAN 2023, Fisher 2022, NF-France Network 2020, AAP 2019).

Wytyczne wskazują na skuteczność selumety nibu w populacji dziecięcej. Według De Blank 2022 selumety nib wpływał na obniżenie wielkości PN, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zmniejszenie odczuwanego bólu i poprawę ostrości widzenia przez pacjenta. Z kolei EURACAN 2023 wskazuje, że leczenie selumety nibem wykazywało obiecujące wyniki w badaniu 2. fazy (ORR 69%; 22-procentowe zmniejszenie objętości guza jako najlepsza odpowiedź) ze zmniejszeniem natężenia bólu. Według zaleceń Fisher 2022 selumety nib wpływał na poprawę siły, zakresu ruchu i czynności płuc oraz zmniejszenie bólu, poprawę funkcjonowania i jakości życia dzieci.

Według wytycznych NF-France Network 2020 w badaniach klinicznych I fazy u dzieci z NF1 z nieoperacyjnymi PN stwierdzono korzyści wynikające z długotrwałej terapii selumety nibem, także OPPN Working Group 2017 zwraca uwagę, że we wstępnych wynikach I fazy badań selumety nibu u dzieci z nieoperacyjnymi znacznymi PN wykazano częściową odpowiedź (polegającą na zmniejszeniu objętości guza  $\geq 20\%$  u 6/11 pacjentów).

W przypadku bezpieczeństwa leczenia selumety nibem EURACAN 2023 zwraca uwagę, że występująca toksyczność leku u dzieci była łagodna i odwracalna (wystąpiło bezobjawowe zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, wysypka trądzikowa lub plamista, paronychia oraz biegunka, nudności, wymioty). De Blank 2022: wskazuje, że inhibitory MEK z reguły są dobrze tolerowane w przypadku regularnych badań przesiewowych i kontroli stopnia toksyczności, ale w przypadku wystąpienia istotnych działań niepożądanych powinno się zaprzestać terapii, a wznowienie terapii jest możliwe po znaczącej poprawie stanu pacjenta i powinno być rozpoczęte od najniższych dawek leku. De Blank 2022 zwraca też uwagę, iż nadal oceniane jest bezpieczeństwo dotyczące długotrwałego stosowania inhibitorów MEK. OPPN Working Group 2017 zaleca prowadzenie długotrwałego monitorowania efektów toksycznych leków ukierunkowanych molekularnie (w tym inhibitorów MEK) ze względu na nieznaną wpływ długoterminowego stosowania tych leków na prawidłowe funkcjonowanie i rozwój organizmu.

EURACAN 2023 zwraca także uwagę, iż należy rozważyć terapię celowaną inhibitorem MEK selumety nibem u dorosłych z NF1 i nieoperacyjnymi, objawowymi i/lub progresywnymi PN.

Jedynie w wytycznych AAP 2019 nie odniesiono się do stosowania selumety nibu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
<p><b>Polska Grupa Mięsakowa (PTCHO)<sup>4</sup> 2022 (Polska)</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono informacje</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia Polskiej Grupy Mięsakowej w odniesieniu do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz kontroli u chorych na neurofibromatozę typu 1 (NF1) oraz związanego z nią złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych - niniejsze wytyczne nie dotyczą wnioskowanej populacji pacjentów określonej kryteriami włączenia proponowanego programu lekowego (brak występowania złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych), niemniej jednak z uwagi na fakt, iż w rekomendacjach odniesiono się do stosowania selumety nibu przedstawiono skróto ich opis.</u></p> <p>W związku z brakiem jednoznacznych standardów terapeutycznych zaleca się prowadzenie leczenia chorych w ośrodkach referencyjnych. Metoda leczenia zależy od stanu klinicznego pacjenta. W przypadku łagodnych zmian możliwa jest ścisła obserwacja, natomiast w przypadku wystąpienia niepokojących objawów konieczne jest wdrożenie odpowiedniego leczenia.</p> <p>Z powodu zajęcia struktur otaczających i bogatego unaczynienia resekcja nerwiaków splotowatych (PN) jest skomplikowana. W przypadku ryzyka nieresekcyjności guza zaleca się rozważyć chemioterapię przedoperacyjną (II, 2A).</p> <p>Chemioterapia jest niezadowalająca w przypadku MPNST ze względu na jego niską wrażliwość na chemioterapię. W terapii celowanej pewną aktywność w stosunku do MPNST wykazuje pazopanib (IV, 2B).</p> <p>Eksperti rekomendują, aby w populacji pediatrycznej stosować <b>selumety nib</b> (III,2A).</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>I Dowody z co najmniej jednego dużego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez heterogenności</p> <p>II Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań, lub badań RCT z wykazaną heterogenicznością</p>

<sup>4</sup> Polska Grupa Mięsakowa będąca sekcją Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	III Prospektywne badania kohortowe IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów <u>Siła zaleceń:</u> 1 Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego zespół ekspertów osiągnął jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu 2A Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego zespół ekspertów osiągnął jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu 2B Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego zespół ekspertów osiągnął umiarkowany poziom konsensusu
<b>PTHOD 2019 (Polska)</b> <b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono informacje <b>Źródło finansowania:</b> brak informacji	<u>Zalecenia Sekcji Koordynowanej Opieki Medycznej nad Neurofibromatozami Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Dziecięcej</u> Nie istnieją dotychczas ustalone metody leczenia przyczynowego chorób z zakresu neurofibromatoz (IIA). Leczenie pierwotnych nowotworów złośliwych, MPNST, guzów mózgu i OPG prowadzone jest zgodnie z przyjętymi standardami właściwych towarzystw medycznych. Zalecane interwencje w leczeniu PN obejmują: <ul style="list-style-type: none"> <li>• uważną obserwację;</li> <li>• interwencję chirurgiczną (często niemożliwą ze względu na wiekość +/- lokalizację +/- zajęcie pęczków naczyniowo-nerwowych przez guz oraz ze względu na ryzyko powikłań neurologicznych i miejscowych, a także duże ryzyko wznowy);</li> <li>• zabiegi obarczające (debulking) w przypadku guzów objawowych, nawet nieoperacyjnych;</li> <li>• terapie eksperymentalne (leczenie celowane) obejmujące <b>selumety nib</b>, który posiada status leku sierocego (dane na 2019 rok);</li> <li>• poszukiwanie/wykluczenie cech transformacji złośliwej.</li> </ul> Wskazano na kontrowersyjne użycie radioterapii (IIA, IIB). Terapie celowane są stosowane w nowotworach złośliwych zgodnie z przyjętymi wskazaniami z wyjątkiem terapii celowanych w eksperymentalnym leczeniu łagodnych PN, z których część uzyskała status leków sierocych ( <b>selumety nib</b> ). Leczenie chirurgiczne zalecane jest zgodnie z przyjętymi standardami (w tym leczenie eksperymentalne jak np. przeszczepy nerwów obwodowych, czy transplantacja twarzy) (IIB, IIIA). W związku z ograniczeniami wynikającymi z leczenia chirurgicznego dużych guzów łagodnych zaleca się uważną obserwację niż agresywną chirurgię (IIA). Kontrowersyjne jest nadal usuwanie licznych NFM pod- i skórnych, choć można stosować w tym celu nie tylko standardowe techniki operacyjne chirurgii plastycznej, ale także techniki laserowe (IIA).
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<b>ERN GENTURIS 2023 (Europa)</b> <b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono informacje <b>Źródło finansowania:</b> przedstawiono informacje	<u>Wytyczne ERN GENTURIS dotyczące nadzoru guza u dzieci i dorosłych z nerwiakowłóknakowatością typu 1</u> Eksperti zalecają, aby w przypadku nerwiakowłóknaków spłotowatych (PN), decyzje dotyczące leczenia, wstępnej operacji i/lub (neo)adjuwantowej chemio- lub radioterapii podejmowane były przez doświadczony multidyscyplinarny zespół (umiarkowany). W przypadku gładaków niskiego stopnia lub występujących z łagodnymi objawami zaleca się ścisłą obserwację i czekanie. W przypadku nieoperacyjnych objawowych gładaków wymagających leczenia zaleca się chemioterapię, natomiast należy unikać radioterapii. Eksperti zaznaczają, że inhibitory MEK (w tym <b>selumety nib</b> ) mogą być rozważane jako opcja leczenia objawowych PN oraz objawowych i nieoperacyjnych PN u dzieci (umiarkowane).
	<u>Siła dowodów:</u> Mocny – konsensus ekspercki wraz ze spójnymi dowodami Umiarkowany – konsensus ekspercki bez spójnych dowodów Słaby – opinia większości ekspertów bez spójnych dowodów

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>EURACAN 2023</b> (Europa)</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono informacje</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> własne środki</p>	<p><u>Zalecenia Europejskiej Sieci na rzecz rzadkich nowotworów:</u></p> <p>Nie zaleca się radioterapii w przypadku nerwiakowłókniaków spłotowatych (PN) związanych z NF1, z uwagi na ryzyko rozwoju wtórnego nowotworu złośliwego (IV, dobra praktyka kliniczna).</p> <p>U pacjentów z PN lub MPNST należy rozważyć leczenie systemowe, zwłaszcza gdy całkowita resekcja nie jest możliwa (IIB). Należy rozważyć terapię celowaną inh bitorem MEK <b>selumety nibem</b> u dzieci <math>\geq 2</math> lat z NF1 i nieoperacyjnymi i objawowymi PN (IB). Należy rozważyć terapię celowaną inhibitorem MEK <b>selumety nibem</b> u dorosłych z NF1 i nieoperacyjnymi, objawowymi i/lub progresywnymi PN (IIB). U pacjentów z nawracającymi PN lub MPNST, którzy nie kwalifikują się już do leczenia miejscowego, uzasadniona może być kwalifikacja do badań klinicznych, szczególnie u pacjentów z dobrym stanem sprawności (IIC).</p> <p><b>Selumety nib</b> badano również w populacji osób dorosłych chorych na NF1 z nieresekcyjnymi, objawowymi i postępującymi PN. Leczenie <b>selumety nibem</b> wykazywało obiecujące wyniki w badaniu 2. fazy (ORR 69%; 22-procentowe zmniejszenie objętości guza jako najlepsza odpowiedź) ze zmniejszeniem natężenia bólu. U dzieci występująca toksyczność była łagodna i odwracalna. Wystąpiło bezobjawowe zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, wysypka trądzikowa lub plamista, paronichia oraz toksyczność żołądkowo-jelitowa (biegunka, nudności, wymioty), natomiast u dorosłych odnotowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych u pięciu pacjentów, wysypkę u jednego pacjenta oraz podwyższenie enzymów trzustkowych u jednego pacjenta.</p> <p>U pacjentów z nawracającymi (PN), którzy nie kwalifikują się już do leczenia miejscowego, może być uzasadnione włączenie do badań klinicznych, szczególnie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym (IIC).</p> <p><u>Kategoria dowodów:</u></p> <p>I – Prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne o odpowiedniej mocy z zaślepioną oceną wyników w reprezentatywnej populacji lub systematyczny przegląd prospektywnych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych o odpowiedniej mocy z zaślepioną oceną wyników w reprezentatywnych populacjach. Wymagane są:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ukrycie kodu randomizacji</li> <li>główny wynik(-i) jest/są jasno określony</li> <li>kryteria wykluczenia/włączenia są jasno określone</li> <li>odpowiednie uwzględnienie rezygnacji i przeniesienia z liczebnością wystarczająco niską, aby mieć minimalny potencjał błędu</li> <li>przedstawiono odpowiednie charakterystyki wyjściowe i zasadniczo równoważne między grupami leczonymi lub istnieje odpowiednia korekta statystyczna różnic</li> </ol> <p>II – Prospektywne badanie kohortowe w dobranych grupach w reprezentatywnej populacji z zamaskowaną oceną wyników, które spełnia punkty a–e powyżej lub randomizowane, kontrolowane badanie w reprezentatywnej populacji, w której brakuje jednego kryterium a–e</p> <p>III – Klasa III: Wszystkie inne kontrolowane badania (w tym dobrze zdefiniowana historyczna kontrola lub pacjenci służący jako własne kontrole) w reprezentatywnej populacji, gdzie ocena wyników jest niezależna od leczenia pacjenta</p> <p>IV – dowody z badań niekontrolowanych, serii przypadków, opisów przypadków lub opinii ekspertów</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <p>A – wymaga co najmniej jednego przekonującego badania klasy I lub co najmniej dwóch spójnych, przekonujących badań klasy II (ustalona jako skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa)</p> <p>B – wymaga co najmniej jednego przekonującego badania klasy II lub przekonujących dowodów klasy III (prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa)</p> <p>C – wymaga co najmniej dwóch przekonujących badań klasy III (prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa)</p>
<p><b>De BLANK 2022</b> (Międzynarodowe)</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono informacje</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> przedstawiono informacje</p>	<p><u>Konsensus ekspercki dotyczący zastosowania inhibitorów MEK w NF1</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Objawy nowotworu – inhibitory MEK są zatwierdzone do leczenia objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków (PN) u dzieci z NF1, jednakże ich stosowanie powinno uwzględniać sytuację kliniczną pacjenta.</li> <li>Praktyczne kwestie związane z leczeniem - odpowiedź na PN i LGG może być stopniowa, ale pacjenci, którzy reagują na inhibitory MEK, zazwyczaj wykazują odpowiedź kliniczną lub radiograficzną w ciągu 1 roku. Pomimo iż w większości przypadków PN lub LGG leczenie trwało co najmniej 2 lata, to po zaprzestaniu stosowania inh bitorów MEK dochodziło do wznowy PN. Jednakże wykazano, iż odpowiedź na leczenie w przypadku LGG może być dłuższa. Inh bitory MEK z reguły są dobrze tolerowane w przypadku regularnych badań przesiewowych i kontroli stopnia toksyczności. Pomimo to, w przypadku wystąpienia istotnych działań niepożądanych powinno się zaprzestać terapii. Wznowienie terapii jest możliwe po znaczącej poprawie stanu pacjenta i powinno być rozpoczęte od najniższych dawek leku. Nadal oceniane jest bezpieczeństwo dotyczące długotrwałego stosowania inhibitorów MEK.</li> </ol> <p>Do inhibitorów MEK stosowanych w leczeniu należy binimetinib, cobimetinib, mirdametinib, <b>selumety nib</b> i trametinib. Jednakże użycie inhibitorów MEK w terapii dzieci i osób z NF1 jest ograniczone. <b>Selumety nib</b> jest obecnie jedynym zatwierdzonym lekiem do leczenia PN u dzieci z NF1.</p> <p>W badaniu fazy 2 <b>selumety nibu</b> u dzieci z PN, stwierdzono klinicznie znaczące zmniejszenie skali odczuwanego bólu z powodu guza przy stabilnym lub zmniejszonym działaniu leku przeciwbólowego (u</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>74% pacjentów). Natomiast złagodzenie odczuwanego bólu odnotowano już po 2 miesiącach od rozpoczęcia leczenia <b>selumety nibem</b>. Podobne wyniki odnotowano w populacji osób dorosłych z NF1 z PN otrzymujących <b>selumety nib</b>. Pomimo iż w badaniach klinicznych i studiach przypadków konsekwentnie obserwowano zmniejszenie bólu związanego z PN, wynik ten może nie korelować ze zmniejszaniem się guza, ponieważ złagodzenie bólu opisano wkrótce po rozpoczęciu leczenia. Ponadto, należy zauważyć, że badania kliniczne często wykazują rozbieżność pomiędzy uśmierzaniem bólu i odpowiedzią na leczenie nowotworu.</p> <p>Eksperti wskazują, że <b>selumety nib</b> charakteryzuje się podobnym metabolizmem i wydalaniem oraz działaniami niepożądanymi jak inne 4 inhibitory MEK (tj. binimety nib, kobimety nib, mirdamety nib, tramety nib).</p> <p>Eksperti wskazują, że <b>selumety nib</b> wpływał na obniżenie wiekości PN, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zmniejszenie odczuwanego bólu i poprawę ostrości widzenia przez pacjenta.</p> <p><u>Siła dowodów:</u> nie podano</p>
<p><b>FISHER 2022</b> (Międzynarodowe) <b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono informacje <b>Źródło finansowania:</b> przedstawiono informacje</p>	<p><u>Konsensus ekspercki</u></p> <p>Farmakoterapia: eksperti wskazują, że <b>selumety nib</b> wpływał na poprawę siły, zakresu ruchu i czynności płuc. <b>Selumety nib</b> powodował zmniejszenie bólu, poprawę funkcjonowania i jakości życia w populacji pediatrycznej.</p> <p>Radioterapia: Nie zaleca się stosowania radioterapii w leczeniu PN wśród populacji pediatrycznej.</p> <p>Terapie alternatywne: Witamina D i tran były najczęściej stosowanymi nutraceutykami, a kurkuma i propolis pszczeli były najczęstszymi suplementami stosowanymi w celu zapobiegania i leczenia PN. Pochodne konopi były najczęściej stosowanym nutraceutykiem w leczeniu bólu.</p> <p>W badaniach klinicznych fazy 1/2 <b>selumety nibu</b> (inhibitora MEK) u dzieci z nieoperacyjną objawową PN wykazano częściową odpowiedź na leczenie odpowiednio u 71% i 74% pacjentów. Ponadto, stwierdzono obniżenie odczuwalnego poziomu bólu, poprawę jakości życia pacjentów po zastosowaniu leczenia <b>selumety nibem</b>. Na podstawie otrzymanych wyników <b>selumety nib</b> stał się pierwszą terapią medyczną zatwierdzoną przez FDA do leczenia PN u dzieci. Podobne wyniki zaobserwowano w trwającym badaniu fazy 2 <b>selumety nibu</b> u dorosłych z objawową, nieoperacyjną PN (NCT02407405). Wyniki badań klinicznych pozostałych inhibitorów MEK (tj. binimety nibu, mirdamety nibu, tramety nibu) są również obiecujące.</p> <p><u>Siła dowodów:</u> nie podano.</p>
<p><b>NF-France Network 2020</b> (Francja) <b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono informacje <b>Źródło finansowania:</b> brak</p>	<p><u>Francuskie wytyczne krajowe dotyczące neurofibromatozy typu 1, oparte na obszernym przeglądzie literatury od 1966 r.:</u></p> <p>Leczenie nerwiakowłókniaków spłotowatych (PN) jest złożone. Terapia zalecana jest w przypadku chorobowości lub dyskomfortu estetycznego. Ze względu na ryzyko indukcji wtórnego nowotworu złośliwego radioterapia jest przeciwwskazana. Leczeniem pierwszego rzutu jest leczenie chirurgiczne. Aby ograniczyć deficyt funkcjonalny i estetyczny spowodowany rozrostem guza, zaleca się wczesne wycięcie mniejszych zmian.</p> <p>Ogólne zalecenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stałą obserwację w celu wczesnej diagnostyki powikłań i niezwłocznego ich leczenia</li> <li>• w przypadku braku powikłań, eksperti zalecają coroczną kontrolę stanu pacjenta lub co 2-3 lata w przypadku pacjentów bez fenotypu ryzyka lub komplikacji</li> <li>• kontrola bólu u pacjentów z NF1 powinna być prowadzona zgodnie z ogólnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu, które oparte są na stosowaniu drabiny analgetycznej. Preferowanymi metodami leczenia bólu neuropatycznego są leki przeciwdepresyjne lub przeciwpadaczkowe. Leczenie nefarmakologiczne powinno uwzględniać fizjoterapię, terapię zajęciową i rehabilitację funkcjonalną.</li> </ul> <p>W wynikach pochodzących z I fazy badań klinicznych przeprowadzonej u dzieci z NF1 z nieoperacyjnymi PN stwierdzono korzyści wynikające z długotrwałej terapii <b>selumety nibem</b>.</p> <p><u>Siła dowodów:</u> nie dotyczy.</p>
<p><b>AAP 2019</b> (USA) <b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono informacje <b>Źródło finansowania:</b> przedstawiono informacje</p>	<p><u>Wytyczne Amerykańskiej Akademii Pediatrii w zakresie świadczenia opieki pediatrycznej</u></p> <p>Tradycyjna chemioterapia (winkrystyna i karboplatyna) jest często stosowana początkowo, chociaż w przygotowaniu są nowsze i specyficzne dla NF1 terapie, które można zastosować w przypadku progresji lub nawrotu. Radioterapia i chirurgia są zwykle przeciwwskazane, z wyjątkiem rzadkich sytuacji. Leczenie chirurgiczne zalecane jest w przypadku dyskomfortu pacjenta.</p> <p>Nie odniesiono się do stosowania <b>selumety nibu</b>.</p> <p><u>Siła dowodów:</u> nie podano.</p>
<p><b>OPPN Working Group 2017</b> (USA) <b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono informacje</p>	<p><u>Wielodyscyplinarne zalecenia dotyczące opieki nad dziećmi z neurofibromatozą typu 1 z nerwiakowłókniakami spłotowatymi obejmującymi struktury powiek, oczu, oczodołu i twarzy (ang. orbit, periorbital plexiform neurofibromas, OPPN).</u></p> <p>Wskazania do leczenia OPPN:</p> <p>Nowo zdiagnozowany OPPN powinien być ściśle monitorowany poprzez okresowe kontrole okulistyczne i oceny MR. Określenie optymalnego czasu rozpoczęcia terapii jest problematyczne w związku z powolnym</p>

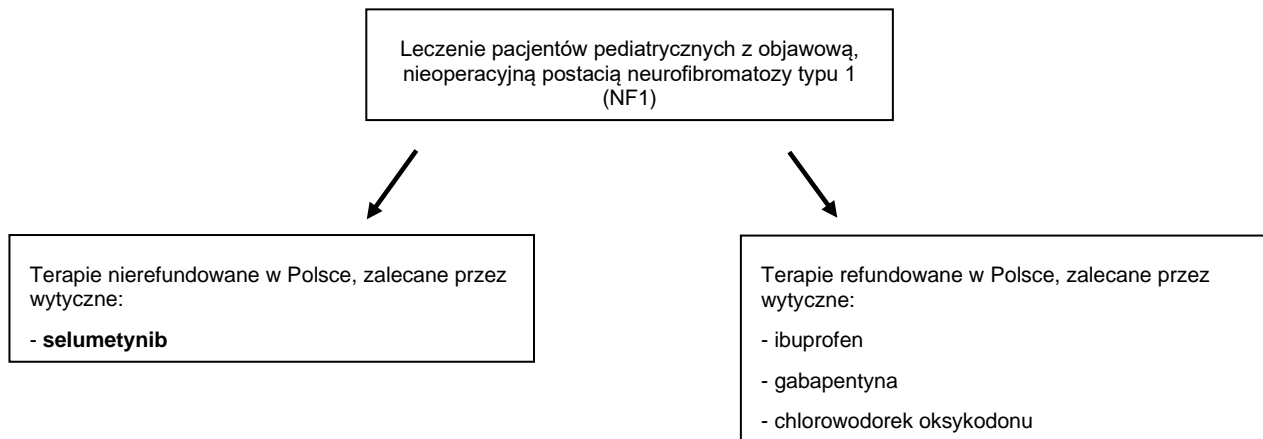
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Źródło finansowania:</b> przedstawiono informacje</p>	<p>postępem oraz brakiem znaczących objawów choroby. W związku z tym pierwotna interwencja powinna być skierowana na leczenie określonych objawów choroby. Objawy obejmujące pogorszenie wzroku, postępujący wzrost guza powodujący zajęcie struktur krytycznych (np. zatokę jamistą) lub powodujący deficyt czynnościowy (nowy lub postępujący) i potencjalnie pogarszające się zeszpecenie stanowią wskazania do operacji zmniejszenia masy guza lub włączenia do badania klinicznego. Pomimo iż poprawa wyglądu fizycznego i wyników wizualnych stanowią najczęstsze wskazania do rozpoczęcia leczenia, żadne z nich nie zostało dobrze zbadane ani ujęte w badaniach klinicznych uniemożliwiając tym samym stosowanie zaleceń terapeutycznych opartych na dowodach naukowych. Zaleca się, aby we wszystkich przypadkach pacjentów decyzje dotyczące terapii ustalane były przez multidyscyplinarny zespół (składający się ze specjalistów z zakresu neuroonkologii, okulistyki/neurookulistyki, plastyki twarzy, chirurgii twarzoczaszki i genetyki).</p> <p>Leczenie chirurgiczne OPPN:</p> <p>W związku z nieprzewidywalnym tempem i zakresem wzrostu guza czas optymalnej interwencji chirurgicznej jest niepewny. W związku z brakiem potwierdzenia funkcjonalnej lub psychospołecznej korzyści wynikającej z leczenia chirurgicznego, zwłaszcza w przypadku nawrotów OPPN, interwencja ta nie jest powszechnie zalecana.</p> <p>Leczenie farmakologiczne OPPN:</p> <p>Skuteczność leczenia farmakologicznego nie została potwierdzona. Nie potwierdzono również, aby standardowa chemioterapia była korzystna. W związku z mutagennym charakterem środków chemioterapeutycznych (zwłaszcza inhibitorów kinazy białkowej i topozomerazy) i związanym z ryzykiem wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych wywołanych leczeniem, chemioterapia nie jest stosowana.</p> <p>We wstępnych wynikach I fazy badań z inhibitorem MEK <b>selumety nibem</b> u dzieci z nieoperacyjnymi znacznymi nerwiakowłókniakami splotowatymi (PN) wykazano częściową odpowiedź (polegającą na zmniejszeniu objętości guza <math>\geq 20\%</math> u 6/11 pacjentów).</p> <p>Zaleca się prowadzenie długotrwałego monitorowania efektów toksycznych leków ukierunkowanych molekularnie (w tym inhibitorów MEK) ze względu na nieznaną skuteczną dawkę i długoterminowe stosowanie tych leków na prawidłowe funkcjonowanie i rozwój organizmu (w tym rozwój mózgu).</p> <p><b>Siła dowodów:</b> nie dotyczy.</p>

ANNUBP – atypowy nowotwór neurofibromatyczny o niepewnym potencjale biologicznym (ang. *atypical neurofibromatous neoplasm of uncertain biologic potential*); EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); ERN GENTURIS – Europejska Sieć Referencyjna (ERN) dla wszystkich pacjentów z jednym z rzadkich genetycznych zespołów ryzyka nowotworów (GENTURIS) (ang. *European Reference Network (ERN) for all patients with one of the rare genetic tumour risk syndromes (genturis)*); FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*); LGG – glejak niskiego stopnia (ang. *low-grade gliomas*); MEK – kinaza białkowa aktywowana mitogenem (ang. *mitogen-activated protein kinase*); MPNST – złośliwy guz osłonek nerwów obwodowych (ang. *malignant peripheral nerve sheath tumour*); MR – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance*); NF1 – neurofibromatoza typu 1 (ang. *neurofibromatosis type 1*); NF-France Network – Francuska Sieć Neurofibromatozy (ang. *Neurofibromatosis France Network*); NFM – nerwiakowłókniak; OPG – glejak(i) nerwów wzrokowych (ang. *optic pathway glioma*); OPPN – nerwiak splotowaty oczodołowo-czołowy (ang. *Orbital/Peri-Orbital Plexiform Neurofibromas*); OPPN Working Group – Grupa Robocza OPPN (ang. *Orbital/Peri-Orbital Plexiform Neurofibromas Working Group*); PET – pozytonowa tomografia emisyjna; PN – nerwiakowłókniak splotowaty (ang. *plexiform neurofibromas*)

Na poniższym rysunku zaprezentowano ścieżkę postępowania u pacjentów pediatrycznych z objawową, nieoperacyjną postacią neurofibromatozy typu 1 (NF1) opracowaną na podstawie wytycznych klinicznych oraz aktualnego obwieszczenia MZ<sup>5</sup> dot. finansowanych terapii w tym wskazaniu. Na diagramie znajdują się terapie, które są refundowane w Polsce na dzień 1 maja 2023 r. Przedstawiono również umiejscowienie wnioskowanej terapii.

<sup>5</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023 poz. 29). <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie>

**Rysunek 1. Postępowanie w przypadku leczenia pacjentów pediatrycznych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu z objawowej, nieoperacyjnej postaci neurofibromatozy typu 1 (NF1)<sup>6</sup>**



<sup>6</sup> Terapie refundowane w Polsce podane na podstawie APD wnioskodawcy

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych i jednej organizacji pacjenckiej. W ramach prac otrzymano 3 opinie eksperckie od prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, oraz prof. dr hab. n. med. Pawła Łaguny, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej oraz dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztofa Czyżewskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej. Otrzymano także stanowisko organizacji pacjenckiej, przekazane przez p. Dorotę Korycińską, Prezes Zarządu Stowarzyszenia Neurofibromatozy Polska – Alba Julia. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	<i>W chwili obecnej nie ma innej dostępnej opcji leczenia dla pacjentów z PNF w przebiegu NF1.</i>	<i>Jedynie dostępną opcją leczenia NF-1 zależnych PN jest jak dotąd zabieg chirurgiczny, w przytłaczającej większości o <b>małej skuteczności klinicznej</b>, z opisanymi w tabelach ograniczeniami i <b>powikłaniami</b>. Wobec pierwotnie i wtórnie nieoperacyjnych PN nie istniały do niedawna żadne metody skutecznego leczenia, nawet jeżeli chciano by przyjąć tylko kryterium stabilizacji masy guza jako warunku sine qua non oceny skuteczności terapii (przyj. analityka: tabele w opinii eksperckiej odnoszące się do istotnych klinicznie punktów końcowych dot. oceny skuteczności oraz Fisher 2022<sup>a</sup>). Do najważniejszych ograniczeń technik chirurgicznych, poza warunkami anatomiczno-patofizjologicznymi guza oraz przewidywanymi powikłaniami około i pooperacyjnymi z <b>nasileniem niepełnosprawności</b> ruchowej i/lub dalszą <b>inwalidyzacją</b> chorego, należy także <b>niewielka liczba</b>, ale i <b>dostępność</b> do wysokospecjalistycznych ośrodków chirurgii dziecięcej, w których podjęto by się; wykonania tak skomplikowanych zabiegów.</i>  <i><sup>a</sup> Fisher MJ, Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas, <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35657359/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35657359/</a></i>	<i>Brak innych skutecznych opcji terapeutycznych. Odpowiedź na imatynib ograniczona.</i>
<b>Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</b>	<i>Przebieg wzrostu PNF jest trudny do przewidzenia. Największe ryzyko progresji guzów ma miejsce w okresie dojrzewania. Po 18 r.ż. wzrasta ryzyko transformacji złośliwej do MPNST. Z uwagi na brak możliwości przewidzenia przebiegu choroby – zmiany mogą okresowo rosnąć, następnie się stabilizować, a potem ponownie ulegać progresji – zasadne wydaje się włączenie terapii w każdym przypadku pacjenta z</i>	<i>Obecnie dobiega końca 3-letni program pilotażowy „Koordynowanej Opieki Medycznej nad pacjentami z NF/RAS” wprowadzony jednostronnie przez Ministra Zdrowia z dnia 15 czerwca 2020 r. (Dz. U. poz. 1185/2020). [...] Celem pilotażu jest ocena ekonomiczna kosztów prowadzenia opieki koordynowanej [...], w tym ocena badania satysfakcji i spełnienia potrzeb pacjenta, ale także ekonomiki systemu opieki zdrowotnej w przypadku istnienia CKOM NF/RAS z planowanymi zawczasu i na podstawie rzeczywistych wskazań, badaniami koniecznymi dla oceny zdrowia pacjenta i właściwych jego chorobie zagrożeń zdrowotnych w różnych przedziałach wiekowych, prowadzonymi w trybie wizyt jednodniowych bez hospitalizacji, z racjonalizacją wskazań do określonych procedur diagnostyki wysokokosztowej (zwłaszcza MR w znieczuleniu ogólnym) oraz konsultacji</i>	<i>- wczesne wykrywanie zmian o charakterze nerwiakowłóknaka splotowego, prawdopodobnie leczenie w młodszym wieku daje lepsze wyniki niż w starszym  - koordynacja leczenia oparta o sieć ośrodków onkohematologii dziecięcej w</i>

	<p>nieoperacyjnym PNF. W szczególności w związku z tym, że wykazano lepszą odpowiedź na lek u osób młodszych. Nie ma możliwości samoistnej remisji zmian.</p>	<p>wielospecjalistycznych w stosunku do wcześniej sprawowanej nad pacjentami z NF-1 bezładnej opieki lekarskiej, z licznymi i powielanymi oraz najczęściej niepotrzebnymi konsultacjami lekarskimi oraz wykonywaniem niepotrzebnie zbyt częstych (ale także powtarzalnych) badań obrazowych. W rozporządzeniu tym wskazano 4 ośrodki kliniczne mogące uczestniczyć w programie. Niestety ich lokalizacja (tj.2 w Warszawie, w Bydgoszczy i w Gdańsku) [...] powoduje określone trudności z dostępnością chorych do programu (trudności komunikacyjne, koszty podróży i pobytu pacjenta, trudności dotarciem na wizytę i wiele innych). Do momentu wprowadzenia tego rozporządzenia opieka nad pacjentami z NF-1 była sprawowana na podobnej zasadzie, jednak poza ramami określonymi prawnie oraz bez standardu postępowania, na bazie poradni i klinik onkologii dziecięcej. Opiekę taką świadczyli i świadczą dotychczas jednostkowi lekarze oddani chorym [...]. Brak chętnych do sprawowania takiej opieki, także we wskazanych Centrach, przy znaczącej liczbie chorych oraz konieczności prowadzenia także diagnostyki różnicowej w obrębie przynajmniej 80 jednostek nozologicznych, koniecznej u pacjentów z licznymi skórnymi plamami „kawy z mlekiem”, skądinąd będących kardynalnym objawem NF-1 u dzieci, ale także w tych pozostałych chorobach, powoduje, że kolejki oczekujących na pierwszą wizytę kwalifikującą lub diagnostyczną, ale także kolejne wizyty patronażowe, a już zwłaszcza na badania MR w znieczuleniu ogólnym, stale się wydłużają. Ze względu na całkowity do niedawna brak zainteresowania lekarzy osób dorosłych, do dzisiaj nie powstał żaden ośrodek dedykowany problemom zdrowotnym pacjentów z NF-1, który wchodzi w dorosłość.</p> <p>Jeżeli przedmiotowy pilotaż wykaże skuteczność i opłacalność opieki koordynowanej w stosunku do bezładnej opieki, jakiej wcześniej podlegały dzieci z NF-1, to konieczne byłoby wprowadzenie na stałe odnośnego świadczenia do koszyka NFZ oraz stworzenie takich warunków finansowania, ażeby zainteresować ośrodki prowadzące CKOM NF/RAS do zwiększenia liczby przyjmowanych pacjentów, ale także stymulowania innych ośrodków specjalistycznych z Polski południowej tak, ażeby powołać 2 centra w rejonie zachodnim i wschodnim tego regionu (gęstość zaludnienia) lub przynajmniej 1. w ogóle na południu Polski. W ten sposób można byłoby zapewnić [...] najtańszą formę skutecznej opieki nad pacjentem wraz z jej koordynacją i kompleksowością, ale przede wszystkim uwolnić liczne miejsca w AOS i zakładach diagnostyki obrazowej na terenie Polski, dotychczas zajmowane niepotrzebnie przez omawianą grupę chorych. Opieka koordynowana kompleksowa sprawowana przez doświadczonych specjalistów „NF-ologów” (1) nie tylko zapewnia optymalizację zakresu udzielanych konsultacji oraz zlecanych racjonalnie badań obrazowych i dodatkowych oraz wczesne wykrywanie powikłań NF-1 i podejmowanie skutecznych interwencji mających w takiej sytuacji najlepszą skuteczność, ale przede wszystkim (2) może zapewnić poczucie bezpieczeństwa medycznego dużej grupie chorych z wielochorobowością [...]. W tym zakresie racjonalne ustanowienie finansowania takiego świadczenia i rozszerzenie go na osoby dorosłe z NF-1, do tej pory zaniedbane przez system, spowoduje nie tylko polepszenie parametrów zdrowotnych tej względnie dużej grupy chorych z jedną z najczęstszych chorób rzadkich (duża zapadalność i względnie długa przeżywalność składają się na znaczący współczynnik chorobowości), ale nie wymagającej nadmiernych i intensywnych nakładów w zakresie sił i środków OZ. Problemem jaki w niedługim czasie ujawni się w zakresie opieki każdego rodzaju nad pacjentami z NF-1 [...], jest obecnie brak zastępowalności pokoleń lekarzy zainteresowanych ich problemami zdrowotnymi, bowiem pojedynczy specjaliści pracujący w aktywnych CKOM NF/RAS</p>	<p>Polsce (średnio 1/województwo), lepsza dostępność do ośrodka leczącego,</p> <p>- ogólnodostępny system dostępu do wyników badań obrazowych przeprowadzanych w różnych jednostkach, dający możliwość porównywania obrazów badań wykonywanych w różnych ośrodkach. Dotyczy to również badań laboratoryjnych, by nie powiełać wykonanych tych samych badań w różnych jednostkach.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p><b>Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii</b></p>	<p><i>Brak.</i></p>	<p>są w wieku emerytalnym (Gdańsk), przedemerytalnym (WUM i Bydgoszcz) lub starszym (IMD).</p> <p><i>Do najważniejszych należą:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Napór chorych pragnących uzyskać leczenie bez medycznych wskazań do terapii       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. pierwotnie nieoperacyjne guzy, ale bezobjawowe i poza znaczeniem kosmetycznym nie sprawiające pacjentom żadnych dolegliwości (...)</li> </ol> </li> <li>2. Leczenie powikłań terapii       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. jednak jest ona względnie bezpieczna (głównie powikłania dermatologiczne), a ważne powikłania narządowe (zwłaszcza okulistyczne i kardiologiczne) są odwracalne i ustępują po zaprzestaniu leczenia selumetyribem</li> <li>b. lekarze onkolodzy mający do czynienia z chorymi leczonymi przeciwnowotworowymi terapiami ukierunkowanymi mają doświadczenie w leczeniu związanych z nimi powikłań i opiece kompleksowej oraz koordynowanej nowotworów dziecięcych, które to problemy są bardzo podobne i często wspólne z powikłaniami terapii selumetyribem, a więc z pojedynczymi wyjątkami nie zachodzi potrzeba poszukiwania pomocy innych specjalistów</li> </ol> </li> <li>3. Wydłużenie kolejek do CKOM NF/RAS, które najprawdopodobniej będą miejscem leczenia i ordynowania leków oraz prowadzenia monitoringu terapii (choć wszystkie takie działania będą rozliczane odrębnie w ramach PL)</li> <li>4. Próby podejmowania leczenia przez specjalistów medycyny innych niż onkolodzy dziecięcy, którzy nie mają doświadczenia w leczeniu lekami przeciwnowotworowymi z grupy ukierunkowanych na cel molekularny (można się spodziewać, że próby leczenia będą podejmowali np. chirurdzy czy neurochirurdzy dziecięcy, a zwłaszcza neurologi dziecięcy, pod opieką których historycznie pozostawali pacjenci z NF-1., a z doświadczenia wynika, że podejmują takie próby w przypadku innych pacjentów z terapiami finansowanymi w ramach PL, jak np. PL B.89. z ewerolimusem w leczeniu stwardnienia guzowatego)</li> </ol>	<p><i>Trudności w polykaniu kapsulek; prawdopodobnie dostępność formy w zawieszynie rozwiązałyby sprawę.</i></p>
<p><b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</b></p>	<p><i>Brak.</i></p>	<p><i>Nieprawidłowa kwalifikacja pacjentów do leczenia ze względu na wielkość lub brak klinicznego znaczenia istniejących u nich PN lub jego aktywności mitotycznej (poniżej)</i></p> <p><i>Uwagi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jednoznaczny i diagnostycznie łatwy do rozpoznania fenotyp chorych z definicji wyklucza próby stosowania leku w innych niż PN guzach ostonkowych nerwów obwodowych, jakimi są np. sporadycznie występujące nerwiakowłóknaki (klinicznie podobne, jakkolwiek histologicznie różne od PN) u chorych bez klinicznych cech NF-1 (bez lub z jedną do 3 plam kawy z mlekiem, bez innych objawów schorzenia)</li> <li>- stosowanie selumetyribu u pacjentów z PN w fazie transformacji złośliwej łagodnych PN do MPNST i/lub wyraźnie pobudzonych PN nasuwających podejrzenie aktywnych mitotycznie atypowych PN: możliwość taką wyeliminowano opisując warunki kwalifikacji do PL</li> </ul>	<p><i>W chwili obecnej nie widzę.</i></p>



		<p>- podawanie leku bez właściwego monitorowania chorego i (braku) postępu choroby</p> <p>- eliminacja zagrożenia poprzez prowadzenie bazy klinicznej elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych (SMPT)</p> <p>- możliwość przestępczego wytłudzania leku przez pacjenta praktycznie eliminuje bardzo wąski i jednoznaczny zapis ChPL dotyczący wskazania do terapii wyłącznie wobec nieoperacyjnych PN (nie innych nowotworów złośliwych człowieka, jakkolwiek lek był przedmiotem kilku badań klinicznych w tym zakresie) oraz nadzór nad wydawaną ilością leku przez lekarza i za pomocą SMPT</p>	
<b>Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>bardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii</b>	<p>Pacjenci z jednoczesną obecnością PNF, licznych prostych NFs i OPG. Pierwsze wyniki badań klinicznych wykazują skuteczność selumety nibu także w innych schorzeniach związanych z NF1 – m.in. regresja prostych nerwiakowłókniaków skórnych, porównywalna skuteczność selumety nibu z chemioterapią w leczeniu OPG.</p>	<p>Jak opisano wcześniej brak takich predyktorów w zakresie badania klinicznego, badań obrazowych, dodatkowych i molekularnych.</p>	<p>W chwili obecnej nie posiadam takich danych.</p>
<b>Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii</b>	<p>- najmłodszy pacjenci, dla których ograniczeniem będzie połknięcie kapsułki</p> <p>- chorzy z dużymi PNF o lokalizacjach niedających istotnych objawów klinicznych – np. pacjenci z rozlanymi zmianami w obrębie klatki piersiowej, które przez wiele lat mogą nie dawać objawów, ale stanowią istotne ryzyko dla zdrowia i życia w razie progresji (nawet w przypadku włączenia leku na etapie progresji spodziewana odpowiedź jest dopiero po ok. roku terapii!). Należy rozważyć usunięcie zwrotu „objawowy” w kryteriach włączenia do PL.</p>	<p>Mutacja genu Nf1 wpływa nie tylko na ryzyko powstania u pacjentów określonych nowotworów i zmian fenotypowych, ale także rozwój specyficznego fenotypu behawioralnego, mieszczącego się w opisie takich jednostek nozologicznych jak ADHD, spektrum autyzmu i z. Aspergera. Powoduje to przede wszystkim, że z leczenia pomimo wskazań będą wykluczeni pacjenci nie będący w stanie potknąć kapsułki z lekiem w całości. W postaciach rodzinnych NF-1 (u ok. 50% chorych mutacja powstaje de novo, a więc nie będą mieli chorych rodziców) należy się spodziewać, że rodzice z określonym fenotypem behawioralnym (1) gorzej będą sobie radzili w życiu, a więc nie będą w stanie sprostać kosztom podróży do ośrodka leczącego, wynikających ze specyficznych uwarunkowań PL (monitoring), (2) nie będą w stanie wyrazić świadomej zgody na leczenie, (3) nie będą przestrzegali zaleceń lekarskich (compliance), (4) będą rezygnowali z terapii z powodu (4a) nawet niezbyt nasilonych działań niepożądanych leczenia (niezbyt nasilony i do opanowania trądzik i zanokcica) z tego samego powodu, ta uwaga dotyczy także małoletnich, a zwłaszcza nieletnich pacjentów odmawiających leczenia ze względu na zmiany w ich wyglądzie, pomimo małego znaczenia klinicznego powikłań dermatologicznych, lub (4b) powolnej i mało widocznej zmiany wielkości guza, nawet pomimo ustępowania klinicznych objawów jego oddziaływania (brak możliwości zaakceptowania przez pacjenta i jego rodziców faktu, iż nawet stabilizacja jest w ich sytuacji korzystną reakcją na leczenie, a z drugiej strony - poza zmniejszeniem masy guza, nawet o wysokiej istotności klinicznej nie można spodziewać się jego „zaniku” pod wpływem leczenia, co w powszechnym mniemaniu stanowi o skuteczności „terapii przeciwnowotworowej” w ogóle)</p>	<p>Z uwagi na formę leku (kapsułki), zwłaszcza małe dzieci, nie mogące połknąć kapsułki w całości.</p>
<b>Czy przy braku leczenia (naturalny przebieg choroby) istnieje możliwość spontanicznego zmniejszenia objętości guzów albo zatrzymanie</b>	<p>Przebieg wzrostu PNF jest trudny do przewidzenia. Największe ryzyko progresji guzów ma miejsce w okresie dojrzewania. Po 18 r.ż. wzrasta ryzyko transformacji złośliwej do MPNST. Z uwagi na brak możliwości przewidzenia przebiegu choroby – zmiany mogą</p>	<p>W naturalnym przebiegu PN w progresji klinicznej (jawny klinicznie guz(...)) nie obserwuje się samoistnej regresji masy nowotworu. Stabilizacja masy guza jest obserwowana, ale następuje w niewielkim odsetku pacjentów i najczęściej wtedy, kiedy masa guza osiąga monstrualne rozmiary (brak możliwości odżywiania guza z wewnątrzprzebiegową martwicą i masywnymi wylewami krwi do wnętrza struktur guza). Tak wielkie guzy nawet, jeżeli nie wykazują dalszego wzrostu masy, stanowią przyczynę złożonych dolegliwości chorego, wybitnej dysfiguracji ciała oraz zaburzenia</p>	<p>U części pacjentów leczenie zabiegowe mogłoby powodować okaleczenie lub bezpośrednio zagrożenie życia. U części pacjentów istnieje ryzyko progresji do złośliwych nowotworów takich</p>

<p>ich wzrostu? Jeśli tak, to u jakiego odsetka pacjentów nieleczonych można zaobserwować stabilizację choroby lub poprawę? Czy sytuacja taka może mieć miejsce przed 18 r.ż.?</p>	<p>okresowo rosnąć, następnie się stabilizować, a potem ponownie ulegać progresji – zasadne wydaje się włączenie terapii w każdym przypadku pacjenta z nieoperacyjnym PNF. W szczególności w związku z tym, że wykazano lepszą odpowiedź na lek u osób młodszych. Nie ma możliwości samoistnej remisji zmian.</p>	<p>funkcji okolicznych narządów lub istotnej dysfunkcji zajętej kończyny (kończyn). Masywne PN powodują inwalidyzację pacjentów i w znaczący sposób obniżają jakość ich życia oraz samocenę, co rzutuje na zdolność do podejmowania aktywności szkolnej i/lub zawodowej, kontaktów społecznych oraz życiowej w szerokim rozumieniu tego słowa.</p>	<p>jak MPNST. Samoistne/spontaniczne zmniejszenie dużych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych nie opisywane (nie znalazłem opracowania opisującego samoistne zmniejszanie się).</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabela 11. Opinie przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Pytanie	Dorota Korycińska, Prezes Zarządu Stowarzyszenia Neurofibromatozy Polska – Alba Julia
<p><b>Najbardziej dotkliwe objawy, nieoperacyjnej postaci neurofibromatozy typu 1 (NF1) z punktu widzenia chorego</b></p>	<p>Ze względu na nieprzewidywalność schorzenia, objawy z perspektywy chorego są różnorakie, w zależności od miejsca występowania i wielkości nerwiakowłókniaków splotowatych (plexiform neurofibroma PN) i można je podzielić na kilka obszarów dolegliwości:</p> <p><b>Natury estetycznej i funkcjonalnej</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w zależności od umiejscowienia PN powodują liczne deformacje, które wpływają negatywnie na relacje społeczne chorych. Pacjenci są narażeni na ostracyzm, który niesie dalsze skutki – dzieci są wycofane, nie chcą chodzić do szkoły, co z kolei pogłębia problemy edukacyjne i wywołuje depresję.</li> <li>- PN umiejscowione w obrębie głowy i szyi utrudniają spożywanie posiłków, oddychanie, wymowę, widzenie, słuch (PN w okolicy małżowin usznych i wnikający w głębię tkanek narządu słuchu).</li> <li>- PN umiejscowione na kończynach – utrudniają lub uniemożliwiają poruszanie się, chwytanie, ruchy rąk.</li> <li>- duże PN w dowolnym obszarze ciała powodują ogromne problemy w doborze odzieży. Chorzy muszą np. poszerzać nogawki, rękawy, odzież górną w taki sposób, by zmieścił się guz. Ponadto odzież boleśnie obciera PN, aż do silnych podrażnień i nie gojących się owrzodzeń.</li> <li>- PN umiejscowione w głębszych strukturach organizmu uciskają, przesuwają narządy wewnętrzne, co z kolei wywołuje całą kaskadę innych problemów zdrowotnych, w zależności od narządu, który z powodu PN nie spełnia swojej funkcji.</li> </ul> <p><b>Dolegliwości bólowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PN powodują bóle neuropatyczne. Bóle neuropatyczne u pacjentów NF są napadowe, nieprzewidywalne, bardzo dotkliwe, na dodatek rutynowe leczenie bólów neuropatycznych w przebiegu NF jest mało skuteczne, a koszty leczenia nier refundowanego obciążają wysokimi kwotami rodzinę chorego, nawet do kilku tysięcy złotych miesięcznie. Kadra medyczna niechętnie podejmuje się leczenia bólów neuropatycznych u pacjentów NF, ze względu na trudny dobór skutecznej terapii. Cierpiący pacjenci usiłują leczyć się na własną rękę, w sposób całkowicie niekontrolowany przyjmując duże dawki przeciwbólowych OTC.</li> <li>- zaburzenia czucia – w dłuższej perspektywie PN powodują trwałe zaburzenia czucia, co z kolei powoduje opóźnioną reakcję na ból.</li> </ul> <p><b>Świąd skóry</b></p> <p>Prof. Piotr Topilko, biotechnolog, naukowiec polskiego pochodzenia, który bada mechanizmy nowotworzenia w NF opatentował model myszy z pełnoobjawowym NF1. Na podstawie badań na tym modelu zwierzęcym uznał, że świąd jest objawem wzrostu guza PN, ponieważ w momencie powstawania PN tworzy się stan zapalny. Leczenie świądu skóry z powodu PN to bardzo rzadka wiedza.</p> <p>Lekarze, do których zgłaszają się pacjenci NF z powodu świądu na ogół zalecają całkowicie nieskutecznie leczenie antyhistaminowe, niepotrzebnie obciążające organizm.</p> <p><b>Niedokrwiłość</b></p> <p>Mnogie guzy splotowate i ciągły proces zapalny są przyczyną niedokrwiłości, co z kolei wpływa również na percepcję dzieci z mnogimi PN. Dzieci są ospałe, wyciszone, z poczuciem ciągłego zmęczenia. Mimo wystarczających zasobów intelektualnych, są kierowane do szkół specjalnych jako nieradzące sobie.</p> <p><b>Zaburzenia metabolizmu</b></p> <p>W przypadku dużych guzów zaburzenia metabolizmu są zagrożeniem życia (aż do zatrzymania akcji serca).</p> <p><b>Ciąża i prokreacja</b></p>

Pytanie	Dorota Korycińska, Prezes Zarządu Stowarzyszenia Neurofibromatozy Polska – Alba Julia
	<p><i>Prokreacja nie dotyczy małych dzieci i młodzieży, ale nieleczone PN w dalszej perspektywie są przyczyną problemów prokreacyjnych u kobiet. Duże guzy w jamie brzusznej powodują dysfigurację, przesunięte narządy rodne powodują zaburzenia miesiączkowania, bolesne krwawienia w trakcie cyklu, zdarza się to również u nastolatka. W przypadku ciąży – ryzyko obumarcia płodu i ryzyko sepsy.</i></p> <p><b>Podsumowując:</b> PN same w sobie wyniszczają organizm pacjenta, a dodatkowo, w zależności od umiejscowienia i wielkości – powodują całą kaskadę problemów zdrowotnych, na wiele z nich medycyna nie zna jeszcze skutecznych rozwiązań.</p>
<p><b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b></p>	<p>Obecnie jest stosowana jedna opcja leczenia – leczenie chirurgiczne.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ze względu na to, że PN na ogół wyrastają z osłonek większych, istotnych dla życia nerwów, usuwa się je razem z pęczkami nerwowo-naczyniowymi. W efekcie powstają trwałe niedowłady i inne zaburzenia ruchowe. Wszystkie guzy PN są pierwotnie nieoperacyjne, a ich operowanie wykonuje się w wyjątkowych sytuacjach, jako próby ratowania życia pacjentów z pełną świadomością ogromnych kosztów zdrowotnych, które pacjent poniesie przez całe życie.</li> <li>- PN mają tendencję do odrastania, stąd pacjenci przechodzą wiele operacji w ciągu swojego życia.</li> <li>- Ze względu na silne unaczynienie PN, dochodzi często do wylewów śródoperacyjnych i w konsekwencji ropni pooperacyjnych, których ryzykiem jest sepsa.</li> <li>- Nieskuteczność operowania, uszkodzenia nerwów oraz odrastanie guzów PN są największym problemem. Dzieci przechodzą wiele operacji, przypadki zgonów dzieci z NF opiekunów należących do Stowarzyszenia, dzielących się dramatami i doświadczeniami na portalach społecznościowych dotyczyły np. PN w obrębie szyi u kilkuletniej dziewczynki. Mimo częściowego usunięcia guza PN odrastał, uniemożliwiając spożywanie i oddychanie. Guz zadusił dziecko, wedle słów mamy dziewczynki. Drugi przypadek – nastoletni chłopiec, wielokrotnie operowany guz w jamie brzusznej, następnie naświetlany przekształcił się w MPNST. Chłopiec zmarł.</li> <li>- Nie zawsze umiejscowienie guza pozwala na jego operowanie.</li> </ul> <p>Inne opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Przeszczep twarzy – guz, rozrastający się w obręb oczodołów, zajmujący nerwy czaszkowe i kręgosłupowe – w kilku przypadkach, w tym w Polsce dla ratowania życia pacjentów zastosowano przeszczep twarzy. To była nadzieja dla wielu chorych z NF1, jednak na całym świecie zrezygnowano z tej metody leczenia. Przede wszystkim z powodu uszkodzenia nerwów czaszkowych przez PN, z całymi konsekwencjami dla przeszczepu.</li> <li>- Chemioterapia – po wielu próbach również zrezygnowano z tej opcji leczenia. Chemioterapia nie oddziałuje na powolny wzrost guza, natomiast powstaje ryzyko wyindukowania nowotworu złośliwego. Toksyczność chemioterapii przy długotrwałym jej stosowaniu powoduje silne wyniszczenie organizmu.</li> <li>- Radioterapia – trwałe niszczy tkanki, podobnie, jak w chemioterapii – promieniowanie przy powolnym wzroście guza i braku punktu wychwytu jest nieskuteczne, za to z dużym ryzykiem przekształcenia się guza w MPNST. Badania, prowadzone w USA przed wieloma laty z zastosowaniem promieniowania w leczeniu PN z powodu wysokiego ryzyka MPNST przerwano i nie są kontynuowane, w związku z tym brak wyników.</li> </ul>
<p><b>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Znaczne zmniejszenie liczby hospitalizacji. Zahamowanie wzrostu guza, zmniejszenie jego masy przez farmakoterapię znacznie redukuje liczbę pobytów szpitalnych pacjentów z PN. Przypadek chłopca, który pierwszy w Polsce stosował Koselugo – sprowadzone z USA – wg słów mamy, mieszkali w szpitalu. Obecnie dwa razy w roku przebywa w szpitalu, ma uratowane nerki, chodzi do przedszkola, świetnie się rozwija. Nie różni się od innych dzieci.</li> <li>• Brak konieczności wykonywania powtarzanych, bardzo skomplikowanych, wielogodzinnych i kosztownych operacji, w których musi uczestniczyć wieloosobowy zespół specjalistów – neurochirurdzy, naczyniowcy, chirurdzy onkolodzy, anestezjolodzy i wielu innych, w zależności od umiejscowienia i wielkości plexiform neurofibroma. Przypadek dwóch nastoletnich sióstr leczonych w Bydgoszczy – jedna do podjęcia leczenia nową technologią przeszła 9 operacji – PM twarzy. Od dwóch lat nie była operowana, guz najpierw się ustabilizował, następnie stopniowo się zmniejsza. Najbardziej ją cieszy, że może bez problemów przeżywać pokarm stały. Ma nadzieję, że kiedyś będzie mogła wyleczyć bliźnię pooperacyjną.</li> <li>• PN są mocno unaczynione. Ryzyko krwotoków śródoperacyjnych jest wysokie, w tym ropni pooperacyjnych. Przy zastosowaniu farmakoterapii, nie będzie operacji, nie będzie więc ryzyka powikłań pooperacyjnych.</li> <li>• Redukcja zażywanych, nieskutecznych leków przeciwbólowych i przeciwświądowych.</li> <li>• Z czasem liczba MR, służących obserwacji rozwoju guza również ulega redukcji.</li> <li>• Zahamowany lub zredukowany guz nie powoduje całej kaskady dysfunkcji narządowych, stąd nie będzie konieczności podejmowania interwencji medycznych jako skutków działania PN na inne organy.</li> <li>• Zredukowanie liczby środków zaopatrzenia medycznego, potrzebnych pacjentom, u których PN doprowadził do niepełnosprawności, ograniczeń ruchowych.</li> <li>• Leczenie PN nową technologią zredukuję ryzyko przekształcenia się w postać złośliwą, co z kolei oszczędzi systemowi zdrowia nakładów na leczenie raka/ MPNST</li> <li>• Pacjenci z NF w mniejszym stopniu będą obciążać leczenie psychiatryczne (z powodu depresji)</li> </ul>

Pytanie	Dorota Korycińska, Prezes Zarządu Stowarzyszenia Neurofibromatozy Polska – Alba Julia
<p><b>Aspekty choroby, odnośnie do których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.</b></p>	<p>Dla pacjentów Koselugo to przede wszystkim w pierwszej kolejności szansa na życie. Znane są przypadki śmierci z powodu PN lub jego zezłośliwienia.</p> <p>Kolejny aspekt to poprawa jakości życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak cierpienia fizycznego, życie bez bólu, bólów neuropatycznych, zaburzeń czucia i niedowładów. świadku, zmniejszenie liczby przyjmowanych leków przeciwbólowych, zachowanie sprawności fizycznej.</li> <li>- życie bez ciągłych hospitalizacji i wizyt u lekarzy,</li> <li>- wygaszanie guza – redukcja stanu zapalnego,</li> <li>- możliwość prowadzenia aktywnego życia społecznego i edukacyjnego – brak ostracyzmu z powodu oszpecających, zniekształcających guzów,</li> <li>- powrót do aktywności zawodowej opiekunów,</li> <li>- utrzymanie sprawności, samodzielności fizycznej,</li> <li>- Koselugo uchroni przed całkowitym zniszczeniem nerwu.</li> </ul> <p>Neurofibromatosis typ1 to choroba nieprzewidywalna w każdym jej aspekcie. Dla pacjentów z NF selumety nib jest jak polisa ubezpieczeniowa. U niewielu chorych pojawi się plexiform neurofibroma, lecz ryzyko u każdego istnieje. Świadomość, że jest terapia, którą można będzie zastosować stanowi, poza wartościami czysto klinicznymi również ogromne poczucie bezpieczeństwa. Redukcja wysokiego poczucia lęku, spowodowana potencjalnym ryzykiem pojawienia się u dziecka PN i związanych z nim nieprzewidywalnych komplikacji zdrowotnych znacznie zniweluje wysokie i długotrwałe poczucie lęku u chorych i ich opiekunów.</p>
<p><b>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b></p>	<p>Główne problemy mogą wynikać z dwóch rodzajów błędów, przy czym w przypadku małych dzieci pacjent = opiekun prawny pacjenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- błędnej kwalifikacji, np. <ul style="list-style-type: none"> <li>• PN płaski, nie powodujący problemów bólowych, świadkowych, neuropatycznych,</li> <li>• Mały PN, nie wykazujący progresji, nie wpływający na funkcjonowanie pacjenta i organów wewnętrznych,</li> </ul> </li> <li>- błędnej informacji lub braku informacji, np. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjent nie wie, że proces leczenia jest powolny, więc uznając, że terapia jest nieskuteczna, może ją przerwać.</li> <li>• Pacjent myśli, że guz znika całkowicie, nie otrzymał pełnej informacji, że istotą leczenia jest nie tylko zahamowanie wzrostu/zmniejszenie masy guza, ale również uratowanie nerwów, w efekcie powstaje ryzyko przerwania terapii przez pacjenta.</li> <li>• Lekarz nie upewnił się, że pacjent tyka, jest w stanie, potrafi przełknąć tabletkę w całości, bez rozdrabniania jej i dzielenia,</li> <li>• Pacjent nie został uprzedzony o wysokim prawdopodobieństwie pojawienia się dużego trądziku. Może przerwać leczenie uznając, że to świadczy o złym działaniu leku.</li> <li>• Pacjent może uznać, że leczenie w postaci tabletek nie wymaga kontroli lekarskiej.</li> <li>• Pacjent nie został poinformowany o możliwych działaniach niepożądanych i o tym, w jakich sytuacjach powinien zgłosić się do lekarza prowadzącego, a kiedy skorzystać z innej pomocy medycznej.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Należy zadbać o to, by program lekowy prowadził lekarz z doświadczeniem w prowadzeniu pacjenta z NF1, w placówce onkologicznej wyspecjalizowanej w opiece nad tą grupą chorych, z odpowiednim zapleczem sprzętowym, np. MR wolumetryczne, z radiologiem wyspecjalizowanym w badaniu i w ocenie MR u pacjentów z neurofibromatosis.</b></p> <p><b>Tylko wyspecjalizowany i doświadczony ośrodek w opiece nad pacjentami z NF zapewni odpowiednią kwalifikację pacjentów do programu lekowego. To warunek konieczny, by uniknąć problemów z zastosowaniem nowej technologii.</b></p>
<p><b>Inne uwagi</b></p>	<p>Do tej pory żadna próba terapii celowanej nie przyniosła skutków, mimo wielu lat i wielu prób stosowania innych terapii. Dopiero selumety nib okazał się lekiem, który oddziałuje na najgorszy z perspektywy pacjentów, a najtrudniejszy do leczenia z perspektywy lekarzy guz. Zmniejszenie masy guza, zredukowanie ryzyka uszkodzenia nerwów, poprawa jakości życia chorych to skuteczność terapii, której nie da się przecenić.</p> <p>Warunkiem powodzenia jest odpowiednia kwalifikacja pacjentów do leczenia oraz edukacja i informacja dla pacjentów/ich opiekunów.</p> <p>Jako prezes Stowarzyszenia Neurofibromatozy Polska od kilkunastu lat, a także jako matka pacjenta z NF (nie obciążonego PN) uważam, że jest to niebywały przełom w medycynie, którego odbiorcami będą wszyscy pacjenci z NF, ponieważ ta technologia daje ogromne poczucie bezpieczeństwa wszystkim chorym, pacjentom z PN szansę na aktywne życie, a ich opiekunom umożliwi podjęcie stałej pracy.</p>

Poniżej zaprezentowano informacje o aktualnie stosowanych technologiach oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii ekspertów.

**Tabela 12 Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
<b>Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	<i>Imatynib</i> <i>Istnieją pojedyncze opisy przypadków dotyczące skuteczności imatynibu w terapii PNF, jednak wyniki badań klinicznych podają jednoznacznie, że lek jest nieskuteczny. Aktualnie lek ten stosowany jest jako „lek ostatniej szansy” z uwagi na stosunkowo mały koszt, możliwy do pokrycia przez pacjenta.</i>	<i>Okolo 20%</i>	<i>Brak refundacji</i>
<b>Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	<i>Obecnie wyłącznie zabiegi chirurgiczne, najczęściej nieradykalne z wyłącznie odbarczeniem zajętego nerwu/pnia nerwowo-naczyniowego i redukcją masy guza (debulking) i/lub narządów albo ważnych życiowo naczyń uciskanych lub objętych przez guz.</i>	<i>1.tylko u &lt;15% chorych zabiegi zapewniają radykalność chirurgiczną i brak wznowy guza 2. u ok. 20-50% chorych PN są pierwotnie nieoperacyjne, zwłaszcza w przypadków dużych guzów rozwijających się w okolicach wrażliwych naczyniowo lub narządowo albo rosnących z osłonek dużych pni naczyniowo-nerwowych 3. zabiegi na PN wiążą się z ryzykiem znaczących powikłań pooperacyjnych związanych z (a) pooperacyjnym i dodatkowym uszkodzeniem nerwu/naczyń objętych przez guz pierwotny i zaburzeniami neurologicznymi o szerokim spektrum objawów (ruchowe, czuciowe, autonomiczne); (b) uszkodzeniem okolicznych tkanek, np. wskutek konieczności poszerzenia pola operacyjnego spowodowanej konsekwencjami masywnego krwawienia śródoperacyjnego z guza</i>	<i>Szacunkowo od 20 do 60% pacjentów pierwotnie nieoperacyjnych zostanie poddanych ponownie zabiegom chirurgicznym głównie celem usunięcia pozostałości guza po terapii farmakologicznej, niezależnie od celu zabiegu: 1. dalsze zmniejszenie masy guza (debulking) bez lub z radykalnym jego wycięciem po uzyskaniu operacyjności 2. odbarczenia uciskanego narządu, które staje się możliwe wskutek zmniejszenia masy guza oraz jego unaczynienia, a więc wskutek zmniejszonego po farmakoterapii ryzyka krwotoków do guza i śródoperacyjnych 3. celem operacji naprawczych i o znaczeniu kosmetycznym (chirurgia plastyczna)</i>
	<i>Niezależnie od stosowanego źródła i w przeciwieństwie do innych neurofibromatoz, obecnie nie uznaje się radioterapii (przeciwskazanie bezwzględne<sup>a</sup>) jako techniki terapeutycznej skutecznej i bezpiecznej w leczeniu PN, tym bardziej, że potencjalnie (ale i praktycznie) zwiększa ona ryzyko transformacji złośliwej PN do MPNST (samoistnie od 8 do 10%)</i>	<i>0%</i>	<i>nd</i>

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
	<sup>a</sup> Nie dotyczy leczenia kompleksowego MPNST powstałego wskutek transformacji złośliwej NF-1 zależnego PN		
	Spośród leków badanych w 25 eksperymentach medycznych (amerykański rejestr badań klinicznych) przed „erą” badań nad selumety nibem, tylko wobec 4-ch wykazano jakiegokolwiek działanie na wzrost PN, przy czym wobec żadnego nie udowodniono na tyle skutecznego efektu klinicznego, ażeby został dopuszczony jako terapia PN, szczególnie w kontekście wywieranych przez nie działań niepożądanych	0%	nd
	Ze względu na bardzo mały indeks mitotyczny PN, łagodny i nienaciekający charakter guzów oraz wielonarządowe działania niepożądane chemioterapii z potencjalnym indukowaniem nowotworów wtórnych u pacjentów ze zmutowanym, jednym z najważniejszych anty-onkogenów człowieka, poza jednostkowymi próbami w latach 80-tych XX wieku, leczenie cytostatykami nie jest stosowane, a nawet przeciwwskazane w farmakoterapii PN	0%	nd
<b>Dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski</b> <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</b>	<i>Imatynib</i> Skuteczność znacznie ograniczona. Częściowa odpowiedź u 16-25% pacjentów (Souza R et al. doi.org/10.1093/ncj/111/11/2005)	10% czyli ok. 20-30 osób/rok	0

### 3.4.2.1. Parametry oceniające efektywność wnioskowanej terapii

Ekspersi w swoich opiniach odnieśli się również do prośby MZ o wskazanie parametrów, które mogą posłużyć do oceny efektywności wnioskowanej terapii. W tabeli poniżej zestawiono propozycje wskazane przez ankietowanych ekspertów z zapisami projektu PL, dotyczącymi monitorowania skuteczności terapii. Obaj eksperci podali jako jeden z parametrów oceny zmniejszenie lub brak wzrostu guza, dodatkowo prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński wskazał zmniejszenie stopnia nasilenia bólu i ustąpienie dysfunkcji narządu rozwiniętej wskutek progresji choroby zasadniczej. Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna rozróżnił kryteria obiektywne (m.in. ocenę wzrostu guza bądź redukcję jego objętości) i subiektywne (m.in. ocenę nasilenia bólu, zaburzenia neurologiczne, ocenę funkcjonalną i ogólnoustrojową). Zaproponowane przez eksperta parametry poszerzają wskazania do kontynuacji leczenia, ekspert proponuje tutaj jako parametr monitorowania skuteczności nie tylko ocenę zmiany objętości guza, ale także ustąpienie objawów klinicznych czy poprawę funkcjonowania. Należy też

zauważyć, że prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna odniósł się także do częstości przeprowadzania badania MR oceniającego zmianę objętości guza, czego nie uwzględniono w projekcie PL. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Opinie ekspertów dotyczące wskaźników efektywności terapii – monitorowanie leczenia w programie względem zapisów PL dot. monitorowania skuteczności terapii, kolorem zielonym zaznaczono fragmenty opinii zgodne z zapisami PL dot. monitorowania skuteczności**

Monitorowanie skuteczności terapii zgodnie z projektem PL	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
<p>Na podstawie wyników oceny wolumetrycznej PN w badaniu MR określa się dla indywidualnego pacjenta wskaźnik odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <p>1) całkowitą odpowiedź (CR) rozumianą jako brak obecności wybranego do oceny PN;</p> <p>2) odpowiedź częściową (PR) rozumianą jako zmniejszenie objętości wybranego do oceny leczenia PN o 20% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową. PR uznaje się za niepotwierdzony przy pierwszym wykryciu, potwierdzony po ponownym zaobserwowaniu w kolejnym wolumetrycznym MR;</p> <p>3) chorobę stabilną (SD) rozumianą jako niewystarczającą zmianę objętości wybranego do oceny leczenia PN w stosunku do wartości wyjściowej, aby kwalifikować się do PR lub progresji choroby;</p> <p>4) progresję choroby (PD) rozumianą jako zwiększenie objętości wybranego do oceny leczenia PN o 20% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową, potwierdzone w kolejnym wolumetrycznym MR.</p> <p>Dane gromadzone są w SMPT i analizowane przez Zespół Koordynacyjny, który podsumowuje wyniki leczenia w programie</p>	<p>Zmniejszenie (lub brak wzrostu) objętości (wymiarów) guza; zmniejszenie stopnia nasilenia bólu; ustąpienie dysfunkcji narządu rozwiniętej wskutek progresji choroby zasadniczej.</p>	<p>Parametry oceny skuteczności leczenia selumety nibem u dzieci z NF-1 pochodnymi, nieoperacyjnymi PN:</p> <p><b>1. Kryteria obiektywne oceny dynamiki guza</b></p> <p>1. Wolumetryczny MR (jako jedyne badanie służące do oceny obiektywnej)</p> <p>1. Ze względu na naturalny przebieg i dynamikę rozwoju PN, przy bardzo małym indeksie proliferacyjnym tego nowotworu i jego łagodnym charakterze, badanie MR oceniające zmianę objętości guza, <u>zawsze z podaniem kontrastu</u>, może i powinno być wykonywane: [1] po raz pierwszy od wprowadzenia terapii w 4 m-cu leczenia (po 4-ch cyklach z oceną różnicy objętości w stosunku do badania wyjściowego, nie starszego niż 2-3 m-ce przed włączeniem terapii), później [2] nie częściej niż co 4 miesiące (optymalnie [3] co 6 miesięcy od momentu osiągnięcia PR potwierdzonej przynajmniej w 2-ch kolejnych badaniach prowadzonych co 4-mce lub [5] co 4 m-ce w razie stałej regresji masy guza aż do osiągnięcia PR)</p> <p>2. Wykładnikiem regresji PN jest stałe zmniejszanie się masy guza (dynamika nie jest możliwa do parametryzacji, a każdy pacjent odpowiada inaczej na leczenie)</p> <p>3. Z definicji, PR rozpoznaje się z chwilą uzyskania przynajmniej (<math>\geq</math>) 20% redukcji wyjściowej objętości „wskaźnikowego” PN (ze względu na mnogie występowanie zarówno PN, jak i NFM, każdy z guzów może wykazywać różne tempo zmian; jednak oceny skuteczności leczenia dokonuje się przyjmując zmianę pomiarów objętości guza pierwotnie stanowiącego wskazanie do rozpoczęcia leczenia).</p> <p>4. Doprowadzenie do redukcji masy guza o <math>\geq 20\%</math> i dalsza stabilizacja (brak dalszego zmniejszania masy guza) jest uznawana za korzystną reakcję i wystarczającą do stwierdzenia skuteczności leczenia (w przeciwieństwie do nowotworów złośliwych!)</p> <p>5. Skuteczność leczenia ocenianą obiektywnie należy zawsze odnosić do parametrów klinicznych</p> <p>1. Osiągnięcie przynajmniej <math>\geq 20\%</math> redukcji masy guza, nawet z następczą stabilizacją, ale ustąpieniem objawów klinicznych oraz przywróceniem/poprawą funkcji (funkcjonowania) jest uznane za korzystny wynik leczenia</p> <p>2. Osiągnięcie PR z dalej obserwowaną regresją guza stanowi wskazanie do kontynuacji leczenia (DOTĄD NIE OKREŚLONO OPTYMALNEGO ANI MAKSYMALNEGO CZASU TERAPII, a stosuje się ją do czasu, kiedy utrzymuje się regresja guza i objawów klinicznych jego rozwoju)</p> <p>3. Nieosiągnięcie PR zgodnie z powyższym kryterium, ale całkowite ustąpienie objawów klinicznych (ból, świąd, zab. neurologiczne i funkcjonalne) stanowi także wykładnik korzystnego efektu leczenia – terapię przerywa się w razie potwierdzonego stabilizowania wzrostu guza, nawet <math>&lt; 20\%</math> masy i całkowitego ustąpienia opisanych dysfunkcji</p> <p>6. Brak skuteczności leczenia stwierdza się w razie: [1] progresji guza wraz z narastaniem dysfunkcji przez niego wywołanych pomimo stosowanej terapii (ale dla oceny braku skuteczności leczenia konieczne jest stosowanie minimum przez 6 miesięcy); [2] ponownego wzrostu masy guza pomimo początkowej jego regresji (leczenie powinno się przerwać po przynajmniej 2x krotnym wykazaniu progresji w MR, tj. po 4 cyklach pomiędzy dwoma kolejnymi badaniami co 4 m-ce); [3] uzyskanie powolnego zmniejszania się masy guza</p>

Monitorowanie skuteczności terapii zgodnie z projektem PL	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
<p>lekowym na koniec każdego roku, określając przy tym:</p> <p>1) czas do progresji (PFS);</p> <p>2) całkowity odsetek odpowiedzi w programie lekowym.</p>		<p>(<i>&lt;20%</i>), ale braku ustępowania objawów klinicznych z nim związanych po przynajmniej 4-8 cyklach leczenia; [4] wyłącznie stabilizacji wzrostu guza (w kontroli po 4 m-cach jego objętość jest taka sama jak w bad. wyjściowym) i braku zmiany natężenia lub narastania objawów klinicznych</p> <p><b>2. Kryteria subiektywne oceny dynamiki guza (ich znaczenie dla oceny skuteczności leczenia – powyżej)</b></p> <p>1. <i>Kliniczne</i>: ból, uporczywy świąd bez innych przyczyn (okolice guza lub uogólniony – możliwość oceny z zastosowaniem skali VAS jak dla bólu), zaburzenia neurologiczne: niedowłady, zaburzenia czucia (parestezje, niedoczulica lub przeczulica), zaburzenia regulacji autonomicznej (bładość, zaczerwienienie skóry, nadmierna potliwość miejscowa itp.)</p> <p>2. <i>Funkcjonalne</i>: zaburzenia funkcji kończyny, „mierzałe” zaburzenia parametrów oceny narządu uciskanego przez guz (lub powstałe wskutek zaburzenia jego ukrwienia, powstałego jako konsekwencja ucisku na pnie naczyniowe i/lub naczyniowo-nerwowe)</p> <p>3. <i>Ogólnoustrojowe</i>: zmiana wydolności ogólnej organizmu mierzona odpowiednimi skalami (Lansky/ Karnofsky), aktywności życiowej pacjenta itp.</p>



### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 14), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: Q85.0 są<sup>7</sup>:

- w ramach katalogu A – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
  - ibuprofen,
  - gabapentyna,
  - chlorowodorek oksykodonu,
  - ketoprofen,
  - fentanyl,
  - paracetamol w połączeniu z innymi lekami o działaniu przeciwbólowym,
  - diazepam.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla selumetynibu wskazał najlepszą terapię standardową – BSC, rozumianą jako naturalny przebieg choroby (NH). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>BSC tj. najlepsze leczenie wspomagające rozumiane jako naturalny przebieg choroby, Przyjęto, że w ramach BSC stosuje się jedynie leczenie przeciwbólowe.</p>	<p><i>Obecnie jedynymi dostępnymi opcjami leczenia i postępowania z NF1 PN są leczenie bólu i wycięcie chirurgiczne w celu usunięcia jak największej części nerwiakowłókniaków spłotowatych. Leczenie opiera się na kontroli objawów, w przypadku progresji do nowotworów złośliwych leczenie obejmuje chemioterapię, radioterapię lub leczenie chirurgiczne.</i></p> <p><i>Według rekomendacji ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD) w NF1 PN zalecanym leczeniem jest leczenie chirurgiczne w przypadku zmian kwalifikujących się do wycięcia oraz leczenie przeciwbólowe i objawowe. Wytyczne PTOHD 2019 podkreślają, że ograniczenia leczenia chirurgicznego dużych guzów łagodnych (...) powodują, że większość pacjentów wymaga raczej uważnej obserwacji (wait &amp; watch) niż agresywnej chirurgii, a tym samym również wskazują na brak leczenia przyczynowego pacjentów z NF1 PN.</i></p> <div style="background-color: yellow; height: 80px; width: 100%;"></div> <p><i>[...] Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r., aktualnie u dzieci i młodzieży w ramach wspomagającego leczenia u chorych na nowotwory finansowane są następujące leki przeciwbólowe: chlorowodorek oksykodonu, fentanyl, ibuprofen, karbamazepina, ketoprofen oraz gabapentyna.</i></p> <p><i>[...] Dodatkowo, zgodnie z raportem AOTMiT z dnia 16 lutego 2022 r. („Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za</i></p>	<p>Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.</p>

<sup>7</sup> Za APD wnioskodawcy.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>rok 2022”), leki przeciwbólowe dla pacjentów z NF1 PN mogą być również finansowane w ramach leczenia szpitalnego.</p> <p>[Redacted]</p> <p>Obecnie jedynymi dostępnymi, finansowanymi opcjami leczenia i postępowania z NF1 PN są leki przeciwbólowe, które nie wpływają bezpośrednio na samą chorobą, a jedynie na uśmierzanie bólu.</p> <p>(...) Z uwagi na brak skutecznej opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu nie istnieje zatem aktywny komparator. Leki przeciwbólowe to aktualnie jedyne leki finansowane ze środków publicznych u pacjentów z NF1 PN.</p>	

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa selumetynibu podawanego w monoterapii (produkt leczniczy Koselugo, SEL) z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłóknaków splotowatych (*ang. plexiform neurofibromas*, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1), spełniających kryteria proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dwuetapowo. W pierwszej kolejności poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych dotyczących porównania wnioskowanej terapii z obranym komparatorem. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził oddzielnie wyszukiwanie dla placebo, aby możliwe było przeprowadzenie analizy pośredniej w postaci prostego zestawienia danych. W odpowiedzi na uwagę Agencji dot. brak oddzielnego wyszukiwania w celu odnalezienia badań dotyczących naturalnego przebiegu choroby, w tym stosowania leków przeciwbólowych wnioskodawca uzupełnił przegląd systematyczny, w tym zakresie.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populacja dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych (od $\geq 3$ do $\leq 18$ r.ż.) z neurofibromatozą typu 1 (NF1) oraz objawowymi, nieoperacyjnymi nerwiakowłókniakami splotowatymi (PN). Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	Populacja zgodna z wnioskowaną.
Interwencja	Produkt leczniczy Koselugo (10 mg, 20 mg kapsułki twarde); selumetynib stosowany w monoterapii (SEL); schemat dawkowania oraz sposób podawania leku zgodny z ChPL. Zalecana dawka wynosi 25 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (co około 12 godzin).	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
Komparator	Najlepsze leczenie wspomagające ( <i>ang. best supportive care</i> , BSC) rozumiane jako naturalny przebieg choroby (NH).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	Brak uwag. Komentarz w rozdz. 3.6
Punkty końcowe	<b>Skuteczność kliniczna:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> <li>– Najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie (BOR);</li> <li>– Odpowiedź całkowita (CR);</li> <li>– Odpowiedź częściowa (PR);</li> <li>– Choroba stabilna.</li> </ul> </li> <li>• Przeżycie bez progresji choroby (PFS);</li> <li>• Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP);</li> <li>• Progresja choroby;</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi (DOR);</li> <li>• Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR);</li> <li>• Trwała odpowiedź na leczenie;</li> <li>• Wskaźnik wzrostu PN;</li> <li>• Jakość życia (<i>np. PedsQL</i>);</li> <li>• Postrzeganie zmiany w związku z leczeniem wg GIC;</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena nasilenia bólu (NRS-11; PII);</li> <li>Ocena funkcji motorycznych wg systemu PROMIS;</li> <li>Zakres ruchu (ang. range of motion);</li> <li>Ocena siły mięśni (MMT);</li> <li>Ocena zręczności manualnej;</li> <li>Ocena oszpeceń;</li> <li>6-minutowy test marszu (6-MWT);</li> <li>Ocena funkcji: dróg oddechowych (badanie snu, testy czynności płuc), jelit/pęcherza moczowego (kwestionariusz dysfunkcji mikcji zgłaszany przez pacjenta) oraz okulistyki.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony;</li> <li>Utraty pacjentów z badania/ leczenia;</li> <li>Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem);</li> <li>Poszczególne zdarzenia niepożądane wg CTCAE;</li> <li>Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania;</li> <li>Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.</li> </ul>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Do analizy głównej zostaną włączone badania eksperymentalne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności*;</li> <li>W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne.</li> <li>W ramach analiz dodatkowych uwzględniane będą: <ul style="list-style-type: none"> <li>analiza efektywności praktycznej (skuteczności i bezpieczeństwa): dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy (jeśli są dostępne), opisy przypadków, opisy serii przypadków;</li> <li>poszerzona ocena bezpieczeństwa: dane z ChPL, informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB, FDA, WHO-UMC oraz dane pochodzące z dodatkowych badań zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania selumety nibu.</li> </ul> </li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym);</li> <li>Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej<sup>^</sup></li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.	Brak uwag.

\* Ze względu na rzadki charakter choroby do analizy głównej włączano dowody niższej wiarygodności tj. badania eksperymentalne jednoramienne.

<sup>^</sup> Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w przypadku dodatkowych danych do publikacji pełnotekstowej uwzględniono abstrakty lub postery konferencyjne.

Skróty: BSC – najlepsza terapia standardowa (ang. best standard of care), BOR – najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, CTCAE – ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CR – odpowiedź całkowita, DOR – czas trwania odpowiedzi, GIC – ang. Global Impression of Change, MMT – ocena siły mięśni, NH – naturalny przebieg choroby, NF1 – neurofibromatoza typu 1, NRS-11 – skala nasilenia bólu (ang. 11-points numerical Rating Scale), PN – nerwiakowłókniaki splotowate, SEL – selumety nib, ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie, PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival), PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), PII – ocena stopnia nasilenia bólu (ang. Pain Interference Index), PROMIS – ocena funkcji motorycznych (ang. The Patient-Reported Outcome Measurement Information System), TTP – czas do wystąpienia progresji choroby, TTR – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, 6-MWT – 6-minutowy test marszu (ang. 6-Minute Walk Test)

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz Medline, EMBASE oraz the Cochrane Library (przez Ovid), rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano

6.10.2022 r. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził przeszukiwanie baz po dacie złożenia wniosku (25.04.2023 r.) oraz oddzielne wyszukiwanie dotyczące naturalnego przebiegu choroby (9.05.2023 r.), celem uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo Agencji OT.423.1.8.2023.2.AM ws. niespełnienia wymagań minimalnych).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 07.05.2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych odnaleziono jedną publikację Gross 2023 opublikowaną po dacie wyszukiwania wnioskodawcy, która spełnia kryteria włączenia do raportu, wyniki przedstawiono w rodz. 4.2.3.1.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań porównujących efektywność kliniczną SEL z obranym komparatorem. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie SPRINT, jednoramienne, otwarte, fazy II, oceniające efektywność kliniczną selumety nibu w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 – w niniejszej analizie uwzględniono podgrupę 1 z badania SPRINT tj. pacjenci z co najmniej jednym powikłaniem związanym z PN przy włączeniu do badania (symptomatyczna (objawowa) postać NF1 PN, spełniająca kryteria włączenia do PL).

Autorzy badania SPRINT przeprowadzili dodatkowe porównanie w postaci zestawienia wyników z kontrolą zewnętrzną, w której uwzględniono dane z obserwacyjnego badania kohortowego dot. naturalnej historii choroby (NH, NCT00924196, nieopublikowane, w ramach oddzielnej publikacji). Pacjentów z grupy NH sparowano wg wieku z pacjentami z podgrupy 1 z badania SPRINT. Zestawienie danych przedstawiono dla maksymalnego okresu obserwacji wynoszącego 3,2 lata, zostały one uwzględnione w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy. Ponadto wnioskodawca opierając się na danych z badania SPRINT oraz badania dot. naturalnej historii choroby przeprowadził analizę porównawczą z dopasowaniem grup (ang. propensity score analysis, PSA)

Ponadto w ramach oddzielnego wyszukiwania dla placebo zidentyfikowano jedno badanie RCT z podwójnym zaślepieniem prowadzone w schemacie cross over – Widemann 2014, w którym porównywano efektywność kliniczną tipifarnibu względem placebo u pacjentów w wieku 3-25 lat z neurofibromatozą typu 1 (NF1) oraz nieoperacyjnym, progresywnym nerwiakowłóknakiem splotowatym (PN) (tipifarnib nie zastał zarejestrowany w przedmiotowym wskazaniu). Wnioskodawca w celu dostarczenia dodatkowych danych przedstawił zestawienie danych bez dopasowania dla SEL (SPRINT faza II podgrupa 1) vs PLC (Widemann 2014). Biorąc pod uwagę odnotowane pomiędzy badaniami heterogeniczności, zestawienie danych zostało przeprowadzone wyłącznie dla jednego punktu końcowego, tj. przeżycia bez progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów z NF1 zawężonej do progresywnego PN, uwzględniając dane dla 2-letniego okresu leczenia. W ramach uzupełniającego wyszukiwania badań dla naturalnego przebiegu choroby wnioskodawca nie odnalazł dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań wtórnych, wnioskodawca zidentyfikował 5 przeglądów systematycznych: Anderson 2022, Hwang 2022, Roman 2022, Sharawat 2022 oraz Solares 2021, w których przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa SEL.

Odnaleziono również dane dot. rzeczywistej praktyki klinicznej tj. retrospektywne badanie kohortowe Cocchione 2023 (dot. 14 pacjentów z nerwiakowłóknakiem splotowatym z NF1 leczonych inhibitorami MEK: selumety nib lub tramety nib), badanie przekrojowe Caiffa 2023 (celem badania była ocena funkcji serca wśród dzieci z NF1 leczonych selumety nibem) oraz 13 publikacji stanowiących opisy pojedynczych lub serii przypadków dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych stosujących selumety nib w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych z neurofibromatozą typu 1 (NF1): Volonte 2022, Blegen 2022, Vaassen 2022, Coltin 2022, Baldo 2021, Allen 2021, Passos 2020, Baldo 2020, Sun 2020, Espirito Santo 2020, Cantor 2022, Chelleri 2023, Dai 2023.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania SPRINT, badania dot. naturalnego przebiegu choroby (NCT00924196, nieopublikowanego w ramach oddzielnej publikacji) oraz badania RCT Widemann 2014 (dla placebo). Szczegółowa charakterystyka badań znajduje się w rozdz. 11.4 analizy klinicznej wnioskodawcy.

**Tabela 15. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>SPRINT (NCT01362803)</b></p> <p><u>Źródło</u></p> <p><u>finansowania:</u> Intramural Research Program of the National Institutes of Health; the Center for Cancer Research of the National Cancer Institute (NCI); the NCI Cancer therapy Evaluation program (CTEP); AstraZeneca, grant (U54 CA196519-04) Developmental and Hyperactive Ras Tumor (DHART) Specialized Program of Research Excellence, Neurofibromatosis Therapeutic Acceleration Program (NTAP)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> wielośrodkowe (4 ośrodki w Stanach Zjednoczonych) badanie jednoramienne, typu open label, II fazy</p> <p><u>Hipoteza:</u> nd.</p> <p><u>Analiza danych:</u> ITT – skuteczność (wyjątek stanowiły punkty końcowe zorientowane na pacjenta; PRO, wskaźnik wzrostu PN, bezpieczeństwo (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania, którzy otrzymali leczenie).</p> <p><u>Okres obserwacji (mediana):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>data odcięcia 29.06.2018 r.: 2,2 lata;</li> <li>data odcięcia 29.03.2019 r.: 3 lata (mediana cykli leczenia 36 (zakres: 0; 47);</li> <li>data odcięcia 27.02.2021 r.: 5 lat.</li> </ul> <p><u>Okres leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z progresją choroby: do momentu braku progresji;</li> <li>pacjenci bez progresji: maksymalnie 2 lata, chyba że obserwowano częściową odpowiedź (leczenie mogło być kontynuowane, jeśli nie zostały spełnione kryteria przerwania leczenia).</li> </ul> <p>Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 52,5 cykli (zakres: 1-66) (dla daty odcięcia 27.02.2021 r.).</p> <p><u>Interwencja:</u> selumety nib (SEL) doustnie w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dwa razy na dobę (co około 12 godzin) – cykl leczenia wynosił 28 dni.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> odpowiednie antybiotyki, produkty krwiopochodne, leki przeciwwymiotne i ogólne leczenie podtrzymujące. Najczęściej stosowane leczenie towarzyszące (&gt;40% pacjentów): ondansetron (62%), paracetamol (62%), mupirocyna (52%), clindamycyn (48%), ibuprofen (48%), cefaleksyna (44%).<sup>^</sup></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: ≥2 i ≤18 r.ż. podczas rekrutacji;</li> <li>powierzchnia ciała ≥0,55 m<sup>2</sup>;</li> <li>zdolność do połknięcia całych kapsułek;</li> <li>diagnoza: NF1 (wg kryteriów z konferencji konsensusu NIH-88) i nieoperacyjny PN (zdefiniowany jako PN, którego nie można całkowicie usunąć chirurgicznie bez ryzyka znacznych powikłań z powodu otoczenia lub bliskiego sąsiedztwa życiowych struktur, inwazyjności lub wysokiego unaczynienia PN);</li> <li>choroba mierzalna: pacjenci z co najmniej 1 mierzalną PN, zdefiniowaną jako PN co najmniej 3 cm w jednym wymiarze. Pacjenci, którzy przeszli resekcję PN kwalifikowali się, pod warunkiem, że PN nie został całkowicie wycięty i możliwy jest pomiar. Wybrany do oceny leczenia PN zdefiniowano jako najbardziej istotny klinicznie PN, podlegający ocenie wolumetrycznej MR;</li> <li>stan sprawności: wymagany dla pacjentów w wieku &gt;16 lat stan sprawności wg Karnofsky'ego: ≥70%, wymagany dla pacjentów w wieku ≤16 lat stan sprawności wg Lansky'ego ≥70%;</li> <li>prawidłowa/odpowiednia czynność hematologiczna, wątroby, nerek i serca oraz odpowiednie ciśnienie krwi;</li> <li>uprzednie leczenie*</li> </ul> <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>trwająca radioterapia, chemioterapia, terapia hormonalna skierowana na nowotwór, immunoterapia lub terapia biologiczna;</li> <li>jakakolwiek poważna lub niekontrolowana choroba ogólnoustrojowa, czynna infekcja, czynna skaza krwotoczna lub przeszczep nerki, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B, wirusowe zapalenie wątroby typu C lub zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Do badania mogli zostać włączeni pacjenci z HIV, którzy mieli odpowiednią liczbę komórek CD4, niewymagający leków przeciwretrowirusowych.</li> <li>niemożność połknięcia kapsułek.</li> <li>glejaki nerwu wzrokowego, glejak złośliwy, MPNST (złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych, ang. malignant peripheral nerve sheath tumor) lub inny nowotwór wymagający leczenia chemioterapią lub radioterapią.</li> <li>suplementacja witaminą E powyżej 100% zalecanej dziennej dawki. Wszelkie preparaty multiwitaminowe zawierające witaminę E należało odstawić przed rozpoczęciem leczenia.</li> <li>choroby okulistyczne: obecna lub w przeszłości retinopatia surowicza środkowa w wywiadzie, obecna lub w przeszłości niedrożność żyły siatkówkowej, znane ciśnienie śródgałkowe (IOP) &gt;21 mmHg (lub górna granica normy [GGN] skorygowana o wiek) lub niekontrolowana jaskra</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe wybrane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźnik wzrostu PN (ang. PN growth rate);</li> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS);</li> </ul> <p>Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. patient-reported outcomes, PRO) związanych z powikłaniami PN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jakość życia wg kwestionariusza PedsQL;</li> <li>postrzeganie zmiany w związku z leczeniem wg skali GIC (ang. Global Impression of Change scale)</li> <li>Ocena nasilenia bólu wg NRS-11 (ang. 11-point Numerical Rating Scale) oraz PII (ang. Pain Interference Index);</li> <li>ocena funkcji motorycznych wg systemu PROMIS (ang. Mobility and Upper Extremity scales);</li> <li>ocena siły mięśni wg MMT (ang. strength manual muscle testing) oraz zakresu ruchu;</li> <li>ocena zrzeczności manualnej (ang. grooved pegboard);</li> <li>ocena funkcji dróg oddechowych (PET) oraz wyniki 6-minutowy test marszu (ang. 6-Minute Walk Test Distance);</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Leczenie towarzyszące:</u> dozwolone było stosowanie kortykosteroidów w celu opanowania objawów związanych z NF1 lub z innych powodów.<sup>^</sup></p> <p><u>Inne informacje:</u> badanie obejmowało 2 subpopulacje (podgrupy):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1: co najmniej jedno powikłanie** związane z nerwiakowłóknakiem tj. podgrupa pacjentów z objawowym NF1 PN – populacja wnioskowana;</li> <li>2: bez klinicznie istotnych powikłań związanych z nerwiakowłóknakiem, ale z możliwością rozwoju powikłań związanych z nerwiakowłóknakiem, czyli pacjenci z objawowym NF1 PN.</li> </ul> <p>Populacja wnioskowana dotyczy subpopulacji 1.</p>	<p>(niezależnie od IOP). Pacjenci z jakimikolwiek innymi istotnymi nieprawidłowościami w badaniu okulistycznym byli konsultowani z w celu ewentualnego zakwalifikowania do badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany okulistyczne wtórne wynikające z długotrwałego glejaka drogi wzrokowej (takie jak utrata wzroku, błądź nerwu wzrokowego lub zez) lub długotrwałe PN oczodołowo-skroniowe (takie jak utrata wzroku, zez) nie zostały uznane za istotną nieprawidłowość.</li> </ul> <p><u>Skrócona charakterystyka pacjentów z podgrupy 1</u></p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N=50</li> </ul> <p><u>Mediana wieku (zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>10,2 lat (3,5; 17,4)</li> </ul> <p><u>Objętość zmiany, mediana (zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>487,5 mL (5,6; 3820,0)</li> </ul> <p><u>Liczba powikłań związanych z PN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 (zakres: 1; 5)</li> </ul> <p><u>Status nerwiakowłóknaka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Progresywny: 21 (42%);</li> <li>Nieprogresywny: 15 (30%);</li> <li>Niewystarczające dane: 14 (28%).</li> </ul> <p><u>Skrócona charakterystyka pacjentów z podgrupy 1, z progresywnym PN</u></p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N=21</li> </ul> <p><u>Mediana wieku (zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>8,10 lat (3,5; 16,3)</li> </ul> <p><u>Objętość zmiany, mediana (zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SEL: 483,0 mL (5,6; 1748,0)</li> </ul> <p><u>Liczba zmian PN docelowych: 21</u></p> <p><u>Stosowane wcześniej leczenie PN: TAK 13 (61,9%), NIE 8 (38,1%)</u></p> <p><u>Utrata pacjentów z badania (dane dla daty odcięcia 29.03.2019 r.): 21/50 (42%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>progresja choroby: 5 (24%)</li> <li>stabilizacja choroby (brak progresji na początku badania): 2 (9,5%)</li> <li>toksyczność leczenia (działania niepożądane): 5 (24%)</li> <li>inne: 9 (43%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena funkcji wzrokowej, stopnia oszczędzenia oraz czynności jelit i pęcherza,</li> <li>czas trwania leczenia (całkowity czas trwania leczenia TTD<sup>†</sup>; rzeczywisty czas trwania leczenia<sup>##</sup>)</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Badanie dot. naturalnego przebiegu choroby (NH) (NCT00924196)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute (NCI)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoosrodkowe (National Institutes of Health Clinical Centre, Maryland, Stany Zjednoczone) badanie prospektywne, obserwacyjne, kohortowe.</p> <p><u>Dane z badania uwzględniono jako kontrolę zewnętrzną (ang. external control data) do badania SPRINT, w celu porównania obiektywnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR), tempa wzrostu PN oraz PFS (pacjentów w kohorcie kontrolnej NH sparowano wg wieku).</u></p> <p><u>Hipoteza:</u> nd.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≤35 lat dla wszystkich nowych pacjentów;</li> <li>brak górnej granicy wieku w przypadku pacjentów, którzy wcześniej uczestniczyli w badaniach klinicznych prowadzonych przez NIH, pacjentów, u których zdiagnozowano złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (MPNST, ang. malignant peripheral nerve sheath tumours), pacjentów, u których istnieje kliniczna obawa wystąpienia MPNST, lub u których występują rzadkie lub nietypowe objawy związane z NF1;</li> <li>zdiagnozowana neurofibromatoza typu 1 wg kryteriów z konferencji konsensusu NIH-88 lub na podstawie potwierdzonej mutacji NF1 w analizie przeprowadzonej w laboratorium posiadającym certyfikat CLIA;</li> <li>stan sprawności ECOG ≤3;</li> <li>muszą być w stanie przyjechać na badania;</li> </ul>	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR),</li> <li>przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> <li>wskaźnik wzrostu PN (ang. PN growth rate).</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>data włączenia pierwszego pacjenta 2008 r. W protokole badania zaplanowano włączenie 250 pacjentów z NF1 przez okres ok. 10 lat i pozostawienie badania otwartego do oceny przez okres do 10 lat po włączeniu ostatniego pacjenta. Badanie w toku.</p> <p><u>Leczenie towarzyszące/dodatkowe:</u> leczenie farmakologiczne lub radioterapia z powodu objawów NF1. Mając na uwadze specyfikę badania prowadzonego dotyczącego naturalnego przebiegu choroby, nie zastosowano ograniczenia w zakresie leczenia towarzyszącego/dodatkowego.</p> <p><u>Inne informacje:</u> Objawy NF1 monitorowano długoterminowo z częstotliwością od roku do trzech lat, przy czym zakres i czas ocen kontrolnych zależy od wyników uzyskanych na etapie włączenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniej leczeni farmakologicznie lub chirurgicznie z powodu NF1 lub są obecnie leczeni farmakologicznie lub poddawani radioterapii z powodu objawów NF1, kwalifikują się do udziału w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w opinii badacza pacjenci nie są w stanie odbyć wizyt kontrolnych lub uzyskać wymaganych badań kontrolnych;</li> <li>w opinii badacza u pacjentów nie można przeprowadzić badania MR.</li> </ul> <p><u>Skrócona charakterystyka pacjentów, dopasowanych wiekowo do kohorty 1 z badania SPRINT:</u> Kohorta obejmowała pacjentów w wieku 3-18 lat z NF1, którzy mieli co najmniej dwa wolumetryczne skany MR, przy czym pierwszy skan został wykonany między wiekiem 3-18 lat.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=93</p> <p><u>Mediana wieku (zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>7,8 lata (3,0; 17,0)</li> </ul> <p><u>Objętość zmiany, mediana (zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>354 mL (3,7; 4895,0)</li> </ul> <p><u>Utrata pacjentów z badania (dane dot. populacji ogólnej na dzień 27.06.2016 r.):</u> 14/111:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wycofanie zgody: 1, zgon: 13 pacjentów.</li> </ul>	
<p><b>Widermann 2014 (NCT00021541)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Intramural Research Program of the National Institutes of Health; the Center of Cancer Research and National Cancer Institute (NCI) oraz Clinical trial Award; Department of Defence</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie zadeklarowano konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (7 ośrodków) badanie randomizowane, II fazy, podwójnie zaślepione, prowadzone w schemacie grup krzyżowych (cross over).</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Analiza danych:</u> ITT: niezachowana w ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa: liczba pacjentów, dla których przedstawiono dane 60 osób (tipifarn b=31; placebo=29). Do badania włączono 62 pacjentów.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 8 lat</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tipifarnib stosowany doustnie w dawce (200 mg/m<sup>2</sup> po jedzeniu co 12 godzin podczas 21 dni 28 dniowego cyklu leczenia.</li> <li>Placebo: dawkowanie analogiczne jak w przypadku leczenia aktywnego.</li> </ul> <p>Pomiędzy zmianą stosowanych interwencji (cross over) zastosowano 2 tygodniowy okres wash out.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> w trakcie trwania badania zabronione było stosowanie hormonoterapii, immunoterapii lub chemioterapii.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 3. do 25. roku życia,</li> <li>zdiagnozowana neurofibromatoza typu 1 i nieoperacyjny neurofiblioma splotowaty (PN);</li> <li>choroba mierzalna: PN <math>\geq</math> 3 cm w jednym wymiarze;</li> <li>progresja choroby zdefiniowana jako <math>\geq</math>20% wzrost PN lub <math>\geq</math> 13% wzrost PN w dwóch wymiarach lub <math>\geq</math> 6% wzrost w jednym wymiarze potwierdzony w ciągu ostatnich 2 kolejnych skanów MR lub ciągu pierwszego roku przed oceną kwalifikującą do badania. Potwierdzenie histologiczne nie było wymagane w przypadku spójności zmian radiologicznych i klinicznych, natomiast należało je wykonać, jeśli rozważano transformację złośliwą;</li> <li>stan sprawności dla pacjentów w ECOG w zakresie 0-2;</li> <li>oczekiwana długość życia <math>\geq</math>12 miesięcy;</li> <li>toksyczność wynikająca ze stosowanej uprzednio terapii wynosząca <math>\leq</math> 1 stopnia;</li> <li>liczba neutrofilii <math>\geq</math> 1500/<math>\mu</math>l;</li> <li>hemoglobina <math>\geq</math> 9g/dl;</li> <li> płytki krwi <math>\geq</math>100, 000/<math>\mu</math>l);</li> <li>poziom bilirubiny w granicach normy;</li> <li>poziom aminotransferazy wątrobowej <math>\leq</math> 2 krotności górnej granicy normy;</li> <li>obecność czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów <math>\geq</math>1 tygodnia;</li> <li>poziom kreatyniny w osoczu w normie;</li> <li>radioterapia <math>\geq</math> 6 tygodni;</li> <li>chemioterapia <math>\geq</math> 4 tygodnia;</li> <li>możliwość poddania się ocenie nerwiakowłókniaka splotowego metodą rezonansu magnetycznego;</li> <li>pacjenci, którzy przeszli wcześniej operację z powodu postępującej PN, kwalifikowali się, pod warunkiem, że resztkowy guz był mierzalny;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)<sup>^</sup> / czas do progresji choroby (TTP)</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST i WHO: stabilizacja choroby, progresja choroby (PD);</li> <li>jakość życia: skala IPI (ang. Internationale Scales);</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie była wymagana wcześniejsza terapia medyczna, ponieważ nie ma standardowego leczenia PN.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hormonoterapia, immunoterapia lub chemioterapia w trakcie;</li> <li>• jeden wcześniejszy schemat chemioterapii mielosupresyjnej;</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>• poważna choroba ogólnoustrojowa niezwiązana z ocenianą jednostką chorobową;</li> <li>• obecność glejaka nerwu wzrokowego, glejaka złośliwego, złośliwego guza osłonek nerwów obwodowych lub innego nowotworu wymagającego zastosowania chemioterapii lub radioterapii;</li> <li>• niemożność zgłaszania się pacjentów na wizyty kontrolne.</li> </ul> <p><u>Skrócona charakterystyka pacjentów (z ramienia PLC):</u></p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=29</p> <p><u>Mediana wieku (zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8,2 lat (3; 17,7)</li> </ul> <p><u>Objętość zmiany, mediana (zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 316 mL (39,6; 4896)</li> </ul> <p><u>Liczba zmian PN docelowych:</u> 31</p> <p><u>Stosowane wcześniej leczenie PN:</u> TAK 4 (13,8%), NIE 25 (86,2%).</p>	

\*pacjenci z NF1 kwalifikowali się do leczenia tylko wtedy, gdy całkowita resekcja PN nie była możliwa bez znacznego ryzyka lub prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań. Pacjenci mogli być leczeni bez wcześniejszej terapii ukierunkowanej na PN. Ponieważ nie przewiduje się, aby selumety nib powodował znaczną mielosupresję, nie ograniczono liczby wcześniejszych schematów mielosupresyjnych dla PN lub innych objawów nowotworowych związanych z NF1, takich jak glejak nerwu wzrokowego.

Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali leki badane lub terapię biologiczną, taką jak tipifarnib, pirfenidon, Peg-Intron, sorafenib, imatynib lub inne terapie celowane (warunek: upłynęło co najmniej 4 tygodnie od otrzymania terapii). U pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leczenie farmakologiczne z powodu PN, przed przystąpieniem do tego badania musiały ustąpić wszystkie ostre efekty toksyczne do  $\leq$  stopnia 1 wg Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4. Czynniki wzrostu, które wspierają liczbę lub czynność płytek krwi lub białych krwinek, nie mogły być podawane w ciągu 7 dni przed włączeniem do badania. Przed włączeniem do badania musiało upłynąć co najmniej 6 tygodni od czasu, gdy pacjent otrzymał jakąkolwiek wcześniej radioterapię. Musiały minąć co najmniej 4 tygodnie od wszelkich operacji, z dowodami dobrego gojenia się rany.

\*\* mediana powikłań związanych z PN wyniosła 3 (zakres: 1-5). Większość włączonych pacjentów była oszpecona (obecne zniekształcenia) z powodu PN (88%), miała zaburzenia motoryczne (66%) oraz odczuwała ból (52%). Pozostałe powikłania związane z PN obejmowały zaburzenia dróg oddechowych, zaburzenia widzenia oraz zaburzenia pęcherza/jelit.

^ Ocenę progresji choroby w zakresie istotnych klinicznie PN przeprowadzono z wykorzystaniem obrazowania 3D. Progresję choroby zdefiniowano jako  $\geq 20\%$  zwiększenie objętości PN względem wartości wyjściowej. przed rozpoczęciem badania, jak również po 1., 4., 7. oraz 10. cyklu, leczenia, następnie obrazowanie MR powtarzano co 6 kolejnych cykli leczenia. Wyniki badań MR przesyłano do centrum zajmującym się analizą odpowiedzi na leczenie. Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono również zgodnie z kryteriami RECIST.

^^ [redacted] (szczegółowe dane przedstawiono w AKL wnioskodawcy str. 180).

# Całkowity czas trwania leczenia (ang. total treatment duration) = (data przyjęcia ostatniej dawki – data przyjęcia pierwszej + 1); W przypadku pacjentów, którzy ponownie zostali poddani leczeniu, wykluczono okres przerwy w leczeniu tj. między przerwaniem leczenia a ponownym leczeniem.

## Rzeczywisty czas trwania leczenia = suma dni podanej dawki badanej.

Skróty: BOR – najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie, CR – odpowiedź całkowita, DOR – czas trwania odpowiedzi, GIC – ang. Global Impression of Change scale, MMT – ocena siły mięśni, MPNST – złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (ang. malignant peripheral nerve sheath tumours), NH – naturalny przebieg choroby, NF1 – neurofibromatoza typu 1, PN – nerwiakowłóknaki spłotowate, SEL – selumety nib, ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie, PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival), PLC – placebo, PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), PRO – wyniki zdrowotne zorientowane na pacjenta (ang. patient-reported outcomes), TTP – czas do wystąpienia progresji choroby, TTR – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, NRS-11 – 11-point Numerical Rating Scale, PII – ang. Pain Interference Index

### Analiza porównawcza z dopasowaniem grup pacjentów z badania NH do pacjentów z badania SPRINT podgrupa 1

W celu dopasowania pacjentów autorzy badania SPRINT wyodrębnili kohortę dopasowaną wiekowo z badania NH obejmującą 93 pacjentów. Kohorta obejmowała pacjentów w wieku 3-18 lat z NF1, którzy mieli co najmniej dwa wolumetryczne skany MR, przy czym pierwszy skan został wykonany między wiekiem 3-18 lat.

Przeprowadzono następujące analizy/strategie dopasowania przy wykorzystaniu dopasowanej wiekowo kohorty z badania NH:

- zestawienia danych dla 1 podgrupy pacjentów z badania SPRINT fazy II z dopasowaną wiekowo kohortą z badania NH (bez zastosowania propensity score);

dopasowanie 1:1 (bez zwracania) z odpornym estymatorem wariancji (ang. robust variance).

odwrotne prawdopodobieństwo wag leczenia z ustabilizowanymi wagami (ang. Stabilized Inverse Probability Treatment Weighting, sIPTW).

dopasowanie 1:2 (ze zwracaniem) z odpornym estymatorem wariancji (ang. robust variance).

Szczegółowe informacje dotyczące wyżej wymienionych, przeprowadzonych analiz/strategii dopasowania opisano w AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.4 (str. 97).

Zestawienie wyników zostało przeprowadzone dla trzech punktów końcowych: wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz wskaźnika wzrostu PN (ang. PN growth rate) dla maksymalnego czasu trwania obserwacji wynoszącego 3,2 lata (data odcięcia danych dla selumety nibu: 29.03.2019 r.). Celem zminimalizowania odnotowanej heterogeniczności oraz zmniejszenia ryzyka błędu w szacowaniu efektu leczenia, przedstawiono dodatkową analizę porównawczą z dopasowaniem grup pacjentów PSA (ang. propensity score analysis)

W poniższych tabelach przedstawiono definicje analizowanych punktów końcowych oraz charakterystykę kwestionariuszy wykorzystanych do oceny jakości życia pacjentów w badaniach SPRINT oraz NH.

**Tabela 16 Charakterystyka analizowanych punktów końcowych w badaniach SPRINT i NH (Źródło: AKL wnioskodawcy)**

Punkt końcowy	Definicja	
	Badanie SPRINT	Badanie NH
<b>Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)</b>	Obiektywną odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (CR), tj. brakiem obecności w obrazie MR wybranej do oceny w badaniu PN lub potwierdzoną odpowiedzią częściową (PR) rozumianą jako zmniejszenie objętości wybranego do oceny PN w stosunku do wartości wyjściowej o $\geq 20\%$ , potwierdzone po udokumentowaniu w kolejnym wolumetrycznym badaniu MR w ciągu od 3 do 6 miesięcy. Wyniki dla obiektywnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie przedstawiono na podstawie scentralizowanej oceny wg NCI (ang. National Cancer Institute POB Central analysis, NCI). W ocenie punktu końcowego zachowano regułę ITT.	Obiektywną odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (CR tj. zanik docelowego PN) lub potwierdzoną odpowiedzią częściową (cPR zdefiniowane jako zmniejszenie objętości wybranego do oceny leczenia PN w stosunku do wartości wyjściowej o $\geq 20\%$ , potwierdzone po udokumentowaniu w kolejnym wolumetrycznym MR w ciągu 3 do 6 miesięcy).
<b>Wskaźnik wzrostu PN</b>	Liczba pacjentów, u których obserwowano wzrost objętości PN $>20\%$ w ciągu roku.	
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</b>	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia obiektywnej progresji choroby potwierdzonej na podstawie oceny wolumetrycznej z wykorzystaniem MR lub zgonu (z dowolnej przyczyny przy braku progresji). Oceny przeprowadzono przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia trwającego 28 dni.	Czas od pierwszej oceny wolumetrycznej MR do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu w przypadku braku progresji choroby.

Punkt końcowy	Definicja	
	Badanie SPRINT	Badanie NH
Progresja choroby	<p>Wzrost objętości PN o <math>\geq 20\%</math> względem wartości wyjściowej lub wzrost o <math>\geq 20\%</math> względem najlepszej odpowiedzi, jeśli u pacjenta odnotowano odpowiedź częściową.</p> <p>Pojawienie się nowej PN (z wyjątkiem nowych odrębnych nerwiakowłókniaków podskórnych) lub jednoznaczna progresja istniejącej istotnej klinicznie nie wybranej do oceny leczenia PN również kwalifikowano jako progresję choroby.</p> <p>PN wybrany do oceny leczenia wybierany był przez badacza jako najbardziej klinicznie istotny PN, odpowiedni do oceny objętości w badaniu MR i oceny odpowiedzi na leczenie w trakcie leczenia.</p>	<p>Wzrost objętości wybranego do oceny leczenia PN o <math>\geq 20\%</math> względem wartości wyjściowej.</p>

Skróty: CR – całkowita odpowiedź na leczenie, DOR – czas trwania odpowiedzi, OS – przeżycie całkowite, ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate), PN – nerwiakowłókniki splotowate (ang. plexiform neurofibroma), PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, PD – progresja choroby (ang. progressive disease), TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. time to response)

**Tabela 17 Charakterystyka kwestionariuszy dot. oceny jakości życia w badaniu SPRINT**

Nazwa kwestionariusz/skali	Krótką charakterystyka	Kierunek zmiany*
<b>PedsQL</b> (ang. The Pediatric Quality of Life Inventory)	<p>Kwestionariusz PedsQL analizuje jakość życia pacjentów z uwzględnieniem 23 obszarów jakości życia, uwzględnionych w podskalach oceniających 4 domeny, tj. fizyczna, emocjonalna, społeczna oraz szkolna.</p> <p>Kwestionariusz dostosowany został do wieku dziecka z uwzględnieniem następujących przedziałów wiekowych pacjentów: 8-12 lat oraz 13-18 lat. Analogicznie, niniejszy kwestionariusz wypełniony został przez rodziców dzieci w wersji dostosowanej do wieku poszczególnych dzieci.</p> <p>Samoocena dokonywana była u pacjentów w wieku <math>\geq 8</math> r.ż., natomiast ocena jakości życia przeprowadzana była przez rodziców/opiekunów prawnych w przypadku dzieci w wieku <math>\geq 2</math> r.ż.</p> <p>Ocena jakości życia pacjentów dotyczyła każdorazowo ostatnich 7 dni. Jeśli dziecko nie było obecne w szkole w ciągu ostatnich 7 dni, domena dotycząca szkoły nie została uzupełniana.</p> <p>Ocenę jakości życia przeprowadzono w 5-punktowej skali Likerta przekształconej na skalę w zakresie od 0 do 100, natomiast uzyskane wyniki stanowiły średnią liczbę punktów w skali ogółem, jak również z uwzględnieniem poszczególnych ocenianych domen.</p>	<p>Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.</p> <p>Zmiana wynosząca 8,7 pkt. wg oceny pacjentów i 8,1 pkt. wg oceny rodziców uznawana była za minimalną zmianę istotną klinicznie.</p>
<b>GIC</b> (ang. Global Impression of Change)	<p>Kwestionariusz oceny ogólnego odczucia zmiany umożliwia indywidualne określenie postrzeganej przez pacjentów oraz ich rodziców liczby i ciężkości objawów klinicznych związanych z chorobą w zakresie 1) bólu związanego z guzem, 2) ogólnego bólu, 3) objawów związanych z chorobą innych niż ból poprzez odpowiedź na pytanie: „czy ogólny stan zdrowia od początku zastosowanego leczenia uległ w Twojej ocenie: 1 - bardzo dużej poprawie, 2 - dużej poprawie, 3 - minimalnej poprawie, 4 - pozostał bez zmian, 5 - uległ minimalnemu pogorszeniu, 6 - dużemu pogorszeniu lub 7 - bardzo dużemu pogorszeniu”. W ramach skali GIC analizowano objawy związane z chorobą (PN) inne niż ból (ang. PN related complications). Wyniki przedstawiono w postaci liczby i/lub odsetka pacjentów, u których wystąpiła poprawa (niewielka, duża lub bardzo duża), brak zmian lub pogorszenie (duże lub bardzo duże).</p> <p>Samoocena dokonywana była u pacjentów w wieku <math>\geq 8</math> r.ż., natomiast ocena jakości życia przeprowadzana była przez rodziców/opiekunów prawnych w przypadku dzieci w wieku <math>\geq 5</math> r.ż.</p>	<p>Odpowiedzi „bardzo dużej poprawie”, „dużej poprawie” i „minimalnej poprawie” wskazują na lepszą jakość życia.</p>
<b>NRS-11</b> (ang. numeric rating scale)	<p>Ocena nasilenia bólu w 11 stopniowej skali NRS dokonywana była przez pacjentów wieku <math>\geq 8</math> lat. Poziom nasilenia bólu określono w 10 stopniowej skali, gdzie wartość „0” oznacza brak bólu, natomiast wartość „10” oznacza najgorszy możliwy do wyobrażenia ból (ból ekstremalny).</p> <p>Poziom nasilenia bólu analizowano każdorazowo w ciągu ostatniego tygodnia z uwzględnieniem następujących obszarów: 1) ocena nasilenia bólu w przypadku guza samodzielnie wybranego przez pacjenta, 2) ocena nasilenia bólu w przypadku zmiany docelowej, wybranej przez lekarza, 3) ogólna ocena bólu w związku z guzem oraz 4) inne rodzaje bólu.</p> <p>Wartość od 1 do 4 opisuje ból łagodny, 5-7 punktów ból umiarkowany, natomiast wartość <math>\geq 8</math> punktów ból silny oraz ekstremalny (trudny do wyobrażenia).</p>	<p>Zmiana w zakresie <math>\geq 2</math> punkty uznawana jest za minimalną istotną klinicznie różnicę.</p>
<b>PII</b> (ang. The pain interference index)	<p>Wskaźnik PII to 6 elementowy wskaźnik pozwalający na ocenę nasilenia bólu w zakresie codziennego funkcjonowania pacjentów w ciągu ostatniego tygodnia w</p>	<p>Minimalna istotna klinicznie różnica wynosi 0,75 według oceny</p>

Nazwa kwestionariusz/skali	Krótką charakterystyka	Kierunek zmiany*
	<p>6-punktowej skali, gdzie wartość „0” oznacza brak wpływu, natomiast wartość „6” całkowity wpływ na życie pacjentów (ang. completely).</p> <p>Maksymalna liczba punktów możliwych do uzyskania wg PII wynosi 36 punktów. Wskaźnik PII obejmuje ocenę następujących aspektów życia: wpływ bólu na codzienne czynności, spędzanie czasu z przyjaciółmi, spędzanie czasu wolnego, aktywność fizyczna, nastrój oraz sen.</p> <p>Oceny niniejszego punktu końcowego dokonywali samodzielnie pacjenci w wieku od 8 do 18 lat, natomiast rodzice dzieci w wieku od 5 do 18 lat wypełniali „rodzicielski” raport PII.</p> <p>Całkowity wynik uzyskany w ramach wskaźnika IPI jest wartością średnią uzyskaną w ramach wszystkich 6 ocenianych aspektach.</p>	pacjentów i 1,78 według oceny rodziców.
<b>System PROMIS</b> (ang. The Patient-Reported Outcome Measurement Information System)	<p>Funkcjonalność kończyny górnej oceniono w oparciu o 8-punktowy formularz analizujący mobilność kończyn poprzez ocenę zdolności kończyn do wykonywania różnych funkcji fizycznych w ciągu ostatnich 7 dni, począwszy od ruchów motorycznych takich jak wstawanie z podłogi po czynności obejmujące samoopiekę oraz intensywne ćwiczenia. Krótkie formularze przeprowadzono wśród dzieci od 8 do 18 lat oraz wśród rodziców dzieci od 5 do 18 lat.</p> <p>Mobilność kończyn analizowano w oparciu o 5-punktową skalę Likerta, konwertowaną na standaryzowany współczynnik T-score (średnia =50; SD: 10).</p>	<p>Wyższe wyniki wskazują na lepszą sprawność fizyczną pacjentów. Nie określono minimalnej istotnej klinicznie różnicy.</p> <p>Za minimalną istotną klinicznie zmianę uznano różnicę wynoszącą: odpowiednio w ocenie pacjenta i rodzica: 3,5 i 2,2 pkt. w zakresie funkcji motorycznych oraz 3,4 i 3,3 pkt. w zakresie funkcjonowania kończyn górnych.</p>

\*Wskazane minimalne istotne klinicznie różnice w zakresie poprawy jakości życia oprócz wskaźnika PII, zostały określone przez autorów badania na podstawie danych literaturowych dla innych jednostek chorobowych niż wnioskowana lub zastosowano metodę dot. ustalenia minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MCID) jako zmiany większej niż połowa odchylenia standardowego dla średniej zmiany wynku uzyskanego w danym kwestionariuszu. Natomiast minimalna istotna klinicznie różnica dla wskaźnik PII została określona na podstawie danych literaturowych dla pacjentów z NF1 i PN.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonego do przeglądu badania SPRINT za pomocą skali NICE. Nie oceniono jakości badania dla naturalnego przebiegu choroby (NH) ze względu na brak publikacji pełnotekstowej.

Badanie SPRINT oceniono na 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Jeden punkt odjęto z powodu braku informacji o sposobie rekrutacji uczestników tj. czy przebiegała ona w sposób konsekwentny. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena wiarygodności badań została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Tabela 18 Ocena wiarygodności jednoramiennego badania SPRINT w skali NICE

Domena	Ocena ryzyka
	SPRINT
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	1
Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	1
Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	1
Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy opisano jasno wyniki badania?	1
Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów?	1
<b>SUMA</b>	<b>7/8 pkt</b>

Wnioskodawca dokonał również oceny jakości włączonego do przeglądu badania randomizowanego Widemann 2014 (dla placebo) z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie. Jedynie w domenie „Zaślepienie oceny wyników badania” ryzyko oceniono jako wysokie ze względu na brak informacji. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

**Tabela 19 Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu Widemann 2014**

Domena	Ocena ryzyka
	Widemann 2014
Randomizacja	Niskie
Utajnienie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie
Zaślepienie oceny wyników badania	Wysokie
Niepełne dane na temat wyników	Niskie
Wybiórcze raportowanie	Niskie
Inne źródła błędów	Niskie

Wnioskodawca dokonał również oceny włączanych przeglądów systematycznych za pomocą skali AMSTAR 2. Jakość przeglądów systematycznych została oceniona jako krytycznie niska. Szczegółowa ocena przeglądów systematycznych włączonych do AKL znajduje się w rozdz. 11.8.3 AKL wnioskodawcy.

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 9 AKL wnioskodawcy):**

- *Brak grupy kontrolnej oraz mała populacja pacjentów we włączonym badaniu SPRINT faza II podgrupa 1 – wnioskowanie na temat efektywności klinicznej ocenianej interwencji przeprowadzono w oparciu o opublikowane, wieloośrodkowe, jednoramiennne badanie klinicznym fazy II, w którym wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia przyjmowali selumetynib. Powyższe ograniczenie metodyki badania w zakresie braku grupy kontrolnej oraz liczebności populacji (N=50) w świetle analizowanej jednostki chorobowej jaką jest neurofibromatoza typu 1 (choroba rzadka; populacja pediatryczna) jest jak najbardziej uzasadnione.*

*Produkt leczniczy Koselugo z dn. 31.07.2018 r. został uznany za lek sierocy we wnioskowanym wskazaniu, a włączone badanie SPRINT (faza II podgrupa 1) stanowiło podstawę dopuszczenia do obrotu w Stanach Zjednoczonych oraz na terenie Unii Europejskiej. A zatem, ze względu na rzadki charakter choroby (NF1) do analizy głównej włączono dowody niższej wiarygodności tj. badania eksperymentalne jednoramiennne. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT (...) Do przeglądu włączono zatem dane z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla analizowanej populacji. Wiarygodność włączonego badania SPRINT faza II oceniono wysoko tj. na 7/8 punktów według skali NICE (jeden punkt odjęto z powodu braku informacji o sposobie rekrutacji uczestników tj. czy przebiegała ona w sposób konsekwentny).*

- *Brak zaślepienia badania SPRINT faza II podgrupa 1 – włączone do analizy głównej badanie SPRINT faza II (podgrupa 1) było prowadzone metodą otwartej próby (open-label). Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy, pacjentów/rodziców, czy oceniających punkty końcowe może wpływać na obniżenie wiarygodności badania. Wydaje się jednak, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby według kryteriów oceny odpowiedzi REiNS (ang. Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis, REiNS) oraz biorąc pod uwagę konserwatywny charakter oceny na podstawie wyniku rezonansu magnetycznego (MR). Ponadto, celem minimalizacji ww. ryzyka zastosowano scentralizowany system oceny wg NCI (ang. National Cancer Institute POB Central Analysis), a także według niezależnej centralnej ocenę ICR (ang. Independent central review). Jedynie w przypadku punktów końcowych zorientowanych na pacjenta (PRO), brak zaślepienia może wpływać na przeszacowanie wyników odnoszących się do oceny jakości życia i innych parametrów ocenianych przez pacjentów lub ich rodziców ze względu na znajomość stosowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, iż zastosowanie zaślepienia we wnioskowanej populacji pacjentów nie jest powszechną praktyką ze względów etycznych.*

- Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych (postmarketingowych, obserwacyjnych, rejestrów) z zakresu efektywności praktycznej (ang. real world data, RWD) dla selumety nibu we wnioskowanej populacji pacjentów. Powyższy brak badań RWD dla selumety nibu w populacji dzieci i młodzieży z NF1 PN wynika z faktu, iż produkt leczniczy Koselugo jest lekiem sierocym, który został niedawno dopuszczony do obrotu tj. 10 kwietnia 2020 r. w USA oraz 17 czerwca 2021 w Unii Europejskiej. Należy jednak zauważyć, iż w ramach dodatkowej oceny efektywności praktycznej przedstawiono 10 publikacji (...) stanowiących opisy pojedynczych lub serii przypadków, oceniających zastosowanie selumety nibu w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakówłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1). Aktualnie prowadzone jest również prospektywne, kohortowe badanie obserwacyjne (NCT05388370), w którym oceniane jest zastosowanie selumety nibu w populacji dzieci i młodzieży (3 do <18 r.ż.) z NF1, u których występują symptomatyczne, nieoperacyjne PN (N=125). Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to maj 2027 roku.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- Z wyjątkiem wskaźnika Pain Interference Index i pomiaru ostrości wzroku, pozostałe miary wyniku, które zostały zastosowane w badaniu SPRINT, nie zostały zwalidowane dla populacji z nerwiakówłókniakowością typu 1. Wskazane minimalne istotne klinicznie różnice w zakresie poprawy jakości życia dla pozostałych wskaźników zostały określone przez autorów badania na podstawie danych literaturowych dla innych jednostek chorobowych lub zastosowano metodę dot. ustalenia minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MCID) jako zmiany większej niż połowa odchylenia standardowego dla średniego wyniku uzyskanego w danym kwestionariuszu. Również w rekomendacji refundacyjnej CADTH 2023 oraz raporcie EMA EPAR dla Koselugo podkreślono, że brak wystandaryzowanych, obiektywnych miar odpowiedzi stanowi ograniczenie w pomiarze i interpretacji klinicznej wyników w leczeniu PN związanych z NF1.

- PN związany z NF1 może wymagać leczenia przez całe życie. Nie ma jednak danych dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa selumety nibu. Pomimo wyników z dłuższej obserwacji (data odcięcia danych: 27.02.2021 r., 5-letni okres obserwacji) dane dot. czasu utrzymywania się efektu leczenia, czasu stosowania terapii oraz efektów terapii po odstawieniu leczenia, a także efektów po ponownym zastosowaniu SEL pozostają nieznane.

Dane z 5-letniego okresu obserwacji wskazują, że prawie połowa pacjentów (46%; 23/50 pacjentów) była nadal leczona SEL, a mediana czasu trwania leczenia wyniosła 52,5 cykli (zakres: 1-66) (abstrakty konferencyjne Gross 2021, Wolters 2022). Ponadto w opinii eksperta ankietowanego przez Agencję prof. Pawła Łagunę, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej: „dotychczas nie wypracowano żadnego konsensusu dotyczącego długości leczenia chorych i okres ten nie został praktycznie określony”, dodatkowo prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej zaznaczył, że „w kolejnych latach spodziewane są kolejne wyniki badań, które być może narzucą zasady czasu trwania terapii”. Ponadto prof. Krzysztof Czyżewski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej wskazał, że „minimalny okres stosowania, po którym obserwuje się odpowiedź kliniczną to ok. 1 rok. Zatem prawdopodobny okres stosowania selumety nibu to kilka lat”. W raporcie EMA EPAR dla Koselugo wskazano, że przewidywany czas trwania długoterminowej obserwacji bezpieczeństwa w badaniu SPRINT podgrupa 1 wynosi 7 lat, po rozpoczęciu leczenia lub 5 lat po odstawieniu badanego leku, w zależności od tego, który okres był dłuższy.

- W ramach analizy klinicznej wykorzystano [REDAKTOWANE], co wpływa na wiarygodność przedstawionych wyników.
- Zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym do leczenia selumety nibem kwalifikują się dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starsi. Do wnioskowanego PL kwalifikować się będą pacjenci w wieku  $\geq 3$  i  $\leq 18$  r.ż. Kryteria wyłączenia z PL nie definiują jednak górnej granicy wieku, do której będzie można stosować selumety nibu. W badaniu SPRINT faza II mediana wieku pacjentów z analizowanej podgrupy 1 w momencie włączenia wyniosła 10,2 lata (zakres: 3,5; 17,4). Ukończenie 18 r.ż. nie stanowiło kryterium wyłączenia z badania SPRINT. Biorąc powyższe pod uwagę w 5-letnim okresie obserwacji badania, selumety nib mógł być stosowany u pacjentów po ukończeniu 18 r.ż. Brak jest jednak wyodrębnionych danych z badania dot. liczebności oraz uzyskanych wyników leczenia dla tej podgrupy. W rozdz. 8 AWA przedstawiono dodatkowo opinie ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych, którzy wskazali na zasadność kontynuacji terapii SEL u pacjentów, którzy ukończyli 18 lat, jeżeli zostali zakwalifikowani do programu przed ukończeniem 18. roku życia.

#### 4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Wybrane ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 9 AKL wnioskodawcy):

- Zestawienie danych wyników z badania SPRINT faza II dla selumety nibu z kohortą zewnętrzną NH obarczone jest niepewnością ze względu na heterogeniczność populacji pod względem takich parametrów jak: objętość guza, czy progresja choroby. Celem zminimalizowania wskazanej heterogeniczności w AKL przedstawiono analizę porównawczą z dopasowaniem grup pacjentów PSA. Dopasowanie przeprowadzone dzięki propensity score matching analysis zrównoważyło wyjściowe charakterystyki pacjentów (m.in. zmienne towarzyszące mające znaczenie prognostyczne) pomiędzy grupami. Technika ta jest akceptowana zarówno przez Agencje rejestrujące produkty lecznicze (EMA, FDA), jak również wymieniana przez wytyczne AOTMiT jako jedna z możliwych do zastosowania, w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących dwie interwencje.
- Natomiast, celem pozyskania dodatkowych danych przeprowadzono również proste zestawienie danych (ang. naïve comparison) dla SEL vs PL w oparciu o wyniki z badania SPRINT faza II podgrupa 1 po stronie ocenianej interwencji oraz badania RCT Widemann 2014 po stronie grupy kontrolnej placebo.

Badanie Widemann 2014 jest wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem z grupą kontrolną (placebo) typu cross-over oceniającym zastosowanie tipifarnibu u dzieci i młodych dorosłych ( $\geq 3$  i  $\leq 25$  lat) z klinicznym rozpoznaniem NF1 i nieoperacyjnymi, progresywnymi PN. Prezentowane zestawienie danych dotyczy zatem jedynie populacji pacjentów z rozpoznaniem NF1 oraz nieoperacyjnym, progresywnym PN (po stronie SEL wskazana subpopulacja zawiera tylko 21 pacjentów).

Wnioskowanie na podstawie ww. zestawienia danych SEL vs PL jest obarczone niepewnością ze względu na stwierdzoną heterogeniczność, jak również brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników w oparciu o jakościowe zestawienie danych SEL vs PL (unadjusted comparison).

**Komentarz analityków Agencji:** głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących selumety nib z obranym komparatorem umożliwiającym przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej dla analizowanej interwencji względem komparatora. Zestawienie wyników badania SPRINT z wynikami z badania naturalnej historii choroby z dopasowaniem wiekowym pacjentów przeprowadzono jedynie dla punktów końcowych PFS, ORR i wskaźnika wzrostu PN. Analiza porównawcza z dopasowaniem grup pacjentów PSA (ang. propensity score analysis)

Natomiast dodatkowe jakościowe zestawienie danych bez dopasowania populacji z badania SPRINT z wynikami badania Widemann 2014 nie pozwalała na wnioskowanie o przewadze któregośkolwiek z porównywanych ramion i różnicach w efektywności klinicznej, co zostało również podkreślone przez wnioskodawcę. Należy również podkreślić, iż badanie Widemann 2014 dotyczy populacji węższej niż wnioskowana tj. subpopulacja z progresywnym PN, a po stronie SEL wskazana subpopulacja zawiera tylko 21 pacjentów.

Populacja uwzględniona w ramach porównań charakteryzowała się heterogenicznością pod względem m.in. takich parametrów jak: objętość guza, wiek pacjentów czy status choroby (np. progresja). Mediana wieku pacjentów w grupie z badania SPRINT (podgrupa 1) była o ok. 2 lata wyższa, a mediana objętości wybranego do oceny PN była ok. 1,5 razy wyższa w porównaniu z kohortą dopasowaną wiekowo z badania NH. Jak podkreślono w wytycznych refundacyjnych PBAC 2022 pacjenci starsi z PN mają tendencje do uzyskania lepszych wyników, co mogło wpłynąć korzystnie na wyniki uzyskane w grupie leczonej SEL. W ramach charakterystyki pacjentów z badania NH nie podano informacji o liczbie powikłań związanych z PN, a także o statusie nerwiakowłókniaków. Biorąc powyższe pod uwagę przeprowadzone porównania wyników leczenia z wynikami z badania naturalnej historii choroby oraz wynikami ramienia PLC z badania oceniającego skuteczność innego leku w przedmiotowym wskazaniu obarczone są niepewnością. Dodatkowo jak podkreślono w AKL wnioskodawcy wnioskowanie na podstawie zestawienia wyników SEL vs PLC o efektywności terapii w populacji pacjentów z NF1 i operacyjnym progresywnym PN jest mocno ograniczone i ma charakter wyłącznie poglądowy.

- Brak możliwości zestawienia danych SEL vs NH oraz SEL vs PL dla oceny bezpieczeństwa (brak odpowiednich danych po stronie komparatora).

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W ramach porównania wyników leczenia SEL z wynikami badania naturalnej historii choroby oraz wynikami ramienia PLC nie uwzględniono dostępnych danych z badania SPRINT z najdłuższego okresu obserwacji tj. 5 lat. Przedstawiono jedynie zestawienie danych z badań dla okresu obserwacji wynoszącego 2 i 3,2 lat. W badaniu Widemann 2014 (ramie placebo) okres obserwacji wynosił 8 lat,

natomiast do badania dot. naturalnej historii choroby pierwszego pacjenta włączono w 2008 r., badanie jest obecnie w toku, brak jest opublikowanych danych dla pacjentów dopasowanych wiekowo do pacjentów z badania SPRINT z dłuższego okresu obserwacji. Należy podkreślić, że w rekomendacji refundacyjnej PBAC 2022 zestawienie danych SEL z NH dokonano dla dłuższego okresu tj. maksymalny okres obserwacji z badania SPRINT wynoszący 5,6 lat. W rozdz. 4.3 przedstawiono dodatkowe dane przedstawione w rekomendacji PBAC 2022.

- Jak wskazano w APD wnioskodawcy oraz w opiniach ankietowanych przez Agencję ekspertów, celem terapii we wnioskowanej populacji pacjentów pediatrycznych jest zahamowanie rozwoju choroby oraz poprawa jakości życia. W ramach porównania wyników leczenia SEL z wynikami z badania naturalnej historii choroby oraz wynikami ramienia PLC nie ma możliwości zestawienia danych dot. jakości życia, ze względu m.in. na brak takich danych po stronie komparatora lub różnice w sposobie oceny.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania selumety nibu w monoterapii w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących selumety nib z obranym komparatorem w docelowej populacji pacjentów przedstawiono wyniki dla porównania selumety nibu z naturalnym przebiegiem choroby (NH) w postaci:

- zestawienia danych dla SEL (SPRINT faza II podgrupa 1) vs NH (kontrola zewnętrzna dopasowana względem wieku pochodząca z badania 08-C-0079/ NCT00924196) w zakresie punktów końcowych: ORR, PFS oraz wskaźnik wzrostu PN;
- analizy pośredniej z dopasowaniem grup pacjentów PSA (propensity score matching analysis) w ramach porównania SEL (podgrupa 1) vs NH [REDACTED].

Dodatkowo przedstawiono zestawienie danych (ang. naïve comparison) w populacji pacjentów dzieci i starszych z NF1 oraz objawowym, nieoperacyjnym oraz progresywnym PN (populacja zawężona do wnioskowanego wskazania) dotyczących porównania SEL względem placebo (Widermann 2014) w zakresie PFS.

Ze względu na brak danych z badania dla NH dot. jakości życia oraz bólu, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, nie było możliwości zestawienia danych w tym zakresie. Przedstawiono natomiast dane z badania SPRINT (podgrupa 1) dla SEL, dla punktów końcowych określonych w publikacji Gross 2020 jako kluczowe tj. jakość życia wg PedsQL Generic QOL Scale, ocena funkcji motorycznych wg. systemu PROMIS, nasilenie bólu wg NRS-11 i PII (ang. The pain interference index), postrzeganie zmiany w stanie zdrowia z wykorzystaniem skali GIC (ang. Global Impression of Change scale). Przedstawiono również dane dotyczące czasu trwania leczenia SEL w badaniu SPRINT.

Ponadto ze względu na brak możliwości zestawienia danych SEL vs NH oraz SEL vs PL dla oceny bezpieczeństwa (brak odpowiednich danych po stronie komparatora) w ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono jedynie dane z badania SPRINT dla SEL.

W niniejszej analizie wyniki przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla danego punktu końcowego. Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

Szczegółowe wyniki badania SPRINT dla wszystkich ocenianych punktów końcowych oraz ze wcześniejszych okresów obserwacji przedstawione zostały w rozdz. 4.3, 7.5 AKL.



#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Wyniki badania SPRINT

##### Kluczowe wyniki zdrowotne zorientowane na pacjenta – badanie SPRINT

##### Jakość życia

Ocena jakości życia została przeprowadzona z wykorzystaniem kwestionariusza PedsQL (ang. Pediatric Quality of Life Inventory), dostępne są dane jedynie z oceny dokonanej przed 13. cyklem leczenia (data odcięcia: 29.03.2019 r.).

Wykazano IS poprawę jakości życia pacjentów leczonych SEL wg kwestionariusza PedsQL podczas oceny przed 13. cyklem terapii względem wartości wyjściowej w zakresie oceny ogółem oraz w domenie fizycznej, zarówno w samoocenie pacjenta, jak i rodzica. Poprawę odnotowano także w pozostałych domenach, jednak różnica w średnim wyniku w kwestionariuszu PedsQL w porównaniu do wartości początkowych w domenie emocjonalnej, społecznej i szkolnej w ocenie pacjentów przed 13. cyklem terapii nie osiągnęła IS. Uzyskane średnie zmiany wyniku nie osiągnęły jednak zdefiniowanej przez autorów badania minimalnej istotnej klinicznie poprawy w ocenie pacjenta, a jedynie rodziców (oprócz domeny szkolnej), (zmiana wynosząca 8,7 pkt. wg oceny pacjentów i 8,1 pkt. wg oceny rodziców).

Podczas oceny przed 13. cyklem leczenia względem wartości początkowych, odnotowano poprawę w zakresie funkcji motorycznych, jak również funkcji motorycznych kończyny górnej wg systemu PROMIS. Średnie zmiany wyników nie osiągnęły IS w ocenie pacjentów oraz zdefiniowanej przez autorów badania minimalnej istotnej klinicznie poprawy zarówno w ocenie pacjentów i rodziców (za minimalną istotną klinicznie zmianę uznano różnicę wynoszącą: odpowiednio w ocenie pacjenta i rodzica: 3,5 i 2,2 pkt. w zakresie funkcji motorycznych oraz 3,4 i 3,3 pkt. w zakresie funkcjonowania kończyn górnych). W zakresie średniej zmiany wyniku w ocenie funkcji motorycznych wg PROMIS w ocenie rodziców uzyskano istotną statystycznie oraz klinicznie poprawę podczas oceny przed 13. cyklem terapii SEL, w porównaniu do wartości początkowych.

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 20 Wyniki analizy skuteczności, ocena jakości życia pacjentów z badania SPRINT (data odcięcia danych: 29.03.2019 r.)**

Punkt końcowy		Wartość początkowa średnia (min; max)		Ocena przed 13-cyklem średnia (min; max)		MD (95% CI)	
		ocena pacjenta	ocena rodzica	ocena pacjenta	ocena rodzica	ocena pacjenta	ocena rodzica
<b>Jakość życia – PedsQL Generic QOL Scale</b>							
<b>Liczebność</b>		N=33	N=50	N=29	N=45	N=29	N=45
<b>Domena</b>	<b>Ogółem</b>	73,9 (13,0, 96,7)	60,8 (20,7, 98,9)	79,6 (30,4, 100,0)	73,3 (39,1, 98,9)	<b>6,7</b> <b>(0,1; 13,3)</b>	<b>13,0</b> <b>(8,1; 17,8)</b>
	<b>Fizyczna</b>	75,4 (15,6, 100,0)	60,6 (9,4, 100,0)	80,9 (21,9, 100,0)	73,2 (18,8, 100,0)	<b>6,7</b> <b>(0,0; 15,6)</b>	<b>13,8</b> <b>(7,8; 19,8)</b>
	<b>Emocjonalna</b>	75,9 (5,0, 100,0)	64,9 (15,0, 100,0)	83,3 (45,0, 100,0)	82,2 (40,0, 100,0)	7,4 (-2,7; 17,5)	<b>17,4</b> <b>(11,1; 23,8)</b>
	<b>Społeczna</b>	75,9 (0, 100,0)	57,9 (10,0, 100,0)	80,5 (15,0, 100,0)	69,7 (20,0, 100,0)	5,2 (-3,5; 13,9)	<b>11,7</b> <b>(5,0; 18,5)</b>
	<b>Szkolna</b>	N=28 66,3 (10,0, 100,0)	N=44 60,8 (8,3, 95,0)	N=25 70,6 (0;100,0)	N=40 67,1 (20,0, 100,0)	N=23 5,0 (-2,2; 12,2)	N=37 6,0 (-0,5; 1,6)
<b>Ocena funkcji motorycznych wg. systemu PROMIS<sup>^</sup></b>							
<b>Ocena funkcji motorycznych wg PROMIS</b>		N=23 46,6 (32,3; 58,5)	N=32 37,4 (19,8; 56,5)	N=20 48 (38,3; 58,5)	N=29 41,1 (21,1; 56,5)	N=20 1,8 (-1,4; 5,1)	N=28 <b>3</b> <b>(1,3; 4,7)</b>

Punkt końcowy	Wartość początkowa średnia (min; max)		Ocena przed 13-cyklem średnia (min; max)		MD (95% CI)	
	ocena pacjenta	ocena rodzica	ocena pacjenta	ocena rodzica	ocena pacjenta	ocena rodzica
Zakres funkcjonowania kończyn górnych wg PROMIS	N=22 46 (20,4; 56,7)	N=31 38,1 (14; 54,8)	N=20 47,4 (25,5; 56,7)	N=29 40,6 (14; 54,8)	N=20 1,6 (-1,7; 4,9)	N=28 1,8 (-0,7; 4,4)

^ wyższe wyniki wskazują na lepszą sprawność fizyczną.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), N – liczba pacjentów w grupie, MD – średnia zmiana względem wartości wyjściowej

## Nasilenie bólu

Podczas rocznej terapii selumety nibem odnotowano IS zmniejszenie zgłaszanego przez pacjenta nasilenia bólu związanego z guzem w skali NRS-11. W ocenie dokonanej po 4 latach terapii (przed 48 cyklem terapii) względem wartości wyjściowej u pacjentów stosujących SEL również wykazano istotną statystycznie redukcję średniej liczby punktów w skali NRS-11. Odnotowana redukcja wyniku w skali NRS-11 osiągnęła minimalną istotność kliniczną, tj.  $\geq 2$  punktowej redukcji nasilenia bólu związanego z PN.

Wykazano także IS redukcję średniej liczby punktów wg PII względem wartości początkowej wg oceny pacjentów oraz rodziców podczas oceny dokonanej przed 13. i 48. cyklem. Natomiast jedynie średnia redukcja wyniku wg wskaźnika PII oceniona przez pacjenta przed 48. cyklem terapii SEL, w porównaniu do wartości początkowych osiągnęła minimalną istotność kliniczną (minimalna istotna klinicznie różnica PII zgodnie z danymi literaturowymi dla pacjentów w omawianym wskazaniu wynosi według oceny pacjentów 0,75 i 1,78 według oceny rodziców).

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 21 Wyniki analizy skuteczności, średnia punktowa zmiana dotycząca natężenia bólu wg NRS-11 i PII, względem wartości wyjściowych – badanie SPRINT**

Punkty końcowe		Wartość początkowa		Średnia zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)		Średnia punktowa redukcja względem wartości wyjściowej (95% CI)	
		N	średnia (min; max)	N	Ocena przed 13-cyklem*	N	Ocena przed 48 cyklem**
Nasilenie bólu (NRS-11) – ocena pacjenta		33	2,88 (0; 10)	29	-2,14 (-3,14; -1,14) p=0,001	19	2,21 (0,68; 0,58) p=0,015
Ocena nasilenia bólu (PII)	Ocena pacjenta	33	1,22 (0; 5,5)	29	-0,62 (-1,02; -0,21) p=0,019	18	0,93 (0,40; 0,38) p=0,0059
	Ocena rodziców	47	1,50 (0; 4,83)	42	-0,81 (-0,32; -0,31) p=0,010	24	1,11 (0,35; 0,26) p=0,002

\* data odcięcia danych: 29.03.2019 r., publikacja Gross 2020

\*\* data odcięcia danych: 27.02.2021 r., abstrakt konferencyjny Gross 2021

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), N – liczba pacjentów w grupie, PII – wskaźnik oceny bólu (ang. The pain interference index), PROMIS – The Patient-Reported Outcome Measurement Information System

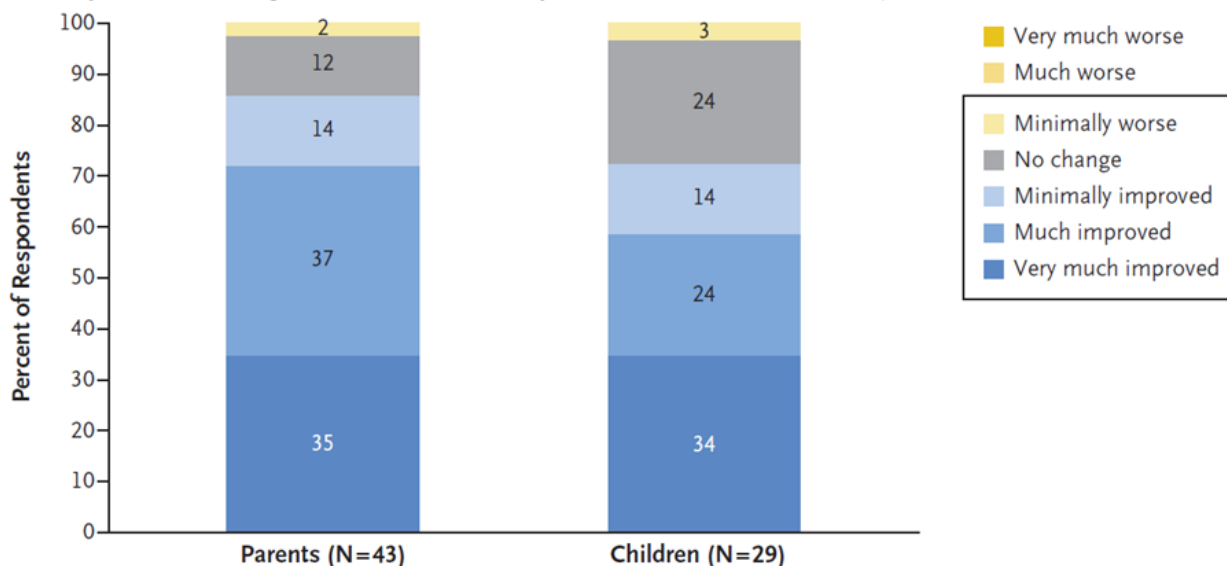
## Postrzeżenie zmiany w związku z leczeniem

Postrzeżenie zmiany w stanie zdrowia w związku z zastosowanym leczeniem SEL oceniono z wykorzystaniem skali GIC (ang. Global Impression of Change scale). Ocenę przeprowadzono zarówno wśród pacjentów, jak również ich rodziców/opiekunów.

Po rocznej terapii u 72% chorych według samooceny oraz u 86% chorych wg oceny rodziców obserwowano pozytywny wpływ leczenia selumety nibem na dolegliwości związane z chorobą w skali GIC. Zmiany jako "ulegające minimalnemu pogorszeniu" określił 1/29 pacjentów oraz 1/43 oceniających rodziców. Żadne dziecko ani rodzice nie zgłosili zmian jako "ulegających dużemu pogorszeniu" lub "ulegających bardzo dużemu pogorszeniu".

Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.

## Global Impression of Change in Tumor-Related Complications at Evaluation before Cycle 13



Rysunek 2 Wyniki oceny w skali GIC przed 13. cyklem leczenia SEL dla komponenty: objawy choroby związane z PN inne niż ból – Gross 2020, data odcięcia danych: 29.06.2019 r.

Natomiast podczas oceny wykonanej po 36. cyklu pozytywny wpływ leczenia SEL na dolegliwości związane z chorobą wg GIC obserwowano wśród 90% pacjentów w oparciu o samoocenę i u 94% chorych w ocenie rodziców (na podstawie danych z abst. konf. Wolters 2020).

## Czas trwania leczenia

Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 3 lata, 44 pacjentów (88%) pozostało w badaniu, z czego 32 (64%) pozostawało na leczeniu SEL (w tym dwóch pacjentów powtórnie leczonych). Mediana całkowitego czasu trwania leczenia selumety nibem wyniosła 1027,50 dni (33,8 miesiąca), a mediana rzeczywistej ekspozycji (suma dni, w których podawano dawkę badaną SEL) wyniosła 943,98 dni (31,0 miesiąca). Natomiast dane dot. 5-letniego okresu obserwacji wskazują, że 23 pacjentów (46%) pozostała na leczeniu SEL, a mediana czasu trwania leczenia wyniosła 52,5 cykli (zakres: 1-66).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22 Wyniki analizy skuteczności, czas trwania leczenia SEL w badaniu SPRINT

Punkt końcowy	Źródło danych	Okres obserwacji (lata)	Selumety nib (N=50)		
			Średnia (SD)	Mediana (min; max)	Całkowite lata leczenia
Całkowity czas trwania leczenia (TTD)* (dni)	EMA 2021	Mediana 3		1027,5 (28,0; 1326,0)	
Rzeczywisty czas trwania leczenia** (dni)				944,0 (26,0; 1290,0)	
Cykle leczenia	Gross 2020			nd	36 (0; 47)^
	abs. konf. Gross 2021	5	nd	52,5 (1; 66)	nd

\* Całkowity czas trwania leczenia (ang. total treatment duration) = (data przyjęcia ostatniej dawki - data przyjęcia pierwszej + 1), W przypadku pacjentów, którzy ponownie zostali poddani leczeniu, wykluczono okres przerwy w leczeniu tj. między przerwaniem leczenia a ponownym leczeniem. Uwzględniono natomiast dni ze zmniejszonym dawkowaniem.

\*\* Rzeczywisty czas trwania leczenia = suma dni, w których podawano zdefiniowaną dawkę badaną.

^ adherence u pacjentów wyniosł 95%.

**Zestawienie wyników SEL (SPRINT podgrupa 1) vs NH (kohorta dopasowana wiekowo)**

Na podstawie publikacji Gross 2020 w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono zestawienie wyników SEL vs NH dla maksymalnego okresu obserwacji wynoszącego 3,2 lat (data odcięcia danych: 29 marzec 2019 r.) dla punktów końcowych: PFS, ORR. Natomiast dla punktu końcowego: wskaźnik wzrostu PN przedstawiono dane dla SEL z mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,8 lat (zakres: 0; 3,2), a dla NH z mediany obserwacji wynoszącej 6,8 lat (zakres: 1; 17,7 lat).

W niniejszej analizie analitycy Agencji przedstawili poglądowo również dodatkowe dane dla SEL z badania SPRINT (podgrupa 1) z dłuższego okresu tj. 5-lat (data odcięcia danych: 27.02.2021 r., abstrakty konferencyjne Gross 2021 oraz Wolters 2022).

**Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)**

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenia (ang. objective response rate, ORR) zdefiniowany został jako odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią lub potwierdzoną odpowiedzią częściową (CR+cPR): odpowiedź całkowita (CR) zdefiniowana jako zanik docelowego PN, potwierdzona odpowiedź częściowa (cPR) zdefiniowana jako zmniejszenie objętości wybranego do oceny leczenia PN w stosunku do wartości wyjściowej o  $\geq 20\%$ , potwierdzone po udokumentowaniu w kolejnym wolumetrycznym MR w ciągu 3 do 6 miesięcy.

U 68% pacjentów leczonych selumety nibem uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) (pacjenci uzyskali potwierdzoną odpowiedź częściową (cPR), żaden nie uzyskał odpowiedzi całkowitej). Natomiast w dopasowanej wiekowo kohorcie z badania uwzględniającej grupę NH, u żadnego z pacjentów nie odnotowano obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

**Tabela 23 Wyniki analizy skuteczności, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) – zestawienie wyników SEL vs NH**

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji (lata)	SEL n/N (%)	NH n/N (%)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	Gross 2020	3,2	34/50 (68)*	0/93
	Gross 2021	5		nd.

\* pacjenci z potwierdzoną odpowiedzią częściową, żaden pacjent nie uzyskał odpowiedzi całkowitej

Skróty: nd – nie dotyczy, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie, n – liczba zdarzeń, N – liczba pacjentów w grupie

**Przeżycie bez progresji choroby (PFS)**

Mediana PFS nie została osiągnięta u pacjentów leczonych SEL w badaniu SPRINT. Dane dla 5-letniego okresu obserwacji wskazują, że u 7/50 pacjentów (14%) wystąpiła progresja choroby. Natomiast w dopasowanej wiekowo kohorcie pacjentów z badania dotyczącego NH mediana PFS wyniosła 1,3 lata (1,1; 1,6).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24 Wyniki skuteczności, przeżycie bez progresji choroby (PFS) – zestawienie wyników SEL vs NH**

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji (lata)	SEL N=50	NH N=93
Mediana PFS (lata)	Gross 2020	3,2	Nie osiągnięta*	1,3 (1,1; 1,6)
	abst. konf. Gross 2021	5		nd.
Prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia (%)	EMA 2021	3,2	94,7 (80,6; 98,7)	30,4 (21,0; 40,3)
Prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia (%)	Gross 2020		84	15

\* u 7 pacjentów stwierdzono progresję choroby, 23/50 (46%) pacjentów pozostało na leczeniu SEL, dane dla 5-letniego okresu obserwacji

Skróty: nd. – nie dotyczy, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NH – naturalny przebieg choroby, N – liczba pacjentów, SEL – selumety nib, PFS – przeżycie bez progresji choroby

**Wskaźnik wzrostu nerwiakowłókniaka spłotowatego (PN)**

Podczas mediany okresu obserwacji 2,8 lat (zakres: 0; 3,2) u żadnego pacjenta stosującego selumety nib nie zaobserwowano wzrostu objętości PN >20% na rok. Mediana zmiany objętości PN względem wartości wyjściowych wyniosła -22,6% (zakres: -55,1; 30,4). U pacjentów z grupy dopasowanej kohorty NH obserwowano zwiększenie mediany objętości nerwiakowłókniaka spłotowatego pomiędzy wartością wyjściową, a ostatnim MR o 76,5% (zakres: -39,6%; 1428,7%) podczas mediany obserwacji wynoszącej 6,8 lat. U 43% pacjentów z grupy NH obserwowano wzrost objętości PN >20% na rok.

Szczegóły zawiera poniższa tabela.

**Tabela 25 Wyniki skuteczności, wskaźnik wzrostu PN – zestawienie wyników SEL vs NH**

Punkt końcowy	Źródło	SEL		NH	
		Mediana okresu obserwacji (zakres)	N=50	Mediana okresu obserwacji (zakres)	N=93
Wskaźnik wzrostu PN <sup>^</sup>	Gross 2020	2,8 (0; 3,2)	0 (0%)	6,8 (1; 17,7)	43 (40%)
Mediana zmiany objętości PN* (%)			-22,6 (-55,1; 30,4)**		+76,5 (-39,6; 1428,7)

<sup>^</sup> liczba pacjentów, u których obserwowano wzrost objętości PN >20% na rok

\* zmiana wyniku ostatniego rezonansu MR względem wartości wyjściowej

\*\* W odnalezionej dodatkowo przez analityków Agencji publikacji Gross 2023 wskazano, że podczas dłuższego: 5-letniego okresu obserwacji, mediana zmiany objętości PN względem wartości wyjściowych wyniosła -27,5% (95% CI: -60,3; 2,2%).

Skróty: SEL – selumety nib, NH – naturalny przebieg choroby, PN – nerwiakowłókniak spłotowaty, N – liczba pacjentów

**Analiza porównawcza z dopasowaniem grup pacjentów (ang. propensity score analysis, PSA), SEL vs NH**

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Zestawienie wyników SEL (SPRINT podgrupa 1) vs PLC (Widemann 2014)**

Zestawienie danych SEL vs PL ze względu na heterogeniczność badania SPRINT oraz Widemann 2014 przedstawiono jedynie dla punktu końcowego PFS. Populacja, której dotyczą dane to dzieci oraz młodzi dorośli z klinicznym rozpoznaniem NF1 i nieoperacyjnym, progresywnym PN (populacja węższa niż wnioskowana).

Podczas 2-letniego okresu obserwacji zastosowanie leczenia selumety nibem u pacjentów z NF1 oraz nieoperacyjnym, progresującym PN w badaniu SPRINT związane było z prawdopodobieństwem przeżycia bez progresji wynoszącym 88,9%, mediana PFS nie została osiągnięta. Natomiast wśród pacjentów w grupie placebo w badaniu Widemann 2014 mediana PFS wyniosła 10,6 miesiąca (zakres: 8,1; 18,3).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 27 Wyniki skuteczności, przeżycie bez progresji choroby (PFS), pacjenci z NF1 i nieoperacyjnym progresywnym PN – zestawienie wyników SEL vs PLC**

Punkt końcowy	Źródło	Mediana okresu obserwacji (lata)*	SEL N=21	PLC N=29
Mediana PFS (mies.)	EMA 2021	2	Nie osiągnięto	10,6 (8,1; 18,3)
Prawdopodobieństwo przeżycia (%)			88,9 (62,4; 97,1)	23,5 (8,8; 42,3)

\* data odjęcia danych dla SEL: 29 czerwiec 2018 roku (SPRINT faza II podgrupa 1); dla PLC, badanie Widemann 2014: 15 luty 2019 r.;

Skróty: nd. – nie dotyczy, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NH – naturalny przebieg choroby, N – liczba pacjentów, SEL – selumety nib, PFS – przeżycie bez progresji choroby

**Dane dot. efektywności praktycznej****Cacchione 2023**

Do badania kohortowego Cacchione 2023 włączono 13 pacjentów (mediana wieku 3 lata (zakres: 3-17) z objawowym, nieoperacyjnym nerwiakowłóknakiem splotowatym z NF1, którzy leczeni byli inhibitorami MEK (selumety nib (n=12) lub tramety nib (n=1) w latach 2019-2021. 8 z 13 pacjentów (61%) miało więcej niż 1 PN. Najczęstszą lokalizacją była głowa i szyja (31%, 4 z 13), następnie kończyny (3, 23%), kręgosłup (3, 23%) brzuch (2, 15%) oraz okolica klatki piersiowej (1, 8%). Częściową resekcję chirurgiczną wykonano u 8 chorych, natomiast całkowite wycięcie nie było możliwe. Czworo dzieci przeszło wcześniej terapię medyczną IFN. Selumety nib stosowany był w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez medianę czasu leczenia 12 miesięcy.

Podczas terapii selumety nibem u większości pacjentów wystąpiła poprawa objawów klinicznych oraz jakości życia, ze zmniejszeniem lub stabilizacją zmian. Nie uzyskano jednak całkowitej odpowiedzi. Częściowa odpowiedź radiologiczna została osiągnięta u 3 pacjentów (23%). Stabilizację choroby PN odnotowano u 8 pacjentów (67%). U jednego pacjenta odnotowano progresję choroby, ze znacznym wzrostem podczas pierwszej (po 6 mies.) i drugiej (po 12 mies.) kontroli (+245%, zmiana objętości PN z 59 cm<sup>3</sup> na 204% cm<sup>3</sup>, terapia przerwana po 12 cyklach ze względu na progresję). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 12 cykli (zakres: 6-30). W przypadku oceny jakości życia wg PedsQoL (ang. Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, wersja włoska) odnotowano poprawę w trzecim miesiącu leczenia (średni wynik w kwestionariuszu PedsQoL: 81,5 SD: 16,5) względem wartości wyjściowych (średni wynik 65,6, SD: 19,8), w kolejnych miesiącach następowała kontynuacja poprawy oceny jakości życia, z tendencją do stabilizacji.

**Opisy pojedynczych/serie przypadków**

W pozostałych odnalezionych publikacjach dot. opisów pojedynczych lub serii przypadków, łącznie uwzględniono 62 pacjentów z nieoperacyjnym, objawowym nerwiakowłóknakiem splotowatym w przebiegu NF1 leczonych SEL. Pacjenci byli w wieku od 2,5 do 18 lat, okres terapii SEL wynosił od 1 mies. do 5 lat. W większości przypadków stosowanie selumety nibu związane było m.in. ze zmniejszeniem rozmiarów nerwiakowłóknaków splotowych, poprawą objawów bólowych. W publikacji Allen 2021 opisano przypadek 15-letniego pacjenta z NF1, u którego ze względu na rozległość PN rozpoczęto leczenie selumety nibem, które po miesiącu nie przyniosło zmian. Ponadto w publikacji Chelleri 2023 opisano przypadek 8-letniego pacjenta z NF1, nieoperacyjnymi PN kręgosłupa oraz waskulopatią mózgową w obrazie MR. U pacjenta zastosowano selumety nib w wieku 4 lat. Z powodu objawowej waskulopatii mózgowej (stwierdzono ciężką postać syndromu MMS – choroba moyamoya: rzadka choroba naczyń mózgowych) wskazana była rewaskularyzacja chirurgiczna. Selumety nib podawany był podczas oraz po operacji. Przeprowadzone kontrolne badania MR mózgu po 4 oraz 11 miesiącach po wykonanych zabiegach wykazały skrajnie ograniczoną neowaskularyzacją. Autorzy publikacji Chelleri 2023 wskazują, że

selumety nib może zakłócać neowaskularyzację mózgu u pacjentów z MMS wymagających rewaskularyzacji chirurgicznej oraz podkreślają potrzebę dalszych badań w tym zakresie. Szczegółowy opis odnalezionych publikacji znajduje się w AKL wnioskodawcy rozdz. 6.

#### 4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ze względu na brak możliwości zestawienia danych SEL vs NH oraz SEL vs PL dla oceny bezpieczeństwa m.in. brak odpowiednich danych po stronie komparatora, wnioskodawca przedstawił jedynie dane dla SEL z badania SPRINT.

W ramach niniejszej analizy ograniczono się do przedstawienia zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 10% pacjentów w badaniu SPRINT faza II podgrupa 1 z najdłuższego okresu obserwacji, dla którego są dostępne dane. Szczegółowe oraz dodatkowe dane z zakresu analizy bezpieczeństwa zawiera AKL wnioskodawcy rozdz. 4.4, 7.5, 12.4.

Podczas 5-letniej obserwacji (mediana czasu trwania leczenia wyniosła 52,5 cykli) w badaniu SPRINT (podgrupa 1) u prawie wszystkich pacjentów (49/50) odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego prawdopodobnie związanego z leczeniem, w tym 97% było stopnia  $\leq 2$  wg CTCAE. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (CPK), zanokcica oraz wysypka trądzikopodobna (brak podanych odsetków w abst. konferencyjnym Gross 2021). Zdarzenia niepożądane 4. stopnia wystąpiły u 3 pacjentów i dotyczyły zwiększenia CPK, hiperurykemia i owrzodzenia skóry. Łącznie z leczenia zrezygnowało 27 (54%) pacjentów, z czego 7 pacjentów z powodu progresji choroby, a 6 z powodu AEs.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28 Analiza bezpieczeństwa badanie SPRINT faza II, podgrupa 1 – 5-letni okres obserwacji<sup>^</sup>**

Punkt końcowy	Źródło	SEL N=50 n (%)
<b>AEs ogółem (wszystkie stopnie CTCAE) prawdopodobnie związane z leczeniem</b>	abs. konf. Gross 2021	49 (97)
• AEs $\leq 2$ . stopnia prawdopodobnie związane z leczeniem		97%
• AEs 4. stopnia prawdopodobnie związane z leczeniem		3 (6)*
<b><math>\geq 1</math> zmniejszenie dawki SEL</b>		16 (32)
<b>2 zmniejszenie dawki SEL z powodu AEs</b>		5 (10)
<b>Rezygnacje z leczenia ogółem</b>		27 (54)**
• Rezygnacje z leczenia z powodu progresji choroby		7 (14)
• Rezygnacje z leczenia ogółem z powodu AEs		6 (12)

<sup>^</sup> data odcięcia danych: 27 luty 2021 r., mediana czasu trwania leczenia wyniosła 52,5 cykli (zakres: 1-66).

\* zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (CPK), hiperurykemia, owrzodzenie skóry

\*\*23/50 pacjentów (46%) pozostała na analizowanym leczeniu SEL

Skróty: AE – Zdarzenie niepożądane (ang. adverse event), CTCAE – skala toksyczności (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events), N – liczba pacjentów, SEL – selumety nib

#### Dane z badań dot. efektywności praktycznej

##### **Cacchione 2023**

U włączonych 13 pacjentów najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: suchość skóry (100%), świąd skóry (78%), zmęczenie (62%), zanokcica (62%), ból brzucha (46%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (46%). Dwóch pacjentów musiało przerwać podawanie selumety nibu w ciągu pierwszych trzech miesięcy, odpowiednio z powodu toksyczności żołądkowo-jelitowej 2. stopnia (biegunka) oraz zanokcicy 3. stopnia. Po 10 dniach zawieszenia i terapii podtrzymującej w obu przypadkach wznowiono leczenie pełną dawką. Żaden pacjent nie wymagał zmniejszenia dawki.

## Caiffa 2022

Celem badania była ocena funkcji serca wśród dzieci z NF1 leczonych selumety nibem. Do badania Caiffa 2022 włączono 17 pacjentów z NF1 leczonych SEL (średni wiek 13 lat, SD: 4) oraz 17 zdrowych pacjentów. Mediana okresu leczenia wyniosła 22 miesiące. U pacjentów z NF1 leczonych selumety nibem w porównaniu ze zdrowymi pacjentami m.in. nie odnotowano różnic we frakcji wyrzutowej lewej komory serca (63% vs 65%, p=0,2). Ogółem u 71% (n=11) pacjentów leczonych SEL wystąpiły AEs tj. żołądkowo-jelitowe (53%, n=9)), dermatologiczne (53% (n=9)), wzrost fosfokinazy kreatynowej (41% (n=7)), inne zdarzenia niepożądane (18% (n=3)).

### Opisy pojedynczych/serie przypadków

Łącznie opisano 62 pacjentów z nieoperacyjnym, objawowym nerwiakowłóknakiem spłotowatym w przebiegu NF1 leczonych SEL. Większość opisanych w publikacjach zdarzeń niepożądanych była zbieżna z AEs występującymi w badaniu SPRINT, zazwyczaj miały one łagodny do umiarkowanego stopień nasilenia, nie prowadziły do przerwania terapii i ustępowały samoistnie lub po wprowadzeniu odpowiedniego leczenia. W publikacji Baldo 2021 opisano wystąpienie dwóch nieopisanych wcześniej zdarzeń niepożądanych u pacjentów pediatrycznych leczonych SEL tj. obrzęk obwodowy i zmiana koloru włosów. Pomimo wystąpienia ww. działań niepożądanych, wszyscy chorzy i ich rodziny zdecydowali się na kontynuację leczenia selumety nibem, mając na uwadze jego korzyści kliniczne związane z redukcją objętości nerwiakowłóknaka spłotowego.

## 4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji w ramach wyszukiwania weryfikacyjnego zidentyfikowali publikację Gross 2023 (opublikowaną 28.04.2023 r. jako zaakceptowany manuskrypt), w której przedstawiono dane z badania SPRINT (faza II, podgrupa 1) z 5-letniego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 27 luty 2021 r.). Ze względu na brak danych dot. liczby odnotowanych, poszczególnych AEs we włączonym przez wnioskodawcę do przeglądu abs. konf. Gross 2021, analitycy Agencji przedstawili dodatkowe dane z odnalezionej publikacji Gross 2023.

Podczas 5-letniej obserwacji w badaniu SPRINT (podgrupa 1) najczęściej ( $\geq 40\%$ ) obserwowanymi zdarzeniami niepożadanymi ogółem związanymi z leczeniem SEL były: wymioty, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, suchość skóry, biegunka, nudności, inne zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zapalenie jamy ustnej, trądzikopodobne zapalenie skóry, ból głowy, zanokcica, zmęczenie, wysypka plamisto-grudkowa, niedokrwistość.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 29 Analiza bezpieczeństwa, badanie SPRINT faza II, podgrupa 1 – 5-letni okres obserwacji, publikacja Gross 2023**

Punkt końcowy	Źródło	SEL N=50 n (%)
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem związane z leczeniem SEL występujące <math>\geq 10\%</math></b>		
Wymioty	Gross 2023	39 (79)
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi		38 (76)
Suchość skóry		33 (66)
Biegunka		32 (64)
Nudności		31 (62)
Inne zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		28 (56)
Zapalenie jamy ustnej		26 (52)
Trądzikopodobne zapalenie skóry		28 (53)
Ból głowy		20 (50)
Zanokcica		25 (50)



Punkt końcowy	Źródło	SEL N=50 n (%)
Zmęczenie		23 (46)
Wysypka plamisto-grudkowa		23 (46)
Niedokrwistość		21 (42)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej		19 (38)
Ból brzucha		19 (38)
Zaparcia		17 (34)
Świąd		17 (34)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej		16 (32)
Ból brzucha		15 (30)
Hipoalbuminemia		14 (28)
Zmniejszona liczba neutrofilii		14 (28)
Zwiększona lipaza		11 (22)
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej		10 (20)
Anoreksja		10 (20)
Zawroty głowy		10 (20)
Hipokalcemia		9 (18)
Bezsenna		9 (18)
Krwawienie z nosa		8 (16)
Podwyższony poziom hemoglobiny		8 (16)
Zwiększona liczba limfocytów		8 (16)
Ból		8 (16)
Zwiększona aktywność amylazy		8 (16)
Infekcja skóry		8 (16)
Zmniejszona liczba białych krwinek		8 (16)
Wzrost poziomu kreatyniny		7 (14)
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej serca		7 (14)
Hipokaliemia		7 (14)
Obrzęki kończyn		6 (12)
Gorączka		6 (12)
Zmniejszona liczba limfocytów		6 (12)
Zmniejszona liczba płytek krwi		6 (12)
Kaszel		5 (10)
Hiperkaliemia		5 (10)
Nadciśnienie		5 (10)
Hipoglikemia		5 (10)
Zwiększenie masy ciała		5 (10)
<b>Najczęściej występujące (≥5%) zdarzenia niepożądane 3. stopnia związane z leczeniem SEL</b>		
Biegunka	Gross 2023	7 (14)

Punkt końcowy	Źródło	SEL N=50 n (%)
Zanokcica		4 (8)
Trądzikopodobne zapalenie skóry		3 (6)
Zwiększenie masy ciała		3 (6)
<b>Zdarzenia niepożądane 4. stopnia związane z leczeniem SEL</b>		
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	Gross 2023	1 (2)
Hiperurykemia		1 (2)
Owrzodzenie skóry		1 (2)

Skróty: AE – Zdarzenie niepożądane (ang. adverse event), CTCAE – skala toksyczności (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events), N – liczba pacjentów, SEL – selumety nib

#### 4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Informacje na podstawie ChPL

Profil bezpieczeństwa selumety nibu w monoterapii u dzieci i młodzieży z NF1 i nieoperacyjnym PN został określony po dokonaniu oceny połączonej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo stosowania, złożonej z 74 dzieci i nastolatków (20-30 mg/m<sup>2</sup> 2 pc. dwa razy na dobę). Ta grupa dzieci i młodzieży obejmowała 50 pacjentów z I podgrupy badania II fazy SPRINT, leczonych selumety nibem w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> 2 pc. dwa razy na dobę (zbiór danych w badaniu rejestracyjnym) i 24 pacjentów z I fazy badania SPRINT leczonych selumety nibem w dawce 20 do 30 mg/m<sup>2</sup> 2 pc. dwa razy na dobę (badanie w celu ustalenia dawki). Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy I fazą badania SPRINT a I podgrupą w II fazie badania SPRINT. Ten profil bezpieczeństwa został także potwierdzony w zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z 7 badań sponsorowanych przez firmę AstraZeneca z udziałem dorosłych pacjentów z licznymi rodzajami guzów (N = 347), którzy otrzymywali dawkę 75 do 100 mg dwa razy na dobę.

W grupie dzieci i młodzieży (N = 74; obejmuje 50 pacjentów z podgrupy I głównego badania rejestracyjnego SPRINT II fazy i 24 pacjentów ze wspomaganego badania SPRINT I fazy), najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (częstość ≥ 45%) były wymioty (82%), wysypka (80%), zwiększona aktywność kinazy kreatynowej (76%), biegunka (77%), nudności (73%), zdarzenia astenii (59%), suchość skóry (58%), gorączka (57%), wysypka trądzikopodobna (54%), hipalbuminemia (50%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (50%) i zanokcica (45%).

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu leczniczego Koselugo:

- Donoszono o przypadkach bezobjawowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej u 22% dzieci i młodzieży w rejestracyjnym badaniu klinicznym. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia tych działań niepożądanych wyniosła 226 dni. Zgłoszono niewielką liczbę poważnych przypadków zmniejszenia LVEF<sup>8</sup> związanego z selumety nibem u dzieci i młodzieży, które uczestniczyły w programie rozszerzonego dostępu do leku. Do badań nie włączono dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności lewej komory serca w wywiadzie lub z początkową wartością LVEF poniżej dolnej granicy normy (DGN) obowiązującej w danej instytucji. LVEF należy oceniać w echokardiografii przed rozpoczęciem leczenia, w celu ustalenia wartości początkowych. Przed rozpoczęciem leczenia selumety nibem frakcja wyrzutowa u pacjentów powinna być wyższa niż DGN obowiązująca w danej instytucji.
- Działania niepożądane polegające na niewyraźnym widzeniu były zgłaszane u dzieci i młodzieży otrzymujących selumety nib. Obserwowano pojedyncze przypadki RPED<sup>9</sup>, CSR<sup>10</sup> i RVO<sup>11</sup> u dorosłych pacjentów z licznymi rodzajami nowotworów, otrzymujących selumety nib w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi oraz u jednego dziecka z gwiazdziakiem włosowatokomórkowym otrzymującego selumety nib w monoterapii.

<sup>8</sup> zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (ang. left ventricle ejection fraction)

<sup>9</sup> odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelial detachment)

<sup>10</sup> centralna surowicza retinopatia (ang. central serous retinopathy)

<sup>11</sup> niedrożność naczyń żylnych siatkówki (ang. retinal vein occlusion)

- *Podczas leczenia selumety nibem mogą wystąpić odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby, takie jak zwiększenie aktywności AspAT i AlAT. Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby należy monitorować przed włączeniem selumety nibu i przynajmniej raz na miesiąc w pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Postępowanie z odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby obejmuje przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i trwałe zakończenie leczenia.*
- *W rejestracyjnym badaniu klinicznym bardzo często zgłaszano występowanie wysypki skórnej (w tym wysypki grudkowo-plamistej i wysypki trądzikopodobnej), zanokcicy i zmian dotyczących włosów. Wysypka krostkowa, zmiany koloru włosów i suchość skóry były obserwowane częściej u młodszych dzieci (w wieku 3-11 lat), a wysypka trądzikopodobna była obserwowana częściej u dzieci w wieku popokwitaniowym (12-16 lat).*
- *Pacjentom należy doradzić, aby nie przyjmowali żadnych suplementów witaminy E. Kapsułki Koselugo 10 mg zawierają 32 mg witaminy E jako substancji pomocniczej, w postaci bursztynianu glikolu polietylenowego 1000 d-alfa-tokoferylu (TPGS). Kapsułki Koselugo 25 mg zawierają 36 mg witaminy E w postaci TPGS. Duże dawki witaminy E mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwawienia u pacjentów jednocześnie przyjmujących przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne produkty lecznicze (np. warfarynę lub kwas acetylosalicylowy). Ocenę krzepliwości, w tym międzynarodowy współczynnik znormalizowany lub czas protrombinowy, należy przeprowadzać częściej, aby wykryć sytuacje, w których uzasadnione będzie dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych.*
- *Selumety nib jest dostępny w postaci kapsułek, które należy połykać w całości. U niektórych pacjentów, zwłaszcza dzieci w wieku < 6 lat, istnieje ryzyko zadławienia się kapsułką z przyczyn rozwojowych, anatomicznych lub psychologicznych. Dlatego selumety nibu nie należy podawać pacjentom, którzy nie są w stanie lub nie chcą połknąć kapsułki w całości.*
- *Produkt Koselugo nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.*

#### **EMA, FDA, URPL**

Na stronie FDA, EMA oraz URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Koselugo, które nie znajdują się w ChPL produktu.

### **4.3. Komentarz Agencji**

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena efektywności klinicznej technologii lekowej Koselugo (selumety nib, SEL) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakówłókniaaków spłotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

Jako komparator wnioskodawca wskazał najlepsze leczenie wspomagające (BSC), tj. naturalny przebieg choroby, w ramach którego stosuje się leczenie bólu.

Do przeglądu systematycznego włączono jednoramienne, otwarte, badanie fazy II SPRINT podgrupa 1, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo selumety nibu w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakówłókniaaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1. Autorzy badania SPRINT przeprowadzili porównanie w postaci zestawienia wyników dla punktów końcowych dot. PFS, ORR, wskaźnik wzrostu PN, z kontrolą zewnętrzną, w której uwzględniono dane z obserwacyjnego badania kohortowego dot. naturalnej historii choroby. Pacjentów z grupy NH sparowano wg wieku z pacjentami z podgrupy 1 z badania SPRINT.

Przedstawiono również zestawienie danych bez dopasowania dla SEL (SPRINT faza II podgrupa 1) vs PLC (badanie RCT Widemann 2014). Ze względu na heterogeniczności, zestawienie danych zostało przeprowadzone wyłącznie dla punktu końcowego, tj. przeżycia bez progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów z NF1 zawężonej do progresywnego PN. Ze względu na brak zestawienia danych dla SEL vs NH lub PLC dot. jakości życia, nasilenia bólu, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowy u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przedstawiono dane z badania SPRINT faza II (podgrupa 1) dla SEL.

W badaniu SPRINT (podgrupa 1) wykazano IS poprawę jakości życia ogółem oraz w domenie fizycznej pacjentów leczonych SEL wg kwestionariusza PedsQL podczas oceny przed 13. cyklem terapii względem wartości wyjściowej w ocenie pacjentów i rodziców. Uzyskane średnie zmiany wyniku osiągnęły zdefiniowaną przez

autorów badania minimalną istotną klinicznie poprawę jedynie w ocenie rodziców. Podczas oceny przed 13. cyklem leczenia, względem wartości początkowych odnotowano również poprawę w zakresie funkcji motorycznych, jak również funkcji motorycznych kończyny górnej wg systemu PROMIS. Jednak średnie zmiany wyników nie osiągnęły IS oraz istotności klinicznej w ocenie pacjentów. W ocenie rodziców uzyskano istotną statystycznie oraz klinicznie poprawę w zakresie średniej zmiany wyniku w ocenie funkcji motorycznych wg PROMIS.

W badaniu SPRINT podczas oceny dokonanej przed 13. cyklem terapii SEL, w porównaniu do wartości początkowych odnotowano IS zmniejszenie zgłaszanego przez pacjenta nasilenia bólu związanego z guzem w skali NRS-11, które utrzymywało się również podczas oceny dokonanej przed 48. cyklem terapii. Odnotowane redukcje wyników w skali NRS-11 po rocznej i czteroletniej terapii osiągnęły minimalną istotność kliniczną, tj.  $\geq 2$  punktowa redukcja nasilenia bólu związanego z PN. Wykazano również IS redukcję średniej liczby punktów wg PII (wskaźnik oceny bólu zwalidowany dla populacji z nerwiakowłókniakowatością typu 1) względem wartości początkowej wg oceny pacjentów oraz rodziców podczas oceny dokonanej przed 13. i 48. cyklem. Natomiast jedynie średnia redukcja wyniku wg wskaźnika PII oceniona przez pacjenta przed 48. cyklem terapii SEL, w porównaniu do wartości początkowych osiągnęła minimalną istotność kliniczną. Wykazano również pozytywny wpływ leczenia selumety nibem na dolegliwości związane z chorobą ocenione w skali GIC, po rocznej terapii u 72% chorych według samooceny oraz u 86% chorych wg oceny rodziców. Natomiast podczas oceny dokonanej po 36. cyklu SEL, pozytywny wpływ obserwowano wśród 90% oraz 94% pacjentów odpowiednio na podstawie samooceny i oceny rodziców.

SEL (SPRINT podgrupa 1) vs NH (kohorta zewnętrzna dopasowana wiekowo): u 68% pacjentów leczonych selumety nibem uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) (pacjenci uzyskali potwierdzoną odpowiedź częściową (cPR), żaden nie uzyskał odpowiedzi całkowitej tj. zanik docelowego PN. Natomiast w dopasowanej wiekowo kohorcie z badania uwzględniającego grupę NH, u żadnego z pacjentów nie odnotowano obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Mediana PFS nie została osiągnięta u pacjentów leczonych SEL w badaniu SPRINT. W dopasowanej wiekowo kohorcie pacjentów z badania dotyczącego NH mediana PFS wyniosła 1,3 lat. Podczas mediany okresu obserwacji 2,8 lat (zakres: 0; 3,2) u żadnego pacjenta stosującego selumety nib nie zaobserwowano wzrostu objętości PN  $>20\%$  na rok. W odnalezionej dodatkowo przez analityków Agencji publikacji Gross 2023 wskazano, że podczas dłuższego: 5-letniego okresu obserwacji, mediana zmiany objętości PN względem wartości wyjściowych wyniosła  $-27,5\%$  (95% CI:  $-60,3; 2,2\%$ ). Natomiast u pacjentów z grupy dopasowanej kohorty NH obserwowano zwiększenie mediany objętości PN między wartością wyjściową, a ostatnim MR o  $76,5\%$  (zakres:  $-39,6\%; 1428,7\%$ ) podczas mediany obserwacji wynoszącej 6,8 lat. U 43% pacjentów obserwowano wzrost objętości PN  $>20\%$  na rok.

SEL (SPRINT podgrupa 1) vs PLC (Widemann 2014): podczas 2-letniego okresu obserwacji zastosowanie leczenia selumety nibem u pacjentów z NF1 oraz nieoperacyjnym, progresującym PN w badaniu SPRINT związane było z prawdopodobieństwem przeżycia bez progresji wynoszącym  $88,9\%$ , mediana PFS nie została osiągnięta. Natomiast u pacjentów w grupie placebo w badaniu Widemann 2014 podczas 2-letniego okresu obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby wyniosło  $23,5\%$ , a mediana PFS 10,6 miesiąca (zakres: 8,1; 18,3).

Wyniki badania SPRINT faza II (podgrupa 1) przedstawione w abs. konf. Gross 2021 wskazują, że podczas 5-letniej obserwacji (mediana czasu trwania leczenia wyniosła 52,5 cykli) u prawie wszystkich pacjentów (49/50) odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego prawdopodobnie związanego z leczeniem, w tym  $97\%$  AEs było stopnia  $\leq 2$  wg CTCAE. Zdarzenia niepożądane 4. stopnia wystąpiły u 3 pacjentów i dotyczyły zwiększenia CPK, hiperurykemii i owrzodzenia skóry. Łącznie z leczenia zrezygnowało  $54\%$  pacjentów, z czego  $26\%$  pacjentów z powodu progresji choroby, a  $22\%$  z powodu AEs. Na podstawie odnalezionej przez analityków Agencji publikacji Gross 2023 (opublikowanej jako zaakceptowany manuskrypt), w której przedstawiono dane z badania SPRINT (faza II, podgrupa 1) z 5-letniego okresu obserwacji, najczęściej ( $\geq 40\%$  pacjentów) obserwowanymi AEs ogółem związanymi z leczeniem SEL były: wymioty, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, suchość skóry, biegunka, nudności, inne zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zapalenie jamy ustnej, trądzikopodobne zapalenie skóry, ból głowy, zanokcica, zmęczenie, wysypka plamisto-grudkowa i niedokrwistość.

### **Badania wtórne**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań wtórnych wnioskodawca włączył do AKL 5 przeglądów systematycznych: Andreson 2022, Hwang 2022, Roman 2022, Sharawat 2022 oraz Solares 2021.

Szczegółowy opis znajduje się w AKL wnioskodawcy rozdz. 2. W odnalezionych przeglądach systematycznych powoływano się na wyniki badania SPRINT fazy I, jak i II.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych są zgodne z danymi z analizy klinicznej. Podkreślono w nich skuteczność SEL stosowanego w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1, w zakresie zmniejszenia objętości guza (PN, od 23% do 31%), uzyskania odpowiedzi częściowej (od 68% do 71%), poprawy jakości życia, złagodzenia wpływu bólu na funkcjonowanie oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa i toksyczności. Zdarzenia niepożądane miały nasilenie łagodne do umiarkowanych i dot. najczęściej objawów żołądkowo-jelitowe, powikłań dermatologicznych i wzrostu poziomu kinazy kreatynowej.

### Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących selumetynib z obranym komparatorem. Biorąc pod uwagę heterogeniczność, jaką charakteryzuje się populacja uwzględniona w ramach porównań pod względem m.in. takich parametrów jak: objętość guza, wiek pacjentów czy status choroby (np. progresja), przeprowadzone porównania wyników leczenia z wynikami z badania naturalnej historii choroby oraz wynikami ramienia PLC, z badania oceniającego skuteczność innego leku, obarczone są niepewnością. Dodatkowo jak podkreślono w AKL wnioskodawcy wnioskowanie na podstawie zestawienia wyników SEL vs PLC o efektywności terapii w zawężonej względem wskazania wnioskowanego populacji pacjentów z NF1 i operacyjnym progresywnym PN jest mocno ograniczone i ma charakter wyłącznie poglądowy.

Ponadto ograniczeniami analizy są:

- mała populacja pacjentów we włączonych badaniach,
- brak wystandaryzowanych, obiektywnych miar odpowiedzi na leczenie dla populacji z nerwiakowłókniakowością typu 1 (oprócz wskaźnika Pain Interference Index i pomiaru ostrości wzroku),
- brak pewności co do długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa selumetynibu, pomimo wyników z 5-letniego okresu obserwacji dane dot. czasu utrzymywania się efektu leczenia, czasu stosowania terapii oraz efektów terapii po odstawieniu leczenia, a także efektów po ponownym zastosowaniu SEL pozostają nieznane,
- w ramach porównania wyników leczenia SEL z wynikami z badania naturalnej historii choroby oraz ramienia PLC wnioskodawca nie uwzględnił dostępnych danych z badania SPRINT z najdłuższego okresu obserwacji tj. 5 lat, a jedynie dane dla okresu obserwacji wynoszącego 2 i 3,2 lat. Należy podkreślić, że w rekomendacji refundacyjnej PBAC 2022 zestawienia danych SEL z dopasowaną wiekowo grupą pacjentów z badania NH dokonano dla dłuższego okresu tj. maksymalny okres obserwacji z badania SPRINT wynoszący 5,6 lat. W ramach uzupełnienia danych przedstawionych w niniejszej AWA warto zaznaczyć, że w rekomendacji PBAC 2022 wskazano, że w grupie leczonej SEL (dane odczytane z wykresu 3. str. 13 PBAC 2022, dostępne również w odnalezionej przez analityków Agencji publikacji Gross 2023) mediana zmiany objętości PN względem wartości wyjściowych wyniosła -27,5% (95% CI: -60,3; 2,2%) vs 78,4% (95% CI: -40,0; 1429,0) w dopasowanej wiekowo grupie pacjentów z badania NH. Ponadto odnotowano, że odsetek pacjentów bez progresji choroby po 5 latach obserwacji wyniósł 69,7% (95% CI: 50,8; 82,5) w grupie SEL vs 18,2% (95% CI: 10,8; 27,1) w dopasowanej wiekowo grupie pacjentów z badania NH.
- niemożliwe było zestawienie danych dla punktów końcowych dot. jakości życia oraz bezpieczeństwa ze względu m.in. na brak takich danych lub różnice w sposobie oceny.

Ponadto autorzy badania SPRINT podkreślają, że nie znaleziono bezpośredniej korelacji między zmianą objętości nerwiakowłóknaka, a wynikami zgłaszanymi przez pacjentów lub odpowiedziami dotyczącymi funkcjonowania pacjenta. Na tę zależność prawdopodobnie ma wpływ wiele czynników, w tym lokalizacja nerwiakowłóknaka, tempo wzrostu i poziom bólu związanego z nerwiakowłóknakiem.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Koselugo (selumety nib), stosowanym w monoterapii w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

##### Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z objawowymi, nieoperacyjnymi nerwiakowłókniakami splotowatymi, z neurofibromatozą typu 1, w wieku  $\geq 3$  i  $\leq 18$  lat w momencie rozpoczęcia leczenia, o powierzchni ciała  $\geq 0,55$  m<sup>2</sup>; spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

##### Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest produkt leczniczy Koselugo (selumety nib) w monoterapii, stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), natomiast jako komparator wybrano najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC), którego elementami są leki nierefundowane, leki stosowane off-label czy terapie o charakterze eksperymentalnym.

##### Perspektywa

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, perspektywa NFZ jest podstawową perspektywą przyjętą w analizie, natomiast w ramach analizy wrażliwości zaprezentowano również wyniki analizy dla perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent). *Pacjent ponosi część kosztów leczenia przeciwbólowego (zarówno po stronie interwencji, jak i komparatora) oraz leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią selumety nibem.*

##### Horyzont czasowy

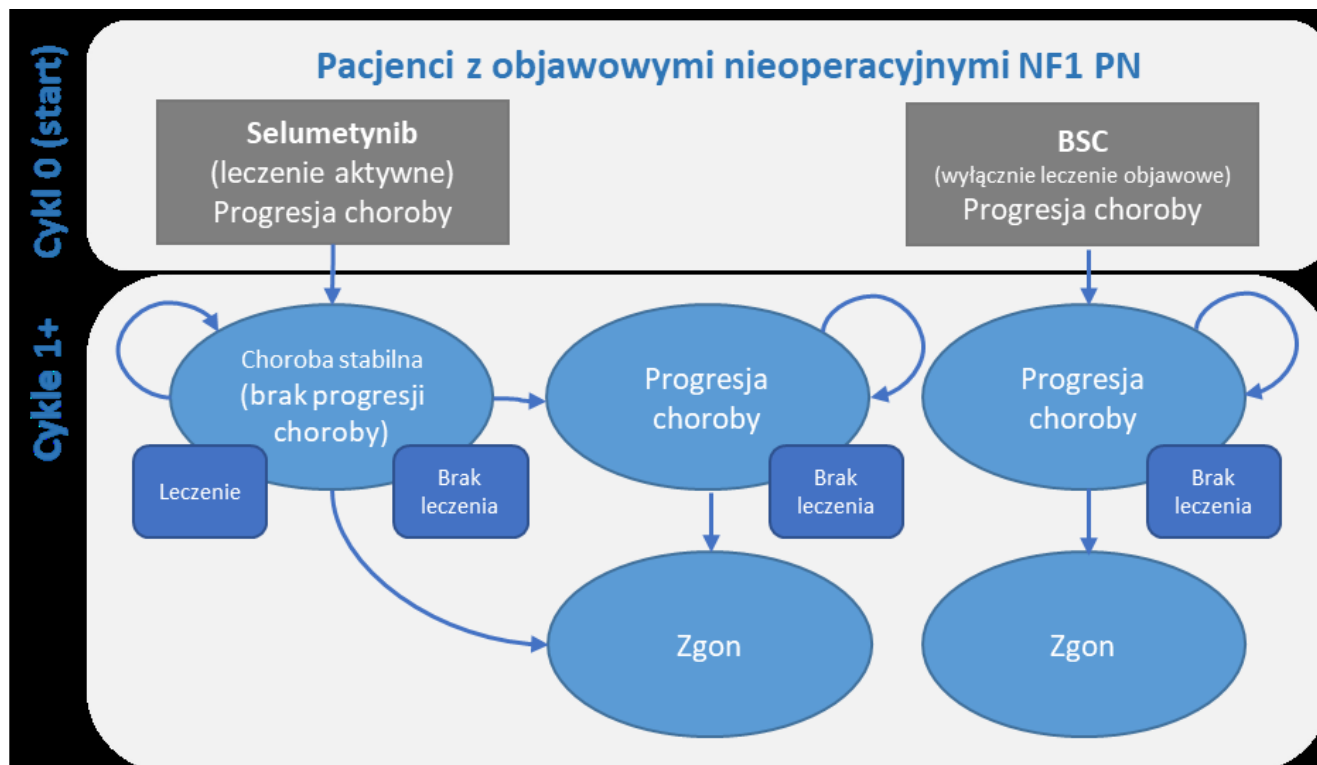
Analizę przeprowadzono w 100-letnim (dożywotnim) horyzoncie czasowym.

##### Model

W analizie wykorzystano model globalny udostępniony przez wnioskodawcę, adaptowany do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Z uwagi na przebieg historii naturalnej NF1 PN (postępująca progresja), heterogeniczność choroby oraz ograniczoną dostępność danych, w modelu przyjęto podejście oparte na modelowaniu obszaru pod krzywą (AUC) jako najbardziej odpowiednią strukturę do oszacowania opłacalności selumety nibu w porównaniu z obecnym postępowaniem klinicznym. Jako punkt istotny klinicznie możliwy do ujęcia w modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono przeżycie wolne od progresji choroby. Definicję stanu zdrowotnego z progresją choroby przyjęto zgodnie z definicją punktu końcowego PFS z badania SPRINT. W modelu wyróżniono następujące stany zdrowotne:

- ramię selumety nibu:
  - leczenie selumety nibem, brak progresji choroby,
  - brak leczenia selumety nibem, brak progresji choroby,
  - brak leczenia selumety nibem, progresja choroby,
  - zgon,

- ramię najlepszego leczenia wspomagającego (BSC):
  - brak leczenia selumety nibem, progresja choroby,
  - zgon.



Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy – AE wnioskodawcy str. 15

Długość cyklu modelu wynosi 1 rok. Zastosowano korektę połowy cyklu. Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka populacji

Charakterystyka pacjentów w modelu uwzględnia dane z badania SPRINT (wiek początkowy pacjentów ustalono na 10,3 lat, odsetek mężczyzn wyniósł 60%, a powierzchnia ciała w momencie rozpoczęcia terapii selumety nibem ).

W celu oszacowania długości życia pacjentów wykorzystano tablice trwania życia GUS dla populacji polskiej, z ryzykiem zgonu skorygowanym standaryzowanym wskaźnikiem śmiertelności pacjentów (SMR) z neurofibromatozą typu 1 [SMR (95% CI): 2,02 (1,6; 2,6)] (Duong 2011). SMR uwzględniono zarówno w ramieniu selumety nibu, jak i BSC, a ryzyko zgonu w obu ramionach jest jednakowe.

#### Skuteczność kliniczna

Progresja w badaniu SPRINT była zdefiniowana jako wzrost objętości guza w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 20% lub, jeśli u pacjenta wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, o co najmniej 20% w stosunku do wartości uzyskanej przy najlepszej odpowiedzi. PFS w horyzoncie analizy oszacowano korzystając z parametrycznej ekstrapolacji danych z poziomu pacjenta z badania SPRINT i zbadano siedem rozkładów parametrycznych.

Przyjęto również, że pacjenci w ramieniu BSC pozostają w stanie z progresją choroby.

Przerwanie leczenia selumety nibem (czas leczenia) modelowano na podstawie krzywej time to treatment discontinuation (TTD) za pomocą parametrycznej ekstrapolacji danych TTD z poziomu pacjenta z badania

SPRINT (zbadano sześć rozkładów parametrycznych).

Przyjęto, że jeśli u pacjentów nastąpiła progresja, to nie otrzymują już oni leczenia. Tylko pacjenci otrzymujący selumety nib mogą doświadczyć stabilizacji choroby lub zmniejszenia wzrostu nerwiakowłókniaków splotowatych. W ramieniu BSC pacjenci wchodzi do modelu z postępującą chorobą, zgodną z naturalnym przebiegiem NF1 PN i pozostają w stanie z progresją choroby do śmierci.

W modelu uwzględniono także przerwanie leczenia z jakiegokolwiek powodu, które wystąpiło w badaniu SPRINT.

### Dawkowanie i udziały stosowanych substancji

Założenia dotyczące dawkowania selumety nibu przyjęto zgodnie z zapisami PL i ChPL Koselugo, uwzględniono też przerwy w podawaniu leku na podstawie badania SPRINT (całkowity czas trwania leczenia w dniach wyniósł: średnia (SD): 892,7 (356,6)). Selumety nib podawany jest w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, dwa razy na dobę do maksymalnej pojedynczej dawki 50 mg.

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty substancji czynnej selumety nib (produkt Koselugo),
- koszty porad ambulatoryjnych związanych z podaniem leku,
- koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania terapii w ramach programu lekowego,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia przeciwbólowego,
- koszty monitorowania pacjentów nieotrzymujących leczenia selumety nibem.

Proponowaną cenę zbytu netto leku Koselugo wraz z ceną urzędową oraz hurtową zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 30 Wnioskowana cena leku Koselugo,

Wariant	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	Koszt za mg z perspektywy płatnika [PLN]

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania

W tabeli poniżej przedstawiono przykładowy roczny koszt leczenia jednego pacjenta w zależności od powierzchni ciała.

Tabela 31 Wybrane koszty selumety nibu na pacjenta w przeliczeniu na powierzchnię ciała

Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	Dawka (mg)	Koszt za dawkę [PLN]	Koszt za dzień [PLN]	Koszt/rok [PLN]	Koszt/rok z uwzględnieniem przerw w dawkowaniu [PLN]
0,55 – 0,69					
1,10 – 1,29					
1,50 – 1,69					
≥ 1,90					

Przyjęto, że pacjent będzie stosował lek samodzielnie w domu i otrzymywał go średnio 4 razy w roku (na pierwszej wizycie, a potem co 3 miesiące), a koszty podania i wydania leków w programie lekowym zostaną rozliczone w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)”. W oparciu o wykaz badań realizowanych przy kwalifikacji, diagnostyce i monitorowaniu oraz



ich częstość, a także oszacowane koszty jednostkowe, skalkulowano średnie koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania leczenia. W oszacowaniu liczby wizyt przypadających na dany rok przyjęto, że w jednym roku zawiera się 13 cykli obejmujących po 28 dni terapii ciągłej.

Szczegółowe informacje w zakresie przyjętych kosztów świadczeń związanych z programem lekowym zawiera poniższa tabela.

**Tabela 32. Koszty jednostkowe świadczeń przyjęte w analizie ekonomicznej**

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Średni roczny koszt	Źródło
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)/ 4 x na rok	146,02	584,06 PLN	Zarządzenie Nr 69/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy lekowe wraz z załącznikami
Koszt badań wykonywanych przy kwalifikacji, diagnostyce i monitorowaniu leczenia (uwzględniono zakres i częstość badań przewidzianą w projekcie PL), szczegóły AE rozdz. 1.4.4 i 2.1.7.	-	I rok – 6 831,90 PLN II rok – 6 345,26 PLN III i kolejne lata – 4 668,22 PLN	- Zarządzenie Nr 69/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy lekowe wraz z załącznikami. - Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami
Badania wykonywane w przypadku wyłączenia pacjenta z programu lekowego	1 548,04	Nd	Nie podano

#### Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Wnioskodawca w analizie uwzględnił najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ ., które wystąpiły podczas badania SPRINT. Oszacowania kosztów ich leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty leczenia [redacted].

Koszty leczenia [redacted] przyjęto jako koszt świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu.

**Tabela 33. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ . raportowane w badaniu SPRINT uwzględnione w analizie ekonomicznej**

Zdarzenie niepożądane	Odsetek pacjentów (n/N)	Średni czas trwania, dni (SD)	Koszty całkowite [PLN] Perspektywa NFZ	Koszty ważne odsetkami pacjentów [PLN] Perspektywa NFZ
Biegunka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wymioty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gorączka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Niedotlenienie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zanokcica	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Trądz kowate zapalenie skóry	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

#### Koszty leczenia przeciwbólowego

Do oszacowania kosztów leczenia przeciwbólowego [redacted]. Oszacowania kosztów przeprowadzono w oparciu o Obwieszczenie MZ i portal Medycyna Praktyczna. Roczne koszty ponoszone z perspektywy NFZ na leczenie przeciwbólowe wyniosły [redacted]. Przyjęto również na podstawie danych literaturowych, że w grupie BSC szacowane koszty leków przeciwbólowych będą zwiększone o 67,5% rocznie

w stosunku do ramienia selumety nibu. Szczegóły przeprowadzonych oszacowań zawiera AE wnioskodawcy na str. 41-42.

#### Koszty monitorowania pacjentów nieotrzymujących leczenia selumety nibem

Przyjęto, że u pacjentów leczonych BSC monitorowanie przebiegu leczenia odbywa się raz na kwartał, a rezonans magnetyczny będzie wykonywany średnio raz w roku.

**Tabela 34. Koszty monitorowania BSC**

Świadczenie	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba/rok	Koszt roczny [PLN]	Źródła danych
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	115,50	4 (=12/3)	462	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami
Rezonans magnetyczny	1 156,88	1	1 156,88	
<b>Łącznie</b>	-	-	<b>1 618,88</b>	-

#### **Użyteczności**

Wartości użyteczności dla populacji NF1 PN oszacowano w badaniu przeprowadzonym na zlecenie AstraZeneca przez Acaster Lloyd Consulting, wykorzystującym metodę epizodów (ang. *vignettes*) przy użyciu metody handlowania czasem (ang. *time-trade-off*, TTO<sup>12</sup>). Celem badania było określenie wag użyteczności dla różnych stanów zdrowia związanych z pacjentami z NF1 PN. *Nieinterwencyjne badanie TTO miało trzy główne cele:*

1. *Opracowanie i weryfikacja treści winiet stanu zdrowia pacjenta z NF1 PN (część I)* - opis symptomów, jakości życia, funkcjonowania oraz leczenia pacjentów z NF1 PN. Winiety opracowano dla dzieci i dorosłych, według lokalizacji PN i statusu leczenia. Uznano, że stany zdrowotne związane z nieokreśloną lokalizacją PN są najbardziej odpowiednie do odzwierciedlenia "typowego" pacjenta.
2. *Zbadanie obciążenia chorobą pacjentów z NF1 PN oraz ich rodziców/opiekunów, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu PN na jakość życia pacjentów, jak i rodziców/opiekunów (część II)*, na podstawie półstrukturalnych wywiadów jakościowych z dorosłymi pacjentami z NF1 PN i przeglądu literatury.
3. *Oszacowanie użyteczności stanu zdrowia związanego ze stanami chorobowymi NF1 PN przy użyciu metody TTO (część III)*, na podstawie wywiadów przeprowadzonych w populacji ogólnej (Wielka Brytania), 100 osób wypełniło wizualną skalę analogową (VAS) i zadanie dotyczące wyceny TTO.

W modelu ekonomicznym przyjęto użyteczności uzyskane z wykorzystaniem metody TTO: wartość dla kategorii „Pacjent pediatryczny leczony” odpowiada stanom bez progresji choroby, a wartość dla kategorii „Pacjent pediatryczny nieleczony” odpowiada stanowi z progresją choroby (patrz: tabela poniżej).

**Tabela 35.**


<sup>12</sup> *Stany chorobowe definiuje się za pomocą tzw. epizodów (winiety), które zawierają opis wszystkich ważnych i istotnych aspektów jakości życia związanej ze zdrowiem. Uczestnicy mają za zadanie wybrać pomiędzy 10 latami w docelowym stanie zdrowia, a perspektywą X lat w pełnym zdrowiu. Czas w pełnym zdrowiu jest następnie zmieniany, aż do osiągnięcia punktu, w którym uczestnicy pozostają obojętni na wybór (rozd. 1.3.5 AE wnioskodawcy)*

Uwzględniono także użyteczności w populacji ogólnej (Golicki 2021) z podziałem na przedziały wiekowe i płeć, co umożliwiło uwzględnienie w analizie spadku użyteczności związanego z wiekiem. *Dla grupy wiekowej poniżej 18 roku życia przyjęto użyteczności równe 1 (brak spadku jakości życia związanego z wiekiem)*. Założono też, że AEs będą miały minimalny wpływ na jakość życia chorych, w związku z czym w analizie nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z ich wystąpieniem.

W analizie podstawowej przyjęto również, że

## Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie selumety nibu w miejsce BSC w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przeliczeniu na jednego pacjenta jest droższe i skuteczniejsze.

...j progu opłacalności<sup>13</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Wyniki CUA z perspektywy NFZ dla porównania selumety nib vs BSC

Parametr	SEL	BSC	Różnica
Koszty całkowite [PLN]			
Lata życia (LYG): pacjent			
Całkowite QALY: pacjent			
Całkowite QALY (pacjent+opiekunowie)			
ICUR [PLN/QALY]			

Skróty: BSC – najlepsza terapia standardowa (ang. *best standard of care*), ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), LYG – zyskane lata życia (ang. *life years gained*), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*), SEL - selumety nib

Szczegółowe kategorie kosztów wchodzące w skład kosztów całkowitych zaprezentowano w AE wnioskodawcy na str. 50.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi ... . Oszacowane ceny zbytu netto dla obu opakowań leku Koselugo są ... od zaproponowanych cen we wnioskach refundacyjnych.

W opinii analityków Agencji, w związku z brakiem aktywnego, refundowanego komparatora, nie są spełnione okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

<sup>13</sup> 175 926 zł/QALY

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

- minimalne i maksymalne wartości użyteczności (granice przedziału ufności dla użyteczności bazowych);
- brak korekty użyteczności przyporządkowanym stanom modelu;

[Redacted text]

- brak uwzględnienia przerw w dawkowaniu selumety nibu;
- czas leczenia selumety nibem nie dłużej niż do ukończenia 18 roku życia;
- powierzchnia ciała oszacowana za pomocą regresji liniowej;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania terapii selumety nibem (wariant min/max);
- koszty monitorowania pacjentów w ramieniu BSC oszacowane w oparciu o program w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami;
- perspektywa wspólna analizy;
- rozkład opisujący PFS: rozkłady o pierwszym i drugim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryteria statystyczne AIC i BIC;
- rozkład opisujący TTD: rozkłady o pierwszym, drugim i czwartym najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC/rozkład, który uwzględnia najdłuższy czas stosowania leku;
- alternatywne wartości współczynnika SMR w ramionach selumety nibu i BSC/ SMR wyznaczony poprzez wartości dolnej i górnej granicy przedziału ufności;
- krótszy horyzont czasowy analizy (8 i 20 lat);
- dyskontowanie: 0% koszty i efekty zdrowotne/0% efekty zdrowotne;
- wiek początkowy pacjenta: 6 i 14 lat.

[Redacted text] W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki wariantów analizy wrażliwości,

[Redacted text] Szczegółowe wyniki zawiera AE wnioskodawcy na str. 52-54.

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR względem wariantu podstawowego ma wariant zakładający [Redacted text]. Z kolei wariant, który ma największy wpływ na spadek wartości ICUR względem wariantu podstawowego to [Redacted text]

**Tabela 37. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wariantów, które mają największy wpływ (co najmniej 15%) względem wartości ICUR z wariantu podstawowego**

-Wariant	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana
Wariant podstawowy	[Redacted]	[Redacted]

-Wariant	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana
Użyteczności: wartości maksymalne		
Rozkład TTD: uogólniony Gamma		
Rozkład TTD: wykładniczy		
Horyzont czasowy 8 lat		
Horyzont czasowy 20 lat		
Dyskontowanie 0%		
Dyskontowanie efektów zdrowotnych 0%		
Rozkład TTD: log-normalny		

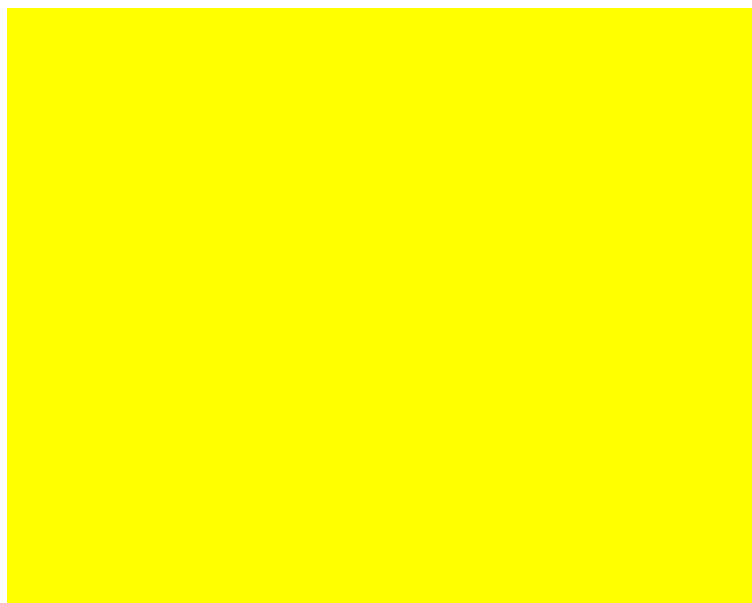
Skróty: ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*)

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono metodą Monte Carlo. Listę testowanych zmiennych wraz z przypisanymi rozkładami i parametrami przedstawiono w rozdz. 1.5.1 AE. Zgodnie z oszacowaniami [redacted] Uzyskane wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.



Rysunek 4. Scatter plot, AE wnioskodawcy



Rysunek 5. Krzywa akceptowalności, AE wnioskodawcy

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W ramach wszystkich analiz wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla wnioskowanego leku jest BSC. Szczegółowy komentarz dot. komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Należy zauważyć, że porównanie, na postawie którego przeprowadzono CUA cechuje się wieloma ograniczeniami, z tego względu wyniki CUA należy interpretować z dużą ostrożnością.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK/?	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono także perspektywę wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Należy jednak zaznaczyć, że dowody dotyczące względnej skuteczności i bezpieczeństwa są znacznie ograniczone.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE	Wnioskodawca przyjął dożywotni (100-letni) horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano również 8- i 20-letni horyzont czasowy. Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż konieczna była ekstrapolacja danych PFS z badania na znacznie dłuższy okres, co związane jest z dużą niepewnością. Co więcej, mediana wieku pacjentów w modelu wynosi ok. 11 lat. Tym samym, biorąc pod uwagę oczekiwaną długość przeżycia pacjentów w podanym wieku, bardziej zasadne wydaje się przyjęcie krótszego horyzontu. Szerszy komentarz zawarto w rozdziale 5.3.2.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Z uwagi na brak wystarczających danych z przeglądu, wartości użyteczności dla populacji NF1 PN zostały oszacowane w ramach badania de novo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	Uzasadniono wybór zestawu użyteczności. Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości uwzględniając warianty alternatywnych wartości użyteczności.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 8 AE):


- „Intuicyjnie” można postawić hipotezę, że istnieje związek między lokalizacją nerwiakowłókniaków splotowatych, ich objętością i odczuwanymi objawami, ale liczba pacjentów jest niewystarczająca, aby przeprowadzić znaczącą analizę podgrup. W związku z tym, zamiast tworzyć złożony model, który wymagałby znacznej liczby założeń o wysokim stopniu niepewności, wdrożono bardziej pragmatyczne podejście do modelowania, które najlepiej wykorzystuje dostępne dane poprzez skupienie się na ograniczonej liczbie założeń, zapewniając wiarygodne oszacowanie efektywności kosztowej selumety nibu. (Rozdz. 1.2.1 AE)
- Zastosowanie jednakowego współczynnika SMR w obu ramionach modelu jest podejściem o charakterze konserwatywnym. Selumety nib jest leczeniem modyfikującym chorobę i może mieć wpływ na śmiertelność pacjentów z NF1 PN; jednak ze względu na brak dowodów naukowych nie było podstaw do uwzględnienia tego w analizie podstawowej. (Rozdz. 1.3.3)
- W modelu ekonomicznym wykorzystano uproszczoną strukturę opartą na modelowaniu obszaru pod krzywą (AUC), której zastosowanie również stanowi pewne ograniczenie. Początkowo rozważano stworzenie modelu opartego na danych z poziomu pacjenta, wykorzystującego regresję uwzględniającą takie potencjalne zmienne jak: lokalizacja nerwiakowłókniaków splotowatych, wyjściowa objętość PN, tempo wzrostu PN i wiek. Jednak jedyne dostępne dane, na podstawie których można było wykonać takie modelowanie pochodzą z badania SPRINT i są ograniczone do 50 pacjentów, co wyklucza przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej. Dodatkowo nie zidentyfikowano danych o jakości życia z poziomu pacjentów w badaniu opisującym naturalny przebieg choroby. Nie można było zatem powiązać ilościowo parametrów związanych z objętością guza z jakością życia chorych: modelowanie lokalizacji, objętości, tempa wzrostu nerwiakowłókniaków splotowatych nie wpłynęłoby na szacunki jakości życia w modelu. (Rozdz. 1.8 AE).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

- Niewielka liczba pacjentów włączonych do badania SPRINT stanowi wysoce niejednorodną populację, z szerokim zakresem docelowych objętości PN (5,6 do 3 820,0 mL) i z różnymi lokalizacjami guzów (tułów, głowa, szyja, kończyny; przy czym podział ten pokazuje uproszczone grupy lokalizacji PN, dane z raportu z badania klinicznego są znacznie bardziej szczegółowe. (Rozdz. 1.8 AE)

•

  
Rozdz. 1.3.2.1 AE)

**Komentarz analityków AOTMiT:** Zgodnie z modelem AE tylko pacjenci otrzymujący selumety nib mogą doświadczyć stabilizacji choroby lub zmniejszenia wzrostu nerwiakowłókniaków splotowatych. W ramieniu BSC pacjenci wchodzą do modelu z postępującą chorobą, zgodną z naturalnym przebiegiem NF1 PN i pozostają w stanie z progresją choroby do śmierci. Zgodnie z AE wnioskodawcy *mała grupa pacjentów otrzymująca BSC może doświadczać spontanicznego zmniejszenia objętości guza*. Zgodnie z wynikami publikacji Akshintala 2020 sytuacja taka miała miejsce u 10/113 pacjentów (8,8%), jednakże spontaniczne zmniejszenie guza zostało zdefiniowane jako objętość raportowana w obserwacji końcowej mniejsza o  $\geq 10\%$  od maksymalnej odnotowanej objętości. Należy tutaj zauważyć, że zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję, w naturalnym przebiegu PN nie ma możliwości samoistnej remisji zmian (szczegóły **Tabela 10**).

- Ze względu na małą kohortę i krótki czas trwania, badanie SPRINT nie zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu stosowania selumety nibu na śmiertelność pacjentów. W związku z powyższym, wpływ selumety nibu na choroby współistniejące związane z NF1 (niezwiązane z nerwiakowłókniakami splotowatymi) oraz przeżycie nie został uwzględniony w analizie. PN może potencjalnie przekształcić się w złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych, co wpłynęłoby na przeżycie pacjentów; jednak mechanizm transformacji z PN do MPNST nie został jeszcze w pełni ustalony, a czas trwania badania SPRINT nie był wystarczający, aby uchwycić ten efekt. (Rozdz. 1.3.3 AE)

**Komentarz analityków AOTMiT:** Należy zauważyć, że ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia AE.

- W badaniu SPRINT jakość życia oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy za pomocą skali PedsQL 4.0 Generic Core Scales. PedsQL jest wielowymiarową miarą jakości życia związanej ze zdrowiem, która została zatwierdzona do stosowania u dzieci i młodzieży, i jest wysoce odpowiednia do uchwycenia doświadczeń pacjentów podczas leczenia selumety nibem. Nie istnieją jednak opublikowane i zwalidowane algorytmy mapowania dla PedsQL, które byłyby wystarczająco odpowiednie do zastosowania w populacji pacjentów z NF1 PN. Ponadto dane dla jakości życia z badania SPRINT są dostępne tylko dla pacjentów leczonych selumety nibem i obejmują okres obserwacji do 3 lat, nie przedstawiono alternatywnych wartości użyteczności dla pacjentów z NF1 PN (z brakiem leczenia aktywnego). W związku z tym nie ma wystarczających danych, aby uwzględnić na ich podstawie cały okres życia pacjenta w analizie użyteczności kosztów selumety nibu w porównaniu z obecnym postępowaniem klinicznym. (Rozdz. 1.3.5 AE)

**Komentarz analityków AOTMiT:** Z uwagi na brak wystarczających danych z badania SPRINT oraz z literatury, wartości użyteczności dla populacji NF1 PN zostały oszacowane w ramach badania de novo, przeprowadzonego na zlecenie wnioskodawcy.

- Podstawowym ograniczeniem analizy, które jest charakterystyczne dla technologii medycznych stosowanych w chorobach sierocych, jest brak randomizowanego badania klinicznego porównującego wnioskowaną interwencję z obecną praktyką kliniczną. Przeprowadzenie badania RCT byłoby jednak trudne ze względu na niewielką populację pacjentów z NF1 PN, a także z powodów etycznych – w przypadku tej choroby brak jest dostępnej skutecznej metody leczenia. W związku z powyższym źródłem danych o skuteczności klinicznej (przeżycie wolne od progresji choroby) i bezpieczeństwie ocenianej interwencji oraz czasie trwania terapii selumety nibem są wyniki jednoramiennego badania klinicznego fazy 2 SPRINT faza II podgrupa 1 (publikacja Gross 2020 oraz nieopublikowane wyniki próby klinicznej z najbardziej aktualnymi danymi). Ponieważ pacjenci w ramieniu komparatora (BSC) nie otrzymują leczenia modyfikującego przebieg choroby, założono, że wchodzą do modelu z postępującą chorobą, zgodną z naturalnym przebiegiem NF1 PN, i pozostają w tym stanie aż do momentu zgonu. Jest to założenie o charakterze konserwatywnym (brak możliwości dalszego pogorszenia stanu zdrowia), ponieważ dane dla naturalnej historii choroby wskazują, że zdecydowana większość pacjentów będzie nadal doświadczać wzrostu objętości guzów aż do wieku dorosłego. Ten wzrost objętości nerwiakowłókniaków splotowatych może odpowiednio zwiększyć liczbę i ciężkość chorób współistniejących związanych z PN i prawdopodobnie pogorszyć jakość życia pacjentów. (Rozdz. 1.8 AE)

**Dodatkowe uwagi analityków Agencji**

- W analizie przyjęto 100-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywo tniemu. Bardziej właściwym podejściem jest przyjęcie oczekiwanej długości życia w tej grupie pacjentów.



Zgodnie z AE wnioskodawcy: *Neurofibromatoza typu 1 może być związana ze skróconą średnią oczekiwaną długością życia, APD: NF1 wiąże się ze skróceniem średniej długości życia o 8 do 15 lat zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, głównie z powodu nowotworów złośliwych i przyczyn sercowo-naczyniowych.* Z kolei w wytycznych Polskiej Grupy Mięsakowej 2022 wskazano, że *pacjenci z NF1 są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego i żyją około 10–20 lat krócej niż populacja ogólna (...)* Badanie aktów zgonu w Stanach Zjednoczonych wykazało, że *osoby z NF1 żyły średnio 54,4 roku, a mediana wynosiła 59 lat – znacznie poniżej norm populacyjnych, które dla tego samego okresu wynosiły odpowiednio 70,1 i 74 lata.* Wnioskodawca zaznacza, że *w przypadku analizy ekonomicznej dla selumety nibu największe koszty ponoszone są na początku leczenia, natomiast efekty zdrowotne, mimo, że ujawniają się aż do zgonu pacjenta, wraz z upływem lat ulegają istotnemu zmniejszeniu, co wynika z zastosowania dyskontowania (na przykład dla wieku pacjenta 70 lat efekty zdrowotne korygowane są współczynnikiem wynoszącym 0,13).* Dlatego ewentualne skrócenie / wydłużenie horyzontu czasowego nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości zakładając krótszy 8- i 20-letni horyzont czasowy. Wyniki AW wykazały, że przyjęcie alternatywnych wartości dla horyzontu czasowego wpływa [redacted]. Z kolei przy 70-letnim horyzoncie czasowym wartość ICUR wynosi [redacted], a więc zmiana jest [redacted] względem wartości otrzymanej w analizie podstawowej.

Należy zauważyć, iż PBAC w rekomendacji z 2022 również zwróciło uwagę, że 100-letni horyzont czasowy jest zbyt długi, a model jest wrażliwy na zmianę długości horyzontu czasowego - wartość ICUR osiąga plateau w okolicy 70 lat.

- W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Wnioskodawca przedstawił wariant obliczeń, w którym przyjmując maksymalny spadek użyteczności w roku pierwszym, odnotowano [redacted]
- Oszacowanie użyteczności stanu zdrowia związanego ze stanami chorobowymi NF1 PN przeprowadzono przy użyciu metody TTO na podstawie wywiadów przeprowadzonych w populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii (100 osób wypełniło wizualną skalę analogową (VAS) i zadanie dotyczące wyceny TTO). Z uwagi na to, że wywiady nie były oparte na doświadczeniach pacjentów lub ich opiekunów (co więcej dotyczyły innej populacji niż polska), mogą nie odzwierciedlać wartości użyteczności dla pacjentów z NF1 PN.

[redacted] Model parametryczny [redacted] dla krzywej PFS został wybrany wyłącznie wizualnie, nie uwzględniono wyników AIC i BIC. Według PBAC 2022 zastosowanie rozkładu wykładniczego dla krzywej PFS Kaplana Meiera z badania SPRINT faworyzuje selumety nib w porównaniu do krzywej logarytmiczno-normalnej, która miała najniższe wyniki AIC i BIC. [redacted]

- Należy także zaznaczyć, że w AE wnioskodawcy uwzględniono krzywą TTD dla 52 miesięcy obserwacji, podano też informację, iż *dane dotyczące czasu trwania ekspozycji z badania SPRINT wskazują, że liczba rzeczywistych dni leczenia wyniosła 825,3 dni w porównaniu z całkowitym czasem trwania leczenia wynoszącym 892,7 dni.* [redacted]
- Należy także zwrócić uwagę na niepewność związaną z modelowaniem PFS w perspektywie długoterminowej ze względu na niedojrzałość danych PFS w badaniu SPRINT. Pomimo wyników z dłuższej obserwacji (data odcięcia danych: 27.02.2021 r., 5-letni okres obserwacji) dane dot. czasu utrzymywania się efektu leczenia, czasu stosowania terapii oraz efektów terapii po odstawieniu leczenia, a także efektów po ponownym zastosowaniu SEL pozostają nieznanne. Jak już wspomniano w rozdz. 4.1.3.2, dane z 5-letniego okresu obserwacji wskazują, że prawie połowa pacjentów (46%; 23/50 pacjentów) była nadal leczona SEL, a mediana czasu trwania leczenia wyniosła 52,5 cykli (zakres: 1-66) (abstrakty konferencyjne Gross 2021, Wolters 2022). Ponadto w opinii eksperta ankietowanego przez Agencję prof. Pawła Łaguny, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej: „dotychczas nie wypracowano żadnego konsensusu dotyczącego długości leczenia chorych i okres ten nie został praktycznie określony”, dodatkowo prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej zaznaczył, że „w kolejnych latach spodziewane są kolejne wyniki badań, które być może narzuca zasady czasu trwania terapii”. Ponadto dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej wskazał, że

„minimalny okres stosowania, po którym obserwuje się odpowiedź kliniczną to ok. 1 rok. Zatem prawdopodobny okres stosowania selumety nibu to kilka lat”. W raporcie EMA EPAR dla Koselugo wskazano, że przewidywany czas trwania długoterminowej obserwacji bezpieczeństwa w badaniu SPRINT podgrupa 1 wynosi 7 lat, po rozpoczęciu leczenia lub 5 lat po odstawieniu badanego leku, w zależności od tego, który okres był dłuższy.

W rekomendacji PBAC 2022 do modelowania krzywych TTD wykorzystano rozkład Weibulla (ze względu na najniższy wynik AIC i BIC). Rozkład Weibulla oddawał najbardziej wiarygodne prawdopodobieństwo czasu trwania leczenia przy założeniu, że odsetek kontynuacji leczenia do wieku dorosłego będzie niski. Komisja uznała, że wybór rozkładu Weibulla można uznać za zasadny, jednakże podkreślono, że model jest bardzo wrażliwy na założenia ekstrapolacji z wykorzystaniem funkcji log-logistycznej.

- Kryteria wykluczenia w projekcie PL nie definiują granicy wieku, do której pacjent w programie mógłby być leczony, ale należy zauważyć, że zgodnie z ChPL Koselugo, lek może być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych. Ponadto, zgodnie z ChPL Koselugo: *Leczenie produktem Koselugo należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu progresji PN lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 18 lat są ograniczone, dlatego kontynuacja leczenia do wieku dorosłego powinna opierać się na korzyściach i ryzyku dla indywidualnego pacjenta w ocenie lekarza. Jednak rozpoczynanie leczenia produktem Koselugo u osób dorosłych nie jest właściwe.*

Zdaniem eksperta ankietowanego przez Agencję, dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztofa Czyżewskiego, zgodnie z projektem PL leczenie w ramach programu w razie potrzeby będzie mogło być kontynuowane po ukończeniu przez pacjenta 18 r.ż., jeśli pacjent zostanie zakwalifikowany do programu przed ukończeniem 18. roku życia. Według prof. dr hab. n. med. Pawła Łaguny *obserwacja stałej regresji PN pacjenta z NF-1 w okresie tranzykcji wykazanej w badaniu wolumetrycznym MR powinna stanowić wykładnik kwalifikacji chorego do dalszej terapii selumety nibem, pomimo ukończenia przez niego 18. r.ż., pod warunkiem podpisania przez niego zgody na zastosowanie leku poza ChPL.* Również prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński wskazuje, iż w przypadku skuteczności leku jest to wysoce uzasadnione. Wskazane doprecyzowanie w PL, że pacjent włączony przed 18 r.ż. może kontynuować terapię po osiągnięciu pełnoletności, gdy zostanie to uznane za zasadne przez lekarza koordynującego leczenie. Dyskusję dot. zapisów projektu PL i ewentualnego leczenia selumety nibem pacjentów dorosłych przedstawiono szerzej w rozdz. 8.

- *Informacje zwrotne od ekspertów klinicznych potwierdziły, że w analizie należy uwzględnić obciążenie jakości życia związanej ze zdrowiem rodziców i opiekunów. Jednak nie zidentyfikowano bezpośrednich szacunków wpływu NF1 PN na ich jakość życia, a także nie zidentyfikowano takich danych w ramach wykonanego przeglądu literatury. W analizie podstawowej przyjęto zatem (...) m.in.,*

Należy zauważyć, że według rekomendacji NICE 2022 spadek użyteczności zastosowany wobec rodziców i opiekunów w analizie podstawowej był nieuzasadniony i wyższy niż wartości podane w literaturze (Komitet zaproponował alternatywne, znacznie niższe wartości), z kolei w modelu ocenianym przez PBAC 2022 nie uwzględniono spadku jakości życia w przypadku opiekunów.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Testowano również poprawność wyników przy zmianie wartości parametrów, sprawdzono czy w modelu nastąpiły oczekiwane zmiany w oszacowaniu kosztów lub wyników zdrowotnych. *W ramach walidacji wewnętrznej przeanalizowano również wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, sprawdzając czy modyfikacja parametrów prowadziła do oczekiwanych zmian w wynikach końcowych analizy ekonomicznej.*

#### Walidacja zewnętrzna

W ocenie wnioskodawcy pełna walidacja zewnętrzna, biorąc pod uwagę brak innych długookresowych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo selumety nibu nie była możliwa.

#### Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca odnalazł analizę NICE, w której wykorzystano ten sam model, co w AE wnioskodawcy (model AE uwzględnia nowsze dane dla przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu do dyskontynuacji leczenia z badania SPRINT). ICER uzyskany po implementacji uwag ERG / NICE wyniósł 78 696 GBP/QALY (411 423 PLN/QALY)<sup>14</sup> (z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę). Wartość ICER nie przekroczyła przyjętego progu opłacalności w Wielkiej Brytanii wynoszącego 100 tys. GBP/QALY (522 800 PLN/QALY).

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych. Wątpliwości dotyczące założeń zostały przetestowane w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Koselugo (selumety nib), stosowanym w monoterapii w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakówłókników spłotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności porównując skuteczność i bezpieczeństwo selumety nibu z najlepszą terapią standardową (BSC), w skład której wchodzi leki nierefundowane, leki stosowane off-label czy terapie o charakterze eksperymentalnym.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że zastosowanie selumety nibu w miejsce BSC w dożywnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przeliczeniu na jednego pacjenta jest [redacted] j progu opłacalności<sup>15</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wzrost wartości ICUR względem wariantu podstawowego mają warianty zakładające [redacted]

Z kolei warianty, które mają największy wpływ na spadek wartości ICUR względem wariantu podstawowego to: [redacted]

<sup>14</sup> Kurs funta szterlinga na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 30.05.2023 r. – 1 GBP = 5,2280 PLN

<sup>15</sup> 175 926 zł/QALY

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>16</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]. Oszacowane ceny zbytu netto dla obu opakowań leku Koselugo są [REDACTED] od zaproponowanych cen we wnioskach refundacyjnych.

W opinii analityków Agencji w związku z brakiem aktywnego, refundowanego komparatora, nie są spełnione okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Analiza ekonomiczna charakteryzuje się licznymi ograniczeniami. Opiera się na wynikach analizy klinicznej, w której nie odnaleziono randomizowanego badania klinicznego porównującego wnioskowaną interwencję z obecną praktyką kliniczną a niewielka liczba pacjentów włączonych do badania SPRINT stanowi populację wysoce niejednorodną. Należy także zwrócić uwagę na niepewność związaną z PFS w perspektywie długoterminowej ze względu na niedojrzałość danych PFS w badaniu SPRINT. Ponadto w analizie podstawowej założono m.in., że [REDACTED]

[REDACTED]). Należy zauważyć, że według rekomendacji NICE 2022 spadek użyteczności zastosowany wobec rodziców i opiekunów w analizie podstawowej był nieuzasadniony i wyższy niż wartości podane w literaturze (Komitet zaproponował alternatywne, znacznie niższe wartości), z kolei w modelu ocenianym przez PBAC nie uwzględniono spadku jakości życia w przypadku opiekunów. [REDACTED]

[REDACTED] Wątpliwości budzi także wybór modeli parametrycznych dla ekstrapolacji danych PFS i TTD.

---

<sup>16</sup> 175 926 zł/QALY

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych selumetynibu (SEL, Koselugo) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłóknaków splotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

##### **Perspektywa**

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

##### **Horyzont czasowy**

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (lipiec 2023 – czerwiec 2026 r.)

##### **Kluczowe założenia**

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

##### Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym lek Koselugo nie podlega refundacji. Przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna, tj.: leczenie bólu i wycięcie chirurgiczne w celu usunięcia jak największej części nerwiakowłóknaków splotowatych.

##### Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie selumetynibu (Koselugo) ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego.

##### **Warianty analizy**

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz z jednokierunkowej analizy wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy.

##### **Instrument podziału ryzyka**

##### **Grupa limitowa**

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### **Populacja**

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dzieci i młodzież w wieku:  $\geq 3$  i  $\leq 18$  r.ż. z powierzchnią ciała  $\geq 0,55$  m<sup>2</sup>, u których występuje objawowy, nieoperacyjny nerwiakowłókniak splotowaty (PN) co najmniej 3 cm w jednym wymiarze, którego nie można całkowicie usunąć chirurgicznie bez ryzyka znacznych powikłań z powodu lokalizacji lub bezpośredniego sąsiedztwa ważnych życiowo struktur anatomicznych, inwazyjności lub bogatego unaczynienia, powodującego określone ryzyko chirurgiczne zabiegu z potwierdzoną klinicznie i/lub molekularnie neurofibromatozą typu 1 (rozpoznanie wg kryteriów konferencji konsensusu NIH-88) spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Do oszacowania prognozowanej liczby pacjentów we wnioskowanym wskazaniu w analizie podstawowej wykorzystano dane NFZ, dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości i zapadalności na NF1 PN, raport AOTMiT dot. oceny leku Koselugo w ramach Funduszu Medycznego nr 13/2022<sup>17</sup> oraz szacunki własne wnioskodawcy.

Na podstawie danych rozliczeniowych NFZ dot. pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: Q85.0 za okres 2014-2020 oszacowano liczbę pacjentów z rozpoznaniem Q85.0 – Nerwiakowłóknikowatość niezłośliwa w wieku  $\geq 3$  i  $\leq 18$  lat – 2 219. Wnioskodawca na podstawie odsetka pacjentów z nerwiakowłóknikowatością typu 1 (NF1) wśród pacjentów z nerwiakowłóknikowatością niezłośliwą (96%) oszacował liczbę pacjentów pediatrycznych z NF1 (2 130 pacjentów). Na podstawie publikacji Prada 2012 (retrospektywna analiza danych dokumentacji medycznej, historii operacji i innych powikłań związanych z przebiegiem nerwiakowłóknikowatości typu 1 (NF1) u dzieci z nerwiakowłóknikami spłotowatymi (PN)) oszacowano odsetek pacjentów pediatrycznych z rozpoznanymi/objawowymi PN związanymi z NF1 równy 30%. Tym samym szacowana liczba pacjentów z objawowymi nerwiakowłóknikami spłotowatymi związanymi w przebiegu NF1 wynosi 639 pacjentów. W kolejnym kroku na podstawie publikacji Prada 2012 przyjęto odsetek pacjentów z nieoperacyjnymi PN równy 37,7%. Na podstawie powyższych odsetków oraz danych NFZ oszacowano liczebność populacji dzieci i młodzieży w wieku  $\geq 3$  i  $\leq 18$  lat z objawowym, nieoperacyjnym nerwiakowłóknikiem spłotowatym z neurofibromatozą typu 1.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi kolejno 241, 165 i 251 pacjentów w I. II. i III. roku analizy.

Na podstawie liczby pacjentów z rozpoznaniem Q85.0, którym udzielano świadczeń w latach 2014–2020 oraz danych literaturowych określających częstość występowania objawowych, nieoperacyjnych PN u pacjentów z NF1 oszacowano liczbę nowych zachorowań równą 8 przypadków na rok.

## Udział w rynku

W scenariuszu istniejącym założono, że wszyscy pacjenci poddawani są leczeniu wspomagającemu (BSC) polegającym na leczeniu przeciwbólowym. W scenariuszu nowym wnioskodawca założył docelowe

Szczegółowe dane dotyczące udziałów w rynku w scenariuszu istniejącym i nowym zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 39. Udziały w rynku poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym i w scenariuszu nowym**

Schemat	Udziały w rynku – scenariusz istniejący	Udziały w rynku – scenariusz nowy*		
		I rok	II rok	III rok
Selumety nib + BSC (leczenie przeciwbólowe)	0%			
BSC (leczenie przeciwbólowe)	100%			
Łącznie	100%			
Źródło	Założenia własne wnioskodawcy			

BSC – najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care) rozumiana jako leczenie bólu

## Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

<sup>17</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2022/Koselugo\\_13\\_2022\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Koselugo_13_2022_BIP.pdf)

- koszty interwencji;
- koszty podania leków;
- koszt kwalifikacji, diagnostyki i programu lekowego;
- koszt leczenia przeciwbólowego (BSC);
- koszty monitorowania terapii.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

### Czas trwania leczenia i dawkowanie

Średnią długość terapii selumety nibem wyznaczono na podstawie II fazy badania SPRINT. Przyjęto rzeczywiste dni leczenia, które wynosiły 825,3 dni. Dodatkowo przyjęto, że dawka selumety nibu może zostać zmniejszona o około 7,6% rocznie w celu uwzględnienia przerw i zmniejszenia dawki.

Dawkowanie selumety nibu przyjęto zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). Zalecana dawka produktu leczniczego Koselugo zgodnie z ChPL wynosi 25 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (co około 12 godzin).

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

### Compliance

Współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 92,4%, uwzględniając czasowe wstrzymanie i (lub) zmniejszenie dawki selumety nibu w oparciu o dane dotyczące czasu trwania ekspozycji na leczenie selumety nibem z badania SPRINT.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących terapię selumety nibem w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi kolejno: [redacted]

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo w ramach proponowanego programu lekowego [redacted]

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	III rok [mln PLN]
<b>Scenariusz istniejący</b>			
Koszt SEL	0	0	0
Pozostałe koszty SEL*	0	0	0
Koszt BSC	0,21	0,22	0,23
Pozostałe koszty BSC	0,39	0,40	0,42

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	III rok [mln PLN]
Koszty sumaryczne	0,60	0,62	0,64
<b>Scenariusz nowy</b>			
Koszt SEL	■	■	■
Pozostałe koszty SEL*	■	■	■
Koszt BSC	■	■	■
Pozostałe koszty BSC	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>			
Koszt SEL	■	■	■
Pozostałe koszty SEL*	■	■	■
Koszt BSC	■	■	■
Pozostałe koszty BSC**	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■

Skróty: BSC – najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care) rozumiana jako leczenie bólu, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, SEL – selumety nib

\* w skład pozostałych kosztów po stronie selumety nib wchodzi: koszty podania/wydania SEL, koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania leczenia SEL

\*\* koszty monitorowania

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK?	Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych NFZ oraz założeń własnych. Wątpliwości analityków Agencji odnośnie do szacowania populacji przez wnioskodawcę zostały szerzej omówione w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK?	Wyniki przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. Jednak rozpoczęcie horyzontu przyjęto jako lipiec 2023 r. Biorąc pod uwagę czas trwania procesów refundacyjnych dla produktów leczniczych oraz datę złożenia wniosku należałoby założyć, iż lek Koselugo, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zostanie objęty finansowaniem nie wcześniej niż po roku od złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Koszty leków oraz koszty świadczeń specjalistycznych związanych z wykonaniem programu lekowego uwzględnione w analizie zostały przyjęte zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały przyjęte arbitralnie przez [redacted]. Wnioskodawca podkreślił, że selumety nib jest pierwszym i jedynym lekiem stosowanym w terapii objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u chorych z NF1, co zdaniem analityków Agencji przemawia za szybszym przenikaniem rynku.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Należy zwrócić uwagę na niepewność danych dotyczących procentowego zastąpienia technologii opcjonalnych przez produkt leczniczy Koselugo w scenariuszu nowym. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości przyjęte przez wnioskodawcę: [redacted] na podstawie tempa włączania pacjentów do programu B.102 „Leczenie chorych na rdzeniowy zank mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. [redacted] Wątpliwości analityków Agencji odnośnie zmian w rynku zostały omówione w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Jako komparator dla selumety nibu wskazano najlepszą terapię wspomagającą (BSC) rozumianą jako leczenie przeciwbólowe. [redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nd	Produkt leczniczy Koselugo nie jest obecnie refundowany. Przyjęto, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują farmakoterapię w ramach leczenia bólu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zgodnie z oszacowaniami modelu wnioskodawcy zadeklarowana liczba opakowań leku we wniosku jest wystarczająca na pokrycie prognozowanego zapotrzebowania.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach nowej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań, a także przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 1.9 AWB wnioskodawcy):

- Wielkość populacji pacjentów z NF1 PN objętych leczeniem w ramach programu lekowego została określona w oparciu o dane NFZ dotyczących pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: Q85.0 oraz odnalezionych danych epidemiologicznych. Należy się spodziewać, że populacja chorych objętych programem będzie się stopniowo zwiększać w kolejnych latach, niemniej jednak rzeczywista liczebność populacji oraz rzeczywisty udział w przypadku uzyskania refundacji produktu Koselugo jest trudny do oszacowania. Warto jednak podkreślić, że wykorzystano najlepsze dostępne dane pochodzące od płatnika NFZ. Wskaźniki epidemiologiczne wskazują na mniejszą liczbę pacjentów, a więc można założyć, że oszacowanie na podstawie danych sprawozdawczych pozwala na oszacowanie najbardziej wiarygodnej liczebności populacji (dodatkowo jest zgodne z oszacowaniem wykonanym przez AOTMiT na potrzeby oceny technologii o wysokiej innowacyjności). Z uwagi na brak finansowania aktywnego leczenia u chorych z NF1 PN w przypadku uzyskania refundacji Koselugo lekarze będą chcieli kierować swoich pacjentów na terapię selumety nibem w ramach proponowanego programu lekowego.

#### Komentarz Agencji:

Zdaniem analityków Agencji, oszacowania liczebności populacji wiążą się z niepewnością. Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych NFZ oraz założeń własnych (dotyczących m.in. szacowanej liczby pacjentów pediatrycznych z NF1). Przeprowadzono analizę wrażliwości testując wariant minimalny i maksymalny liczebności

populacji. Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy wystąpili o opinie eksperckie i poddali analizie dane NFZ.

Według danych NFZ liczba pacjentów w wieku  $\geq 3$  i  $\leq 18$  lat z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: Q85.0, którym udzielano świadczeń w latach 2018-2022 wyniosła: 1 563 w 2018 r., 1 671 w 2019 r., 1 562 w 2020 r., 2 019 w 2021 r. i 1 499 w 2022 r. (dane za I półrocze). Otrzymane dane są zbliżone do danych przedstawionych przez wnioskodawcę.

Oszacowana na podstawie opinii ekspertów Agencji liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego waha się w zakresie od 50 do 250 pacjentów. [redacted]. Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna zaznacza, że oszacowanie populacji docelowej jest utrudnione i obciążone niepewnością „(...) Bez badań epidemiologicznych ocena liczby chorych w przebiegu nieoperacyjnych PN NF1 kwalifikujących się do leczenia selumety nibem, w tym w określonym przedziale wieku jest bardzo trudna do określenia nawet szacunkowo. (...)” oraz „Brak krajowego rejestru neurofibromatoz powoduje konieczność opierania się wyłącznie na doniesieniach literaturowych oraz szacunkach własnych, które są zniekształcone liczbą nierozpoznawalnych chorych (pomimo typowego fenotypu) przez lekarzy POZ AOS oraz pacjentów z rozpoznaną NF1 rezygnujących z opieki medycznej lub niezgłaszających się do lekarzy specjalistów (...)”

[redacted] Biorąc pod uwagę wymogi administracyjne i ograniczenia systemowe (tzn. procedury konkursowe mające na celu wyłonienie przez NFZ placówek medycznych, które będą realizować proponowany program lekowy oraz liczbę ośrodków realizujących pilotażowy program w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami tj. jedynie cztery ośrodki w kraju) nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do PL zostaną włączeni w pierwszym roku refundacji. [redacted]

#### Komentarz Agencji:

Analitycy Agencji zgadzają się z komentarzem wnioskodawcy dotyczącym aktualnie obowiązujących ograniczeń systemowych limitujących dostępność leczenia dla pacjentów z NF1. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 15 czerwca 2020 r. pilotażowy program w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami obowiązywać będzie do końca 2023 roku. Należy podkreślić niepewności związane z dalszym funkcjonowaniem programu pilotażowego czy też ewentualnym rozszerzeniem ilości ośrodków koordynujących w przypadku przedłużenia działania programu. Prof. Paweł Łaguna w opinii przesłanej do Agencji zaznaczył, że: „Jeżeli przedmiotowy pilotaż wykaże skuteczność i opłacalność opieki koordynowanej w stosunku do bezładnej opieki, jakiej wcześniej podlegały dzieci z NF1, to konieczne byłoby wprowadzenie na stałe odnośnego świadczenia do koszyka NFZ oraz stworzenie takich warunków finansowania, ażeby zainteresować ośrodki prowadzące CKOM NF/RAS do zwiększenia liczby przyjmowanych pacjentów, ale także stymulowania innych ośrodków specjalistycznych z Polski południowej tak, ażeby powołać 2 centra w rejonie zachodnim i wschodnim tego regionu (gęstość zaludnienia) lub przynajmniej 1. w ogóle na południu Polski. W ten sposób można byłoby zapewnić (...) najtańszą formę skutecznej opieki nad pacjentem wraz z jej koordynacją i kompleksowością, ale przede wszystkim uwolnić liczne miejsca w AOS i zakładach diagnostyki obrazowej na terenie Polski, dotychczas zajmowane niepotrzebnie przez omawianą grupę chorych. (...) W tym zakresie racjonalne ustanowienie finansowania takiego świadczenia i rozszerzenie go na osoby dorosłe z NF-1, do tej pory zaniedbane przez system. (...)”

Należy jednak podkreślić niepewności związane z przejęciem rynku przez lek Koselugo. Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że przyjęcie alternatywnych wartości dotyczących rozpowszechnienia terapii lekiem Koselugo w scenariuszu nowym tj.: scenariusz zakładający [redacted]

[redacted] Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych podkreślił jednak, że „(...) liczba ośrodków realizujących program B.102 w pierwszym roku od jego utworzenia wynosiła 25 ośrodków, natomiast jedynie cztery ośrodki w kraju zajmują się chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami, do których zaliczamy analizowaną jednostkę chorobową (NF1 PN).”

Biorąc pod uwagę powyższe, wydatki płatnika publicznego mogą okazać się inne niż oszacowane w analizach wnioskodawcy. [redacted]

### Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

- W ramach analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości nie uwzględniono kosztów związanych z zabiegiem operacyjnym wykonywanym po zakończeniu farmakoterapii. Prof. Paweł Łaguna w opinii przesłanej do Agencji zaznaczył, że „Szacunkowo od 20 do 60% pacjentów pierwotnie nieoperacyjnych zostanie poddanych zabiegom chirurgicznym głównie celem usunięcia pozostałości guza po terapii farmakologicznej niezależnie od celu zabiegu: 1. dalsze zmniejszenie masy guza (debulking) bez lub z radykalnym jego wycięciem po uzyskaniu operacyjności, 2. odbarczenia uciskanego narządu, które staje się możliwe wskutek zmniejszenia masy guza oraz jego unaczynienia, a więc wskutek zmniejszonego po farmakoterapii ryzyka krwotoków do guza i śródoperacyjnych, 3. celem operacji naprawczych i o znaczeniu kosmetycznym.”
- Ze względu na oparcie analizy wpływu na budżet na modelowaniu przeprowadzonym w ramach analizy ekonomicznej, ograniczenia analizy ekonomicznej i analizy skuteczności stanowią tym samym ograniczenia analizy wpływu na budżet.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wariant minimalny oraz maksymalny analizy, w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją leku Koselugo. Ponadto wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził oszacowania przy przyjęciu alternatywnych założeń dla parametrów:

- powierzchnia ciała (BSA) obliczona na podstawie regresji liniowej
- brak uwzględnienia przerwy w dawkowaniu selumetynibu
- alternatywny rozkład do przerywania leczenia (wykładniczy / log normalny)
- minimalny/maksymalny koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu
- maksymalny koszt monitorowania BSC
- alternatywne [redacted] tempo włączania pacjentów do PL na podstawie programu lekowego B.102 [redacted]

Zgodnie z wynikami oszacowań wnioskodawcy największy wpływ na wzrost wydatków płatnika w porównaniu z wynikami analizy podstawowej ma przyjęcie [redacted]. Przy przyjęciu tego wariantu wydatki płatnika zwiększą się o ok. [redacted].

Z kolei największy wpływ na spadek wydatków płatnika ma przyjęcie [redacted]. Wówczas wydatki płatnika zmniejszą się o ok. [redacted].

Przyjęcie maksymalnego wariantu oszacowań populacji wiąże się ze [redacted].

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w analizie wnioskodawcy w rozdz. 1.8.2 AWB (str. 36-38).

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wskazała na niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji.

Niemniej biorąc pod uwagę brak wiarygodnych i jednoznacznych danych umożliwiających oszacowanie populacji docelowej, odstąpiono od obliczeń własnych w tym zakresie.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych selumetynibu (SEL, Koselugo) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących terapię selumety nibem w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi kolejno [redacted]. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi [redacted].

W opinii analityków Agencji ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku wnioskowanej technologii. Ze względu na brak dokładnych danych epidemiologicznych oszacowanie populacji docelowej jest utrudnione.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym, zgodnym z analizą wpływu na budżet.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

- Jednym z kryteriów włączenia do wnioskowanego PL jest *potwierdzone rozpoznanie NF-1 wg kryteriów konferencji konsensusu NIH-88*. Należy podkreślić, że kryteria te zostały zmodyfikowane w 2021 r. (publikacja Legius 2021, *Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation*). Biorąc powyższe pod uwagę, proponowany program lekowy nie odnosi się do aktualnie obowiązujących kryteriów rozpoznania NF1, na co zwrócili również uwagę ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni: prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej oraz dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej.

Ponadto prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna wskazał iż *nie możemy lekceważyć konsensusu wprowadzonego oficjalnie przez komitet ekspertów, jednak nowe kryteria nie zmieniają istotnie postępowania diagnostycznego wobec większości chorych z NF-1, w tym dzieci. Nerwiakowłókniak splotowaty jest niemal patognomonicznym guzem dla NF-1 i w każdej kwalifikacji stanowi jedno z podstawowych kryteriów diagnostycznych, a tylko pacjenci z PN stanowią podmiot programu lekowego.*

- Należy zwrócić także uwagę na problem związany z interpretacją zapisów projektu PL, związanych z leczeniem pacjentów, którzy w trakcie leczenia ukończą 18. r.ż. Kryteria wyłączenia z PL nie definiują górnej granicy wieku, do której będzie można stosować selumety nib. Zgodnie z ChPL Koselugo lek może być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych. Ponadto, zgodnie z ChPL Koselugo: *Leczenie produktem Koselugo należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu progresji PN lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 18 lat są ograniczone, dlatego kontynuacja leczenia do wieku dorosłego powinna opierać się na korzyściach i ryzyku dla indywidualnego pacjenta w ocenie lekarza. Jednak rozpoczynanie leczenia produktem Koselugo u osób dorosłych nie jest właściwe.*

W AKL wnioskodawcy nie odniesiono się do populacji osób dorosłych. W analizie ekonomicznej w

Zdaniem eksperta ankietowanego przez Agencję, dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztofa Czyżewskiego, zgodnie z projektem PL leczenie, w ramach programu w razie potrzeby będzie mogło być kontynuowane po ukończeniu przez pacjenta 18. r.ż., jeśli pacjent zostanie zakwalifikowany do programu przed ukończeniem 18. roku życia: *wg CHPL leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu progresji nerwiakowłókniaaka splotowatego lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 18 lat są ograniczone, dlatego kontynuacja leczenia do wieku dorosłego powinna opierać się na korzyściach i ryzyku dla indywidualnego pacjenta w ocenie lekarza..* Według prof. dr hab. n. med. Pawła Łaguna: *w mojej opinii, zarówno ze względów etycznych, jak społecznych i medycznych, obserwacja stałej regresji PN pacjenta z NF-1 w okresie tranzytacji wykazanej w badaniu wolumetrycznym MR powinna stanowić wykładnik kwalifikacji chorego do dalszej terapii selumety nibem, pomimo ukończenia przez niego 18. r.ż., pod warunkiem podpisania przez niego zgody na zastosowanie leku poza ChPL, zgodnie z obowiązującym wymogiem prawnym stosowania eksperymentu leczniczego. Można i należałoby jednak umieścić klauzulę o niepodejmowaniu dalszych, kolejnych prób leczenia tą substancją w sytuacji pojawienia się wznowy PN u pacjentów wcześniej leczonych selumety nibem, którzy przekroczyli próg dorosłości i wcześniej zakończyli terapię refundowanym lekiem (zapis taki byłby w zgodzie z ChPL). Tacy pacjenci i lekarze ich prowadzący mogliby się ubiegać o refundację kolejnych faz leczenia selumety nibem w ramach innych procedur refundacyjnych (choćby RDTL). Również prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński wskazuje, iż w przypadku skuteczności leku jest to wysoce uzasadnione. Wskazane doprecyzowanie w PL, że pacjent włączony przed 18 r.ż. może kontynuować terapię po osiągnięciu pełnoletności, gdy zostanie to uznane za zasadne przez lekarza koordynującego leczenie.*

Również w rekomendacji PBAC 2022 poruszono kwestię stosowania leku Koselugo wśród pacjentów w wieku  $\geq 18$  r.ż. Po konsultacjach Pre-Sub-Committee zaproponowała kryterium zawężające, zezwalające na rozpoczęcie leczenia tylko u dzieci w wieku od 2 do 18 lat. Podkreślono, iż brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania selumety nibu u pacjentów w wieku  $> 18$  lat – pacjenci w badaniu (SPRINT) w momencie włączenia do badania byli w wieku  $\leq 18$  lat. Założenie to było niezgodne z analizą ekonomiczną, w której założono, że progresja choroby i leczenie wystąpią do 24. roku życia. Zauważono również, że 20% pacjentów ( $n=10/N=50$ ) w badaniu SPRINT ukończyło 18 lat w czasie trwania badania.

Wykazano, że w powyższej populacji pacjentów odnotowano porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z populacją ogólną badania SPRINT.

Wytyczne kliniczne EURACAN 2023 także zwracają uwagę, iż należy rozważyć terapię celowaną inhibitorem MEK selumety nibem u dorosłych z NF1 i nieoperacyjnymi, objawowymi i/lub progresywnymi PN.

- Eksperti odnieśli się również do średniego okresu stosowania Koselugo w PL. Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński wskazał m.in., że *póki co wiadomo, że pierwsze efekty obserwowane są stosunkowo późno – ok. 1 rok od rozpoczęcia leczenia*. Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna wskazuje, że będą to przynajmniej 2 lata: *w większości publikowanych badań po wcześniejszym niż ponad 2 lata odstawieniu leku obserwowano wznowy procesu nowotworowego, a już zwłaszcza u dzieci młodszych. Obecnie optymalny czas leczenia PN selumety nibem stanowi nadal przedmiot prowadzonych obserwacyjnych badań klinicznych fazy IV. Z kolei wg dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztofa Czyżewskiego minimalny okres stosowania, po którym obserwuje się odpowiedź kliniczną to ok. 1 rok. Zatem prawdopodobny okres stosowania selumety nibu to kilka lat.*

W raporcie EMA EPAR dla Koselugo wskazano, że przewidywany czas trwania długoterminowej obserwacji bezpieczeństwa w badaniu SPRINT podgrupa 1 wynosi 7 lat, po rozpoczęciu leczenia lub 5 lat po odstawieniu badanego leku, w zależności od tego, który okres był dłuższy.

- Eksperti zgłosili również szczegółowe uwagi, odnoszące się do poszczególnych części projektu PL:
  - Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej zgłosił uwagę w zakresie kryteriów kwalifikacji, podkreślając: *„szczegółowo opracowane, nie wymagają zmian lub uzupełnień poza wpisem w pkt. 4: potwierdzone klinicznie i/lub molekularnie rozpoznanie NF-1 zgodnie z kryteriami konferencji konsensusu NIH-88, zmodyfikowanymi przez międzynarodowy zespół ekspertów w roku 2021”*.
  - Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii dziecięcej nie zgłosił uwag do projektu PL, odniósł się natomiast do określenia „objawowy”, które jego zdaniem *może utrudniać kwalifikację – czy oszpecenie ciała, asymetria długości kończyn itp. są postrzegane jako objawy? Bo jeżeli objawem miałyby być tylko dolegliwości bólowe, to takich pacjentów <18 r.ż. jest bardzo niewiele*. Prof. Jan Styczyński ponadto jako grupę pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulację), która nie skorzysta ze stosowania Koselugo wskazał chorych z *dużymi PNF o lokalizacjach niedających istotnych objawów klinicznych – np. pacjenci z rozlanymi zmianami w obrębie klatki piersiowej, które przez wiele lat mogą nie dawać objawów, ale stanowią istotne ryzyko dla zdrowia i życia w razie progresji (nawet w przypadku włączenia leku na etapie progresji spodziewana odpowiedź jest dopiero po ok. roku terapii!)*. W opinii prof. Styczyńskiego z powyższego względu *należy rozważyć usunięcie zwrotu „objawowy” w kryteriach włączenia do PL*.
  - dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski zwrócił uwagę, iż:
    - w kryteriach kwalifikacji do PL *„nie jest doprecyzowane słowo „objawowy”*;
    - przy schemacie dawkowania leku w programie należy *określić, ile trwa jeden cykl leczenia. Na określenie „cykl leczenia” powołuje się punkt „2.1 Monitorowanie leczenia pacjentów”*;
    - w części dotyczącej monitorowania leczenia pacjentów *należy doprecyzować długość trwania cyklu, na który powołuje się punkt 2.1*;
    - w części dotyczącej monitorowania programu *należy doprecyzować, czy świadczeniodawca w ramach gromadzonej dokumentacji ma archiwizować opisy badań radiologicznych czy obrazy badań radiologicznych. Zarówno w stosunku do prowadzonej w ośrodkach dokumentacji papierowej/elektronicznej, gromadzenie obrazów (płyty CD/DVD) może stanowić istotny problem organizacyjny*.

Szczegółowe informacje dotyczące wybranych uwag ekspertów do projektu PL zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 43. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące zapisów projektu PL

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Czy istnieje możliwość podania leku Koselugo dzieciom, które mają problemy z połykaniem tabletek – czy w praktyce stosuje się np.: rozkruszanie tabletek, itp.?	Nie ma takiej możliwości. Lek musi być połykany w postaci całych kapsułek. Obecnie trwają badania nad lekiem w postaci granulek, przeznaczonym dla najmłodszych chorych.	Nieprzewidywalna farmakokinetyka leku i liczne interakcje z wieloma substancjami i pokarmem podczas jego absorpcji jelitowej oraz niestabilność substancji po kontakcie z pH żołądka powodują, że kapsułki z lekiem nie mogą być otwierane, dzielone ani kruszone czy rozpuszczane (warunki opisane w ChPL). <b>Ogranicza to zastosowanie leku wyłącznie do pacjentów zdolnych do połknięcia kapsułki z lekiem w całości<sup>a</sup>.</b> Obecnie zakończyło się europejskie badanie fazy II z oceną parametrów farmakokinetycznych leku podawanego w warunkach „głodzenia” z lekiem podawanym wraz z pokarmem. W badaniu tym, które nie zostało jeszcze podsumowane i opublikowane, brały także udział polskie ośrodki CKOM NF/RAS z 3. Uniwersytetów Medycznych, w tym prowadzony pod nadzorem merytorycznym Kliniki, której jestem Kierownikiem. Obecnie na świecie rozpoczęto już badanie z formą zawiesiny, w którym także będą uczestniczyli polscy pacjenci, ale badanie pozostaje w fazie początkowej.  <sup>a</sup> W praktyce naszego CKOM NF/RAS zdolność połykania tabletek sprawdzamy każdorazowo podczas wstępnej kwalifikacji dzieci do leczenia, polecając im połknąć pod nadzorem lekarza tabletkę wit. C.	W chwili obecnej nie ma takiej możliwości wg ChPL.
Średni okres stosowania leku Koselugo przez pacjenta w programie	Do czasu nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby. W kolejnych latach spodziewane są kolejne wyniki badań, które byc może narzucą zasady czasu trwania terapii. Póki co wiadomo, że pierwsze efekty obserwowane są stosunkowo późno – ok. 1 rok od rozpoczęcia leczenia.	Z badań klinicznych wynika (posumowanie z rekomendacjami w przypisie <sup>a</sup> ), że średni okres do uzyskania przynajmniej częściowej remisji guza (PR) wynosi ok. 1 roku („Median time to PR for PN in children treated with selumetinib was 7.4 months <sup>b</sup> ”). Dotychczas nie wypracowano żadnego konsensusu dotyczącego długości leczenia chorych i okres ten nie został praktycznie określony, choć czas ten najczęściej określa się na przynajmniej 2 lata, bo taki był zakładany w prowadzonych badaniach klinicznych wobec pacjentów z NF-1 zależnymi PN. Wg ekspertów ograniczeniem czasowym stosowania leku jest brak dalszej regresji guza wykazanej w seryjnych badaniach wolumetrycznego MR, które prowadzi się w odstępach półrocznych (ze względu na bardzo mały indeks mitotyczny PN częstsze wykonywanie badań nie ma sensu pod warunkiem braku klinicznych wskaźników wznowy lub progresji). W większości publikowanych badań po wcześniejszym niż ponad 2 lata odstawieniu leku obserwowano wznowy procesu nowotworowego, a już zwłaszcza u dzieci młodszych <sup>c</sup> . Obecnie optymalny czas leczenia PN selumety nibem stanowi nadal przedmiot prowadzonych obserwacyjnych badań klinicznych fazy IV.  W opinii ekspertów mających doświadczenie w leczeniu selumety nibem (dane niepublikowane, uzyskane podczas dyskusji w czasie sympozjów naukowych dedykowanych leczeniu NF-1 zależnych PN), ponowne podjęcie leczenia po jego przerwaniu nie wyklucza dalszej skuteczności działania substancji czynnej i nie prowadzi do oporności (jednak brak takich obserwacji długofalowych na grupie chorych umożliwiającej ocenę statystyczną obserwacji klinicznej). Odsetek guzów opornych na leczenie po wczesnej dostatecznej lub dobrej odpowiedzi jest bardzo mały <sup>c</sup> .  <b>W odpowiedzi na zadane pytanie należy stwierdzić, że spodziewany średni czas terapii powinien wynosić przynajmniej 2 lata dla leczenia NF1 zależnych PN.</b>  <sup>a</sup> De Blank 2022 <sup>b</sup> Gross 2020	Wg CHPL leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu progresji nerwiakowłóknaka splotowego lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 18 lat są ograniczone, dlatego kontynuacja leczenia do wieku dorosłego powinna opierać się na korzyściach i ryzyku dla indywidualnego pacjenta w ocenie lekarza. Minimalny okres stosowania, po którym obserwuje się odpowiedź kliniczną to ok. 1 rok. Zatem prawdopodobny okres stosowania sulmetinibu to kilka lat.



Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
<p>Kryterium wyłączenia z programu nie definiuje górnej granicy wieku, do której będzie można stosować selumetynib. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Koselugo lek stosuje się u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych. Czy Państwa zdaniem leczenie w ramach programu w razie potrzeby będzie mogło być kontynuowane po ukończeniu przez pacjenta 18 r.ż.? Czy należy doprecyzować zapisy PL w tym zakresie?</p>	<p><i>W przypadku skuteczności leku jest to wysoce uzasadnione. Wskazane doprecyzowanie w PL, że pacjent włączony przed 18 r.ż. może kontynuować terapię po osiągnięciu pełnoletności, gdy zostanie to uznane za zasadne przez lekarza koordynującego leczenie.</i></p>	<p><i>W mojej opinii, zarówno ze względów etycznych, jak społecznych i medycznych, obserwacja stałej regresji PN pacjenta z NF-1 w okresie tranzytacji wykazanej w badaniu wolumetrycznym MR powinna stanowić wykładnik kwalifikacji chorego do dalszej terapii selumetynibem, pomimo ukończenia przez niego 18. r.ż., pod warunkiem podpisania przez niego zgody na zastosowanie leku poza ChPL, zgodnie z obowiązującym wymogiem prawnym stosowania eksperymentu leczniczego. Można i należałoby jednak umieścić klauzulę o niepodejmowaniu dalszych, kolejnych prób leczenia tą substancją w sytuacji pojawienia się wznowy PN u pacjentów wcześniej leczonych selumetynibem, którzy przekroczyli próg dorosłości i wcześniej zakończyli terapię refundowanym lekiem (zapis taki byłby w zgodzie z ChPL). Tacy pacjenci i lekarze ich prowadzący mogliby się ubiegać o refundację kolejnych faz leczenia selumetynibem w ramach innych procedur refundacyjnych (choćby RDTL).</i></p>	<p><i>Moim zdaniem tak. Jeśli pacjent zostanie zakwalifikowany do programu przed ukończeniem 18 roku życia.</i></p>
<p>Projekt programu lekowego w kryteriach włączenia zakłada włączanie do programu pacjentów z rozpoznaniem neurofibromatozy typu I wg kryteriów konferencji konsensusu NIH-88. Należy zauważyć, że kryteria te zostały zmodyfikowane w 2021 r. Czy Państwa zdaniem należałoby uwzględnić wspomnianą modyfikację konsensusu NIH-88 w kryteriach włączenia do projektu programu lekowego?</p>	<p>TAK</p>	<p><b>Jak najbardziej tak</b>, a nawet byłoby wskazane (nie możemy lekceważyć konsensusu wprowadzonego oficjalnie przez komitet ekspertów), jednak nowe kryteria nie zmieniają istotnie postępowania diagnostycznego wobec większości chorych z NF-1, w tym dzieci. Nerwiakowłókniak splotowaty jest niemal patognomicznym guzem dla NF-1 i w każdej kwalifikacji stanowi jedno z podstawowych kryteriów diagnostycznych, a tylko pacjenci z PN stanowią podmiot programu lekowego. (...)</p>	<p>Tak.</p>

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Koselugo (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.05.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Koselugo, selumety nib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne: NICE 2022, HAS 2022, 1 pozytywną ograniczoną czasową: G-BA 2022, 1 pozytywną warunkowo: CADTH 2023 oraz 1 negatywną rekomendację PBAC 2022.

W pozytywnej rekomendacji NICE 2022 komitet wskazuje, że selumety nib jest skuteczną opcją leczenia nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży mimo ograniczonych dowodów naukowych. Komitet HAS w pozytywnej rekomendacji podkreśla niezaspokojoną potrzebę pacjentów, zwracając jednocześnie uwagę na niepewności przedłożonych analiz m.in.: niepewności związane z przeprowadzonym porównaniem pośrednim i wynikami dot. długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa selumety nibu. Ze względu na niedojrzałość danych dotyczących skuteczności klinicznej selumety nibu niemiecka komisja G-BA wydała pozytywną rekomendację ograniczoną do 1 lipca 2023 r. Ponowna ocena zostanie przeprowadzona, gdy będą dostępne pełne dane z badania SPRINT.

Zgodnie z warunkowo pozytywną rekomendacją CADTH 2023 leczenie selumety nibem jest rekomendowane pod warunkiem obniżenia ceny. Określono również maksymalny okres ważności pierwszego zezwolenia na refundację. Podkreślono również niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji docelowej.

W rekomendacji negatywnej PBAC 2022 podkreślono przede wszystkim znaczną niepewność wyników przedstawionego porównania pośredniego oraz ograniczenia populacji docelowej pacjentów ze względu na wiek oraz liczne ograniczenia modelu ekonomicznego. Wniosek dotyczył populacji pacjentów od 2 r. ż. czyli szerszej niż wnioskowana w ramach niniejszej AWA

Postępowanie w Szkocji (SMC 2023) jest aktualnie w toku, nie podano daty wydania rekomendacji.

Szczegóły rekomendacji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla leku Koselugo (selumety nib)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022 (Wielka Brytania)	w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Dowody z badań klinicznych sugerują, że selumety nib jest skuteczny w zmniejszaniu objętości i wielkości guza w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym.</p> <p>Ze względu na ograniczone dostępne dowody naukowe wnioskodawca stosuje uproszczoną strukturę modelu opartą na objętości guza. Nie uwzględnia natomiast heterogenności choroby ani wyników klinicznych, takich jak ból, które są ważne dla osób z nerwiakowłókniakami i ich rodziców lub opiekunów. Komitet uznał jednak, że selumety nib może być skuteczną opcją leczenia osób z nieoperacyjnymi nerwiakowłókniakami splotowymi, nawet w świetle niepewności w modelowaniu ekonomicznym i korzyści klinicznych nieuwzględnionych w modelu.</p> <p>Analiza ekonomiczna dostosowana przez komitet, w zakresie alternatywnych założeń dot. m.in. alternatywnych wartości spadków użyteczności opiekunów w ramieniu selumety nibu i BSC, uwzględnienia spadku użyteczności tylko u jednego opiekuna</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		i liniowego spadku użyteczności w 1. roku po progresji w ramieniu selumety nibu wykazała wartość ICER równą 99,770 £/QALY (515 481 PLN/QALY <sup>18</sup> ). Analizę ekonomiczną przeprowadzono w 100-letnim horyzoncie czasowym odpowiadającym horyzontowi dożywnotniemu.
HAS 2022 (Francja)		<b>Rekomendacja pozytywna</b> Biorąc pod uwagę wyniki badania SPRINT (potwierdzona odpowiedź częściowa bez zaobserwowanej odpowiedzi całkowitej, odzwierciedlająca jedynie zmniejszenie objętości guza) oraz niezaspokojoną potrzebę pacjentów Komisja rekomenduje objęcie refundacją leku Koselugo (refundacja na poziomie 65%). Podkreślono niepewności związane z: porównaniem pośrednim, niepewność co do długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa w oczekiwaniu na długoterminowe dane z badania fazy 2 SPRINT, profilem bezpieczeństwa selumety nibu charakteryzującym się działaniami niepożądanymi, w szczególności ze strony przewodu pokarmowego i skóry oraz koniecznością regularnego monitorowania, w szczególności czynności serca i narządu wzroku, brakiem dostępności postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla dzieci, zwłaszcza w wieku poniżej 6 lat (potencjalne ryzyko zakrzepnięcia się spowodowane trudnościami w polykaniu leku) oraz niepewności związane z eksploracyjnym charakterem danych dot. jakości życia. Komisja HAS uważa, że Koselugo (selumety nib) zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłóknaków spłotowatych (PN) u dzieci w wieku 3 lat i starszych z nerwiakowłóknakowością typu 1.
G-BA 2022 (Niemcy)		<b>Rekomendacja pozytywna (ograniczona czasowo do 1 lipca 2023 r.)</b> Uznaje się, że dodatkowe korzyści zostały udowodnione w ramach przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Ze względu na niedojrzałość danych dotyczących skuteczności klinicznej, które są istotne dla oceny korzyści stosowania leku Koselugo uzasadnione jest ograniczenie ważności uchwały do czasu uzyskania danych umożliwiających ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania selumety nibu.
SMC 2022 (Szkocja)		<b>Ocena w trakcie</b> Nie określono daty wydania rekomendacji
NCPE 2023 (Irlandia)		<b>Brak oceny</b> Zaleca się przeprowadzenie pełnej HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności selumety nibu (Koselugo) w porównaniu z obecnym standardem leczenia.
AWMSG 2023 (Walia)		<b>Odstąpiono od oceny z uwagi na ocenę prowadzoną przez NICE</b>
PBAC 2022 (Australia)	w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłóknaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i z rozpoznaniem NF1 w wieku ≤18 lat	<b>Rekomendacja negatywna</b> W listopadzie 2022 r. komitet PBAC wydał negatywną rekomendację. Komitet PBAC uznał, że selumety nib zapewnia dużą korzyść kliniczną pacjentom populacji docelowej w porównaniu z leczeniem wspomagającym, PBAC podkreślił istotne niepewności w zakresie: ograniczenia populacji docelowej pacjentów, modelu ekonomicznego i zużycia zasobów. PBAC podkreślił również niepewność związaną z możliwością polykania tabletek w całości przez małe dzieci (które z największym prawdopodobieństwem odniosłyby korzyść z leczenia). Podkreślono też niepewności związane z brakiem badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię z komparatorem i w związku z tym, koniecznością przeprowadzenia porównania pośredniego. Maksymalny czas obserwacji selumety nibu w badaniu SPRINT wynosił 72 miesiące (6 lat). Do ekstrapolacji krzywych funkcji Kaplana-Meiera wykorzystano parametry kliniczne (PFS i TTD) modelując wyniki badania poza jego horyzont czasowy do 100 lat. Modele parametryczne zastosowane w modelu PFS mogą nie być wybrane prawidłowo i faworyzować selumety nib (rozkład wykładniczy dla selumety nibu i logarytmiczno-normalny dla BSC). Krzywe zostały wybrane wyłącznie na podstawie oceny wizualnej, bez uwzględnienia wyników AIC i BIC. Zastosowanie rozkładu wykładniczego dla modelowania krzywej PFS Kaplana Meiera z badania SPRINT faworyzowało selumety nib w porównaniu z zastosowaniem krzywej logarytmiczno-normalnej, która miała najniższe wyniki AIC i BIC. Do modelowania krzywych TTD wykorzystano rozkład Weibulla (ze względu na najniższy wynik AIC i BIC). Rozkład Weibulla oddawał najbardziej wiarygodne prawdopodobieństwo czasu trwania leczenia przy założeniu, że odsetek kontynuacji leczenia do wieku dorosłego będzie niski. Komisja uznała, że wybór rozkładu Weibulla

<sup>18</sup> Kurs funta określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 24.05.2023 r. – 1 GBP = 5,1667 PLN

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>można uznać za zasadny, jednakże podkreślono, że model jest bardzo wrażliwy na założenia ekstrapolacji z wykorzystaniem funkcji log-logistycznej</p> <p>Komisja uznała, że zastosowanie 100-letniego horyzontu czasowego było zbyt długie i związane było ze znaczną niepewnością. Komitet podkreślił, że pacjenci pediatryczni z NF1 i objawową PN, mają wyższą śmiertelność w porównaniu z pacjentami z NF1 bez PN lub bezobjawową PN (3,2% vs 0,5%). Wyniki analizy wrażliwości wskazały, że model jest wrażliwy na skrócenie horyzontu czasowego, przy czym koszt inkrementalny na uzyskany QALY osiąga plateau w okolicach 70 lat. Zgodnie z sugestiami komisji horyzont czasowy został skrócony do 75 lat.</p> <p>W rekomendacji poruszono kwestię stosowania leku Koselugo wśród pacjentów w wieku <math>\geq 18</math> r.ż. Po konsultacjach Pre-Sub-Committee zaproponowała kryterium zawężające, zezwalające na rozpoczęcie leczenia tylko u dzieci w wieku od 2 do 18 lat. Podkreślono brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania selumety nibu u pacjentów w wieku <math>&gt; 18</math> lat – pacjenci w badaniu (SPRINT) w momencie włączenia do badania byli w wieku <math>\leq 18</math> lat. Założenie to było niezgodne z analizą ekonomiczną, w której założono, że progresja choroby i leczenie wystąpią do 24 roku życia. Zauważono również, że 20% pacjentów (<math>n=10/N=50</math>) w badaniu SPRINT ukończyło 18 lat w czasie trwania badania. Wykazano, że w powyższej populacji pacjentów odnotowano porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z populacją ogólną badania SPRINT.</p> <p>Oszacowana wartość parametru ICER zawierała się w zakresie 95 000 USD/QALY do <math>&lt; 115 000</math> USD/QALY (398 943 PLN/QALY do 482 931 PLN/QALY) (oszacowana wartość ICER zaczerniona ze względu na tajemnicę przedsiębiorstwa).</p>
CADTH 2023 (Kanada)	w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakówłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowo</b></p> <p>Komitet CADTH rekomenduje objęcie refundacją lek Koselugo w populacji wnioskowanej pod warunkiem spełnienia poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja ceny – komitet CADTH zaznaczył, że do osiągnięcia opłacalności kosztowej konieczne jest obniżenie ceny Koselugo o 89%</li> <li>• maksymalny okres ważności pierwszego zezwolenia na refundację wynosi 18 miesięcy. Eksperti kliniczni zwrócili uwagę, że na podstawie ich doświadczenia w leczeniu NF1, przy braku progresji choroby lub toksyczności, pacjenci powinni być leczeni selumety nibem przez okres 18 miesięcy przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia</li> <li>• w celu odnowienia decyzji refundacyjnej, lekarz musi udokumentować korzystny efekt kliniczny, w przypadku wniosku o kontynuację refundacji. Pacjenci w trakcie leczenia powinni być monitorowani pod kątem odpowiedzi na leczenie (np.: zmniejszenia bólu, poprawy funkcji, zmniejszenia objętości guza, stabilizacji choroby) na podstawie oceny klinicznej i/lub standardowego obrazowania.</li> </ul> <p>Do badania fazy II SPRINT włączono pacjentów w wieku od 2 do 18 lat. CDEC omówił brak dostępnych dowodów na leczenie pacjentów w wieku powyżej 18 lat. Ekspert kliniczny ankietowany przez CADTH zwrócił uwagę, że pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie selumety nibem przed 18 rokiem życia i którzy odpowiedzieli na leczenie, mogli kontynuować leczenie selumety nibem po ukończeniu 18 lat.</p> <p>Zwrócono uwagę, że koszty związane z leczeniem selumety nibem mogły zostać niedoszacowane, ze względu na uwzględnienie przerw w podawaniu leku zgodnie z badaniem. Ponadto krzywą dotyczącą czasu do zaprzestania leczenia (TTD, ang. time-to-discontinuation) wybrano w sposób konserwatywny (nie podano, którą wybrano), co wpłynęło na oszacowanie kosztów.</p> <p>W rekomendacji podkreślono niepewność związaną z oszacowaniem wielkości populacji docelowej i tym samym wpływem refundacji selumety nibu na budżet płatnika publicznego.</p> <p>Analizę przeprowadzono w 97-letnim horyzoncie czasowym odpowiadającym horyzontowi dożywnotniemu. Oszacowana wartość parametru ICER wyniosła 426,286 USD/QALY (1 790 145 PLN/QALY<sup>19</sup>).</p>

CADTH – Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, HTA – ocena technologii medycznych, NF1 – neurofibromatoza typu 1, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, SMC – Scottish Medicines Consortium, PN – nerwiakówłókniak spłotowaty (ang. plexiform neurofibromas), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

<sup>19</sup> Kurs dolara amerykańskiego na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 26.05.2023 r. – 1 USD = 4,1994 PLN



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.03.2023 r., znak PLR.4500.2282.2022.25.DŻY oraz PLR.4500.2283.2022.22.DŻY (data wpływu do AOTMiT 23.03.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Koselugo, selumetinibum, kapsułki twarde, 10 mg, 60 kaps., kod GTIN: 05000456070058,
- Koselugo, selumetinibum, kapsułki twarde, 25 mg, 60 kaps., kod GTIN: 05000456070065

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Dodatkowo MZ poprosił o wskazanie parametrów, które mogą posłużyć do oceny efektywności wnioskowanej terapii.

### Problem zdrowotny

Termin neurofibromatoza obejmuje trzy rodzaje zaburzeń: szwannomatoza, neurofibromatoza typu 2 oraz najczęstsza postać – neurofibromatoza typu 1 (NF1). Nerwiakowłókniakowatość typu I (NF1; choroba von Recklinghausena) jest najczęstszą chorobą skórno-nerwową (fakomatozą).

Charakterystyczne dla tej grupy chorych są anomalie w obrębie skóry i tkanki podskórnej, ośrodkowego układu nerwowego, w obrębie układu ruchu, zaburzenia endokrynologiczne, okulistyczne, sercowo-naczyniowe, w obrębie układu pokarmowego, a także zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe, w tym mięsaki tkanek miękkich. NF1 cechuje występowanie, między innymi licznych plam typu cafe-au-lait, włókniakonerwiaków skórnych, splotów nerwowych oraz zniekształceń w obrębie układu kostnego.

Szacuje się, że częstość występowania NF1 niezależnie od rasy i płci wynosi 1:2 500-3 000 urodzeń. Szacunkowa częstość występowania NF1 wg danych literaturowych w populacji ogólnej (dorosłych i dzieci) waha się od 20 do 24 na 100 000 osób na świecie. W badaniach dotyczących wyłącznie populacji pediatrycznej i młodzieży wskaźniki są nieco wyższe i wynoszą od 18 do 34 na 100 000 osób. Nerwiakowłókniak splotowate (PN) są jednym z najczęstszych guzów łagodnych, które występują u około 20% do 50% pacjentów z NF1, zaś PN nieoperacyjne u około 37,7% dzieci i młodzieży. NF1 wiąże się ze skróceniem średniej długości życia o 8 do 15 lat zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, głównie z powodu nowotworów złośliwych i przyczyn sercowo-naczyniowych.

Rozporządzeniem MZ z dnia 15 czerwca 2020 r. powołano w formie pilotażowej koordynowaną opiekę medyczną dla chorych z neurofibromatozami (w tym z NF1 PN) i pokrewnymi im rasopatiami (NF/RAS)<sup>20</sup>. Program ten ma na celu poprawę efektywności diagnostyki i terapii chorych z NF/RAS, wczesną detekcję problemów zdrowotnych dotyczących tej grupy chorych oraz ocenę efektywności organizacyjnej nowego modelu opieki nad chorymi z NF/RAS. Pomimo iż program zapewnia kompleksową opiekę specjalistyczną oraz nadzór medyczny nad pacjentem oraz jego rodziną, to postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne nad chorym jest wciąż złożone i czasochłonne. Konsultacje ze specjalistami (m.in. z neurologii, psychiatrii, chirurgii, neurochirurgii, radiologii i diagnostyki obrazowej, endokrynologii, ortopedii, otolaryngologii czy okulistyki) odbywają się w ramach porady kompleksowej lub monitorującej. W Polsce według Rozporządzenia MZ z dnia 15 czerwca 2020 r. opieka ta dostępna jest w 4 ośrodkach:

- Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie;
- Uniwersyteckim Centrum Klinicznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;
- Szpitalu Uniwersyteckim NR 1 im. Dr Antoniego Jurasza w Bydgoszczy;
- Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku.

<sup>20</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 czerwca 2020 r. w sprawie programu pilotażowego w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2020 poz. 1185). <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20200001185>

## Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator główny wnioskodawca wskazał najlepszą terapię standardową – BSC, rozumianą jako naturalny przebieg choroby. Według wnioskodawcy *obecnie jedynymi dostępnymi opcjami leczenia i postępowania z NF1 PN są leczenie bólu i wycięcie chirurgiczne w celu usunięcia jak największej części nerwiakowłókniaków spłotowatych. Leczenie opiera się na kontroli objawów, w przypadku progresji do nowotworów złośliwych leczenie obejmuje chemioterapię, radioterapię lub leczenie chirurgiczne. (...) Według rekomendacji ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD) w NF1 PN zalecanym leczeniem jest leczenie chirurgiczne w przypadku zmian kwalifikujących się do wycięcia oraz leczenie przeciwbólowe i objawowe.*

### Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena efektywności klinicznej technologii lekowej Koselugo (selumety nib, SEL) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

Jako komparator wnioskodawca wskazał najlepsze leczenie wspomagające (BSC), tj. naturalny przebieg choroby, w ramach którego stosuje się leczenie bólu.

Do przeglądu systematycznego włączono wyniki podgrupy 1 (pacjenci z objawowym NF1 PN) z jednoramiennego, otwartego, badania fazy II SPRINT, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo selumety nibu w leczeniu nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1. Autorzy badania SPRINT przeprowadzili porównanie w postaci zestawienia wyników dla punktów końcowych dot. PFS, ORR, wskaźnik wzrostu PN, z kontrolą zewnętrzną, w której uwzględniono dane z obserwacyjnego badania kohortowego dot. naturalnej historii choroby (badanie NCT00924196). Pacjentów z grupy NH sparowano wg wieku z pacjentami z podgrupy 1 z badania SPRINT.

Przedstawiono również zestawienie danych bez dopasowania dla SEL (SPRINT faza II podgrupa 1) vs PLC (badanie RCT Widemann 2014). Ze względu na heterogeniczność badań, zestawienie danych zostało przeprowadzone wyłącznie dla punktu końcowego, PFS w populacji z NF1 zawężonej do progresywnego PN. Ze względu na brak zestawienia danych dla SEL vs NH lub PLC dot. jakości życia, nasilenia bólu, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przedstawiono dane z badania SPRINT faza II (podgrupa 1) jedynie dla SEL.

W badaniu SPRINT (podgrupa 1) wykazano IS poprawę jakości życia ogółem oraz w domenie fizycznej pacjentów leczonych SEL wg kwestionariusza PedsQL podczas oceny przed 13. cyklem terapii względem wartości wyjściowej w ocenie pacjentów i rodziców. Uzyskane średnie zmiany wyniku osiągnęły zdefiniowaną przez autorów badania minimalną istotną klinicznie poprawę jedynie w ocenie rodziców. Podczas oceny przed 13. cyklem leczenia, względem wartości początkowych odnotowano również poprawę w zakresie funkcji motorycznych, jak również funkcji motorycznych kończyny górnej wg systemu PROMIS. Jednak średnie zmiany wyników nie osiągnęły IS oraz istotności klinicznej w ocenie pacjentów. W zakresie średniej zmiany wyniku w ocenie funkcji motorycznych wg PROMIS, w ocenie rodziców uzyskano istotną statystycznie oraz klinicznie poprawę.

W badaniu SPRINT podczas oceny dokonanej przed 13. cyklem terapii SEL, w porównaniu do wartości początkowych odnotowano również IS zmniejszenie zgłaszanego przez pacjenta nasilenia bólu związanego z guzem w skali NRS-11, które utrzymywało się również podczas oceny dokonanej przed 48. cyklem terapii. Odnotowane redukcje wyników w skali NRS-11 po rocznej i czteroletniej terapii osiągnęły minimalną istotność kliniczną, tj.  $\geq 2$  punktowa redukcja nasilenia bólu związanego z PN. Wykazano również IS redukcję średniej liczby punktów wg PII (wskaźnik oceny bólu zwalidowany dla populacji z NF1) względem wartości początkowej wg oceny pacjentów oraz rodziców podczas oceny dokonanej przed 13. i 48. cyklem. Natomiast jedynie średnia redukcja wyniku wg wskaźnika PII oceniona przez pacjenta przed 48. cyklem terapii SEL, w porównaniu do wartości początkowych osiągnęła minimalną istotność kliniczną. Wykazano również pozytywny wpływ leczenia selumety nibem na dolegliwości związane z chorobą ocenione w skali GIC, po rocznej terapii u 72% chorych według samooceny oraz u 86% chorych wg oceny rodziców. Natomiast podczas oceny dokonanej po 3-letach terapii SEL, pozytywny wpływ obserwowano wśród 90% oraz 94% pacjentów odpowiednio na podstawie samooceny i oceny rodziców.

SEL (SPRINT podgrupa 1) vs NH (kohorta zewnętrzna dopasowana wiekowo): u 68% pacjentów leczonych selumety nibem uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (pacjenci uzyskali potwierdzoną odpowiedź częściową, żaden nie uzyskał odpowiedzi całkowitej tj. zanik docelowego PN). Natomiast w dopasowanej wiekowo kohorcie z badania NH, u żadnego z pacjentów nie odnotowano obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Mediana PFS nie została osiągnięta u pacjentów leczonych SEL w badaniu SPRINT, a w dopasowanej wiekowo

kohorcie pacjentów z badania NH mediana PFS wyniosła 1,3 lat. W odnalezionej dodatkowo przez analityków Agencji publikacji Gross 2023 wskazano, że podczas dłuższego: 5-letniego okresu obserwacji, mediana zmiany objętości PN względem wartości wyjściowych wyniosła -27,5% (95% CI: -60,3; 2,2%) u pacjentów leczonych SEL. Natomiast u pacjentów z grupy dopasowanej kohorty NH obserwowano zwiększenie mediany objętości PN pomiędzy wartością wyjściową, a ostatnim MR o 76,5% (zakres: -39,6%; 1428,7%) podczas mediany obserwacji wynoszącej 6,8 lat.

SEL (SPRINT podgrupa 1) vs PLC (Widemann 2014) zawężona populacja: podczas 2-letniego okresu obserwacji zastosowanie leczenia SEL u pacjentów z NF1 oraz nieoperacyjnym, progresującym PN w badaniu SPRINT związane było z prawdopodobieństwem przeżycia bez progresji wynoszącym 88,9%, mediana PFS nie została osiągnięta. Natomiast u pacjentów w grupie placebo w badaniu Widemann 2014 podczas 2-letniego okresu obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby wyniosło 23,5%, a mediana PFS wyniosła 10,6 miesiąca (zakres: 8,1; 18,3).

Wyniki badania SPRINT faza II (podgrupa 1) przedstawione w abs. konf. Gross 2021 wskazują, że podczas 5-letniej obserwacji (mediana czasu trwania leczenia wyniosła 52,5 cykli) u prawie wszystkich pacjentów (49/50) odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego prawdopodobnie związanego z leczeniem, w tym 97% AEs było stopnia  $\leq 2$  wg CTCAE. Zdarzenia niepożądane 4. stopnia wystąpiły u 3 pacjentów i dotyczyły zwiększenia CPK, hiperurykemii i owrzodzenia skóry. Łącznie z leczenia zrezygnowało 54% pacjentów, z czego 26% z powodu progresji choroby, a 22% z powodu AEs. Na podstawie odnalezionej przez analityków Agencji publikacji Gross 2023 (opublikowanej jako zaakceptowany manuskrypt), w której przedstawiono dane z badania SPRINT (faza II, podgrupa 1) z 5-letniego okresu obserwacji, najczęściej ( $\geq 40\%$  pacjentów) obserwowanymi AEs ogółem związanymi z leczeniem SEL były: wymioty, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, suchość skóry, biegunka, nudności, inne zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zapalenie jamy ustnej, trądzikopodobne zapalenie skóry, ból głowy, zanokcica, zmęczenie, wysypka plamistogrudkowa i niedokrwistość.

### **Ograniczenia analizy klinicznej**

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących selumety nib z obranym komparatorem. Biorąc pod uwagę heterogeniczność, jaką charakteryzuje się populacja uwzględniona w ramach porównań pod względem m.in. takich parametrów jak: objętość guza, wiek pacjentów czy status choroby (np. progresja), przeprowadzone porównania wyników leczenia z wynikami badania naturalnej historii choroby oraz ramienia PLC, z badania oceniającego skuteczność innego leku, obarczone są niepewnością. Dodatkowo jak podkreślono w AKL wnioskodawcy wnioskowanie na podstawie zestawienia wyników SEL vs PLC o efektywności terapii w zawężonej względem wskazania wnioskowanego populacji pacjentów z NF1 i operacyjnym progresywnym PN jest mocno ograniczone. Przedstawione porównania mają charakter wyłącznie poglądowy.

Ponadto ograniczeniami analizy są: mała populacja pacjentów we włączonych badaniach, brak wystandaryzowanych, obiektywnych miar odpowiedzi na leczenie dla populacji z nerwiakowłókniakowatością typu 1 (oprócz wskaźnika Pain Interference Index i pomiaru ostrości wzroku), brak pewności co do długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa SEL (pomimo wyników z 5-letniego okresu obserwacji dane dot. czasu utrzymywania się efektu leczenia, czasu stosowania terapii oraz efektów terapii po odstawieniu leczenia, a także efektów po ponownym zastosowaniu SEL pozostają nieznane). W badaniu SPRINT mediana wieku pacjentów z analizowanej podgrupie 1 w momencie włączenia do wyniosła 10,2 lata (zakres: 3,5; 17,4). Ukończenie 18 r.ż. nie stanowiło kryterium wyłączenia z badania SPRINT. Biorąc powyższe pod uwagę w 5-letnim okresie obserwacji badania, SEL mógł być stosowany u pacjentów po ukończeniu 18 r.ż. brak jest jednak wyodrębnionych danych z badania dot. liczebności oraz uzyskanych wyników leczenia dla tej podgrupy. W ramach porównania wyników leczenia SEL z wynikami z badania naturalnej historii choroby oraz ramienia PLC wnioskodawca nie uwzględnił dostępnych danych z badania SPRINT z najdłuższego okresu obserwacji tj. 5 lat, a jedynie dane dla okresu obserwacji wynoszącego 2 i 3,2 lat. Niemożliwe było zestawienie danych dla punktów końcowych dot. jakości życia oraz bezpieczeństwa ze względu m.in. ich braku lub różnic w sposobie oceny.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Koselugo (selumety nib), stosowanym w monoterapii w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).



Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności porównując skuteczność i bezpieczeństwo selumety nibu z najlepszą terapią standardową (BSC), w skład której wchodzi leki nierefundowane, leki stosowane off-label czy terapie o charakterze eksperymentalnym.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że zastosowanie selumety nibu w miejsce BSC w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przeliczeniu na jednego pacjenta jest [redacted]; [redacted] j; [redacted] progu opłacalności<sup>21</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wzrost wartości ICUR względem wariantu podstawowego mają warianty zakładające [redacted]

[redacted] Z kolei warianty, które mają największy wpływ na spadek wartości ICUR względem wariantu podstawowego to: [redacted]

[redacted]

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>22</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowane ceny zbytu netto dla obu opakowań leku Koselugo są [redacted] od zaproponowanych cen we wnioskach refundacyjnych.

W opinii analityków Agencji w związku z brakiem aktywnego, refundowanego komparatora, nie są spełnione okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Analiza ekonomiczna charakteryzuje się licznymi ograniczeniami. Opiera się na wynikach analizy klinicznej, w której nie odnaleziono randomizowanego badania klinicznego porównującego wnioskowaną interwencję z obecną praktyką kliniczną, a niewielka liczba pacjentów włączonych do badania SPRINT stanowi populację wysoce niejednorodną. Należy także zwrócić uwagę na niepewność związaną z PFS w perspektywie długoterminowej ze względu na niedojrzałość danych PFS w badaniu SPRINT. Ponadto w analizie podstawowej założono m.in., że [redacted]

[redacted]). Należy zauważyć, że według rekomendacji NICE 2022 spadek użyteczności zastosowany wobec rodziców i opiekunów w analizie podstawowej był nieuzasadniony i wyższy niż wartości podane w literaturze (Komitet zaproponował alternatywne, znacznie niższe wartości), z kolei w modelu ocenianym przez PBAC nie uwzględniono spadku jakości życia w przypadku opiekunów. [redacted]

[redacted] Wątpliwości budzi także wybór modeli parametrycznych dla ekstrapolacji danych PFS i TTD.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych NFZ oraz założeń własnych. Prognozowana łączna liczba chorych stosujących terapię selumety nibem w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi kolejno [redacted]. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi [redacted]

Zgodnie z wynikami oszacowań wnioskodawcy największy wpływ na wzrost wydatków płatnika w porównaniu z wynikami analizy podstawowej ma przyjęcie [redacted]. Przy przyjęciu tego wariantu wydatki płatnika zwiększą się o ok. [redacted]

[redacted] Z kolei największy wpływ na spadek wydatków płatnika ma przyjęcie [redacted]. Wówczas wydatki płatnika zmniejszą się o ok. [redacted]

<sup>21</sup> 175 926 zł/QALY

<sup>22</sup> 175 926 zł/QALY

W opinii analityków Agencji ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku wnioskowanej technologii.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponowany program lekowy nie odnosi się do aktualnie obowiązujących kryteriów rozpoznania NF1, na co zwrócili uwagę ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni: prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej oraz dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej.

Istnieje ponadto potrzeba doprecyzowania zapisów projektu PL, związanych z leczeniem pacjentów, którzy w trakcie leczenia ukończą 18. r.ż. Kryteria wyłączenia z PL nie definiują górnej granicy wieku, do której będzie można stosować selumety nib. Zgodnie z ChPL Koselugo lek może być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych. Ponadto, zgodnie z ChPL Koselugo: *Leczenie produktem Koselugo należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu progresji PN lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 18 lat są ograniczone, dlatego kontynuacja leczenia do wieku dorosłego powinna opierać się na korzyściach i ryzyku dla indywidualnego pacjenta w ocenie lekarza. Jednak rozpoczynanie leczenia produktem Koselugo u osób dorosłych nie jest właściwe.*

Zdaniem dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztofa Czyżewskiego, zgodnie z projektem PL leczenie, w ramach programu w razie potrzeby będzie mogło być kontynuowane po ukończeniu przez pacjenta 18. r.ż., jeśli pacjent zostanie zakwalifikowany do programu przed ukończeniem 18. roku życia. Według prof. dr hab. n. med. Pawła Łaguny: *w mojej opinii, zarówno ze względów etycznych, jak społecznych i medycznych, obserwacja stałej regresji PN pacjenta z NF-1 (...) powinna stanowić wykładnik kwalifikacji chorego do dalszej terapii selumety nibem, pomimo ukończenia przez niego 18. r.ż., pod warunkiem podpisania przez niego zgody na zastosowanie leku poza ChPL, zgodnie z obowiązującym wymogiem prawnym stosowania eksperymentu leczniczego. (...).* Również prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński wskazuje, iż *w przypadku skuteczności leku jest to wysoce uzasadnione. Wskazane doprecyzowanie w PL, że pacjent włączony przed 18 r.ż. może kontynuować terapię po osiągnięciu pełnoletności, gdy zostanie to uznane za zasadne przez lekarza koordynującego leczenie.*

Ekspertki zgłosili również szczegółowe uwagi, odnoszące się do poszczególnych części projektu PL:

- Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej zgłosił uwagę w zakresie kryteriów kwalifikacji, podkreślając: *„szczegółowo opracowane, nie wymagają zmian lub uzupełnień poza wpisem w pkt. 4: potwierdzone klinicznie i/lub molekularnie rozpoznanie NF-1 zgodnie z kryteriami konferencji konsensusu NIH-88, zmodyfikowanymi przez międzynarodowy zespół ekspertów w roku 2021”.*
- Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii dziecięcej nie zgłosił uwag do projektu PL, odniósł się natomiast do określenia „objawowy”, które jego zdaniem *może utrudniać kwalifikację – czy oszpecenie ciała, asymetria długości kończyn itp. są postrzegane jako objawy? Bo jeżeli objawem miałyby być tylko dolegliwości bólowe, to takich pacjentów <18 r.ż. jest bardzo niewiele.* Prof. Jan Styczyński ponadto jako grupę pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulację), która nie skorzysta ze stosowania Koselugo wskazał chorych z *dużymi PNF o lokalizacjach niedających istotnych objawów klinicznych – np. pacjenci z rozlanymi zmianami w obrębie klatki piersiowej, które przez wiele lat mogą nie dawać objawów, ale stanowią istotne ryzyko dla zdrowia i życia w razie progresji (nawet w przypadku włączenia leku na etapie progresji spodziewana odpowiedź jest dopiero po ok. roku terapii!)*. W opinii prof. Styczyńskiego z powyższego względu *należy rozważyć usunięcie zwrotu „objawowy” w kryteriach włączenia do PL.*
- dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski zwrócił uwagę, iż:
  - w kryteriach kwalifikacji do PL *„nie jest doprecyzowane słowo „objawowy”;*
  - przy schemacie dawkowania leku w programie należy określić, *ile trwa jeden cykl leczenia. Na określenie „cykl leczenia” powołuje się punkt „2.1 Monitorowanie leczenia pacjentów”;*
  - w części dotyczącej monitorowania leczenia pacjentów *należy doprecyzować długość trwania cyklu, na który powołuje się punkt 2.1;*
  - w części dotyczącej monitorowania programu *należy doprecyzować, czy świadczeniodawca w ramach gromadzonej dokumentacji ma archiwizować opisy badań radiologicznych czy obrazy badań radiologicznych. Zarówno w stosunku do prowadzonej*

*w ośrodkach dokumentacji papierowej/elektronicznej, gromadzenie obrazów (płyty CD/DVD) może stanowić istotny problem organizacyjny.*

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.05.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Koselugo, selumety nib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne: NICE 2022, HAS 2022, 1 pozytywną ograniczoną czasową: G-BA 2022, 1 pozytywną warunkowo: CADTH 2023 oraz 1 negatywną rekomendację PBAC 2022.

W pozytywnej rekomendacji NICE 2022 komitet wskazuje, że selumety nib jest skuteczną opcją leczenia nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży mimo ograniczonych dowodów naukowych. Komitet HAS w pozytywnej rekomendacji podkreśla niezaspokojoną potrzebę pacjentów, zwracając jednocześnie uwagę na niepewności przedłożonych analiz m.in.: niepewności związane z przeprowadzonym porównaniem pośrednim i wynikami dot. długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa selumety nibu. Ze względu na niedojrzałość danych dotyczących skuteczności klinicznej selumety nibu niemiecka komisja G-BA wydała pozytywną rekomendację ograniczoną do 1 lipca 2023 r. Ponowna ocena zostanie przeprowadzona, gdy będą dostępne pełne dane z badania SPRINT.

Zgodnie z warunkowo pozytywną rekomendacją CADTH 2023 leczenie selumety nibem jest rekomendowane pod warunkiem obniżenia ceny. Określono również maksymalny okres ważności pierwszego zezwolenia na refundację. Podkreślono również niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji docelowej.

W rekomendacji negatywnej PBAC 2022 podkreślono przede wszystkim znaczną niepewność wyników przedstawionego porównania pośredniego oraz ograniczenia populacji docelowej pacjentów ze względu na wiek oraz liczne ograniczenia modelu ekonomicznego. Wniosek dotyczył populacji pacjentów od 2 r. ż. czyli szerszej niż wnioskowana w ramach niniejszej AWA

### **Uwagi dodatkowe**

Eksperti w swoich opiniach odnieśli się również do prośby MZ o wskazanie parametrów, które mogą posłużyć do oceny efektywności wnioskowanej terapii. Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna i prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński podali jako jeden z parametrów oceny zmniejszenie lub brak wzrostu guza, dodatkowo prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński wskazał zmniejszenie stopnia nasilenia bólu i ustąpienie dysfunkcji narządu rozwiniętej wskutek progresji choroby zasadniczej. Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna rozróżnił kryteria obiektywne (m.in. ocenę wzrostu guza bądź redukcję jego objętości) i subiektywne (m.in. ocenę nasilenia bólu, zaburzenia neurologiczne, ocenę funkcjonalną i ogólnoustrojową). Zaproponowane przez eksperta parametry znacznie poszerzają wskazania do kontynuacji leczenia, ekspert proponuje jako parametr monitorowania skuteczności nie tylko ocenę zmiany objętości guza, ale także ustąpienie objawów klinicznych czy poprawę funkcjonowania. Należy też zauważyć, że prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna odniósł się także do częstości przeprowadzania badania MR oceniającego zmianę objętości guza, czego nie uwzględniono w projekcie PL. Z uwagi na znaczną obszerność opinii szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 3.4.2.1.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 46. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach analizy wpływu na budżet</b>		
<p>1. Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wpływu na budżet założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii selumety nibem w kolejnych latach analizy przyjęto arbitralnie, nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjęcia takiego podejścia.</p> <p>Ponadto biorąc pod uwagę, że lek Koselugo będzie pierwszą aktywną terapią we wnioskowanym wskazaniu, zasadnym jest przetestowanie alternatywnych scenariuszy przejścia rynku, w tym wariantu całkowitego przejścia rynku przez selumety nib w 1. roku analizy.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Gross A. et al., Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas, *N Engl J Med.* 2020, doi:10.1056/NEJMoa1912735
- Gross A., et al., Long-Term Safety and Efficacy of Selumetinib in Children with Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 2 Study for Inoperable Plexiform Neurofibromas, 2021 VIRTUAL NF CONFERENCE, JUNE 14 - 16, 2021
- SPRINT** Gross A., et al., Long-Term Safety and Efficacy of Selumetinib in Children with Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 1/2 Trial for Inoperable Plexiform Neurofibromas, Oxford University Press on behalf of the Society for Neuro-Oncology, 2023
- Wolters P., et al., Prospective patient-reported outcome (PRO) measures document long-term clinical benefit in children with neurofibromatosis type 1 (NF1) and inoperable plexiform neurofibromas (PNs) on SPRIT: a phase II trial of the MEK 1/2 inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886), Children's Tumor Foundation, 2022
- Allen 2021** Allen, et al., Pelvic plexiform neurofibroma during bowel/bladder dysfunction in an NF1 pediatric patient: A case report. *Urology Case Reports*, 2021
- Anderson 2022** Anderson, M., et al., A Review of Selumetinib in the Treatment of Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *Annals of Pharmacotherapy*, 2022
- Baldo 2020** Baldo, F., et al., Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects. *Pediatric Drugs*, 2020
- Baldo 2021** Baldo, et al., Selumetinib side effects in children treated for plexiform neurofibromas: first case reports of peripheral edema and hair color change. *BMC Pediatrics*, 2021
- Blegen 2022** Blegen, K., et al., Clinical impact of selumetinib on pediatric elephantiasis neuromatosa. *Pediatric Dermatology*, 2022
- Caiffa 2023** Caiffa, et al., Characterization of Cardiac Function by Echocardiographic Global Longitudinal Strain in a Cohort of Children with Neurofibromatosis Type 1 Treated with Selumetinib. *Paediatric drugs*, 2023
- Cantor 2022** Cantor, et al., Dose-dependent seizure control with MEK inhibitor therapy for progressive glioma in a child with neurofibromatosis type 1. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 2022
- Chelleri 2023** Chelleri, et al., Case report: Revascularization failure in NF1-related moyamoya syndrome after selumetinib: A possible pathophysiological correlation? *Front Pediatr.* 2023
- Cocchione 2023** Cacchione et al., Safety and Efficacy of Mek Inhibitors in the Treatment of Plexiform Neurofibromas: A Retrospective Study. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*, 2023
- Coltin 2022** Coltin, et al., Selumetinib for symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: A national real-world case series. *Pediatric Blood and Cancer*, 2022
- Dai 2023** Dai, et al., Selumetinib in the Treatment of Orbital Plexiform Neurofibroma: A Case Report. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, 2023
- Espirito Santo 2020** Espirito Santo, et al., Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *Journal of Neuro-Oncology*, 2020
- Hwang 2022** Hwang, J., et al., Efficacy and Safety of Selumetinib in Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*, 2022
- Passos 2020** Passos, et al., Dramatic Improvement of a Massive Plexiform Neurofibroma After Administration of Selumetinib. *Pediatric Neurology*, 2020
- Roman 2022** Roman Souza, G., et al., Clinical trials targeting neurofibromatosis-associated tumors: a systematic review. *Neuro-oncology Advances*, 2022
- Sharawat 2022** Sharawat, I. K., et al., Efficacy and safety profile of Selumetinib in symptomatic inoperable plexiform neurofibromas: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurosurgical sciences*, 2022
- Solares 2021** Solares, I., et al., Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review, *ESMO Open*, 2021
- Sun 2020** Sun, Q. et al., Treatment of MEK inhibitor-induced paronychia with doxycycline. *Pediatric Dermatology*, 2020
- Vaassen 2022** Vaassen, et al., Treatment of Plexiform Neurofibromas with MEK Inhibitors: First Results with a New Therapeutic Option. *Neuropediatrics*, 2022

**Volonte 2022** Volonte, M., et al., Acneiform rash as a side effect of selumetinib in a child with neurofibromatosis type 1 treated for inoperable plexiform neurofibromas: Good results with doxycycline. *Dermatologic Therapy*, 2022

**Widemann 2014** Widemann B. et al., Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas, *Neuro-Oncology*, 2014, doi:10.1093/neuonc/nou004

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

**CADTH 2023** CADTH Reimbursement Recommendation (Draft) Selumetinib (Koselugo), Version: 1.0, Publication Date: April 2023, <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0764%20Koselugo%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20for%20Posting%20April%2013%2C%202023%20.pdf> (data ostatniego dostępu: 25.05.2023 r.)

**G-BA 2022** Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Selumetinib (Neurofibromatose ( $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre, Typ 1)), <https://www.g-ba.de/beschluesse/5266/>, (data ostatniego dostępu: 25.05.2023 r.)

**HAS 2022** TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 5 JANUARY 2022, selumetinib KOSELUGO 10 mg hard capsules, KOSELUGO 25 mg hard capsules, First assessment, [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3322781/fr/koselugo-selumetinib-neurofibromes-plexiformes](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3322781/fr/koselugo-selumetinib-neurofibromes-plexiformes) (data ostatniego dostępu: 25.05.2023 r.)

**NCPE 2023** Selumetinib (Koselugo®). HTA ID: 22032, <https://www.ncpe.ie/selumetinib-koselugo-hta-id-22032/>, (data ostatniego dostępu: 25.05.2023 r.)

**NICE 2022** Selumetinib for treating symptomatic and inoperable plexiform neurofibromas associated with type 1 neurofibromatosis in children aged 3 and over Highly specialised technologies guidance, HST20 Published: 05 May 2022, <https://www.nice.org.uk/guidance/hst20> (data ostatniego dostępu: 25.05.2023 r.)

**PBAC 2022** Selumetinib: Capsule 10 mg, Capsule 25 mg; Koselugo, Public Summary Document (PSD) November 2022 PBAC Meeting, <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/selumetinib-psd-11-2022.pdf> (data ostatniego dostępu: 25.05.2023 r.)

**SMC 2022** selumetinib (Koselugo) SMC ID: SMC2540, <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selumetinib-koselugo-full-smc2540/> (data ostatniego dostępu: 25.05.2023 r.)

**PTCHO 2022** Rutkowski P, Raciborska A, Szumera-Ciećkiewicz A, Sobczuk P, Spałek M, Kosęła-Paterczyk H, Ługowska I, Bilska K, Gos M, Ryś J, Chmielnik E, Tysarowski A, Zaborowski K, Oczko-Wojciechowska M, i in. Zalecenia Polskiej Grupy Mięsakowej w odniesieniu do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz kontroli u chorych na neurofibromatozę typu 1 (NF1) oraz związanego z nią złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego NOWOTWORY* 2022; 7(2): 116-139.

**PTHOD 2019** Karwacki MW, Wysocki M, Jatczak-Gaca A, Perek-Polnik M. Polski standard medycznej opieki koordynowanej dla dzieci z neurofibromatozami. *Przegląd Pediatryczny* 2019;48(3):152-172.

**ERN GENTURIS 2023** Carton A, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farscgtschi S, Salvador H, Azizi AA, Mautner V, Röhl C, Peltonen S, Stivaros S, Legius E, Oostenbrink R. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* 2023;56:101818. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101818.

**EURACAN 2023** Pallerino A, Verdijk RM, Nichelli L, Andratschke NH, Idbaih A, Goldbrunner R. Diagnosis and Treatment of Peripheral and Cranial Nerve Tumors with Expert Recommendations: An European Network for RAre CANcers (EURACAN) Initiative. *Cancers* 2023;15:1930. <https://doi.org/10.3390/cancers15071930>

**De BLANK 2022** De Blank PMK, Gross AM, Akshintala S, O Blakeley JO, Bollag G, Cannon A, Dombi E, Fangusaro J, Gelb BD, Hargrave D, Kim A, Klesse LJ, Loh M, Martin S, i in., MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus, *Neuro-Oncology*, Volume 24, Issue 11, November 2022, Pages 1845–1856, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac165>

**Fisher 2022** Fisher JM, Blakeley JO, Weiss BD, Dombi E, Ahlawat S, Akshintala S, Belzberg AJ, Bornhorst M, Bredella MA, Cai W, Ferner RE, Gross AM, Harris GJ, Listernick R, Ly I i in. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas, *Neuro-Oncology* 2022; 24 (11): 1827–1844. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac146>

**NT-France Network 2020** Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P, NF France Network. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2020) 15:37 <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1310-3>

**AAP 2019** Miller DT, Freedenberg S, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR, Council of Genetics, American college of Medical Genetic and Genomics. Health Supervision for Children With

Neurofibromatosis Type 1. Pediatrics (2019) 143 (5): e20190660. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0660>

**OPPN Working Group 2017**

Avery RA, Katowitz JA, Fisher MJ, Heidary G, Dombi E, Packer RJ, Widemann BC. Orbital/Peri-Orbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis type 1: Multi-disciplinary Recommendations for Care. Ophthalmology. 2017 January ; 124(1): 123–132. doi:10.1016/j.ophtha.2016.09.020.

**Pozostałe publikacje**

<b>ChPL Koselugo</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Koselugo <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 15.06.2023 r.)
<b>EMA EPAR Koselugo</b>	Assessment report, Koselugo, International non-proprietary name: selumetinib, 22 kwietnia 2021, EMA/549867/2021
<b>Legius 2021</b>	Legius, E., Messiaen, L., Wolkenstein, P. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. Genet Med 23, 1506–1513 (2021). <a href="https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5">https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5</a>
<b>TLI 2022</b>	Opracowanie analityczne AOTMiT nr: 13/2022, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Koselugo_13_2022_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Koselugo_13_2022_BIP.pdf</a>
<b>Opinia Rady Przejrzystości 2022</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekových ocenianych pod kątem uwzględniania na wykazie technologii lekových o wysokim poziomie innowacyjności, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf</a>
<b>Rozporządzenie MZ</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 czerwca 2020 r. w sprawie programu pilotażowego w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2020 poz. 1185). <a href="https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20200001185">https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20200001185</a>
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.

## 14. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED], Produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókników spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków maj 2023 r.;
- Zał. 2. [REDACTED], Produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókników spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) – analiza kliniczna, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków maj 2023 r.;
- Zał. 3. [REDACTED], Produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókników spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)– analiza ekonomiczna, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków maj 2023 r.;
- Zał. 4. [REDACTED], Produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókników spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) – analiza racjonalizacyjna, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków maj 2023 r.;
- Zał. 5. [REDACTED], Produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókników spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków maj 2023 r.;
- Zał. 6. Odpowiedź na pismo znak OT.423.1.8.2023.2.AM w sprawie niezgodności analiz przedłożonych we wnioskach o objęcie refundacją preparatu Koselugo w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłóknikami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”.