



## Rekomendacja nr 63/2023

z dnia 12 czerwca 2023 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

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

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo (selumetynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0), na zaproponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Koselugo był oceniony przez Agencję w związku z tworzeniem wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Lek nie jest jednak aktualnie finansowany w Polsce, w żadnym wskazaniu. Wskazanie wnioskowane dla wymienionej technologii lekowej obejmuje monoterapię objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1), jest zgodne z zarejestrowanym i zostało dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii jest oparta głównie o wyniki jednoramiennego, otwartego, badania fazy II, w którym oceniano efektywność kliniczną i bezpieczeństwo selumetynibu (SEL) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

Analiza została uzupełniona o dowody naukowe opublikowane po dacie publikacji raportu Agencji. Natomiast wyniki tych publikacji nie zmieniają wnioskowania o efektywności klinicznej ocenianej technologii.

Przedstawiona analiza kliniczna charakteryzuje się szeregiem ograniczeń, do których przede wszystkim należą: brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących selumetynib z obranym komparatorem. Zestawienia wyników badań z grupami kontrolnymi z innych publikacji ze względu na metodyczne ograniczenia nie dają podstaw do pewnego wnioskowania o efektywności klinicznej SEL (dot. to m.in. heterogeniczności, jaką charakteryzuje się populacja uwzględniona w porównaniach pod względem m.in. takich parametrów jak: objętość guza, wiek pacjentów, status choroby, ocena progresji,

przeprowadzone porównania wyników leczenia). Ponadto wśród ograniczeń wymienia się: małą populację 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) oraz 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.

Wątpliwości dotyczące efektywności klinicznej ocenianej technologii oraz ograniczenia analizy klinicznej nie zmieniają stanowiska Agencji, że oceniana technologia mogłaby być dostępna dla pacjentów i finansowana wyłącznie w kontrolowanych warunkach jak w przypadku warunków stworzonych w ramach Funduszu Medycznego z monitorowaniem, okresową oceną skuteczności terapii i zależną od efektów refundacją.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie selumetynibu w miejsce BSC w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przeliczeniu na jednego pacjenta jest [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy Wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Koselugo w ramach proponowanego programu lekowego [redacted]

Odnaleziono 9 dokumentów wytycznych klinicznych odnoszących się do postępowania terapeutycznego u pacjentów w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1): Zalecane interwencje w leczeniu nerwiakowłókniaaka splotowatego (PN) u dzieci obejmują: uważną obserwację (ERN GENTURIS 2023, NF-France Network 2020, PTHOD 2019), interwencję chirurgiczną (PTHOD 2019), zabiegi obarczające (debulking) w przypadku guzów objawowych, nawet nieoperacyjnych (PTHOD 2019), selumetynib (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).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych. Dwie pozytywne (NICE 2022, HAS 2022), jedną pozytywną ograniczoną czasową (G-BA 2022), jedną pozytywną warunkowo (CADTH 2023) oraz jedną negatywną (PBAC 2022).

Pozytywne rekomendacje wskazują na ograniczenia dowodów naukowych (NICE, HAS). Rekomendacja G-BA wskazuje na czasowe ograniczenie finansowania, a CADTH wskazuje na konieczność obniżenia ceny. 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.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także potrzebę zdrowotną Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualną refundację i finansowanie w programie lekowym, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem [redacted]

Ponadto, w związku z zapisem zlecenia Ministra Zdrowia, w którym wskazano, iż ocena powinna zawierać parametry oceny efektywności terapii SEL, proponuje się uwzględnienie kryteriów określonych dla SEL w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, a także biorąc pod uwagę opinie ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych, parametry tj.: redukcja masy guza o  $\geq 20\%$ , stabilizacja guza pierwotnie stanowiącego wskazanie do rozpoczęcia leczenia, brak wzrostu guza w badaniu MR, zmniejszenie stopnia nasilenia bólu i ustąpienie dysfunkcji narządu.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Koselugo, selumetinibum, kapsułki twarde, 10 mg, 60 kaps., kod GTIN: 05000456070058, cena zbytu netto: [REDACTED],
- Koselugo, selumetinibum, kapsułki twarde, 25 mg, 60 kaps., kod GTIN: 05000456070065, cena zbytu netto: [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej.

### Problem zdrowotny

Nerwiakowłóknikowatość niezłośliwa, Choroba von Recklinghausena (ICD-10: Q85.0)

Termin neurofibromatoza obejmuje trzy rodzaje zaburzeń: szwannomatoza, neurofibromatoza typu 2 oraz neurofibromatoza typu 1 (NF1).

Nerwiakowłóknikowatość typu 1 jest rzadką chorobą genetyczną spowodowana mutacjami w linii zarodkowej w genie supresorowym guza NF1 (17q11.2). Charakteryzuje się dziedziczeniem autosomalnym dominującym. Około połowa przypadków to przypadki rodzinne, z penetracją wynoszącą 100%, a pozostałe są wynikiem mutacji *de novo*. Występuje z jednakową częstością u obu płci.

NF1 cechuje występowanie m. in. licznych plam typu cafe-au-lait, włókniakonerwiaków skórnych, splotów nerwowych oraz zniekształceń w obrębie układu kostnego. Charakterystyczne dla tej grupy chorób są także anomalie w obrębie tkanki podskórnej, ośrodkowego układu nerwowego, w obrębie układu ruchu, zaburzenia endokrynologiczne, okulistyczne, sercowo-naczyniowe, zaburzenia układu pokarmowego, a także zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe, w tym 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). NF1 może powodować zagrażające życiu powikłania z powodu ucisku ważnych struktur (np. ucisk dużego naczynia, ucisk rdzenia kręgowego czy niedrożność dróg oddechowych).

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.

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).

## Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla selumetynybu wskazał najlepszą terapię standardową – BSC, rozumianą jako naturalny przebieg choroby (ang. *Natural History*, NH), w ramach którego stosuje się m. in. leczenie przeciwbólowe

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, ale nie wyczerpuje sposobów postępowania z pacjentami z NF.

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). 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.

## Opis wnioskowanego świadczenia

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Koselugo w monoterapii jest wskazany do stosowania 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).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym i zostało dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W analizie klinicznej uwzględniono następujące badania kliniczne:

- SPRINT – czterośrodkowe badanie jednoramienne II fazy, typu open label, oceniające efektywność kliniczną selumetynybu w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (PN) 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 (objawowa postać NF1 PN, spełniająca kryteria włączenia do PL), interwencja: selumetynyb (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, leczenie wspomagające: antybiotyki, produkty krwiopochodne, leki przeciwwymiotne i ogólne leczenie podtrzymujące. Najczęściej stosowane leczenie towarzyszące (>40% pacjentów): ondansetron (62%), paracetamol (62%), mupirocyna (52%),

klindamycyna (48%), ibuprofen (48%), cefaleksyna (44%), liczba pacjentów, w uwzględnionej w analizie klinicznej, podgrupie 1- 50, w tym 21 pacjentów z progresywnym PN,

- Badanie dot. naturalnego przebiegu choroby (NH) – badanie jednoośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne, kohortowe. Dane z badania uwzględniono jako kontrolę zewnętrzną 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). 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. 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. Leczenie towarzyszące/dodatkowe: leczenie farmakologicznie lub radioterapia z powodu objawów NF1. Badanie w toku. Liczba pacjentów: 93 (włączone ze względu na grupę kontrolną);
- Widermann 2014 – wieloośrodkowe (7 ośrodków) badanie randomizowane II fazy, podwójnie zaślepione, prowadzone w schemacie grup krzyżowych (cross over), porównujące efektywność kliniczną tipifarnibu względem placebo u pacjentów w wieku 3-25 lat z neurofibromatozą typu 1 (NF1) oraz nieoperacyjnym, progresywnym nerwiakowłókniakiem spłotowatym (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 (Widermann 2014). 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. Interwencja: tipifarnib stosowany doustnie w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> co 12 godzin podczas 21 dni 28 dniowego cyklu leczenia, placebo: dawkowanie analogiczne jak w przypadku leczenia aktywnego. Liczba pacjentów: 29 (włączone ze względu na grupę kontrolną).

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonego do przeglądu badania SPRINT za pomocą skali NICE.

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.

Wnioskodawca dokonał również oceny jakości włączonego do przeglądu badania randomizowanego Widermann 2014 z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie. Jedynie w zakresie „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.

Nie oceniono jakości badania dla naturalnego przebiegu choroby (NH) ze względu na brak publikacji pełno tekstowej.

Wnioskodawca dokonał również oceny włączanych przeglądów systematycznych za pomocą skali AMSTAR 2. Jakość przeglądów systematycznych została oceniona jako krytycznie niska.

### *Skuteczność*

Wyniki badania SPRINT oraz z dopasowanej wiekowo kohorty z badania dot. naturalnego przebiegu choroby (NH)

*Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)*

U 34 z 50 (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 (0 z 93 pacjentów).

#### *Wskaźnik wzrostu nerwiakowłókniaaka splotowatego (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 nerwiakowłókniaaka splotowatego 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.

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

#### *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 roku (1,1; 1,6).

#### *Jakość życia- wyniki badania SPRINT*

Wykazano istotną statystycznie 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. 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.

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 istotności statystycznej.

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 istotności statystycznej 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.

#### *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".

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).

#### *Nasilenie bólu*

Podczas rocznej terapii selumetynibem odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie zgłaszanego przez pacjenta nasilenia bólu związanego z guzem w skali NRS-11 [-2,14 (-3,14; -1,14) p=0,001]. W ocenie dokonanej po 3 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 [2,21 (0,68; 0,58) p=0,015]. Odnotowana redukcja wyniku w skali NRS-11 osiągnęła minimalną istotność kliniczną, tj.  $\geq 2$  punktowej redukcji nasilenia bólu związanego z PN.

Wykazano także istotną statystycznie 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).

#### *Skuteczność praktyczna*

##### *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 (selumetynib (n=12) lub trametynib (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. Selumetynib stosowany był w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez medianę czasu leczenia 12 miesięcy. Podczas terapii selumetynibem 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 serii 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 selumetynibu 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 selumetynibem, 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 selumetynib w wieku

4 lat. Z powodu objawowej waskulopatii mózgowej (stwierdzono ciężką postać syndromu MMS – choroba moyamoya: rzadka choroba naczyń mózgowych) wskazana była rewaskularyzacja chirurgiczna. Selumetynib 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 selumetynib może zakłócać neowaskularyzację mózgu u pacjentów z MMS wymagających rewaskularyzacji chirurgicznej oraz podkreślają potrzebę dalszych badań w tym zakresie.

### *Bezpieczeństwo*

#### Badanie SPRINT

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, a w ramach tej 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.

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 (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Podczas 5-letniej obserwacji w badaniu SPRINT (podgrupa 1) najczęściej ( $\geq 40\%$ ) obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi 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. Zdarzenia niepożądane 4. Stopnia wystąpiły u 3 pacjentów i dotyczyły zwiększenia CPK, hiperurykემii i owrzodzenia skóry. Łącznie z leczenia zrezygnowało 27 (54%) pacjentów, z czego 7 pacjentów z powodu progresji choroby, a 6 z powodu działań niepożądanych.

#### Badania skuteczności 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 selumetynibu 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 selumetynibem. 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 selumetynibem 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 serii przypadków*

Łącznie opisano 62 pacjentów z nieoperacyjnym, objawowym nerwiakowłóknikiem splotowatym 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 selumetynibem, mając na uwadze jego korzyści kliniczne związane z redukcją objętości nerwiakowłókniaka splotowego.

#### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

##### *ChPL Koselugo*

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  $\geq 45\%$ ) 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. Zgłaszano działania niepożądane polegające na niewyraźnym widzeniu u dzieci i młodzieży otrzymujących selumetynib. Obserwowano pojedyncze przypadki RPED CSR i RVO u dorosłych pacjentów z licznymi rodzajami nowotworów, otrzymujących selumetynib w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi oraz u jednego dziecka z gwiaździakiem włosowatokomórkowym otrzymującego selumetynib w monoterapii. Podczas leczenia selumetynibem 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 selumetynibu 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.

Pacjentom należy doradzić, aby nie przyjmowali żadnych suplementów witaminy E, gdyż kapsułki Koselugo 10 mg zawierają 32 mg witaminy E jako substancji pomocniczej, w postaci bursztynianu glikolu polietylenowego 1000 d-alfa-tokoferylu (TPGS).

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

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

##### *Ograniczenia analizy*

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej 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 badania naturalnej historii choroby oraz ramienia PLC, z badania oceniającego skuteczność innego leku, obarczone są niepewnością.

Ograniczeniami analizy są także: 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).

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

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

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W ramach analizy wrażliwości zaprezentowano również wyniki analizy dla perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent), gdyż pacjent ponosi część kosztów leczenia przeciwbólowego (zarówno po stronie interwencji, jak i komparatora) oraz leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią selumetynibem.

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

progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

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.

Wyniki analizy wrażliwości

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR względem wariantu podstawowego ma wariant zakładający

Wariant, który ma największy wpływ na spadek wartości ICUR względem wariantu podstawowego to

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono metodą Monte Carlo. Zgodnie z oszacowaniami

#### *Ograniczenia analizy*

Należy zauważyć, że ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia analizy ekonomicznej.

Jakość życia, drugorzędowy punkt końcowy w badaniu SPRINT, oceniany był za pomocą skali PedsQL 4.0 Generic Core Scales, dla której nie istnieją, jak dotąd, zwalidowane algorytmy mapowania, które byłyby wystarczająco odpowiednie do zastosowania w populacji pacjentów z NF1 PN. Tym samym, uzyskane dane nie są wystarczające, aby uwzględnić na ich podstawie cały okres życia pacjenta w analizie użyteczności kosztów selumetynibu w porównaniu z obecnym postępowaniem klinicznym.

Ponadto, w analizie przyjęto 100-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności. Bardziej właściwym podejściem byłoby przyjęcie oczekiwanej długości życia w tej grupie pacjentów. 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.

Należy także zwrócić uwagę na niepewność związaną z modelowaniem PFS w perspektywie długoterminowej ze względu na niedojrzałość danych PFS w badaniu SPRINT. Dane dotyczące czasu utrzymywania się efektu leczenia, czasu stosowania terapii oraz efektów terapii po odstawieniu leczenia, a także efektów po ponownym zastosowaniu SEL pozostają nieznanne.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna Wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W opinii Agencji, w związku z brakiem aktywnego, refundowanego komparatora **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

## Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

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

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze, istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym lek Koselugo nie podlega refundacji. Przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna, tj. leczenie bólu i zabiegi chirurgiczne w celu usunięcia jak największej części nerwiakowłókniaków splotowatych. W scenariuszu nowym założono finansowanie selumetynibu (Koselugo) ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego.

Prognozowana przez Wnioskodawcę łączna liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wynosi [redacted] pacjentów odpowiednio w I., II. i III. roku refundacji.

Wyniki analizy Wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Koselugo w ramach proponowanego programu lekowego [redacted]

### Wyniki analizy wrażliwości

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

Największy wpływ na spadek wydatków płatnika ma przyjęcie scenariusza minimalnego liczebności populacji. Wówczas wydatki płatnika zmniejszą się o ok. [redacted]

Przyjęcie maksymalnego wariantu oszacowań populacji wiąże się ze [redacted]

### Ograniczenia analizy

W opinii 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.

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponowany program lekowy nie odnosi się do aktualnie obowiązujących kryteriów rozpoznania NF1, na co zwrócili również uwagę ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni.

Ponadto, istnieje potrzeba doprecyzowania zapisów projektu programu lekowego (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 selumetynib, jednakże pomimo iż zgodnie z ChPL Koselugo lek może być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych, a leczenie produktem Koselugo należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych, to dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 18 lat są ograniczone. Ze względu na powyższe, kontynuacja leczenia do wieku dorosłego powinna opierać się na ocenie korzyści i ryzyka dla indywidualnego pacjenta w ocenie lekarza, a rozpoczynanie leczenia produktem Koselugo u osób dorosłych nie jest właściwe.

Szczegółowe uwagi do zapisów programu lekowego znajdują się w AWA.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

### Wytyczne kliniczne

Odnaleziono 9 dokumentów wytycznych klinicznych odnoszących się do postępowania terapeutycznego u pacjentów w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1):

- An European Network for Rare Cancers (EURACAN 2023),
- European Reference Network for all patients with one of the rare genetic tumour risk syndromes (ERN GENTURIS 2023),
- Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (PTCHO 2022),
- Konsensusy eksperckie (de Blank 2022, Fisher 2022),
- Neurofibromatosis France Network (NF-France Network 2022),
- Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Dziecięcej (PTHOD 2019),
- American Academy of Pediatrics (2019),
- Orbital/Peri-Orbital Plexiform Neurofibromas Working Group (OPPN Working Group 2017).

Zalecane interwencje w leczeniu nerwiakowłókniaka splotowatego (PN) u dzieci obejmują: uważną obserwację (ERN GENTURIS 2023, NF-France Network 2020, PTHOD 2019), interwencję chirurgiczną (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). Ponadto, 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. Według zaleceń Fisher 2022 selumety nib wpływał na poprawę siły, zakresu ruchu i czynności płuc oraz zmniejszenie bólu, poprawę funkcjonowania i jakości życia dzieci. EURACAN 2023 zwracają także uwagę, iż należy rozważyć terapię celowaną inhibitorem MEK selumety nibem u dorosłych z NF1 i nieoperacyjnymi, objawowymi i/lub progresywnymi PN.

Do bezpieczeństwa leczenia selumety nibem odniósł się EURACAN 2023 zwracając 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). OPPN Working Group 2017 zaleca prowadzenie długotrwałego monitorowania efektów toksycznych leków ukierunkowanych molekularnie (w tym inhibitorów MEK) ze względu na nieznany wpływ długoterminowego stosowania tych leków na prawidłowe funkcjonowanie i rozwój organizmu. Ponadto, 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 bezpieczeństwo dotyczące długotrwałego stosowania inhibitorów MEK jest nadal oceniane.

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

### Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych. Dwie pozytywne (NICE 2022, HAS 2022), jedną pozytywną ograniczoną czasową (G-BA 2022), jedną pozytywną warunkowo (CADTH 2023) oraz jedną negatywną (PBAC 2022).

W pozytywnej rekomendacji NICE 2022 wskazuje, że selumety nib jest skuteczną opcją leczenia nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży mimo ograniczonych dowodów naukowych. Postępowanie w Szkocji (SMC 2023) jest aktualnie w toku, nie podano daty wydania rekomendacji.

HAS 2022 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, w 2022 roku, 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 oceny.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.03.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2282.2022.25.DŻY, PLR.4500.2283.2022.22.DŻY), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Koselugo, selumetinibum, kapsułki twarde, 10 mg, 60 kaps., kod GTIN: 05000456070058, Koselugo, selumetinibum, kapsułki twarde, 25 mg, 60 kaps., kod GTIN: 05000456070065 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 62/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku w sprawie oceny leku Koselugo (selumety nib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku w sprawie oceny leku Koselugo (selumety nib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”,
2. Raport nr OT.423.1.8.2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Koselugo (selumety nib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 31.05.2023r.