



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**Koselugo (selumetynib)  
we wskazaniu:  
leczenie objawowych, nieoperacyjnych  
nerwiakowłókniaków splotowatych (ang.  
*plexiform neurofibromas*, PN) u dzieci i młodzieży  
w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu  
1 (NF1).**

**Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 13/2022  
Data ukończenia: 16.02.2020

---

## Spis treści

KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE .....	5
1.1. Przedmiot analizy .....	5
1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	6
1.3. Ocena populacji docelowej.....	7
1.4. Ocena jakości dowodów naukowych .....	7
1.5. Ocena siły interwencji.....	8
1.6. Ocena ekonomiczna.....	9
1.7. Ocena niepewności wnioskowania .....	10
2. PRZEDMIOT ANALIZY .....	11
2.1. Informacje podstawowe.....	11
2.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	13
2.2.1. Przeciwwskazania .....	13
2.2.2. Diagnostyka.....	13
3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....	16
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	16
3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	16
3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	18
3.1.3. Kryteria populacji docelowej .....	20
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	21
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	24
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	24
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .....	25
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	25
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	25
4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ .....	29
4.1. Szacowanie wielkości populacji .....	29
4.1.1. Opis metodyki.....	29
4.1.2. Wyniki oszacowań .....	30
4.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	30
5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH .....	31
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	31
5.2. Opis badań .....	32
5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	36
5.4. Ocena jakości badań .....	39

---

5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	39
5.4.2.	Opis komparatora .....	39
5.4.3.	Opis punktów końcowych .....	39
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania .....	40
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	41
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....	41
5.5.	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	41
6.	OCENA SIŁY INTERWENCJI .....	42
6.1.	Ocena skuteczności klinicznej .....	42
6.2.	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	55
6.3.	Podsumowanie siły interwencji .....	59
7.	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....	62
7.1.	Założenia i dane wejściowe do modelu .....	62
7.1.1.	Założenia .....	62
7.1.2.	Dane wejściowe .....	63
7.2.	Oszacowanie kosztów terapii .....	65
7.2.1.	Założenia .....	65
7.2.2.	Wyniki .....	65
7.2.3.	Podsumowanie .....	66
7.3.	Model farmakoekonomiczny .....	67
7.3.1.	Założenia .....	67
7.3.2.	Wyniki .....	67
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA .....	67
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	73
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej .....	75
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....	76
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	76
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability) .....	76
8.3.	Niepewność dodatkowych danych .....	76
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	76
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	76
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania .....	76
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH .....	77
9.1.	Populacja docelowa .....	77
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności .....	77
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	77

10. PIŚMIENICTWO.....	78
11. ZAŁĄCZNIKI .....	80
11.1 Załącznik nr 1 .....	80
11.2 Załącznik nr 2 .....	80
11.3 Załącznik nr 3 .....	80
11.4 Załącznik nr 4 .....	80

---

## KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

### 1.1. Przedmiot analizy

Produkt leczniczy **Koselugo** (kapsułki twarde, 10 lub 20 mg), którego substancją czynną jest selumetynib przeznaczony jest do stosowania 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).

Koselugo został zakwalifikowany do grupy ATC: L01EE04 – leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej. Zalicza się do grupy leków sierocych (Decyzja wykonawcza KE z dnia 31.07.2018 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady). Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał **17.06.2021** r.

Zalecana dawka produktu leczniczego Koselugo wyliczana jest na podstawie powierzchni ciała:

- BSA: 0,55 – 0,69 m<sup>2</sup> 20 mg rano i 10 mg wieczorem
- BSA: 0,70 – 0,89 m<sup>2</sup> 20 mg dwa razy na dobę
- BSA: 0,90 – 1,09 m<sup>2</sup> 25 mg dwa razy na dobę
- BSA: 1,10 – 1,29 m<sup>2</sup> 30 mg dwa razy na dobę
- BSA: 1,30 – 1,49 m<sup>2</sup> 35 mg dwa razy na dobę
- BSA: 1,50 – 1,69 m<sup>2</sup> 40 mg dwa razy na dobę
- BSA: 1,70 – 1,89 m<sup>2</sup> 45 mg dwa razy na dobę
- BSA: ≥ 1,90 m<sup>2</sup> 50 mg dwa razy na dobę

Terapia kontynuowana jest tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu progresji PN lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Badania wymagane przed kwalifikacją do leczenia Koselugo, obejmują:

- Ocena wolumetryczna PN w badaniu MRI.
- Pomiar wzrostu i masy ciała.
- Określenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF): Echokardiografia – ocena LVEF (przed rozpoczęciem leczenia LVEF powinna być wyższa niż DGN).
- Badanie okulistyczne.
- Badania laboratoryjne dotyczące wątroby: AspAT i AlAT.
- Ocena krzepliwości: 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.
- Ocena ryzyka zadławienia kapsułką.
- Kobietom w wieku rozrodczym należy poradzić, aby unikały zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania produktu Koselugo. Nie można wykluczyć, że selumetynib może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, dlatego kobietom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić dodanie metody mechanicznej. Zaleca się wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia.
- Poziom aktywności kinazy fosfokreatynowej (CPK) we krwi.

- Poziom stężenia hemoglobiny.
- Poziom stężenia kreatyniny we krwi.
- Ciśnienie tętnicze krwi.

Do kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Koselugo ani do postawienia rozpoznania choroby nie jest konieczne wykonanie diagnostyki molekularnej.

## 1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

### Zdefiniowanie stanu klinicznego

#### ICD10: Q85.0 - Nerwiakowłóknikowatość niezłośliwa (Choroba von Recklinghausena)

Nerwiakowłóknikowatość niezłośliwa typu 1 (NF1) to rzadka choroba genetyczna o dziedziczeniu autosomalnym dominującym, która jest spowodowana mutacjami w linii zarodkowej w genie supresorowym guza NF1 (17q11.2). Około połowa przypadków NF1 to przypadki rodzinne, z penetracją wynoszącą 100%, a pozostałe są wynikiem mutacji *de novo*. Choroba występuje z jednakową częstością u obu płci. NF1 cechuje występowanie, między innymi licznych plam typu *cafe-au-lait*, włókniakonerwiaków skórnych, splotów nerwowych oraz zniekształceń w obrębie układu kostnego. Mutacja w obrębie NF1 związana jest ze zwiększoną zachorowalnością na mięsaki tkanek miękkich, takie jak MPNST (ang. *malignant peripheral nerve sheath tumor*) czy GIST (ang. *gastrointestinal stromal tumor*, nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego). **Nerwiakowłókniki splotowate** (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) są jednym z najczęstszych guzów łagodnych, które występują u około **20% do 50%** pacjentów. Szacunkowa częstość występowania NF1 wg danych literaturowych w populacji ogólnej (dorosłych i dzieci) waha się od 20 do 24 na 100 000 osób. W badaniach dotyczących wyłącznie populacji pediatrycznej i młodzieży wskaźniki są nieco wyższe od **18 do 34 na 100 000 osób**. Zaobserwowano, że u starszych pacjentów występuje wolniejszy wzrost PN w porównaniu z młodszymi pacjentami. 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. Badania populacyjne w Finlandii wykazały, że współczynnik ryzyka zgonu wśród osób z NF1 w porównaniu z populacją generalną wynosi 3,10 (95% CI 2,73; 3,53, p<0,001).

Nie zostały wcześniej zatwierdzone żadne inne terapie dla nieoperacyjnych nerwiakowłókników splotowatych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1. Obecnie jedynymi dostępnymi opcjami leczenia i postępowania z NF1 są leczenie bólu i wycięcie chirurgiczne w celu usunięcia jak największej części nerwiakowłókników splotowatych. Leczenie opiera się na kontroli objawów, w przypadku progresji do nowotworów złośliwych leczenie obejmuje chemioterapię, radioterapię lub leczenie chirurgiczne.

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) wskazanie produktu leczniczego Koselugo „leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókników splotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)” klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii GBD „**Wady wrodzone** (G71.2, P96.0, Q00-Q07.9, Q10-Q15.9, Q17-Q18.9, Q20-Q28.9, Q30-Q45.9, Q50-Q56.4, Q63.3, Q64-Q64.19, Q65-Q87.89, Q89-Q89.8, Q90-Q93.9, Q95-Q99.9, Z13.7-Z13.79, Z14-Z15.89, Z82.7-Z82.0,79, Z87.7-Z87.798)”. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 49,2 nowych przypadków na 100 tys. ludności, chorobowość związana z wadami wrodzonymi wynosiła odpowiednio 463,9 na 100 tys. u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku dla kategorii GBD: „Wady wrodzone” wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 217,4 (169,7–269,8);
  - Kobiety: 197,4 (154,2–250,5);
  - Mężczyźni: 238,6 (176,7–303,9).

---

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 150,5 (105,8–199,3);
  - Kobiety: 133,9 (96,5–181,2);
  - Mężczyźni: 168,1 (111,2–230,4).

Jednakże powyższe dane obarczone są niepewnością ze względu na szeroki zakres jednostek chorobowych uwzględnionych przez powyższą kategorię GBD, tym samym prezentowane parametry nie są oszacowane wyłącznie dla ocenianego wskazania i odnoszą się do ogółu populacji (dzieci i dorosłych).

### Wytyczne praktyki klinicznej

Odnaleziono **3 dokumenty** wytycznych praktyki klinicznej z lat 2015-2020, które opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku i nie zawierają rekomendacji z nim związanych a także **1 dokument**, który jest w trakcie opracowywania (przewidywana data publikacji: 5 maja 2022 r.). Wytyczne będące w fazie opracowywania (**NICE**) dotyczą selumetynybu w leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych związanych z NF1 u dzieci w wieku 3 lat i starszych.

Francuskie wytyczne (**NF-France Network 2020**) oraz wytyczne Grupy Roboczej ds. nerwiakowłókniaków splotowatych obejmujących struktury powiek, oczu, oczodołu i twarzy (**OPPN Working Group 2017**) odnoszą się do wstępnych wyników I fazy badania z inhibitorem MEK selumetynybem wskazując na obiecujące wyniki. Rekomendowane postępowanie to w przypadku PN operacyjnych przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego, w zależności od lokalizacji PN, obserwacja lub drożenie leczenia objawowego.

### Wcześniejsze oceny Agencji

Przedmiotowe wskazanie **nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT**.

### Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

W ramach mechanizmów refundacyjnych dla pacjentów z NF1 PN dostępne są leki przeciwbólowe.

## 1.3. Ocena populacji docelowej

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych NFZ oraz literaturowych. Roczna liczba przypadków wymagających terapii wyniesie średnio **240** pacjentów (dolna granica: 164, górna granica: 251). W badaniu rejestracyjnym mediana czasu trwania terapii produktem leczniczym Koselugo wyniosła 26,3 miesiący i taki czas leczenia przyjęto na potrzeby oszacowania liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach.

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, **w okresie początkowym**, szacowana populacja może obejmować ok. **120** pacjentów (dolna granica: 84, górna granica: 126) **w pierwszym roku refundacji** oraz ok. **360** (dolna granica: 252, górna granica: 378) pacjentów **w drugim roku refundacji**. Roczna liczebność populacji docelowej to ok. **520** osoby **w okresie stabilnym** (dolna granica: 364, górna granica: 546). Ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne. W ramach oszacowania nie przeprowadzono estymacji udziału leku w rynku. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię.

## 1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano **1 badanie rejestracyjne (SPRINT faza II, subpopulacja 1)** dla produktu leczniczego 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). Było to jednoramiennie badanie kliniczne fazy II, wieloośrodkowe, prowadzone metodą otwartej próby. **Jakość badania oceniono na 7/8 punktów** na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie (ORR), odpowiedzią całkowitą (CR), odpowiedzią częściową (PR), chorobą stabilną, progresją choroby. W badaniu oceniano również przeżycie wolne od progresji

oraz jakość życia pacjentów. Do ograniczeń badania rejestracyjnego SPRINT (faza II, subpopulacja 1) należą przede wszystkim:

- krótki okres obserwacji,
- brak grupy kontrolnej,
- mała liczebność populacji badanej.

Istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Brak grupy porównawczej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością, choć pewnych danych dostarcza porównanie wyników leczenia pacjentów z badania SPRINT z dopasowaną pod względem wieku grupą z badania dotyczącego historii naturalnej choroby oraz z grupą placebo z badania dotyczącego tipifarnibu. Krótki czas obserwacji uniemożliwia również określenie pełnego profilu bezpieczeństwa.

## 1.5. Ocena siły interwencji

W badaniu rejestracyjnym SPRINT pacjenci zostali zakwalifikowani do jednej z 2 warstw na podstawie obecności lub braku powikłań związanych z PN; subpopulacja 1: co najmniej jedno powikłanie związane z PN obecne przy włączeniu do badania; subpopulacja 2: brak powikłań związanych z PN w momencie włączenia, ale potencjalne możliwe wystąpienie powikłań związanych z PN. Nie ograniczono włączenia do badania do wyłącznie postępujących PN. Ze względu na brak komparatora w badaniu SPRINT przeprowadzono porównanie z kontrolą zewnętrzną: grupą placebo z badania dot. tipifarnibu oraz z pacjentami z badania dotyczącego naturalnej historii choroby. Do badania SPRINT fazy II subpopulacji 1 włączono **50 pacjentów w wieku od 3,5 do 17,4 lat** (mediana 10,2 roku; średnia 10,3 roku) w momencie włączenia do badania. Wyniki dotyczące skuteczności w okresie mediany leczenia wynoszącej 26,3 miesiące prezentują się następująco:

- **Odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR): 66,0% (95% CI: 51,2; 78,8);**
- Całkowita odpowiedź (CR): 0;
- Częściowa potwierdzona odpowiedź (PR): 33 (66,0%);
- Częściowa niepotwierdzona odpowiedź: 4 (8,0%);
- Choroba stabilna (zmiana objętości guza < 20%): 11 (22,0%).
- Progresja choroby: 0;
- U 27/33 (81,8%) pacjentów podczas badania (mediana obserwacji: 24 cykle po 28 dni) utrzymywało się 20% zmniejszenie objętości guzów w stosunku do wartości wyjściowej.
- Mediana czasu trwania odpowiedzi: nie została osiągnięta,
- **Mediana PFS: nie została osiągnięta,**
- **Zgony: 0**
- Ból związany z PN oceniono za pomocą narzędzia **NRS-11**. Dane początkowe i dane sprzed cyklu 13 były dostępne dla mniej niż połowy pacjentów w wieku  $\geq 8$  lat. Znacząco klinicznie poprawę zaobserwowano u połowy z nich, tj. u około **1/4** pacjentów z pełnej analizowanej grupy (*Full Analysis Set*, FAS). W grupie 14 chorych, u których próg bólu wynosił  $\geq 2$  w stosunku do wartości wyjściowej, stwierdzono tendencję do dodatniej korelacji między poprawą kliniczną a zmniejszeniem guza ( $r=0,13$ ). Wpływ bólu na codzienne funkcjonowanie (wskaźnik PII) wykazał pewną poprawę w punktacji raportowanej przez rodziców dzieci. Korelacja pomiędzy zmniejszaniem się guza a PII była słaba.
- Wpływ na motorykę był oceniany za pomocą samooceny **PROMIS** i wyniku PROMIS zgłaszanego przez rodziców. Odnotowano pozytywny trend w ocenie dokonanej przez rodziców, ale nie w ocenie dokonywanej przez dzieci. Korelacja była umiarkowana dla wyniku samooceny i słaba dla wyników raportowanych przez rodziców w odniesieniu do oceny motoryki kończyn górnych.



- Wpływ na jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza **PedsQL**. Zaobserwowano pozytywną tendencję w danych zgłaszanych przez rodziców, która była mniej widoczna w danych zgłaszanych bezpośrednio przez pacjentów. Jednakże, projekt otwartej próby ogranicza interpretację tych punktów końcowych, ponieważ wiedza pacjenta i rodzica o podawaniu danej interwencji może prowadzić do przeszacowania efektu.

#### Wyniki porównania z danymi z badania naturalnej historii choroby (NH)

Mediana wieku była o ok. 2 lata wyższa, a mediana objętości wybranego do oceny PN była ok. 1,5 razy wyższa w grupie pacjentów z badania SPRINT w porównaniu z pełną kohortą i kohortą dopasowaną wg wieku z badania NH.

- PFS/TTP (NH versus SPRINT): HR 0,08 (95% CI: 0,02; 0,29).
- Prawdopodobieństwo PFS po 2 latach dla kohorty z badania NH w porównaniu z pacjentami z badania SPRINT: 30,4% (95% CI: 21,0; 40,3) versus 94,7% (95% CI: 80,6; 98,7).
- Choć obserwuje się korzystny wpływ na PFS, dokładna wielkość tego wpływu pozostaje nieznana.

#### Wyniki porównania z danymi z grupy kontrolnej badania skuteczności tipifarnibu.

Do badania z tipifarnibem włączono tylko pacjentów z postępującą PN, natomiast do badania SPRINT pacjentów niezależnie od stanu PN na początku badania (do przedmiotowego porównania wyodrębniono grupę 21 osób z progresywnym PN). Mediana objętości wybranego do oceny leczenia PN była ponad 1,5-krotnie wyższa w subpopulacji 1 w badaniu SPRINT w porównaniu z badaniem z tipifarnibem. Niezależnie od różnic w projekcie badania i populacji pacjentów, na podstawie krzywych KM zaobserwowano różnicę w PFS/TTP między badaniem z tipifarnibem a badaniem SPRINT [grupa **placebo z badania tipifarnibu: 23,5% (95% CI: 8,8; 42,3)** versus wyłącznie podgrupa pacjentów z postępującymi PN z badania SPRINT: **88,9% (95% CI: 62,4, 97,1)**].

Ocena bezpieczeństwa klinicznego selumetynybu opiera się na danych dotyczących 74 pacjentów pediatrycznych włączonych do dwóch głównych badań SPRINT faza I (n=24) i SPRINT faza II subpopulacja 1 (n=50), z NF1 PN, którzy otrzymywali selumetynyb w monoterapii (20-30 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie). **Mediana całkowitego czasu trwania leczenia wyniosła 28 miesięcy.** Wiek dzieci w trakcie rekrutacji wahał się od 3 do 19 lat. Większość zdarzeń niepożądanych (AE) miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, jednak dwie trzecie pacjentów miało **AE stopnia ≥3, głównie: biegunkę, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zanokcicę, gorączkę i wymioty. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaobserwowano u ponad trzech czwartych pacjentów pediatrycznych już w stopniu 2. Dlatego też selumetynybu nie można uznać za lek dobrze tolerowany w tej populacji.** Częstość SAE w populacji pediatrycznej wyniosła **23%**. U **78,4%** pacjentów **konieczne było zmodyfikowanie dawki z powodu wystąpienia AE.** Ogólne dane dotyczące bezpieczeństwa selumetynybu wykazują działania niepożądane zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa inhibitorów MEK 2.

## 1.6. Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, **analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. W ramach opracowania podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.** Powyższych oszacowań dokonano dla dawki standardowej leku i średniej powierzchni ciała populacji docelowej wynoszącej 1,19 m<sup>2</sup> oraz przy założeniu, że terapia lekiem będzie kontynuowana do wystąpienia progresji. Efekt zdrowotny oszacowany został na **3,43 LYG** w horyzoncie dożywotnim. Wartość ICER w porównaniu do hipotetycznego komparatora została oszacowana na poziomie **PLN/LYG**. Wartość ta **przekracza próg refundacyjny**, co wskazuje, że cena terapii w stosunku do oferowanych korzyści zdrowotnych jest niekorzystna.

Odnaleziono **1 analizę ekonomiczną** dla ocenianego leku (**NICE**). Oszacowana przez Wnioskodawcę wartość ICER (93 169 GBP/QALY w analizie podstawowej oraz 90 741 GBP/QALY w probabilistycznej analizie wrażliwości) nie przekracza przyjętego progu opłacalności wynoszącego 100 tys. GBP/QALY. Oszacowana w ramach weryfikacji wniosku refundacyjnego przez Evidence Review Group (ERG) wartość ICER w deterministycznej analizie podstawowej (**134 410 GBP/QALY**) oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości (**127 067 GBP/QALY**) **przekracza przyjęty próg opłacalności wynoszący 100 tys. GBP/QALY.**

**W Królestwie Niderlandów**, z uwagi na przekroczenie progu limitu kosztów finansowania leku, produkt leczniczy Koselugo **nie jest finansowany** w pakiecie podstawowym. W Niemczech oraz w Wielkiej Brytanii rozpoczęto proces oceny refundacyjnej. Wstępna rekomendacja NICE stanowi co następuje „Komisja nie rekomenduje Koselugo (selumetynibu) jako opcji terapeutycznej w leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) związanych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) u dzieci w wieku 3 lat i powyżej”. W Walii, z uwagi na trwającą ocenę NICE odstąpiono od oceny.

### **1.7. Ocena niepewności wnioskowania**

Produkt leczniczy **Koselugo** został dopuszczony do obrotu zgodnie z **procedurą dopuszczenia warunkowego**. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści klinicznej ze stosowania tego produktu leczniczego. Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego, w tym: braku grupy kontrolnej, braku zaślepienia, braku długoterminowych danych dotyczących skuteczności ocenianego leku, małej grupy badanej oraz ograniczeń związanych z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Koselugo. Z wyjątkiem Pain Interference Index i pomiaru ostrości wzroku, pozostałe miary wyniku, które zostały zastosowane w badaniu rejestracyjnym, nie zostały zwalidowane dla populacji z nerwiakowłókniakowością typu 1. Porównania z kohortami zewnętrznymi (z grupą pacjentów z badania historii naturalnej choroby i ramieniem placebo z badania oceniającego skuteczność tipifarnibu) obarczone jest niepewnością ze względu na heterogeniczność populacji pod względem takich parametrów jak: objętość guza, wiek pacjentów, progresja choroby.

Wymienione w Raporcie ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

## 2. PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

### 2.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Koselugo, kapsułki twarde, 10 mg, 25 mg, butelka (HDPE)
<b>Substancja czynna</b>	Selumety nib
<b>Oceniane wskazanie</b>	Leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. <i>plexiform neurofibromas</i> , PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1), Q85.0
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	Poziom aktywności CPK we krwi, hipoalbuminemia, poziom aktywności AspAT, poziom stężenia hemoglobiny, poziom aktywności AIAT, poziom stężenia kreatyniny we krwi, czas protrombinowy i INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany, ang. <i>international normalized ratio</i> ), frakcja wyrzutowa, ciśnienie tętnicze krwi, badanie okulistyczne.
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	Nie dotyczy
<b>Dawkowanie</b>	<p>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). 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.</p> <p><u>Zalecana dawka na podstawie powierzchni ciała:</u> BSA: 0,55 – 0,69 m<sup>2</sup> 20 mg rano i 10 mg wieczorem BSA: 0,70 – 0,89 m<sup>2</sup> 20 mg dwa razy na dobę BSA: 0,90 – 1,09 m<sup>2</sup> 25 mg dwa razy na dobę BSA: 1,10 – 1,29 m<sup>2</sup> 30 mg dwa razy na dobę BSA: 1,30 – 1,49 m<sup>2</sup> 35 mg dwa razy na dobę BSA: 1,50 – 1,69 m<sup>2</sup> 40 mg dwa razy na dobę BSA: 1,70 – 1,89 m<sup>2</sup> 45 mg dwa razy na dobę BSA: ≥ 1,90 m<sup>2</sup> 50 mg dwa razy na dobę</p> <p>Nie ustalono zalecanych dawek dla pacjentów z powierzchnią ciała mniejszą niż 0,55 m<sup>2</sup>. Czasowe wstrzymanie i (lub) zmniejszenie dawki (o jeden lub dwa poziomy) lub trwałe zakończenie leczenia selumety nibem może być konieczne w zależności od bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u danego pacjenta. Zalecane zmniejszenie dawki może wymagać podzielenia dawki dobowej na dwa podania o różnej mocy lub podania dawki raz na dobę.</p>
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Selumety nib jest selektywnym inhibitorem kinaz kinazy białkowej aktywowanej mitogenami 1 i 2 (ang. <i>mitogen activated protein kinase kinases 1 and 2</i> , 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.
<b>Grupa ATC</b>	L01EE04
<b>Status leku sierocego</b>	<b>Tak</b> Decyzja wykonawcza KE z dnia 31.07.2018 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku,

	przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	2021-06-17
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	AstraZeneca AB

Źródło: EMA. (2021). Koselugo. Pozyskano z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/koselugo#authorisation-details-section>, dostęp z 31.12.2021., EMA. (2021). Koselugo: EPAR – Produkt information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: [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), dostęp z 31.12.2021., EMA. (2021). Koselugo: EPAR – ALL authorized presentations. Polish. Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/koselugo-epar-all-authorized-presentations\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/koselugo-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf), dostęp z 31.12.2021, WHO. (2021). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. Pozyskano z: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/), dostęp z 03.01.2022.

---

## 2.2. Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

1. Nadwrażliwość na substancję czynną (tj. selumetynib) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną poniżej:

- Bursztynian glikolu polietylenowego witaminy E (bursztynian glikolu polietylenowego d-alfatokoferylu)
- Hypromeloza (E464)
- Karagen (E407)
- Potasu chlorek (E508)
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Wosk carnauba (E903)
- Indygotyny lak glinowy (E132)
- Żelaza tlenek żółty (E172)
- Skrobia kukurydziana
- Szelak substancja glazurująca, standardowy (E904)
- Żelaza tlenek czarny (E172)
- Glikol propylenowy (E1520)
- Amonu wodorotlenek (E527)
- Żelaza tlenek czerwony (E172)
- Glicerolu monooleinian

2. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

3. Produkt Koselugo nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

4. Selumetynibu nie należy podawać pacjentom, którzy nie są w stanie lub nie chcą połknąć kapsułki w całości.

5. Należy unikać jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. klarytromycyna, sok z grejpfrutów, ketokonazol w postaci doustnej) i CYP2C19 (np. tyklopidyna). Należy unikać jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi, które są umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyna i flukonazol) oraz CYP2C19 (np. omeprazol). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów, należy uważnie monitorować stan pacjentów pod kątem działań niepożądanych, a dawkę selumetynibu należy zmniejszyć.

6. Podczas leczenia produktem Koselugo należy przerwać karmienie piersią.

### 2.2.2. Diagnostyka

- Ocena wolumetryczna PN w badaniu MRI,
- Pomiar wzrostu i masy ciała,
- Poziom aktywności CPK we krwi,
- Hipoalbuminemia,
- Poziom aktywności AspAT,
- Poziom stężenia hemoglobiny,
- Poziom aktywności AlAT,
- Poziom stężenia kreatyniny we krwi,

- Czas protrombinowy i INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany, ang. *international normalized ratio*)
- Frakcja wyrzutowa,
- Ciśnienie tętnicze krwi,
- Badanie okulistyczne.

### **2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji**

#### Ocena wolumetryczna PN w badaniu MRI.

#### Pomiar wzrostu i masy ciała.

#### Ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF):

- Wywiad w kierunku występowania zaburzeń czynności lewej komory serca z początkową wartością LVEF poniżej dolnej granicy normy (DGN) obowiązującej w danej instytucji.
- Echokardiografia – ocena LVEF (przed rozpoczęciem leczenia LVEF powinna być wyższa niż DGN).

#### Ocena okulistyczna:

- Badanie okulistyczne.

#### Badania laboratoryjne dotyczące wątroby:

- AspAT i AlAT.
- Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby należy monitorować przed włączeniem selumetynybu i przynajmniej raz na miesiąc w pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie w zależności od wskazań klinicznych.

#### Ocena krzepliwości:

- 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.
- Ocenę parametrów krzepliwości należy przeprowadzać częściej u pacjentów przyjmujących jednocześnie przeciwzakrzepowe lub przeciwpłytkowe produkty lecznicze.

#### Ocena ryzyka zadławienia:

- Selumetynyb 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 selumetynybu nie należy podawać pacjentom, którzy nie są w stanie lub nie chcą połknąć kapsułki w całości.

#### Ocena kobiet w wieku rozrodczym:

- Kobietom w wieku rozrodczym należy poradzić, aby unikały zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania produktu Koselugo. Nie można wykluczyć, że selumetynyb może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, dlatego kobietom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić dodanie metody mechanicznej. Zaleca się wykonanie testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia.

#### Inne (na podstawie kryteriów kwalifikacyjnych do badania rejestracyjnego):

- Poziom aktywności CPK we krwi,
- Poziom stężenia hemoglobiny,
- Poziom stężenia kreatyniny we krwi,

- 
- Ciśnienie tętnicze krwi.

Do kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Koselugo, ani do postawienia rozpoznania choroby nie jest konieczne wykonanie diagnostyki molekularnej.

### **2.2.1.2 Monitorowanie**

#### Ocena wolumetryczna PN w badaniu MRI.

#### Pomiar wzrostu i masy ciała.

#### Ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF):

- Ocenę LVEF należy przeprowadzać w odstępach około 3-miesięcznych lub częściej według wskazań klinicznych w trakcie leczenia. Postępowanie w przypadku zmniejszenia LVEF może obejmować przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub trwale zakończenie leczenia.

#### Ocena okulistyczna:

- Zaleca się ocenę okulistyczną za każdym razem, gdy pacjent zgłosi nowe zaburzenia widzenia.
- U pacjentów z rozpoznaniem odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED) lub centralną surowiczą retinopatią (ang. *central serous retinopathy*, CSR) bez zmniejszonej ostrości widzenia, badanie okulistyczne należy przeprowadzać co 3 tygodnie do czasu ustąpienia objawów. Jeśli rozpoznane zostanie RPED lub CSR, a ostrość widzenia jest zmieniona, terapię selumety nibem należy przerwać, a dawkę zmniejszyć, gdy terapia będzie wznawiana. Jeżeli rozpoznana zostanie niedrożność naczyń żylnych siatkówki (ang. *retinal vein occlusion*, RVO), leczenie selumety nibem należy trwale zakończyć.

#### Badania laboratoryjne dotyczące wątroby:

- AspAT i AIAT.
- Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby należy monitorować 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 trwale zakończenie leczenia.

#### Ocena zaburzeń skóry i tkanki podskórnej

#### Ocena krzepliwości:

- 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 przeciw płytkowych.



### 3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

#### 3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) wskazanie produktu leczniczego Koselugo „leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)” klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii „**Wady wrodzone** (G71.2, P96.0, Q00-Q07.9, Q10-Q15.9, Q17-Q18.9, Q20-Q28.9, Q30-Q45.9, Q50-Q56.4, Q63.3 , Q64-Q64.19, Q65-Q87.89, Q89-Q89.8, Q90-Q93.9, Q95-Q99.9, Z13.7-Z13.79, Z14-Z15.89, Z82.7-Z82 0,79, Z87.7-Z87.798)”. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie **49,2 nowych przypadków**; chorobowość związana z tą kategorią wynosiła odpowiednio **463,9** u kobiet i mężczyzn.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z nieprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

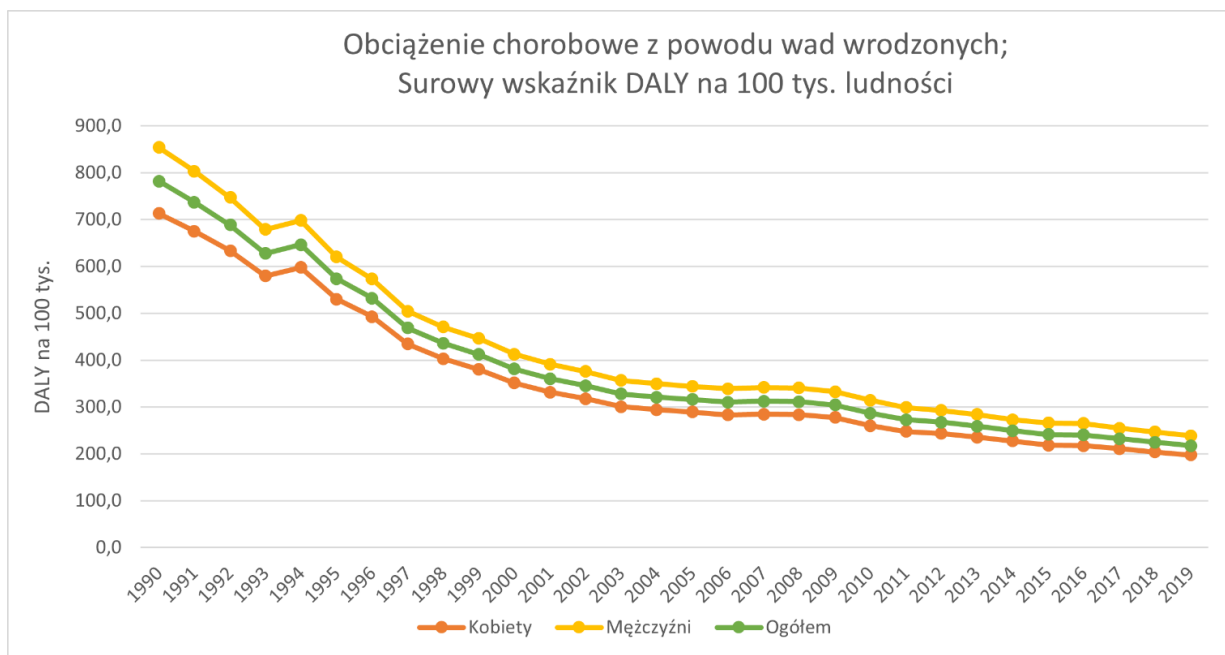
- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane nieprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 217,4 (169,7–269,8);
  - Kobiety: 197,4 (154,2–250,5);
  - Mężczyźni: 238,6 (176,7–303,9).

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 150,5 (105,8–199,3);
  - Kobiety: 133,9 (96,5–181,2);
  - Mężczyźni: 168,1 (111,2–230,4).

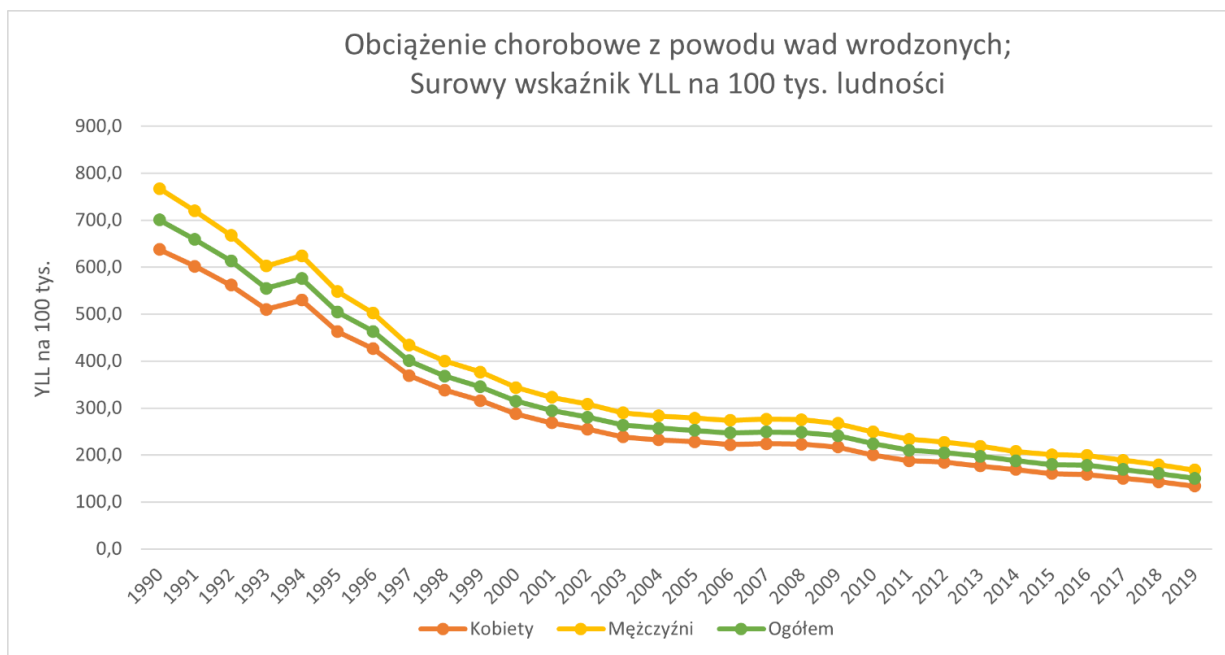


Wykres 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019



[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 24-27.01.2022 r.]

Wykres 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019



[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 24-27.01.2022 r.]

Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Wady wrodzone	Wrodzona wada serca, ciężka demencja, głęboka niepełnosprawność intelektualna	Łączone wagi	0,557 (0,401-0,703)
	Ciężkie zaburzenia motoryczne i poznawcze oraz wrodzona wada serca	Łączone wagi	0,542 (0,374-0,702)
	Wrodzona wada serca i ciężka demencja	Łączone wagi	0,449 (0,304-0,595)
	Wrodzona wada serca, głęboka niepełnosprawność intelektualna i ciężka niewydolność serca	Łączone wagi	0,342 (0,239-0,457)
	Wrodzona choroba serca i niepełnosprawność intelektualna/upośledzenie umysłowe, głęboka i ogólna choroba niepowikłana: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków	Łączone wagi	0,239 (0,167-0,325)
	Wrodzona wada serca i łagodna niewydolność serca	Łączone wagi	0,041 (0,026-0,062)
	Wrodzona wada serca i graniczne funkcjonowanie intelektualne (borderline)	Łączone wagi	0,011 (0,005-0,02)
Uwaga: To zestawienie nie zawiera wszystkich wag niesprawności przypisanych do podanego rozpoznania. W tabeli podano najwyższą i najniższą wartość wag , oraz kilka innych wybranych wag rozpoznania "wady wrodzone". Pełna lista dostępna w: <a href="http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights">http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights</a> .			

[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 24-27.01.2022 r.]

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z „Wady wrodzone (G71.2, P96.0, Q00-Q07.9, Q10-Q15.9, Q17-Q18.9, Q20-Q28.9, Q30-Q45.9, Q50-Q56.4, Q63.3 , Q64-Q64.19, Q65-Q87.89, Q89-Q89.8, Q90-Q93.9, Q95-Q99.9, Z13.7-Z13.79, Z14-Z15.89, Z82.7-Z82 0,79, Z87.7-Z87.798)”

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	26544,1	31281,7	57825,7
DALY	39145,4	44408,8	83554,2

[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 24-27.01.2022 r.]

### 3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne

#### ICD-10: Q85.0

Termin neurofibromatoza obejmuje trzy rodzaje zaburzeń: szwannomatoza, neurofibromatoza typu 2 oraz najczęstsza postać – neurofibromatoza typu 1 (NF1). NF1 to rzadka choroba genetyczna o dziedziczeniu autosomalnym dominującym, która jest spowodowana mutacjami w linii zarodkowej w genie supresorowym guza NF1 (17q11.2). 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.

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 licznych plam typu *cafe-au-lait*, włókniakonerwiaków skórnych, splotów nerwowych oraz zniekształceń w obrębie układu kostnego (Sałamacha 2011). 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). **Nerwiakowłókniki splotowate (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) są jednym z najczęstszych guzów łagodnych, które**

---

**występują u około 20% do 50% pacjentów.** Złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych (MPNST) często pojawiają się we wcześniej istniejących nerwiakowłókniakach splotowatych i chociaż MPNST występują rzadko w populacji ogólnej, ryzyko wystąpienia MPNST u pacjentów z NF1 w ciągu życia szacuje się na 8 do 15,8%. Częstość występowania MPNST oszacowano na 4,6% u pacjentów z NF1 w porównaniu z 0,001% w populacji ogólnej. Inne nowotwory związane z NF1 obejmują glejaki o niskim stopniu złośliwości, przy czym glejaki drogi wzrokowej występują u ~15% pacjentów z NF1, a także nowotwory złośliwe, takie jak glejaki o wysokim stopniu złośliwości, rak piersi, białaczka, guzy chromochłonne nadnerczy i nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

## Epidemiologia

**Szacunkowa częstość występowania NF1** wg danych literaturowych w populacji ogólnej (dorosłych i dzieci) waha się od 20 do 24 na 100 000 osób. W badaniach dotyczących wyłącznie populacji pediatrycznej i młodzieży wskaźniki są nieco wyższe od **18 do 34 na 100 000 osób.**

Badanie populacyjne w Finlandii wykazało, że ogólna częstość występowania NF1 wynosi około 1:4000, ale częstość występowania zmniejsza się wraz z wiekiem, przy współczynniku ryzyka zgonu wśród osób z NF1 w porównaniu z populacją generalną wynoszącym **3,10 (95% CI 2,73; 3,53, p<0,001)** (Kallionpää 2018).

Zaobserwowano, że u starszych pacjentów występuje wolniejszy wzrost PN w porównaniu z młodszymi pacjentami. **PN rosną najszybciej w pierwszej dekadzie życia**, chociaż tempo wzrostu jest bardzo zmienne między pacjentami. Istnieją doniesienia, że tempo wzrostu PN u dzieci przewyższa tempo przyrostu masy ciała lub wskaźnika masy ciała. Mediana tempa wzrostu PN podawana w literaturze waha się od: **+2,8%/rok do +15,9%/rok** (EMA AR 2021).

## Diagnostyka

Do rozpoznania choroby nie jest konieczne wykonanie diagnostyki molekularnej. Stosuje się kryteria diagnostyczne dla NF1 wg *National Institutes of Health*. Dwa lub więcej z poniższych objawów klinicznych przemawiają za rozpoznaniem NF1:

- sześć lub więcej plam typu *café-au-lait* (>0,5 cm średnicy w najszerszym miejscu przed okresem dojrzewania i >1,5 cm po okresie dojrzewania);
- piegi i/lub przebarwienia w niedostępnych dla światła okolicach ciała (pachy, pachwiny);
- dwa lub więcej guzków Lischa (guzy typu hamartoma tęczówki);
- dwa lub więcej nerwiakowłókniaków jakiegokolwiek rodzaju lub przynajmniej jeden nerwiakowłókniak splotowaty;
- charakterystyczne zmiany kostne;
- krewni pierwszego stopnia z NF1 zdiagnozowanym na podstawie powyższych kryteriów (Bręńska 2012).

**Pomiar wolumetryczny nerwiakowłókniaków splotowatych jest możliwy dzięki technice rezonansu magnetycznego.** W badaniach klinicznych pomiar wolumetryczny guza pozwala badaczom na ocenę, czy nowy lek ma zdolność hamowania jego wzrostu.

## Rokowanie

Pacjenci mogą mieć 1 lub wiele 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.**

### 3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy 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). Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego obejmują oprócz nadwrażliwości na substancję czynną i substancje pomocnicze – ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

**Populacja rzeczywista badania rejestracyjnego obejmowała pacjentów spełniających dodatkowe ściśle określone kryteria kwalifikacji dotyczące m.in.: sprawności ogólnej, czynności hematologicznej, czynności nerek, serca i ciśnienia krwi, chorób zakaźnych i ogólnoustrojowych, skaz krwotocznych, chorób narządu wzroku i innych chorób nowotworowych.**

#### Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego:

1. Wiek:  $\geq 2$  i  $\leq 18$  r.ż. podczas rekrutacji; powierzchnia ciała  $\geq 0,55$  m<sup>2</sup> i zdolność do połykania całych kapsułek.
2. Diagnoza: NF1 (wg kryteriów z konferencji konsensusu NIH) 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.
3. 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 został jako najbardziej istotny klinicznie PN, podlegający ocenie wolumetrycznej MRI.
4. Stan sprawności: wymagany dla pacjentów w wieku  $>16$  lat stan sprawności wg Karnofsky'ego:  $\geq 70\%$ , wymagany dla pacjentów w wieku  $\leq 16$  lat stan sprawności wg Lansky'ego  $\geq 70\%$ .
5. Prawidłowa/odpowiednia czynność hematologiczna, wątroby, nerek i serca oraz odpowiednie ciśnienie krwi.
6. Upřednie leczenie: pacjenci z NF1 kwalifikowali się do leczenia tylko wtedy, gdy całkowita resekcja PN nie była możliwa bez znacznego ryzyka lub prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań. Ponieważ nie ma standardowej, skutecznej chemioterapii dla pacjentów z NF1 i PN, pacjenci mogli być leczeni bez wcześniejszej terapii ukierunkowanej na PN. Ponieważ nie przewiduje się, aby selumetynib powodował znaczną mielosupresję, nie ograniczono liczby wcześniejszych schematów mielosupresyjnych dla PN lub innych objawów nowotworowych związanych z NF1, takich jak glejak nerwu wzrokowego. Do rekrutacji 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.

#### Kryteria wykluczenia z badania rejestracyjnego:

1. Trwająca radioterapia, chemioterapia, terapia hormonalna skierowana na nowotwór, immunoterapia lub terapia biologiczna.
2. 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.

3. Niemożność połknięcia kapsułek.
4. 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.
5. Suplementacja witaminą E powyżej 100% zalecanej dziennej dawki. Wszelkie preparaty multiwitaminowe zawierające witaminę E należało odstawić przed rozpoczęciem leczenia.
6. Choroby okulistyczne: obecna lub w przeszłości retinopatia surowicza środkowa w wywiadzie, obecna lub w przeszłości niedrożność żyły siatkówkowej, ciśnienie śródgałkowe (IOP) >21 mmHg (lub górna granica normy [GGN] skorygowana o wiek) lub niekontrolowana jaskra (niezależnie od IOP). Pacjenci z jakimkolwiek innymi istotnymi nieprawidłowościami w badaniu okulistycznym byli konsultowani z w celu ewentualnego zakwalifikowania do badania. 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.

Biorąc pod uwagę częściową zgodność pomiędzy populacją objętą wskazaniem w ChPL a populacją badania rejestracyjnego oraz wskazaniem zatwierdzonym przez FDA, populacja docelowa powinna zostać ściśle określona kryteriami kwalifikacji, zgodnymi z badaniem rejestracyjnym, stanowiącym podstawę dopuszczenia do obrotu. Umożliwi to bezpośrednie porównanie wyników badania klinicznego i wyników RWE (ang. *real world evidence*).

### 3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (G-I-N) ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)),
- National Institute for Health and Care Excellence ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)),
- National Health and Medical Research Council ([www.nhmrc.gov.au](http://www.nhmrc.gov.au)),
- Prescrire International (<https://english.prescrire.org/en/Summary.aspx>),
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) ([www.kce.fgov.be](http://www.kce.fgov.be)),
- U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) ([www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/](http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/)),
- New Zealand Guidelines Group ([www.health.govt.nz](http://www.health.govt.nz)),
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) ([www.sign.ac.uk/index.html](http://www.sign.ac.uk/index.html)),
- Turning Research Into Practice (Trip) ([www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)),
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (<http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>),
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) ([www.racgp.org.au](http://www.racgp.org.au)),
- Danish Health Authority ([www.sst.dk](http://www.sst.dk)),
- East Lancashire ([www.elmmb.nhs.uk/guidelines/](http://www.elmmb.nhs.uk/guidelines/)),
- The Registered Nurses' Association of Ontario (RNAO) ([www.rnao.ca/bpg/guidelines](http://www.rnao.ca/bpg/guidelines)),
- Health Direct Australia ([www.healthdirect.gov.au](http://www.healthdirect.gov.au)),
- Australian Government ([www.eviq.org.au/](http://www.eviq.org.au/)),
- UpToDate ([www.uptodate.com/contents/search](http://www.uptodate.com/contents/search)),
- Wyszukiwanie wolnotekstowe w Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach **22–28.12.2021 r.** Odnaleziono 4 dokumenty. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dla przedmiotowego wskazania

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p><i>National Institute for Health and Care</i></p> <p><b>NICE 2021</b></p> <p>Wielka Brytania</p> <p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10045">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10045</a></p>	<p><b>Odnalezione wytyczne są w trakcie opracowania.</b> Przewidywana data publikacji: 5 maja 2022 r.</p> <p>Nazwa: <b>Selumetinib for treating symptomatic and inoperable plexiform neurofibromas associated with type 1 neurofibromatosis in children aged 3 years and over [ID1590].</b></p>
<p><i>Orbital/Peri-Orbital Plexiform Neurofibromas Working Group</i></p> <p><b>OPPN Working Group 2017</b></p> <p>Stany Zjednoczone</p> <p><a href="https://doi.org/10.1016/j.opthta.2016.09.020">https://doi.org/10.1016/j.opthta.2016.09.020</a></p>	<p><b>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.</b></p> <p><b>Wielodyscyplinarne zalecenia dotyczące opieki nad dziećmi z neurofibromatozą typu 1 z nerwiakowłókniakami splotowatymi obejmującymi struktury powiek, oczu, oczodołu i twarzy (ang. <i>orbit, periorbital plexiform neurofibromas, OPPN</i>).</b></p> <p>Wskazania do leczenia OPPN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nowo zdiagnozowany OPPN najlepiej kontrolować poprzez ścisłą obserwację opartą o regularne oceny okulistyczne i MRI, ponieważ wiele OPPN nie postępuje ani nie powoduje znaczących objawów. Określenie, który OPPN należy leczyć i określenie optymalnego czasu na rozpoczęcie terapii, jest wyzwaniem.</li> <li>• W przypadku braku znacznego wzrostu guza, początkowa interwencja powinna być skierowana na leczenie określonych objawów.</li> <li>• W przypadku rosnących guzów wskazania do operacji zmniejszenia masy lub rozważenie włączenia do badania klinicznego obejmują: pogorszenie wzroku, postępujący guz, który może wkrótce zaatakować strukturę krytyczną (np. zatokę jamistą) lub może spowodować nowy lub pogarszający się deficyt czynnościowy i potencjalnie postępujące zeszpecenie.</li> <li>• Chociaż poprawa wyników wizualnych i wyglądu fizycznego są najczęstszymi wskazaniami do rozpoczęcia leczenia, żadne z nich nie zostało dobrze zbadane ani uwzględnione w badaniach klinicznych, co uniemożliwia stosowanie zaleceń terapeutycznych opartych na dowodach.</li> <li>• We wszystkich przypadkach decyzje zarządcze powinny uwzględniać wkład multidyscyplinarnego zespołu, w tym neuroonkologii, okulistyki/neurookulistyki, plastyki twarzy, chirurgii twarzoczaszki i genetyki.</li> </ul> <p>Leczenie chirurgiczne OPPN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „All results (of surgery in neurofibromatosis) are compromised by the very nature of the tumor, its diffuse position, its widespread involvement of all the constituents of the region or organ, and its tendency to recur.” – dr J. Conley.</li> <li>• Optymalny czas interwencji chirurgicznej jest niepewny, ponieważ tempo i zakres wzrostu nowotworów są nieprzewidywalne. Deformacje przydatków i oczodołu często rozwijają się po wstępnym wycięciu, nie jako nawroty, ale raczej progresja pozostałości guzów okołoczodołowych i oczodołowych.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych potwierdzających funkcjonalną lub psychospołeczną korzyść z naprawy chirurgicznej – zwłaszcza w przypadkach nawrotu OPPN – sprawia, że nie jest powszechnie zalecana.</li> <li>• Leczenie farmakologiczne OPPN:</li> <li>• Niewiele jest dowodów na skuteczność leczenia farmakologicznego. Nie wykazano, aby standardowa chemioterapia była korzystna i wiąże się z ryzykiem wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych wywołanych leczeniem. Ze względu na mutagenny charakter większości środków chemioterapeutycznych, zwłaszcza inhibitorów alkilatora i topoizomery, nie stosuje się chemioterapii. Talidomid wykazał pewną aktywność w jednym małym badaniu klinicznym.</li> </ul> <p>Informacja o wstępnych wynikach I fazy badania z inhibitorem MEK <b>selumety nibem</b> (AZD6244 hydrogen sulfate) u dzieci z nieoperacyjnymi znacznymi PN: wykazanie częściowej odpowiedzi (zmniejszenie objętości guza <math>\geq 20\%</math>) u 6/11 pacjentów.</p>
<p><i>Neurofibromatosis France Network</i></p> <p><b>NF-France Network 2020</b></p> <p>Francja</p> <p><a href="https://doi.org/10.1186/s13023-020-1310-3">https://doi.org/10.1186/s13023-020-1310-3</a></p>	<p><b>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku (opublikowano online: 3 lutego 2020).</b></p> <p><b>Francuskie wytyczne krajowe dotyczące neurofibromatozy typu 1, oparte na obszernym przeglądzie literatury od 1966 r:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nerwiakowłókniaki splotowate mogą pozostać bezobjawowe; jednak mogą również powodować znaczną zachorowalność, taką jak deficyt neurologiczny, oszpecenie i ból.</li> <li>• Leczenie tych zmian jest złożone i jest szczególnie zalecane w przypadku chorobowości i/lub dyskomfortu estetycznego o wpływie psychologicznym. Radioterapia jest przeciwwskazana w nowotworach łagodnych ze względu na ryzyko wtórnego zwyrodnienia złośliwego. Wycięcie chirurgiczne jest leczeniem pierwszego rzutu; jednak wycięcie jest często bardzo trudne ze względu na ucisk guza na sąsiadujące nerwy i struktury oraz charakterystyczne rozległe unaczynienie, które może skutkować zagrażającym życiu krwotokiem.</li> <li>• Eksperci zalecają wczesne wycięcie splotowatych nerwiakowłókniaków, które mogą powodować zachorowalność, aby ograniczyć ich wpływ funkcjonalny i estetyczny, w tym zapobiegać ryzyku transformacji nowotworowej. Wczesne wycięcie, ponieważ zmiany są mniejsze, zapewnia korzyści w postaci mniejszego ryzyka przy bezpieczniejszym podejściu chirurgicznym.</li> <li>• Informacja o ogólnie dobrze tolerowanym leczeniu: badanie fazy I z <b>selumety nibem</b>, doustnym selektywnym inhibitorem kinazy białkowej aktywowanej mitogenami, wykazało obiecujące wyniki, w których dzieci z NF1 z nieoperacyjnymi nerwiakowłókniakami splotowatymi odniosły korzyści z długotrwałego podawania dostosowanej dawki <b>selumety nibu</b>.</li> </ul>
<p><i>Sociedade Brasileira de Pesquisa em Neurofibromatoses</i></p> <p><b>SBPN 2015</b></p> <p>Brazylia</p> <p><a href="https://doi.org/10.1590/0004-282x20150042">https://doi.org/10.1590/0004-282x20150042</a></p>	<p><b>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.</b></p> <p><b>Zalecenia dotyczące postępowania klinicznego w przypadku neurofibromatozy.</b></p> <p>Leczeniem z wyboru objawowych nerwiakowłókniaków splotowatych jest zabieg chirurgiczny, chociaż należy wziąć pod uwagę ryzyko krwawienia oraz pozostawienie blizn. Całkowite wycięcie guza zwykle nie jest możliwe.</p> <p>W przypadku nerwiakowłókniaków, w tym splotowatych, zaleca się coroczną kontrolę stanu zdrowia, a następnie:</p>

	<p>1 Gdy stan zdrowia jest stabilny – zaleca się kontynuowanie corocznych kontroli.</p> <p>2 Gdy odnotowany zostaje nieustający ból, nowy deficyt neurologiczny, utwardzona tekstura i/lub szybki wzrost zmienionego miejsca – zaleca się wykonanie MRI i/lub PET (zwłaszcza jeśli dotyczy więcej niż jednego obszaru ciała), a następnie:</p> <p>2.1 Gdy brak cech złośliwych i stan zdrowia jest stabilny – zaleca się kontynuowanie corocznych kontroli.</p> <p>2.2 Gdy podejrzewa się nowotwór złośliwy zaleca się:</p> <p>2.2.1 Przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego a następnie radioterapię, albo</p> <p>2.2.2 Przeprowadzenie biopsji, a następnie:</p> <p>2.2.2.1 Gdy brak cech złośliwych i stan zdrowia jest stabilny – zaleca się kontynuowanie corocznych kontroli.</p> <p>2.2.2.2 Gdy zdiagnozowany zostaje złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (ang. <i>malignant peripheral nerve sheath tumor</i>, MPNST) – zaleca się przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego a następnie radioterapię.</p>
--	--

Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych praktyki klinicznej z lat **2015–2020**, które opublikowane zostały **przed datą rejestracji ocenianego leku i nie zawierają rekomendacji z nim związanych** a także 1 dokument (NICE), który jest w trakcie opracowywania (przewidywana data publikacji: 5 maja 2022 r.). Wytyczne będące w fazie opracowywania (NICE) dotyczą **selumetynybu** w leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych związanych z NF1 u dzieci w wieku 3 lat i starszych.

Należy dodać, że francuskie wytyczne (NF-France Network 2020) oraz wytyczne Grupy Roboczej ds. nerwiakowłókniaków spłotowatych obejmujących struktury powiek, oczu, oczodołu i twarzy (OPPN Working Group 2017) odnoszą się do wstępnych wyników I fazy badania z inhibitorem MEK selumetynybem wskazując na obiecujące wyniki. OPPN Working Group dodaje, że ze względu na trwanie badania nie można sformułować ostatecznych zaleceń.

Selumetynyb stanowi pierwszy lek dla pacjentów pediatrycznych z ww. wskazaniem (AstraZeneca 2021, FDA 2020). **Nie zostały wcześniej zatwierdzone żadne inne terapie dla nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1** (Gross 2020).

Obecnie jedynymi dostępnymi opcjami leczenia i postępowania z NF1 są leczenie bólu i wycięcie chirurgiczne w celu usunięcia jak największej części nerwiakowłókniaków spłotowatych (EMA AR 2021).

10 kwietnia 2020 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zatwierdziła selumetynyb (substancja czynna produktu leczniczego Koselugo) w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1), u których występują objawowe, nieoperacyjne nerwiakowłókniki spłotowate (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) (FDA 2020). 22 kwietnia 2021 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) przyjął pozytywną opinię zalecającą przyznanie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Koselugo, przeznaczonego do leczenia pacjentów pediatrycznych w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 nerwiakowłókniaków spłotowatych (EMA Summary 2021).

### 3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Przedmiotowe wskazanie **nie było poddane wcześniejszej ocenie** w AOTMiT.

### 3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.



---

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: leczenie objawowe, wspomagające (głównie leczenie przeciwbólowe),
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: leczenie objawowe,
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: brak (badanie rejestracyjne leku było badaniem jednoramiennym, przeprowadzono dodatkową analizę porównawczą z dopasowaną grupą z badania naturalnej historii choroby oraz z grupą placebo z badania dotyczącego tipifarnibu – lek dotychczas niezarejestrowany w przedmiotowym wskazaniu).

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. w ocenianym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne:

W ramach mechanizmów refundacyjnych dla pacjentów NF1 PN dostępne są leki przeciwbólowe.

### 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Zgodnie z EPAR oraz odnalezionymi wytycznymi klinicznymi postępowaniem w terapii PN jest leczenie chirurgiczne, w przypadku zmian kwalifikujących się do wycięcia oraz leczenie przeciwbólowe i objawowe. W refundacji aptecznej oraz w lecznictwie szpitalnym finansowane są pacjentom leki przeciwbólowe.

## 3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Nerwiakowłóknikowatość typu 1 (ang. *neurofibromatosis type I*, NF1) to rzadka choroba genetyczna o dziedziczeniu autosomalnym dominującym, która jest spowodowana mutacjami w linii zarodkowej w genie supresorowym guza NF1 (17q11.2). 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. NF1 cechuje występowanie, między innymi licznych plam typu *cafe-au-lait*, włóknakerwiaków skórnych, splotów nerwowych oraz zniekształceń w obrębie układu kostnego (Salamacha 2011). Mutacja w obrębie NF1 związana jest ze zwiększoną zachorowalnością na mięsaki tkanek miękkich, takie jak MPNST (ang. *malignant peripheral nerve sheath tumor*) czy GIST (ang. *gastrointestinal stromal tumor*, nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego). **Nerwiakowłókniki splotowate (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) są jednym z najczęstszych guzów łagodnych, które występują u około 20% do 50% pacjentów.** Szacunkowa częstość występowania NF1 wg danych literaturowych w populacji ogólnej (dorosłych i dzieci) waha się od 20 do 24 na 100 000 osób. W badaniach dotyczących wyłącznie populacji pediatrycznej i młodzieży wskaźniki są nieco wyższe od **18 do 34 na 100 000 osób**. Zaobserwowano, że u starszych pacjentów występuje wolniejszy wzrost PN w porównaniu z młodszymi pacjentami. **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.**

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) wskazanie dla produktu leczniczego Koselugo „leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókników splotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)” klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii „Wady wrodzone (G71.2, P96.0, Q00-Q07.9, Q10-Q15.9, Q17-Q18.9, Q20-Q28.9, Q30-Q45.9, Q50-Q56.4, Q63.3, Q64-Q64.19, Q65-Q87.89, Q89-Q89.8, Q90-Q93.9, Q95-Q99.9, Z13.7-Z13.79, Z14-Z15.89, Z82.7-Z82.0,79, Z87.7-Z87.798)”. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie **49,2** nowych przypadków na 100 tys. ludności; chorobowość związana z wadami wrodzonymi wynosiła odpowiednio **463,9** na 100 tys. u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku dla kategorii GBD „Wady wrodzone” wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 217,4 (169,7–269,8);
  - Kobiety: 197,4 (154,2–250,5);
  - Mężczyźni: 238,6 (176,7–303,9).

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 150,5 (105,8–199,3);
  - Kobiety: 133,9 (96,5–181,2);
  - Mężczyźni: 168,1 (111,2–230,4).

Jednakże powyższe dane obarczone są niepewnością ze względu na szeroki zakres jednostek chorobowych uwzględnionych przez powyższą kategorię GBD, tym samym prezentowane parametry nie są oszacowane wyłącznie dla ocenianego wskazania, odnoszą się również do ogółu populacji (dzieci i dorosłych).

**Nie zostały wcześniej zatwierdzone żadne inne terapie dla nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1 (Gross 2020).** Obecnie jedynymi dostępnymi opcjami leczenia i postępowania z NF1 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 lub radioterapię lub leczenie chirurgiczne.

### 3.6 Horizon scanning

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Planowa na data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje
Koselugo	selumetinib	AstraZeneca PLC	Kinaza ER (MEK, MAPKK, MAP2K) aktywowana mitogenami	Selektywny (niekompetycyjny do ATP) inhibitor MEK (MAP-ERK) 1/2	Lek zatwierdzony (04/2020)	100% (Równe średniej)	nd	Doustnie (p.o.)	-
Mirdametinib	mirdametinib	SpringWorks Therapeutics Inc. (SWTX)	Kinaza ER (MEK, MAPKK, MAP2K) aktywowana mitogenami	Doustny inhibitor MEK 1/2	IIb	14% (2% powyżej średniej)	bd	Doustnie (p.o.)	Phase II - NF1-Associated Morbid Plexiform Neurofibromas: interim data: 01/07/19  Phase IIb – ReNeu

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje
									interim data: 02/25/21 (2%), 06/15/21
Mektovi	binimetinib	Pfizer Inc. (PFE)	Kinaza ER (MEK, MAPKK, MAP2K) aktywowana mitogenami	Doustny, małocząsteczkowy inhibitor MEK	I/II	12% (Równe średniej)	bd	Doustnie (p.o.)	-
Rapamune	sirolimus	Pfizer Inc. (PFE)	FKBP12	Lek immunosupresyjny hamujący aktywację limfocytów T uprzednio znany jako rapamycyna.	Zainicjowane przez badacza	0% (Równe średniej)	bd	Doustnie (p.o.), Miejscowo na skórę (nie dotyczy analizowanego wskazania)	-
Cabometyx / Cometriq	cabozantinib	Exelixis, Inc. (EXEL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptory angiopoetyny (TIE-1 i TIE-2)</li> <li>• FMS-podobna kinaza tyrozynowa-3 (FLT-3)</li> <li>• Receptor czynnika wzrostu hepatocytów w (c-Met, HGFR)</li> <li>• KIT/c-KIT</li> <li>• RET</li> <li>• inne</li> </ul>	Inhibitor receptora czynnika wzrostu hepatocytów w MET, RET i receptora czynnika wzrostu śródbłonka naczyńowego 2 (VEGFR2).	Zainicjowane przez badacza	0% (Równe średniej)	bd	Doustnie (p.o.)	-
AL-2846		Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptor czynnika wzrostu hepatocytów w (c-Met, HGFR)</li> <li>• Kinazy tyrozynowe</li> </ul>	Małocząsteczkowy receptor kinazy tyrozynowej c-Met (RTK)	Badanie kliniczne prowadzone poza USA	0% (Równe średniej)	bd	Doustnie (p.o.)	-
CDX-0158	-	Celldex Therapeutics, Inc. (CLDX)	KIT/c-KIT	Przeciwciało monoklonalne przeciw KIT	Wstrzymane	0% (Równe średniej)	bd	bd	-

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Planowa na data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje
Endostar	endostatin	Simcere Pharmaceutical Group (2096)	Angiogeneza	Zmodyfikowana wersja rekombinowana ludzkiej endostatyny (inhibitora angiogenezy)	Wstrzymanie	0% (Równe średniej)	bd	Dożylnie (i.v.)	-
Afinitor	everolimus	Novartis AG (NVS)	Szlak mTOR (ang. Mammalian Target of Rapamycin) /mTORC	Selektywny inhibitor kinazy mTOR, inhibitor sygnału proliferacji	Wstrzymanie	0% (Równe średniej)	bd	Doustnie (p.o.)	Badanie „A Phase II study of RAD001 in the treatment of patients With Plexiform Neurofibromas (PN) associated with Neurofibromatosis Type 1 (NF1)” przerwane z uwagi na niewystarczającą liczbę pacjentów wymaganą do analizy (04/11/2017)
Tasigna	nilotinib	Novartis AG (NVS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Białka fuzyjne BCR-ABL</li> <li>KIT/c-KIT</li> <li>Receptor płytkopododnego czynnika wzrostu (PDGFR)</li> </ul>	Doustny inhibitor kinazy tyrozynowej ukierunkowany na Bcr-Abl, KIT, and PDGFR.	Wstrzymanie	0% (Równe średniej)	bd	Doustnie (p.o.)	-

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 9.02.2022 r.

Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) - prawdopodobieństwo przyznania dopuszczenia do obrotu oszacowana wg analityków platformy Informa

---

## 4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1. Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto o następujące dane oraz założenia:

- Dane rozliczeniowe płatnika NFZ dot. pacjentów z rozpoznaniem ICD10: Q85.0 – Nerwiakowłóknikowatość niezłośliwa (Choroba von Recklinghausena) za okres 2014-2020;
- Dane literaturowe dot. częstości występowania nerwiakowłókników spłotowatych objawowych oraz nieoperacyjnych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1 (NF1) oraz częstości resekcji operacyjnego PN;
- Dane dot. szacunkowego czasu trwania terapii produktem leczniczym Koselugo: 26,3 mies. (mediana czasu trwania leczenia u pacjentów z badania rejestracyjnego SPRINT, faza II, subpopulacja I). W związku z powyższym w oszacowaniu populacji docelowej w poszczególnych latach oraz okresie stabilnym uwzględniono kumulację leczonych pacjentów.

Oszacowania oraz źródła danych przedstawiono poniżej. Wartość oszacowań na poszczególnych etapach zaokrąglono do liczb całkowitych. Z uwagi na brak dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu nieoperacyjnych, objawowych nerwiakowłókników spłotowatych (PN) w analizie przyjęto, iż „szacowana docelowa populacja w skali roku” równa jest „liczbie osób leczonych rocznie”. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię.

#### Nowe przypadki rocznie:

- Oszacowane 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.

#### Wielkość populacji docelowej:

- Liczba pacjentów z rozpoznaniem Q85.0 – Nerwiakowłóknikowatość niezłośliwa w wieku od 3 do 18 lat łącznie: 2219 (oszacowana na podstawie danych NFZ);
- Odsetek pacjentów z nerwiakowłóknikowatością typu 1 (NF1) wśród pacjentów z nerwiakowłóknikowatością niezłośliwą: 96% (Le 2021);
- Szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z NF1: 2130;
- Odsetek pacjentów pediatrycznych z rozpoznanymi/symptomatycznymi PN związanym z NF1: 30% (Prada 2012);
- Szacowana liczba pacjentów z objawowymi PN związanymi z NF1: 639;
- Odsetek pacjentów z nieoperacyjnymi PN: 37,7% (Prada 2012);
- Szacowana liczba pacjentów z objawowymi, nieoperacyjnymi PN związanymi z NF1: 240.

#### Wielkość populacji docelowej dolna granica:

- Liczba pacjentów z rozpoznaniem Q85.0 – Nerwiakowłóknikowatość niezłośliwa w wieku od 3 do 18 lat łącznie: 2219 (oszacowana na podstawie danych NFZ);
- Odsetek pacjentów z nerwiakowłóknikowatością typu 1 (NF1) wśród pacjentów z nerwiakowłóknikowatością niezłośliwą: 96% (Le 2021);
- Szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z NF1: 2130;
- Odsetek pacjentów pediatrycznych z PN związanym z NF1, u których zmiany są objawowe wśród pacjentów z NF1: 18% (Cnossen 1998);
- Szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z objawowymi PN związanymi z NF1: 383;
- Odsetek pacjentów z nieoperacyjnymi PN: 43% (Waggoner 2000);
- Szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z objawowymi, nieoperacyjnymi PN związanymi z NF1: 164.

#### Wielkość populacji docelowej górna granica:

- Liczba pacjentów z rozpoznaniem Q85.0 - Nerwiakowłóknikowatość niezłośliwa w wieku od 3 do 18 lat łącznie: 2219 (oszacowana na podstawie danych NFZ);
- Odsetek pacjentów z nerwiakowłóknikowatością typu 1 (NF1) wśród pacjentów z nerwiakowłóknikowatością niezłośliwą: 96% (Le 2021);
- Szacowana liczba pacjentów z NF1: 2130;
- Odsetek pacjentów pediatrycznych z NF1, u których występują nerwiakowłókniki splotowate (PN): 57% (Nguyen 2011);
- Szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z PN: 1214;
- Odsetek pacjentów pediatrycznych z PN związanym z NF1, u których zmiany są objawowe: 46% (Nguyen 2011);
- Szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z objawowymi PN związanymi z NF1: 558;
- Odsetek pacjentów z nieoperacyjnymi PN: 45% (Noble 2007);
- Szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z objawowymi, nieoperacyjnymi PN związanymi z NF1: 251.

#### *4.1.2. Wyniki oszacowań*

Nowe przypadki rocznie: **8**

Liczba osób leczonych rocznie: **240 (164 – 251)**

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: **240 (164 – 251)**

Szacowana populacja w pierwszym roku: **120 (84 – 126)**

Szacowana populacja w drugim roku: **360 (252 – 378)**

Populacja w okresie stabilnym: **520 (od 364 do 546)**

#### **4.2. Podsumowanie szacowania populacji**

Na podstawie dostępnych danych założono, że populacja kwalifikująca się do leczenia produktem leczniczym Koselugo wynosi ok. **240 pacjentów**. W ramach oszacowania populacji docelowej w związku z brakiem dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu nieoperacyjnych, objawowych nerwiakowłókników splotowatych nie przeprowadzono estymacji udziału leku w rynku. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Populacji nie ograniczano ze względu na przeciwwskazania do terapii. Szacowany średni czas terapii pacjenta przyjęty w analizie wynosił: **26,3 miesiąca**. W powyższym oszacowaniu dane literaturowe dot. populacji innych niż polska.

## 5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących selumetynybu we wskazaniu „leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)” przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu **30.12.2021** r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. <i>plexiform neurofibromas</i> , PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Selumetynyb (Koselugo)	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności (RCT)	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>



## 5.2. Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono pierwotnych badań z randomizacją. Charakterystykę badania rejestracyjnego włączonego do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><b>Typ:</b> badanie jednoramienne, typu open label, II fazy</p> <p><b>Akronim:</b> SPRINT, Gross 2020</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> 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><b>Liczba ośrodków (wielo/jednoośrodkowe):</b> wieloośrodkowe (USA)</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 1</p> <p><b>Randomizacja:</b> nie dotyczy</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nie dotyczy typ hipotezy</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana: 24 cykle (1 cykl=28 dni)</p> <p><b>Inne informacje:</b> 2 subpopulacje (podgrupy):</p> <p>I: co najmniej jedno powikłanie związane z nerwiakowłóknakiem;</p> <p>II: bez klinicznie istotnych powikłań związanych z nerwiakowłóknakiem, ale z możliwością rozwoju powikłań związanych z nerwiakowłóknakiem</p> <p>Analizowane w ramach wniosku rejestracyjnego leku dane dot. subpopulacji I.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Wiek:</b> <math>\geq 2</math> i <math>\leq 18</math> r.ż. podczas rekrutacji; powierzchnia ciała <math>\geq 0,55</math> m<sup>2</sup> i zdolność do polykania całych kapsulek</li> <li><b>Diagnoza:</b> NF1 (wg kryteriów z konferencji konsensusu NIH) 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><b>Choroba mierzalna:</b> 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 MRI.</li> <li><b>Stan sprawności:</b> wymagany dla pacjentów w wieku <math>&gt;16</math> lat stan sprawności wg Karnofsky'ego: <math>\geq 70\%</math>, wymagany dla pacjentów w wieku <math>\leq 16</math> lat stan sprawności wg Lansky'ego <math>\geq 70\%</math>.</li> <li>Prawidłowa / odpowiednia czynność hematologiczna, wątroby, nerek i serca oraz odpowiednie ciśnienie krwi.</li> </ol>	<p><b>Interwencja:</b> Selumetynib (SLM), 25 mg/m<sup>2</sup> BSA p.o. b.i.d. w cyklach 28-dniowych.</p> <p><b>Komparator:</b> brak.</p> <p>Badanie rejestracyjne było badaniem jednoramiennym, w którym wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia przyjmowali selumetynib.</p> <p>Przeprowadzono dodatkową analizę w celu porównania tempa wzrostu PN i PFS w subpopulacji 1 badania II fazy SPRINT z badaniem historii naturalnej choroby (NH) (08-C-0079; NCT00924196). Dane pacjentów z badania NH zostały wykorzystane jako grupa kontrolna (ang. <i>external control data</i>). Pacjentów w kohorcie kontrolnej sparowano wg wieku.</p> <p>Przeprowadzono również dodatkową analizę porównującą wyniki leczenia w grupie placebo (z badania 01-C-0222 RCT dotyczącego tipifam bu versus placebo) jako kontrolę zewnętrzną dla subpopulacji 1 pacjentów z fazy II SPRINT dla punktów końcowych TTP i PFS.</p> <p>Biorąc pod uwagę brak skutecznej opcji terapeutycznej, w tym przede wszystkim brak leczenia wpływającego bezpośrednio na przebieg choroby uznano, że w analizowanym wskazaniu brak komparatora jest uzasadniony. Również raport NICE 2021 (NICE</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <p><u>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR)</u> - zdefiniowany jako odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (CR) lub potwierdzoną odpowiedzią częściową (PR to zmniejszenie objętości wybranego do oceny leczenia PN w stosunku do wartości wyjściowej <math>\geq 20\%</math>, potwierdzone po udokumentowaniu w kolejnym wolumetrycznym MRI w ciągu 3 do 6 miesięcy):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź całkowita (CR): Zan k wybranego do oceny leczenia PN</li> <li>Odpowiedź częściowa (PR): 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 ciągu 3 do 6 miesięcy.</li> <li>Choroba stabilna: niewystarczająca zmiana objętości wybranego do oceny leczenia PN w stosunku do wartości wyjściowej, aby możliwa była kwalifikacja do PR lub progresji choroby.</li> <li>Progresja choroby: Zwiększenie objętości wybranego do oceny leczenia PN o 20% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową lub czasem najlepszej odpowiedzi po udokumentowaniu PR. Pojawienie się nowej PN (z wyjątkiem nowych, odrębnych nerwiakowłóknaków</li> </ol>



		<p>6. <u>Uprzednie leczenie:</u> pacjenci z NF1 kwalifikowali się do leczenia tylko wtedy, gdy całkowita resekcja PN nie była możliwa bez znacznego ryzyka lub prawdopodobieństwa wystąpienia pow. kłań. Ponieważ nie ma standardowej, skutecznej chemioterapii dla pacjentów z NF1 i PN, pacjenci mogli być leczeni bez wcześniejszej terapii ukierunkowanej na PN. Ponieważ nie przewiduje się, aby selumetynib powodował znaczną mielosupresję, nie ograniczono liczby wcześniejszych schematów mielosupresyjnych dla PN lub innych objawów nowotworowych związanych z NF1, takich jak glejak nerwu wzrokowego. Do rekrutacji kwalifikowali się pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali leki badane lub terapię biologiczną, taką jak tipifarnib, pifrenidon, Peg-Intron, sorafenib, imatyn b 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 <math>\leq</math> stopnia 1 wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (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 wcześniejszą radioterapię. Musiały minąć co najmniej 4 tygodnie od wszelkich operacji, z dowodami dobrego gojenia się rany.</p>	<p>2021) wskazuje, że porównanie selumetynibu z wynikami pacjentów z badania naturalnej historii choroby zapewnia najbardziej zbliżoną analizę do badania z grupą kontrolną. Uznano, że włączenie do badania II fazy SPRINT grupy pacjentów, która otrzymywałaby placebo byłoby nieetyczne ze względu na znaczne ryzyko powikłań choroby u pacjentów z nieoperacyjnym, objawowym NF1 PN.</p>	<p>podskórnych) lub jednoznaczna progresja istniejącej, istotnej klinicznie, nie wybranej do oceny leczenia PN również kwalifikowano jako progresja choroby.</p> <p><u>„PN wybrany do oceny leczenia” wybierany był przez badacza jako najbardziej klinicznie istotny PN, odpowiedni do oceny objętości w badaniu MRI i oceny odpowiedzi na leczenie w trakcie badania.</u></p> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Czas trwania odpowiedzi (DoR) – potwierdzony oceną wolumetryczną MRI</li> <li>2. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i czas do progresji (TTP) – potwierdzone oceną wolumetryczną MRI</li> <li>3. Czas do odpowiedzi (TTR)</li> <li>4. TTP i PFS w progresywnej PN (wzrost objętości PN o <math>\geq 20\%</math> w ciągu 12-15 miesięcy przed włączeniem do badania)</li> <li>5. Nasilenie bólu: NRS-11, ankieta dotycząca przyjmowania leków przeciwbólowych i Pain Interference Index (PII)</li> <li>6. Jakość życia: PedsQL</li> <li>7. Wpływ na oszczędzenie</li> <li>8. Ocena wyników czynnościowych związanych z PN: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Motoryka (manualny test siły mięśniowej, ocena zakresu ruchu stawów [ROM], ocena mobilności kończyny górnej z zastosowaniem PROMIS (ang. Patient-Reported Outcome Measurement Information System));</li> <li>• Drogi oddechowe (badania snu, testy czynności płuc);</li> <li>• Jelita / pęcherz: kwestionariusz dotyczący dysfunkcji mikcji (wyniki zgłaszane przez pacjenta);</li> </ul> </li> </ol>
--	--	---	--	---

		<p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trwająca radioterapia, chemioterapia, terapia hormonalna skierowana na nowotwór, immunoterapia lub terapia biologiczna.</li> <li>2. 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>3. Niemożność połknięcia kapsulek.</li> <li>4. 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>5. Suplementacja witaminą E powyżej 100% zalecanej dziennej dawki. Wszelkie preparaty multiwitaminowe zawierające witaminę E należało odstawić przed rozpoczęciem leczenia.</li> <li>6. 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 (niezależnie od IOP). Pacjenci z jakimikolwiek innymi istotnymi nieprawidłowościami w</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Okulistyka (wzrok, egzoftalmometria).</li> </ul>
--	--	--	---

		<p>badaniu okulistycznym byli konsultowani z w celu ewentualnego zakwalifikowania do badania. Zmiany okulistyczne wtórne wynikające z długotrwałego gwałtownego glejaka drogi wzrokowej (takie jak utrata wzroku, błądzenie nerwu wzrokowego lub zez) lub długotrwałe PN oczodołowo-skroniowe (takie jak utrata wzroku, zez) nie zostały uznane za istotną nieprawidłowość.</p> <p><b>Liczba pacjentów ogółem: 50</b></p> <p><b>W grupie interwencji: 50</b></p> <p><b>W grupie komparatora: nie dotyczy</b></p>		
--	--	--	--	--

### 5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

W wyniku przeglądu badań w toku odnaleziono **8 zarejestrowanych badań klinicznych** dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania selumetynibu w populacji dzieci i/lub młodzieży z neurofibromatozą typu 1, u których występują nieoperacyjne nerwiakowłókniaki splotowate, w tym jedno badanie **SPRINT**, które jest badaniem rejestracyjnym. 3 badania są w fazie rekrutacji uczestników, 3 badania aktywne (planowane zakończenie badań w latach od 2021 do 2030), jedno badanie wycofane oraz jedno badanie dot. rozszerzonego dostępu na rynku w populacji dzieci i dorosłych. 3 odnalezione badania są fazy 1, jedno badanie fazy 1/2, 3 badania fazy 2 oraz 1 badanie dotyczące rozszerzonego dostępu.

**Nazwa badania:** NCT05101148

**Faza:** 1

**Aktualny status badania:** W trakcie rekrutacji

**Linia leczenia:** ND

**Data rozpoczęcia:** 1.07.2021

**Data międzyokresowa:** 22.04.2022

**Data zakończenia:** 28.02.2023

**Liczba pacjentów:** 20

**Źródło informacji:**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05101148?term=selumetinib&cond=Neurofibromatosis+1&draw=2&rank=1>

**Data publikacji wyników:** brak

**Nazwa badania:** NCT04590235

**Faza:** 1

**Aktualny status badania:** Aktywne, nie rekrutuje

**Linia leczenia:** ND

**Data rozpoczęcia:** 16.12.2020

**Data międzyokresowa:** 8.11.2023

**Data zakończenia:** 8.11.2026

**Liczba pacjentów:** 32 (dzieci i dorośli)

**Źródło informacji:**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04590235?term=selumetinib&cond=Neurofibromatosis+1&draw=2&rank=3>

**Data publikacji wyników:** brak

**Nazwa badania:** NCT04495127

**Faza:** 1

**Aktualny status badania:** Aktywne, nie rekrutuje

**Linia leczenia:** ND

**Data rozpoczęcia:** 31.08.2020

---

**Data międzyokresowa:** 16.06.2021

**Data zakończenia:** 9.09.2022

**Liczba pacjentów:** 12

**Źródło informacji:**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04495127?term=selumetinib&cond=Neurofibromatosis+1&draw=2&rank=4>

**Data publikacji wyników:** brak

**Nazwa badania:** NCT03109301

**Faza:** 2

**Aktualny status badania:** Wycofane

**Linia leczenia:** ND

**Data rozpoczęcia:** 7.04.2017

**Data międzyokresowa:** 27.03.2019

**Data zakończenia:** 27.03.2019

**Liczba pacjentów:** 0

**Źródło informacji:**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03109301?term=selumetinib&cond=Neurofibromatosis+1&draw=2&rank=7>

**Data publikacji wyników:** brak

**Nazwa badania:** NCT03433183

**Faza:** 2

**Aktualny status badania:** W trakcie rekrutacji

**Linia leczenia:** ND

**Data rozpoczęcia:** 2.10.2019

**Data międzyokresowa:** Wrzesień 2021

**Data zakończenia:** Wrzesień 2021

**Liczba pacjentów:** 21

**Źródło informacji:**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03433183?term=selumetinib&cond=Neurofibromatosis+1&draw=2&rank=10>

**Data publikacji wyników:** brak

**Nazwa badania:** NCT01362803 (SPRINT)

**Faza:** 1/2

**Aktualny status badania:** Aktywne, nie rekrutuje

**Linia leczenia:** ND

**Data rozpoczęcia:** 21.09.2011

**Data międzyokresowa:** 1.01.2025

**Data zakończenia:** 1.01.2030

**Liczba pacjentów:** 99

**Źródło informacji:**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01362803?term=selumetinib&cond=Neurofibromatosis+1&draw=3&rank=1>

**Data publikacji wyników:** Wyniki pośrednie

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1912735?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1912735?query=featured_home)

**Nazwa badania:** NCT03259633

**Faza:** dostęp rozszerzony

**Aktualny status badania:** Zatwierdzone na rynek

**Linia leczenia:** ND

**Data rozpoczęcia:** Brak danych

**Data międzyokresowa:** Brak danych

**Data zakończenia:** Brak danych

**Liczba pacjentów:** Ok.100 (dzieci i dorośli)

**Źródło informacji:**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03259633?term=selumetinib&cond=Neurofibromatosis+1&draw=2&rank=1>

**Data publikacji wyników:** brak

**Nazwa badania:** NCT04879160

**Faza:** 2

**Aktualny status badania:** W trakcie rekrutacji

**Linia leczenia:** ND

**Data rozpoczęcia:** 12.05.2021

**Data międzyokresowa:** 30.06.2022

**Data zakończenia:** 30.06.2022

**Liczba pacjentów:** 68 (dzieci i dorośli)

**Źródło informacji:**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04879160?term=selumetinib&cond=Neurofibromatosis+1&draw=2&rank=1>

**Data publikacji wyników:** brak

## 5.4. Ocena jakości badań

### 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie, tj. badania SPRINT, subpopulacja 1 (badanie jednoramienne, II fazy prowadzone metodą otwartej próby).

Tabela 7. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak

#### Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania rejestracyjnego SPRINT oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych 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.

### 5.4.2. Opis komparatora

Badanie rejestracyjne było badaniem jednoramiennym, w którym wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia przyjmowali selumetinib.

Przeprowadzono dodatkową analizę w celu porównania tempa wzrostu PN i PFS w subpopulacji 1 badania II fazy SPRINT z badaniem historii naturalnej choroby (NH) (08-C-0079; NCT00924196). Dane pacjentów z badania NH zostały wykorzystane jako grupa kontrolna (ang. *external control data*). Pacjentów w kohorcie kontrolnej sparowano wg wieku.

Przeprowadzono analizę pośrednią porównującą wyniki leczenia w grupie placebo (z badania 01-C-0222 RCT dotyczącego tipifarnibu versus placebo) jako kontrolę zewnętrzną dla subpopulacji 1 pacjentów z fazy II badania SPRINT dla punktów końcowych TTP i PFS.

**Biorąc pod uwagę brak skutecznej opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu brak komparatora jest uzasadniony.**

### 5.4.3. Opis punktów końcowych

- Śmiertelność – nie oceniano
- Jakość życia – oceniano za pomocą:

- *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedSQL 4.0): wynik całkowity oraz cztery domeny dotyczące funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, społecznego i szkolnego (skala 0–100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem). Samoocena u pacjentów w wieku 8–18 r.ż., ocena jakości dokonywana przez rodziców dzieci w wieku 2–18 r.ż.
- Natężenie bólu (*11-point Numerical Rating Scale*, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 oznacza najgorszy ból jaki można sobie wyobrazić lub wskaźnik *Pain Interference Index*, odzwierciedlający ocenę stopnia, w jakim ból ingerował w codzienną aktywność w ciągu ostatnich 7 dni, gdzie 0 oznacza wcale, a 6 całkowicie. Całkowity wynik jest średnią). Podgrupa pacjentów  $\geq 8$  r.ż., którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę selumetynibu. Samoocena u pacjentów w wieku 8–18 r.ż., ocena jakości dokonywana przez rodziców dzieci w wieku 5-18 r.ż.
- Postrzeganie zmiany w związku z leczeniem (*Global Impression of Change scale*, skala 1–7, gdzie 1 oznacza bardzo duża poprawa, a 7 oznacza bardzo duże pogorszenie).
- Ocena funkcji motorycznych (*PROMIS Mobility and Upper Extremity scales*; wyniki PROMIS mają średnią 50 i odchylenie standardowe 10, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą sprawność fizyczną). Podgrupa pacjentów z powikłaniami motorycznymi związanymi z PN. Samoocena u pacjentów w wieku 8–18 r.ż., ocena dokonywana przez rodziców dzieci w wieku 5–18 r.ż.
- Ocena dróg oddechowych (test czynności płuc; PFT). Ocena w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę selumetynibu, u których występowały powikłania ze strony układu oddechowego.
- Ocena jelit/pęcherza (kwestionariusz). Ocena w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę selumetynibu, u których występowały powikłania ze strony jelit/pęcherza moczowego.
- Ocena okulistyczna (badanie ostrości widzenia, egzoftalmometria). Ocena w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę selumetynibu, u których występowały powikłania związane ze wzrokiem.
- Wyleczenie – nie oceniano
- Surogaty:
  - Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) – zdefiniowany jako odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (CR) lub potwierdzoną odpowiedzią częściową (PR to zmniejszenie objętości wybranego do oceny leczenia PN w stosunku do wartości wyjściowej  $\geq 20\%$ , potwierdzone po udokumentowaniu w kolejnym wolumetrycznym MRI w ciągu 3 do 6 miesięcy) analizie typu *intention to treat*.
  - Odpowiedź całkowita (CR) – brak obecności wybranego do oceny leczenia PN
  - Odpowiedź częściowa (PR) – 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 ciągu 3 do 6 miesięcy.
  - Choroba stabilna – niewystarczająca zmiana objętości wybranego do oceny leczenia PN w stosunku do wartości wyjściowej, aby kwalifikować się do PR lub progresji choroby.
  - Progresja choroby – zwiększenie objętości wybranego do oceny leczenia j PN o 20% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową lub czasem najlepszej odpowiedzi po udokumentowaniu PR. Pojawienie się nowego PN (z wyjątkiem nowych, odrębnych nerwiakowłókniaków podskórnych) lub jednoznaczna progresja istniejącej, istotnej klinicznie, wybranego do oceny leczenia PN również kwalifikowano jako progresja choroby.

#### 5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Nie znaleziono bezpośredniej korelacji między zmianą objętości nerwiakowłókniaka a wynikami zgłaszanymi przez pacjentów lub odpowiedziami dotyczącymi funkcjonowania pacjenta. Na tę zależność prawdopodobnie ma wpływ wiele czynników, w tym lokalizacja nerwiakowłókniaka, tempo wzrostu i poziom bólu związanego



---

z nerwiakowłóknakiem. Nawet małe guzy (np. guzy oczodołu) mogą powodować znaczne objawy, więc nie zidentyfikowano bezpośredniego związku między objętością nerwiakowłóknaka a stopniem objawów nawet na początku badania. Podobnie, nawet niewielkie zmniejszenie objętości zmiany może przynieść korzyści w niektórych sytuacjach (np. u pacjentów z uciskiem rdzenia kręgowego).

#### 5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie jednoramiennie bez grupy kontrolnej;
- Przeprowadzono porównanie wyników leczenia z wynikami z badania naturalnej historii choroby oraz wynikami ramienia badania oceniającego skuteczność innego leku w przedmiotowym wskazaniu, jednakże również ono obarczone jest niepewnością i charakteryzuje się niższą jakością niż badanie z randomizacją;
- Brak zaślepienia oceny punktów końcowych dotyczących odpowiedzi guza na leczenie;
- Brak zaślepienia pacjentów i rodziców co może wpływać na przeszacowanie wyników odnoszących się do oceny jakości życia i innych parametrów ocenianych przez pacjentów (PRO) lub ich rodziców ze względu na znajomość stosowanej interwencji;
- Mała populacja włączona do badania (50 pacjentów);
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu;
- Z wyjątkiem *Pain Interference Index* i pomiaru ostrości wzroku, pozostałe miary wyniku, które zostały zastosowane w badaniu rejestracyjnym, nie zostały zwalidowane dla populacji z nerwiakowłóknakowością typu 1.

#### 5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Porównania wyników z badania SPRINT dla produktu leczniczego Koselugo z kohortami zewnętrznymi (z grupą pacjentów z badania historii naturalnej choroby i ramieniem placebo z badania oceniającego skuteczność tipifarnibu) obarczone jest niepewnością ze względu na heterogeniczność populacji pod względem takich parametrów jak: objętość guza, wiek pacjentów, progresja choroby.

### 5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano **1 badanie rejestracyjne** dla produktu Koselugo we wskazaniu leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłóknaków splotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1). Było to jednoramiennie badanie kliniczne fazy II, wieloośrodkowe, prowadzone metodą otwartej próby. Jakość badania oceniono na 7/8 punktów na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie (ORR), odpowiedzią całkowitą (CR), odpowiedzią częściową (PR), chorobą stabilną, progresją choroby. W badaniu oceniano również przeżycie wolne od progresji oraz jakość życia pacjentów.

Do ograniczeń badania rejestracyjnego SPRINT należą przede wszystkim: krótki okres obserwacji, brak grupy kontrolnej, mała liczebność populacji badanej. Brak grupy porównawczej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością, choć pewnych danych dostarcza porównanie wyników leczenia pacjentów z badania SPRINT z dopasowaną pod względem wieku grupą z badania dotyczącego historii naturalnej choroby oraz z grupą placebo z badania dotyczącego tipifarnibu. Krótki czas obserwacji uniemożliwia również określenie pełnego profilu bezpieczeństwa. Wyniki badania rejestracyjnego przedstawiono na podstawie EMA Assessment report (EMA AR 2021), który zawiera wyniki pochodzące z najpóźniejszej dostępnej daty odcięcia danych.

## 6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1. Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

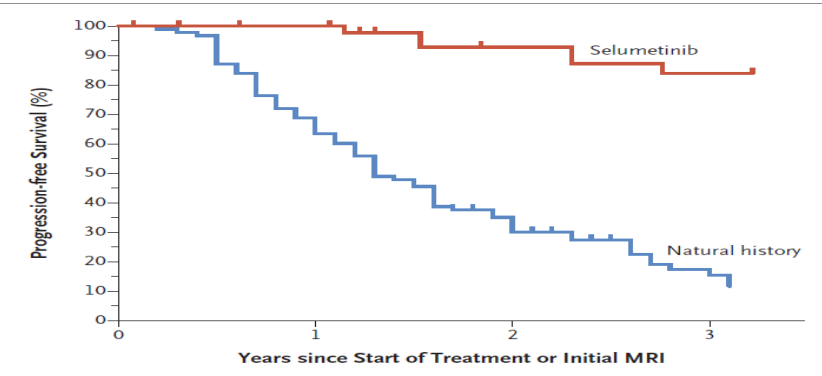
**Tabela 8. Wyniki badania rejestracyjnego dotyczące skuteczności selumetynybu w przedmiotowym wskazaniu**

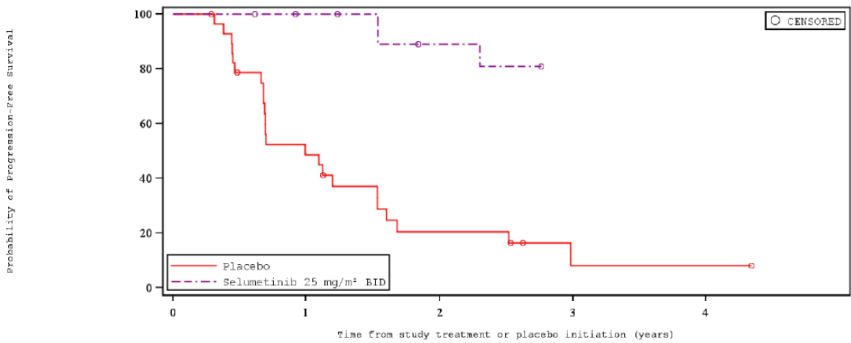
Badanie 1	SPRINT Gross 2020
<b>Punkt końcowy 1</b>	
Charakterystyka populacji	<p><b>Liczba pacjentów:</b> 50</p> <p><b>Wiek:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• [średnia (SD)]: 10,3 (3,92)</li><li>• [mediana (min; max)]: 10,2 (3,5-17,4)</li></ul> <p><b>Płeć [n (%) mężczyzn]:</b> 30 (60,0)</p> <p><b>Masa ciała (kg):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• [średnia (SD)]: 34,94 (16,484)</li><li>• [mediana (min; max)]: 29,55 (15,7-88,7)</li></ul> <p><b>BSA (m<sup>2</sup>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• [średnia (SD)]: 1,127 (0,3401)</li><li>• [mediana (min; max)]: 1,040 (0,67-1,93)</li></ul> <p><b>Czas od postawienia diagnozy NF1 do rozpoczęcia leczenia selumetynybem (lata) N=48:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• [średnia (SD)]: 9,03 (4,148)</li><li>• [mediana (min; max)]: 7,99 (2,0-16,5)</li></ul> <p><b>Czas od postawienia diagnozy PN do rozpoczęcia leczenia selumetynybem (lata) N=45:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• [średnia (SD)]: 7,55 (3,822)</li><li>• [mediana (min; max)]: 6,34 (0,7-16,5)</li></ul> <p><b>Objętość wybranego do oceny leczenia PN (mL):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• [średnia (SD)]: 837,11 (925,011)</li><li>• [mediana (min; max)]: 487,50 (5,6-3820,0)</li></ul> <p><b>Klasyfikacja wybranego do oceny leczenia PN [n (%]):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• typowe: 45 (90,0)</li><li>• guzowe: 4 (8,0)</li><li>• odosobnione: 1 (2,0)</li></ul> <p><b>Status wybranego do oceny leczenia PN [n (%]):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• progresywne: 21 (42,0)</li><li>• nieprogresywne: 15 (30,0)</li><li>• nieznan status: 14 (28,0)</li></ul> <p><b>Powikłania związane z wybranym do oceny leczenia PN [n (%]):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zeszpecenie: 44 (88,0)</li><li>• Dysfunkcja motoryczna: 33 (66,0)</li><li>• Drogi oddechowe: 16 (32,0)</li><li>• Dysfunkcja jelit i/lub pęcherza moczowego: 10 (20,0)</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Okulistyczne:10 (20,0)</li> <li>Inne: 12 (24,0)</li> </ul> <p><b>Ból [n (%)]:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tak: 26 (52,0)</li> <li>Nie: 22 (44,0)</li> <li>Brak danych: 2 (4,0)</li> </ul> <p><b>Liczba powikłań związanych z PN [n (%)]:</b> [mediana (min; max)]: 3,0 (1-4)</p> <p><b>Lokalizacja wybranego do oceny leczenia PN [n (%)]:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Szyja/tułów: 12 (24,0)</li> <li>Tułów/kończyna: 12 (24,0)</li> <li>Głowa: 9 (18,0)</li> <li>Głowa/szyja: 8 (16,0)</li> <li>Tułów: 5 (10,0)</li> <li>Kończyna: 4 (8,0)</li> </ul> <p><b>Stan sprawności wg skali Lansky N=47:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>[średnia (SD)]: 86,8 (8,10)</li> <li>[mediana (min; max)]: 90 (70-100)</li> </ul> <p><b>Stan sprawności wg skali Karnofsky N=3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>[średnia (SD)]: 83,3 (5,77)</li> <li>[mediana (min; max)]: 80 (80-90)</li> </ul> <p><b>Upřednie leczenie związane z PN i/lub innego guza związanego z NF1 [n (%)]:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tak: 39 (78,0%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>Farmakoterapia: 31 (62,0) Najczęstsze ukierunkowane na PN leczenie (&gt;20% pacjentów) obejmowało stosowanie interferonów (w tym peg-interferon) i imatyn bu.</li> <li>Chirurgia: 28 (56,0)</li> <li>Radioterapia:1 (2,0)</li> </ul> </li> </ul>
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) [%] (N=50)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali punkt końcowy
Wartość parametru	66,0000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	51,2000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	78,8000
<b>Punkt końcowy 2</b>	

Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Odpowiedź całkowita (CR) [%] (N=50)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali punkt końcowy
Wartość parametru	0,0000
<b>Punkt końcowy 3</b>	
Charakterystyka populacji	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Progresja [%] (n=50)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali punkt końcowy
Wartość parametru	0,0000
<b>Punkt końcowy 4</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Choroba stabilna (SD) [%] (N=50)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali punkt końcowy
Wartość parametru	22,0000
<b>Punkt końcowy 5</b>	

Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Odpowiedź częściowa (PR) [%] (N=50)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali punkt końcowy
Wartość parametru	74,0000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	60,0000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	85,0000
<b>Punkt końcowy 6</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>2-letnie przeżycie wolne od progresji (PFS) (selumety nib: N=50, naturalna historia choroby: N=92)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji - parametr przedstawiono w porównaniu do grupy kontrolnej kohorty sparowanej wg wieku z badania naturalnej historii choroby
Parametr interwencja	94,7000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	80,6000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	98,7000
Parametr komparator	30,4000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	21,0000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	40,3000

Wykres Kaplana-Meiera	 <p><b>Figure 1. Target Plexiform Neurofibroma Progression-free Survival during Selumetinib Treatment as Compared with Natural History of Neurofibromatosis Type 1.</b> At 3 years of follow-up, the progression-free survival was 15% in the natural-history group and 84% in the selumetinib group.</p>
<b>Punkt końcowy 7</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>2-letnie przeżycie wolne od progresji (PFS) - kohorta pacjentów z progresywnym PN (selumetyninib: N=21; placebo: N=29)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji - parametr przedstawiono w porównaniu do ramienia placebo badania dot. skuteczności tipifarnibu (01-C-0222)
Parametr interwencja	88,9000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	62,4000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	97,1000
Parametr komparator	23,5000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	8,8000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	42,3000

<p>Wykres Kaplana-Meiera</p>	 <p>Number of patients:</p> <table border="1" data-bbox="470 604 1324 660"> <tr> <td>Placebo</td> <td>29</td> <td>13</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Selumetinib 25 mg/m<sup>2</sup> BID</td> <td>21</td> <td>19</td> <td>11</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table> <p>Includes patients with progressive disease in the 18 months prior to enrolment to SPRINT Phase II Stratum 1. PFS is defined as the time from study treatment/placebo initiation until the pre-cycle/date of objective progression or death (by any cause in the absence of progression) for SPRINT Phase II Stratum 1/placebo arm of tipifarnib Study 01-C-0222, respectively. Patients not known to have progressed or died at the time of analysis are censored at the last evaluable volumetric MRI assessment known to be non-progression.</p> <p><b>Figure 36: Kaplan-Meier plot of PFS, placebo arm of tipifarnib Study 01-C-0222: Phase A and SPRINT Phase II Stratum 1 (Progressive PN)</b></p>	Placebo	29	13	5	1	1	Selumetinib 25 mg/m <sup>2</sup> BID	21	19	11	0	0
Placebo	29	13	5	1	1								
Selumetinib 25 mg/m <sup>2</sup> BID	21	19	11	0	0								
<b>Punkt końcowy 8</b>													
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)												
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty												
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy												
Nazwa punktu końcowego	<b>Ocena nasilenia bólu przed cyklem 13 w stosunku do stanu wyjściowego wg, NRS-11 (N=24)</b>												
Parametr	Inny												
Typ parametru	Średnia skorygowana zmiana w skali NRS-11												
Wartość parametru	-2,0700												
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-2,8400												
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-1,3100												
<b>Punkt końcowy 9</b>													
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)												
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty												
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy												
Nazwa punktu końcowego	<b>Ocena nasilenia bólu przed cyklem 25 w stosunku do stanu wyjściowego wg, NRS-11 (N=18)</b>												
Parametr	Inny												

Typ parametru	Średnia skorygowana zmiana w skali
Wartość parametru	-2,3200
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-3,3400
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-1,3000
Wartość p	<0,001
<b>Punkt końcowy 10</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Ocena wpływu bólu na codzienną aktywność przed cyklem 13 w stosunku do stanu wyjściowego wg, PII – raportowana przez pacjenta (N=29)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia skorygowana zmiana w skali
Wartość parametru	-0,6500
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,8900
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-0,4200
<b>Punkt końcowy 11</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Ocena wpływu bólu na codzienną aktywność przed cyklem 13 w stosunku do stanu wyjściowego wg, PII – raportowana przez rodziców (N=42)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia skorygowana zmiana w skali
Wartość parametru	-0,8200
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-1,1700



Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-0,4700
Wartość p	<0,001
<b>Punkt końcowy 12</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Ocena wpływu bólu na codzienną aktywność przed cyklem 25 w stosunku do stanu wyjściowego wg, PII – raportowana przez rodziców (N=33)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia skorygowana zmiana w skali
Wartość parametru	-0,7800
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-1,0900
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-0,4700
Wartość p	<0,001
<b>Punkt końcowy 13</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Ocena wpływu bólu na codzienną aktywność przed cyklem 25 w stosunku do stanu wyjściowego wg, PII – raportowana przez pacjenta (N=23)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia skorygowana zmiana w skali
Wartość parametru	-0,6500
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-1,0200
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-0,2700
Wartość p	0,002
<b>Punkt końcowy 14</b>	

Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem przed cyklem 13 w stosunku do stanu wyjściowego w skali PedsQL – raportowana przez pacjentów (N=29)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia różnica w skali
Wartość parametru	6,7000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,1000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	13,3000
<b>Punkt końcowy 15</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem przed cyklem 13 w stosunku do stanu wyjściowego w skali PedsQL – raportowana przez rodziców (N=45)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia różnica w skali
Wartość parametru	13,0000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	8,1000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	17,8000
<b>Punkt końcowy 16</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Ocena mobilności przed cyklem 13 w stosunku do stanu wyjściowego wg PROMIS – raportowana przez pacjentów (N=20)</b>

Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia skorygowana zmiana w skali
Wartość parametru	1,7500
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,7000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	4,1900
Wartość p	0,151
<b>Punkt końcowy 17</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Ocena mobilności przed cyklem 25 w stosunku do stanu wyjściowego wg PROMIS – raportowana przez pacjentów (N=14)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia skorygowana zmiana w skali
Wartość parametru	3,3800
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,9300
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	7,6800
<b>Punkt końcowy 18</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Ocena mobilności górnej kończyny przed cyklem 13 w stosunku do stanu wyjściowego wg PROMIS – raportowana przez pacjentów (N=19)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia skorygowana zmiana w skali
Wartość parametru	1,7600
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,8800

Przedział ufności (95%CI) - górna granica	4,3900
Wartość p	0,179
<b>Punkt końcowy 19</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Ocena mobilności górnej kończyny przed cyklem 25 w stosunku do stanu wyjściowego wg PROMIS – raportowana przez pacjentów (N=13)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia skorygowana zmiana w skali
Wartość parametru	2,3100
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-1,3000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	5,9200
Wartość p	0,193
<b>Punkt końcowy 20</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Ocena mobilności przed cyklem 13 w stosunku do stanu wyjściowego wg PROMIS – raportowana przez rodziców (N=28)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia skorygowana zmiana w skali
Wartość parametru	2,7500
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1,0200
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	4,4800
<b>Punkt końcowy 21</b>	

Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Ocena mobilności przed cyklem 25 w stosunku do stanu wyjściowego wg PROMIS – raportowana przez rodziców (N=19)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia skorygowana zmiana w skali
Wartość parametru	4,2200
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1,6100
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	6,8400
Wartość p	0,003
<b>Punkt końcowy 22</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>Ocena mobilności górnej kończyny przed cyklem 13 w stosunku do stanu wyjściowego wg PROMIS – raportowana przez rodziców (N=27)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia skorygowana zmiana w skali
Wartość parametru	1,5300
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-1,0600
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	4,1200
<b>Punkt końcowy 23</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy

Nazwa punktu końcowego	Ocena mobilności górnej kończyny przed cyklem 25 w stosunku do stanu wyjściowego wg PROMIS – raportowana przez rodziców (N=18)
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia skorygowana zmiana w skali
Wartość parametru	4,5600
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1,7400
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	7,3700
Wartość p	0,003

## 6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

**Tabela 9. Wyniki badania rejestracyjnego dotyczące bezpieczeństwa selumetynybu w przedmiotowym wskazaniu**

Badanie 1	SPRINT Gross 2020
<b>Punkt końcowy 1</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>AEs łącznie [%] (N=74)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane [%]
Parametr interwencja	98,6000
<b>Punkt końcowy 2</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>AE uznane za związane z leczeniem selumetynybem łącznie [%] (N=74)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem selumetynybem [%]
Parametr interwencja	98,6000
<b>Punkt końcowy 3</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>AE <math>\geq</math>3 stopnia wg CTCAE łącznie [%] (N=74)</b>

Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia wg CTCAE [%]
Parametr interwencja	67,6000
<b>Punkt końcowy 4</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>AE <math>\geq 3</math> stopnia wg CTCAE uznane za związane z leczeniem selumety nibem łącznie [%] (N=74)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane $\geq 3$ stopnia wg CTCAE uznane za związane z leczeniem selumety nibem [%]
Parametr interwencja	43,2000
<b>Punkt końcowy 5</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>AE prowadzące do zgonu [%] (N=74)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło AE prowadzące do zgonu [%]
Parametr interwencja	0,0000
<b>Punkt końcowy 6</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>SAE (w tym zdarzenia zakończone zgonem), uznane za związane z leczeniem selumety nibem [%] (N=74)</b>
Parametr	Inny



Typ parametru	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane (w tym zdarzenia zakończone zgonem), uznane za związane z leczeniem selumetynibem [%]
Parametr interwencja	10,8000
<b>Punkt końcowy 7</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>AE prowadzące do przerwania terapii selumetynibem [%] (N=74)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania terapii selumetynibem [%]
Parametr interwencja	12,2000
<b>Punkt końcowy 8</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>SAE (w tym zdarzenia zakończone zgonem) [%] (N=74)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane [%]
Parametr interwencja	23,0000
<b>Punkt końcowy 9</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>AE prowadzące do zmniejszenia dawki selumetynibu [%] (N=74)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki selumetynibu [%]

Parametr interwencja	32,4000
<b>Punkt końcowy 10</b>	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<b>AE prowadzące do modyfikacji dawki [%] (N=74)</b>
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki [%]
Parametr interwencja	78,4000

W dokumentach EPAR główne źródło danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów pediatrycznych z NF1 i nieoperacyjnym PN pochodzi z otwartego badania SPRINT. Dane dotyczące bezpieczeństwa obejmowały wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę selumetynibu. Profil bezpieczeństwa selumetynibu 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> pc. dwa razy na dobę). Ta grupa dzieci i młodzieży obejmowała 50 pacjentów z 1 podgrupy badania II fazy SPRINT, leczonych selumetynibem w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (zbiór danych w badaniu rejestracyjnym) i 24 pacjentów z I fazy badania SPRINT leczonych selumetynibem w dawce 20 do 30 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (badanie w celu ustalenia dawki).

Ponadto przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa z 7 badań z udziałem dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową (n=347), w tym z jednego badania fazy III (SUMIT). Przeanalizowano również dane dotyczące bezpieczeństwa z badań przeprowadzonych w ramach programu farmakologii klinicznej (np. badania farmakokinetyki i interakcji lek-lek), przeprowadzone na 380 zdrowych ochotnikach.

Średni czas leczenia wyniósł w populacji 74 pacjentów (pula bezpieczeństwa pediatrycznego) 32,1 miesiąca (mediana 28,1 miesiący, zakres: 1–71 miesiący), natomiast w subpopulacji 1 z fazy II badania SPRINT liczącej 50 pacjentów 23,8 miesiąca (mediana 26,3 miesiący, zakres: 1-35 miesiący).

#### Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa selumetynibu w monoterapii u dzieci i młodzieży z NF1 i nieoperacyjnym PN został określony po dokonaniu oceny połączonej populacji złożonej z 74 dzieci i nastolatków (populacja pacjentów z fazy I badania SPRINT oraz subpopulacja 1 z fazy II badania SPRINT). **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.

U pacjentów w wieku od  $\geq 2$  do 11 lat (N=45) następujące działania niepożądane występowały częściej w porównaniu z pacjentami w wieku od 12 do 18 lat (N=29): hipoalbuminemia, suchość skóry, gorączka, zmiany koloru włosów. Częstość SAE, AE prowadzące do hospitalizacji, AE prowadzące do przerwania leczenia oraz AESI stopnia  $\geq 3$ . były wyższe u pacjentów płci męskiej w porównaniu z kobietami.

W grupie dzieci i młodzieży (N=74; obejmuje 50 pacjentów z podgrupy I głównego badania rejestracyjnego SPRINT II fazy i 24 pacjentów ze wspomagającego 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%). Czasowe wstrzymanie podawania produktu i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych zgłoszono odpowiednio u 78% i 32% pacjentów. **Najczęściej zgłaszane działania niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania (czasowe wstrzymanie podawania lub zmniejszenie dawki) selumetynybu to: wymioty (26%), zanokcica (16%), biegunka (15%) i nudności (11%). Trwałe zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zgłoszono u 12% pacjentów.** Zgłaszano następujące ciężkie działania niepożądane: biegunkę (3%), niedokrwistość (3%), gorączkę (3%), zwiększenie aktywności CPK we krwi (3%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (1%).

Ze względu na duży rozmiar kapsułki istnieje ryzyko zakrztuszenia się u młodych pacjentów, zwłaszcza w wieku poniżej 6 lat. Wnioskodawca opracowuje recepturę odpowiednią dla wieku i jest zobowiązany do przedstawienia statusu w ramach corocznych aktualizacji.

#### Zgony

**Nie odnotowano zgonów w badaniu rejestracyjnym SPRINT.**

#### Komunikaty bezpieczeństwa

**Nie odnotowano komunikatów bezpieczeństwa dla przedmiotowego leku.**

### **6.3. Podsumowanie siły interwencji**

#### **Skuteczność**

Badanie SPRINT (badanie kluczowe, NCT01362803) to otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badanie fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo selumetynybu u dzieci w wieku od 2 do 18 lat z NF1 i PN, których nie można całkowicie usunąć chirurgicznie bez ryzyka ciężkich powikłań z powodu otoczenia lub bliskiego sąsiedztwa istotnych struktur, inwazyjności lub wysokiego unaczynienia PN. W analizie skuteczności przedstawiono wyniki dla subpopulacji 1 (N=50 pacjentów) w której występowało co najmniej jedno powikłanie związane z PN. Nie ograniczono włączenia do badania do wyłącznie postępujących PN.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (ORR) zdefiniowano jako odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią lub potwierdzoną odpowiedzią częściową (PR), z PR zdefiniowaną jako zmniejszenie nerwiakowłókniaka splotowego  $\geq 20\%$  w porównaniu z wartością wyjściową. Odpowiedzi uznawano za potwierdzone, jeśli PR utrzymał się w kolejnym badaniu MRI w ciągu 3 do 6 miesięcy od pierwszej odpowiedzi. Drugorzędowe punkty końcowe, obejmowały szeroki zakres klinicznych punktów końcowych, takich jak intensywność bólu (NRS-11), Wskaźnik Zakłócania Czynności Przez Ból (PII), ocena funkcji motorycznej (siła, zakres ruchu, test 6-minutowego marszu, PROMIS), czynności dróg oddechowych (FEV<sub>1</sub>, bezdech/sPLYcony oddech), czynności jelit i pęcherza, stopień oszpeceń, widzenie i jakość życia (PedSQL).

Do badania SPRINT fazy II subpopulacji 1 włączono 50 pacjentów w wieku od 3,5 do 17,4 roku (mediana 10,2 roku; średnia 10,3 roku) w momencie włączenia do badania.

Odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR) na podstawie analizy NCI POB wyniósł 66,0% (95% CI: 51,2; 78,8). Żaden pacjent nie uzyskał całkowitej odpowiedzi, 33 (66,0%) pacjentów miało potwierdzoną PR, 4 (8,0%) miało niepotwierdzoną PR, a 11 (22%) miało stabilną chorobę (zmiana objętości < 20%). U żadnego pacjenta nie doszło do progresji, a 2 pacjentów nie wzięło udziału w ocenie z powodu braku badania MRI. U większości pacjentów (27/33; 81,8%) podczas badania (mediana obserwacji 24 cykle) utrzymywało się 20% zmniejszenie objętości guzów w stosunku do wartości wyjściowej. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, ponieważ w okresie zbierania danych (DCO) tylko u 2 z 33 pacjentów doszło do progresji choroby, którzy pierwotnie odpowiedzieli na leczenie. Mediana PFS nie została osiągnięta, ponieważ w DCO tylko u 3 z 33 pacjentów wystąpiła progresja choroby, którzy odpowiedzieli na leczenie. W chwili zakończenia zbierania danych u 28 (56%) pacjentów utrzymywała się potwierdzona odpowiedź częściowa, u 2 (4%) – niepotwierdzona odpowiedź częściowa, u 15 (30%) choroba była stabilna, a u 3 (6%) wystąpiła progresja choroby.

Obserwowana mediana zmiany objętości PN wyniosła -10,2% (zakres od -27,3% do 19,0%). Mediana najlepszej zmiany procentowej w stosunku do wartości wyjściowej w docelowej objętości PN wyniosła -27,85%.

Wpływ bólu na codzienne funkcjonowanie wykazywał tendencję do poprawy wyniku, co potwierdzały głównie wyniki zgłaszane przez rodziców. Korelacja między zmniejszaniem się guza a PII była słaba. Wpływ na motorykę był oceniany za pomocą samooceny PROMIS i wyniku PROMIS zgłaszanego przez rodziców. Odnotowano pozytywny trend w ocenie dokonanej przez rodziców, ale nie w ocenie dokonywanej przez dzieci. Wpływ na jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza PedsQL. Zaobserwowano pozytywną tendencję w danych zgłaszanych przez rodziców, która była mniej widoczna w danych zgłaszanych bezpośrednio przez pacjentów. **Jednakże, projekt otwartej próby ogranicza interpretację tych punktów końcowych, ponieważ wiedza pacjenta i rodzica o podawaniu danej interwencji może prowadzić do przeszacowania efektu.**

#### **Dodatkowe analizy**

Oprócz badania SPRINT fazy II subpopulacja 1 jako kontrolę zewnętrzną wykorzystano dane z badania naturalnej historii choroby oraz ramię placebo z badania typu *cross-over* dot. skuteczności tipifarnibu.

Wieloośrodkowe randomizowane badanie z grupą kontrolną (placebo) 01-C-0222 typu *cross-over* z zastosowaniem tipifarnibu u dzieci i młodych dorosłych ( $\geq 3$  i  $\leq 25$  lat) z klinicznym rozpoznaniem NF1 i nieoperacyjnymi, progresywnymi PN z ryzykiem znacznych powikłań. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej tipifarnib (200 mg/m<sup>2</sup> doustnie co 12 godzin) lub placebo (Faza A) a następnie w przypadku progresji otrzymywali leczenie z drugiej grupy (Faza B). Ramię placebo z fazy A (pierwszy okres *cross-over*; N=29) badania wykorzystano jako kontrolę zewnętrzną dla pacjentów z fazy II SPRINT subpopulacji 1 dla punktów końcowych TTP (ang. *time to progression*) i PFS. Pacjenci w ramieniu placebo fazy A byli w wieku od  $\geq 3$  do  $\leq 18$  lat. Do badania z tipifarnibem włączono tylko pacjentów z postępującą PN, natomiast do badania SPRINT pacjentów niezależnie od stanu PN na początku badania (w badaniu SPRINT kohorta pacjentów z progresywnym PN liczyła 21 pacjentów).

Mediana objętości wybranego do oceny leczenia PN była ponad 1,5-krotnie większa w subpopulacji 1 w badaniu SPRINT fazy II w porównaniu z badaniem z tipifarnibem. W literaturze naukowej zaobserwowano, że większe PN wiążą się z wolniejszym wzrostem. Niezależnie od różnic w projekcie badania i populacji pacjentów, na podstawie krzywych KM zaobserwowano różnicę w PFS/TTP między badaniem z tipifarnibem a badaniem SPRINT [grupa placebo z badania tipifarnibu: 23,5% (95% CI: 8,8; 42,3) versus wyłącznie podgrupa pacjentów z postępującymi PN z badania SPRINT: 88,9% (95% CI: 62,4; 97,1)].

Badanie naturalnej historii choroby (NCI Natural History Study of Patients with NF1; NCT00924196) miało charakter nieinterwencyjny/obserwacyjny, a jego kryteria kwalifikacji pozwoliły na włączenie znacznie szerszej populacji pacjentów niż w subpopulacji 1 w badaniu SPRINT Fazy II. Badanie naturalnej historii choroby (NH) obejmowało łącznie 111 pacjentów, w tym 93 pacjentów dopasowanych wg wieku). Mediana wieku była o ok. 2 lata wyższa, a mediana objętości wybranego do oceny PN była ok. 1,5 raza wyższa w grupie pacjentów z badania SPRINT w porównaniu z pełną kohortą i kohortą dopasowaną wiekowo w badaniu NH. Skorygowany średni roczny wskaźnik wzrostu PN wyniósł +21,3% (95% CI: 15,9; 26,8) w kohorcie z historią naturalną, w porównaniu z -16,9% (95% CI: -20,2; -13,5) rocznie w II fazie badania SPRINT subpopulacji 1.

Różnica w PFS/TTP między kohortą dopasowaną pod względem wieku z badania NH a kohortą z badania SPRINT wynosi HR 0,08 (95% CI: 0,02; 0,29). Oszacowane prawdopodobieństwo PFS po 2 latach kohorty z badania NH w porównaniu z pacjentami z badania SPRINT wynosi 30,4% (95% CI 21,0; 40,3) versus 94,7% (95% CI: 80,6; 98,7). Choć obserwuje się korzystny wpływ na PFS, dokładna wielkość tego wpływu pozostaje nieznana.

**Obie kontrole zewnętrzne mogłyby dostarczyć pewnych użytecznych danych kontekstowych, jednak biorąc pod uwagę heterogeniczność populacji wyjściowych (wiek, zaawansowanie choroby, objętość guza) oraz możliwe ryzyko błędu systematycznego, trudno jest przeprowadzić odpowiednie analizy porównawcze między tymi 2 kontrolami zewnętrznymi a badaniem głównym.**

---

## Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa klinicznego selumetynybu opiera się na danych dotyczących 74 pacjentów pediatrycznych włączonych do dwóch głównych badań SPRINT faza I (n=24) i SPRINT faza II subpopulacja 1 (n=50), z NF1 PN, którzy otrzymywali selumetynyb w monoterapii (20-30 mg)/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie). Mediana całkowitego czasu trwania leczenia wyniosła 28 miesięcy, a w subpopulacji 1 – 26,3 miesięcy. Wiek dzieci w trakcie rekrutacji wahał się od 3 do 19 lat. U pacjentów w wieku od  $\geq 2$  do 11 lat (N=45) następujące działania niepożądane występowały częściej w porównaniu z pacjentami w wieku od 12 do 18 lat (N=29): hipoalbuminemia, suchość skóry, gorączka, zmiany koloru włosów. Częstość występowania SAE, AE prowadzących do hospitalizacji, AE prowadzących do przerwania leczenia oraz AESI stopnia  $\geq 3$ , były wyższe u pacjentów płci męskiej w porównaniu z kobietami.

Większość zdarzeń niepożądanych (AE) miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, jednak dwie trzecie pacjentów miało AE stopnia  $\geq 3$ , głównie: biegunkę, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zanokcicę, gorączkę i wymioty. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaobserwowano u ponad trzech czwartych pacjentów pediatrycznych już w stopniu 2. Dlatego też selumetynybu nie można uznać za lek dobrze tolerowany w tej populacji. Częstość SAE w populacji pediatrycznej wyniosła 23%. U 78,4% pacjentów konieczne było zmodyfikowanie dawki z powodu wystąpienia AE. Ogólne dane dotyczące bezpieczeństwa selumetynybu wykazują działania niepożądane zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa inhibitorów MEK 2.

## 7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1. Założenia i dane wejściowe do modelu

#### 7.1.1. Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego (badanie jednoramienne, porównanie wyników z danymi zewnętrznymi przy dużej heterogeniczności historii naturalnej choroby u pacjentów), oraz z uwagi na brak zidentyfikowanych badań oceniających wpływ stosowanej terapii na przeżycie pacjentów i brak danych dotyczących przeżycia pacjentów po progresji choroby, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. **Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.**

#### Założenia dotyczące części klinicznej:

- W związku z brakiem komparatora przyjęto założenie, że w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego. Wobec braku danych przyjęto, że jakość życia w okresie PFS nie jest obniżona w stosunku do populacji generalnej. Przyjęto założenie, że po okresie wstrzymania choroby progresja u osób leczonych przebiega w analogiczny sposób, jak u osób nieleczonych (założenie to jest na korzyść interwencji – stan pacjenta w kolejnych liniach leczenia pogarsza się i należy liczyć się z szybszym przebiegiem choroby). Dodatkowo do terapii Koselugo kwalifikowani są pacjenci z nieoperacyjnymi, symptomatycznymi nerwiakowłókniakami co stanowi uzasadnienie do stosowania tego leku biorąc pod uwagę powyższe niepewności oszacowań.
- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby – PFS=0 i LY=0.
- Przy takich założeniach PFS=LYG.
- Wartość oczekiwaną czasu do progresji estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla.
- Parametry rozkładu Weibulla ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) oszacowano zgodnie z metodologią opisaną w załączniku nr 4 „Założenia metodyczne wyliczenia wartości RMST”. Na ich podstawie oszacowano wartość oczekiwaną PFS w horyzoncie dożywotnym, którą przyjęto za korzyść zdrowotną wyrażoną w LY.

#### Założenia dotyczące części ekonomicznej:

- Zgodnie z ChPL Koselugo założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby.
- Dawkowanie leku przyjęto wg ChPL Koselugo.
- Koszty terapii oszacowano zgodnie z metodologią wspólną dla wszystkich ocenianych technologii, która opierała się na wyliczeniu średniej ceny za 1 jednostkę substancji czynnej dla najtańszej ceny za opakowanie z dostępnych w bazie Euripid.
- Cena produktu leczniczego Koselugo pochodzi z bazy Euripid.
- Nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

#### Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakresy niepewności przyjęto na podstawie oszacowanych zgodnie z metodologią określoną w załączniku nr 4 „Założenia metodyczne wyliczenia wartości RMST” wartości 95% przedziału ufności dla wartości oczekiwanej PFS.



- Z uwagi na brak danych dot. długości leczenia pacjentów dawką standardową, dawką zmniejszoną o jeden poziom oraz dawką zmniejszoną o dwa poziomy w ramach analizy wrażliwości oszacowania kosztów przedstawiono w podziale na wyżej wymienione warianty.
- Oszacowane koszty dotyczą kosztów w przeliczeniu dla średniej powierzchni ciała populacji docelowej równej 1,19 m<sup>2</sup>.

### 7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 10. Dane wejściowe

Nazwa parametru	Opis	Wartość parametru Średnia	minimum/95% CI – dolna granica	maksimum/95% CI – górna granica
Estymowane pole powierzchni pod krzywą PFS dla interwencji (oczekiwany efekt zdrowotny w horyzoncie dożywotnim)	Oszacowanie własne na podstawie wykresu KM w badaniu rejestracyjnym zgodnie z załącznikiem nr 4	3,4300	2,43	4,05
Średnia cena za 1 jednostkę [PLN]	Baza EURIPID (cena z Wielkiej Brytanii)		–	–
Próg opłacalności (3 x PKB) [PLN]	GUS	166758	–	–
Średnia powierzchnia ciała populacji docelowej [m <sup>2</sup> ]	Oszacowanie własne na podstawie rozkładu wieku w szacowanej populacji docelowej oraz średniej masy ciała i wzrostu dzieci i młodzieży w populacji polskiej (Kułaga 2015)	1,190	–	–

Poniżej przedstawiono oszacowaną wielkość oczekiwanego efektu zdrowotnego w horyzoncie dożywotnim uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii przy powyższych założeniach na korzyść interwencji.

Oszacowany oczekiwany inkrementalny efekt zdrowotny w horyzoncie dożywotnim:

#### Wariant optymistyczny (górna granica 95% CI)

- Lek: 4,05 LY
- Hipotetyczny komparator: 0,00 LY
- LYG: 4,05

#### Wariant oczekiwany:

- Lek: 3,43 LY
- Hipotetyczny komparator: 0,00 LY
- LYG: 3,43

#### Wariant pesymistyczny (dolna granica 95% CI):

- Lek: 2,43 LY
- Hipotetyczny komparator: 0,00 LY
- LYG: 2,43

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Koselugo oraz kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS zgodnie z powyższymi założeniami.

Oszacowanie rocznych kosztów terapii dla średniej powierzchni ciała populacji docelowej równej 1,19 m<sup>2</sup>

- Dawka standardowa: [ ] PLN
- Zmniejszenie dawki o jeden poziom: [ ] PLN



- Zmniejszenie dawki o dwa poziomy: [redacted] PLN

Biorąc pod uwagę próg efektywności kosztowej wynoszący 166 758 PLN/QYALY uzyskanie jednej jednostki efektu zdrowotnego (1 QALY) nie powinno przekraczać kwoty 166 758 zł. W związku z powyższym stosowanie leku musiałyby warunkować przeżycie w pełnej jakości a jego koszt nie powinien przekraczać tej kwoty.

Oszacowanie kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego (odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS)

- Dawka standardowa: [redacted] PLN
- Zmniejszenie dawki o jeden poziom: [redacted] PLN
- Zmniejszenie dawki o dwa poziomy: [redacted] PLN

Poniżej przedstawiono oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progiem efektywności kosztów, wynoszącym 166 758 PLN.

Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (horyzont dożywni):

**Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana PFS=LYG) przy zmianie kosztów**

**Dawka standardowa**

- ICER: [redacted] PLN/LYG
- ICER/próg: [redacted]

**Zmniejszenie dawki o jeden poziom**

- ICER: [redacted] PLN/LYG
- ICER/próg: [redacted]

**Zmniejszenie dawki o dwa poziomy**

- ICER [redacted] PLN/LYG
- ICER/próg: [redacted]

**Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (koszt dawki standardowej) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana PFS=LYG)**

**Dla optymistycznego LYG**

- ICER: [redacted] PLN/LYG
- ICER/próg: [redacted]

**Dla oczekiwanego LYG**

- ICER: [redacted] PLN/LYG
- ICER/próg: [redacted]
- Korzyść zdrowotna za 3 PKB: [redacted]
- % ceny leku – efektywne kosztowo: [redacted] %

**Dla pesymistycznego LYG**

- ICER: [redacted] PLN/LYG
- ICER/próg: [redacted]

Podsumowanie wyników analizy:

Przy założeniu, że okres PFS w grupie interwencji oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG. Przy czym należy podkreślić, iż szczególnie w przypadku guzów wolnorosnących wartość PFS w grupie

hipotetycznego komparatora w rzeczywistości będzie różna od zera. A więc przyjęte założenia dotyczące wartości LY w grupie hipotetycznego komparatora wynoszące 0 przeszacowują efekt a inkrementalna wartość oczekiwana PFS powinna być pomniejszona o czas niezbędny do zaobserwowania zmiany wielkości guza.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnym wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 3,43 LYG;
- w wariancie optymistycznym: 4,05 LYG (górną granicę 95% CI);
- w wariancie pesymistycznym: 2,43 LYG (dolną granicę 95% CI).

**Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnym wyniósł [redacted] PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej [redacted].**

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów (uzależnionego od przyjmowanej dawki leku) dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnym i przekraczał aktualny próg efektywności kosztowej o [redacted].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu (koszt dawki standardowej) mieścił się w zakresie [redacted] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnym (próg przekroczony [redacted]).

**Oszacowane wartości ICER wielokrotnie przekraczają próg refundacyjny, wskazując na zbyt wysoką cenę w stosunku do oferowanych, a w dodatku niepewnych korzyści zdrowotnych.**

## 7.2. Oszacowanie kosztów terapii

### 7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w CHPL: „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)”. W zależności od bezpieczeństwa stosowania i tolerancji dawka leku może wymagać zmniejszenia zgodnie ze schematem przedstawionym w ChPL.
- Lek jest przyjmowany jako terapia ciągła przez 365 dni.
- Na koszt terapii składał się wyłącznie koszt leku, w oszacowaniu nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Koszt leku Koselugo obliczono w oparciu o cenę leku dostępną w bazie EURIPID. [redacted]

- Tak wyliczoną cenę hurtową brutto przeliczono na cenę za 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli funtów brytyjskich na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 21.01.2022 r wynoszącego 5,421 PLN za 1 GBP.
- Koszt terapii przedstawiono w odpowiednich kategoriach powierzchni ciała wyrażonych w m<sup>2</sup>. Oszacowania kosztów przedstawiono dla 3 wariantów: dawka standardowa, pierwsze zmniejszenie dawki oraz drugie zmniejszenie dawki.

### 7.2.2. Wyniki

**Tabela 12. Dane dotyczące kosztów leczenia lekiem Koselugo w populacjach wydzielonych ze względu na dawkowanie oraz powierzchnię ciała pacjenta**

Wariant terapii	Powierzchnia ciała	Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na 1 podanie	Dawka na 2 podanie	Dawka dzienna substancji czynnej	Liczba cykli w okresie	Dawka roczna substancji czynnej	Cena za 1 mg	Roczny koszt

jednostka	[m2]	[dni]		[mg]	[mg]	[mg]	[dni]	[mg]	[PLN]	[PLN]
Dawka standardowa	0,55 – 0,69	1	2	20	10	30	365	10 950	■	■
	0,70 – 0,89	1	2	20	20	40	365	14 600	■	■
	0,90 – 1,09	1	2	25	25	50	365	18 250	■	■
	1,10 – 1,29	1	2	30	30	60	365	21 900	■	■
	1,30 – 1,49	1	2	35	35	70	365	25 550	■	■
	1,50 – 1,69	1	2	40	40	80	365	29 200	■	■
	1,70 – 1,89	1	2	45	45	90	365	32 850	■	■
	≥ 1,90	1	2	50	50	100	365	36 500	■	■
Zmniejsze nie dawki o jeden poziom	0,55 – 0,69	1	2	10	10	20	365	7 300	■	■
	0,70 – 0,89	1	2	20	10	30	365	10 950	■	■
	0,90 – 1,09	1	2	25	10	35	365	12 775	■	■
	1,10 – 1,29	1	2	25	20	45	365	16 425	■	■
	1,30 – 1,49	1	2	25	25	50	365	18 250	■	■
	1,50 – 1,69	1	2	30	30	60	365	21 900	■	■
	1,70 – 1,89	1	2	35	30	65	365	23 725	■	■
	≥ 1,90	1	2	35	35	70	365	25 550	■	■
Zmniejsze nie dawki o dwa poziomy	0,55 – 0,69	1	2	10		10	365	3 650	■	■
	0,70 – 0,89	1	2	10	10	20	365	7 300	■	■
	0,90 – 1,09	1	2	10	10	20	365	7 300	■	■
	1,10 – 1,29	1	2	20	10	30	365	10 950	■	■
	1,30 – 1,49	1	2	25	10	35	365	12 775	■	■
	1,50 – 1,69	1	2	25	20	45	365	16 425	■	■
	1,70 – 1,89	1	2	25	20	45	365	16 425	■	■
	≥ 1,90	1	2	25	25	50	365	18 250	■	■

Koszt w 1 roku terapii równa się kosztowi w drugim roku terapii

### 7.2.3. Podsumowanie

Przeprowadzone przez analityków Agencji wyliczenia wskazują, że roczny koszt płatnika, uwzględniając pełny rok terapii w zależności od powierzchni ciała pacjenta oraz dawkowania wyniesie:

- Dawka standardowa: ■ PLN

- 
- Zmniejszenie dawki o jeden poziom: [redacted] PLN
  - Zmniejszenie dawki o dwa poziomy: [redacted] PLN

Natomiast roczny koszt płatnika uwzględniając pełny rok terapii pacjenta o dla średniej powierzchni ciała populacji docelowej równej 1,19 m<sup>2</sup> wynosi:

- Dawka standardowa: [redacted] PLN
- Zmniejszenie dawki o jeden poziom: [redacted] PLN
- Zmniejszenie dawki o dwa poziomy: [redacted] PLN

### 7.3. Model farmakoeconomiczny

#### 7.3.1. Założenia

Nie dotyczy.

#### 7.3.2. Wyniki

Nie dotyczy.

### 7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja.
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoeconomicznej produktu leczniczego Koselugo (selumetynib) we wskazaniu „leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)” przeprowadzono przegląd bazy Medline via Pubmed. Przeszukania dokonano w dniu 27.12.2021 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku nr 3 „Strategie wyszukiwania doniesień naukowych”.

Do przeglądu systematycznego włączono 1 analizę. Charakterystykę metodyki oraz wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p>National Institute for Health and Care Excellence 2021</p>	<p><b>Populacja:</b> W leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (PN) u dzieci powyżej 3 r.ż. i młodzieży (do 18 r.ż.) z neurofibromatozą typu 1 (NF1).</p> <p><b>Stopa dyskontowa:</b> 3,5% dla kosztów i efektów</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> dożywotni</p> <p><b>Perspektywa analizy:</b> płatnika publicznego (UK NHS) oraz społeczna (PPS, Personal Social Services)</p> <p><b>Typ analizy:</b> analiza użyteczności kosztów (CUA, ang. cost-utility analysis)</p> <p><b>Źródła danych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie SPRINT (dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa leczenia),</li> <li>- badanie metodą handlowania czasem (ang. time trade off, TTO) przeprowadzone przez Acaster Lloyd Consulting (wyznaczenie użyteczności stanów zdrowia),</li> <li>- badanie naturalnej historii choroby (NCI Natural History Study of Patients with NF1; NCT00924196),</li> <li>- Brytyjski Narodowy Spis Leków (British National Formulary) (oszacowanie kosztów leczenia),</li> <li>- tablice trwania życia dla populacji Wielkiej Brytanii oraz badanie Duong et al. 2011 (oszacowanie oczekiwanej długość życia pacjentów).</li> </ul>	<p><b>Interwencja:</b> selumetynib (SLM) w monoterapii</p> <p><b>Komparator:</b> najlepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>, BSC)</p>	<p><b>Wyniki analizy przedstawione przez Wnioskodawcę</b></p> <p>Przyjęta w analizie cena SLM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 223,59 GBP (opakowanie 10 mg, 60 kapsulek)</li> <li>• 10 560,00 GBP (opakowanie 25 mg, 60 kapsulek)</li> </ul> <p>Przyjęty w analizie próg opłacalności interwencji w porównaniu do komparatora: 100 tys. GBP/QALY</p> <p>Wartości całkowite oraz inkrementalne dla kosztów interwencji (SLM) oraz komparatora (BSC), LYG, QALY: dane podlegające utajnieniu (dane niedostępne)</p> <p><u>Analiza podstawowa:</u></p> <p>ICER=93 169 GBP/QALY</p> <p><u>Deterministyczna jednoczynnikowa analiza wrażliwości:</u></p> <p>Wyniki analizy były najbardziej wrażliwe na zmiany parametrów wejściowych modelu związanych z czasem trwania leczenia, wartościami użyteczności stanu zdrowia, stopy dyskontowej, założeń dot. HRQoL rodziców/opiekunów, prawdopodobieństwem progresji.</p> <p><u>Probabilistyczna analiza wrażliwości:</u></p> <p>ICER=90 741 GBP/QALY</p> <p><u>Analiza scenariuszy:</u></p> <p>1) Wiek rozpoczęcia leczenia w modelu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza podstawowa: dane utajnione</li> <li>• 5 lat ICER=72 721 GBP/QALY</li> <li>• 7 lat ICER=84 637 GBP/QALY</li> <li>• 15 lat ICER=133 797 GBP/QALY</li> </ul> <p>2) Alternatywne rozkłady parametryczne dla TTD (czasu do przerwania leczenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza podstawowa: rozkład Weibull'a</li> <li>• Rozkład wykładniczy (ang. Exponential) ICER=100 087 GBP/QALY</li> <li>• Uogólniony rozkład gamma (ang. Generalised gamma) ICER=102 307 GBP/QALY</li> <li>• Rozkład Gompertza ICER=94 922 GBP/QALY</li> <li>• Rozkład logarytmiczno-logistyczny (ang. Loglogistic) ICER=100 178 GBP/QALY</li> <li>• Rozkład logarytmiczno-normalny (ang. Lognormal) ICER=105 027 GBP/QALY</li> </ul> <p>3) Alternatywne wartości stopy dyskontowej</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza podstawowa: 3,5% dla kosztów i efektów</li> <li>• 1,5% dla kosztów i efektów ICER=70 553 GBP/QALY</li> </ul> <p>4) Koszty związane z leczeniem SLM (leczenie zdarzeń niepożądanych, zdjęcia MRI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza podstawowa: uwzględniono</li> <li>• Nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem SLM ICER=92 821 GBP/QALY</li> </ul> <p>5) Standaryzowany współczynnik umieralności (ang. standardised mortality ratio, SMR)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza podstawowa: SMR=2,02 GBP/QALY</li> <li>• Wykluczenie SMR ICER=91 390 GBP/QALY</li> <li>• Zróznicowany SMR (5% poprawa SMR związana z zastosowaniem SLM, tj. w ramieniu SLM: 1,92; w ramieniu BSC: 2,02) ICER=93 659 GBP/QALY</li> </ul> <p>6) Użyteczność u rodziców/opiekunów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza podstawowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>- relatywna różnica w stosunku do użyteczności pacjentów: 100%,</li> <li>- użyteczność rodziców/opiekunów szacowana aż do osiągnięcia 18 r.ż. przez pacjentów,</li> <li>- rodzice/opiekunowie doświadczają tego samego relatywnego spadku HRQOL co pacjenci.</li> </ul> </li> <li>• Relatywna różnica: 75% ICER=100 615 GBP/QALY</li> <li>• Relatywna różnica: 50% ICER=109 355 GBP/QALY</li> <li>• Wpływ na użyteczność aż do osiągnięcia przez pacjenta 24 r.ż. ICER=82 463 GBP/QALY</li> <li>• Wpływ na użyteczność aż do osiągnięcia przez rodziców/opiekunów 64 r.ż. ICER=73 410 GBP/QALY</li> <li>• Wpływ na użyteczność rodziców/opiekunów w horyzoncie dożywotnym ICER=66 314 GBP/QALY</li> <li>• Bezwzględna redukcja użyteczności -0,08 na opiekuna/rodzica w ramieniu BSC ICER=115 483 GBP/QALY</li> </ul> <p>7) Zmiana użyteczności w czasie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza podstawowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>- użyteczność wyjściowa pacjentów równa jest użyteczności pacjenta nieleczzonego i wzrasta do użyteczności pacjenta lezonego w ciągu 1 roku,</li> <li>- u pacjentów, u których wystąpiła progresja przed 18 r.ż. użyteczność spada z poziomu użyteczności pacjenta lezonego do poziomu użyteczności pacjenta nieleczzonego w okresie 5 lat.</li> </ul> </li> </ul>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba lat po rozpoczęciu leczenia do osiągnięcia HRQoL pacjenta leczonego: 2 lata ICER=96 923 GBP/QALY</li> <li>• Liczba lat po rozpoczęciu leczenia do osiągnięcia HRQoL pacjenta leczonego: 3 lata ICER=101 377 GBP/QALY</li> <li>• Liczba lat do osiągnięcia podstawowego poziomu HRQoL (pacjenta nieleczonego) po przerwaniu leczenia: 2 lata ICER=99 762 GBP/QALY</li> <li>• Liczba lat do osiągnięcia podstawowego poziomu HRQoL (pacjenta nieleczonego) po przerwaniu leczenia: 3 lata ICER=87 740 GBP/QALY</li> </ul> <p>8) Przeżycie wolne od progresji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skumulowane prawdopodobieństwo progresji do 3 roku = (dane utajnione) % ICER=76 065 GBP/QALY</li> <li>• Skumulowane prawdopodobieństwo progresji do 3 roku = (dane utajnione) % ICER=115 879 GBP/QALY</li> </ul> <p><b>Wnioski:</b></p> <p>Leczenie SLM przyniesie dodatkowe QALY w porównaniu do obecnego postępowania klinicznego (ang. current clinical management) – oczekiwane korzyści związane są z zahamowaniem wzrostu PN w okresie najszybszego wzrostu nowotworu, tj. w populacji dzieci i młodzieży.</p> <p>Oszacowana wartość ICER (93 169 GBP/QALY w analizie podstawowej oraz 90 741 GBP/QALY w probabilistycznej analizie wrażliwości) nie przekracza przyjętego progu opłacalności wynoszącego 100 tys. GBP/QALY.</p> <p>Jednoczynnikowa deterministyczna analiza wrażliwości i probabilistyczna analiza wrażliwości wykazały, że model był w dużej mierze odporny na niepewności związane z oszacowaniem większości parametrów. Wyniki analizy scenariuszy były spójne z wynikami analizy deterministycznej.</p> <p><b>Ograniczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z uwagi na ograniczoną dostępność danych w analizie zastosowano uproszczony model typu PSM (ang. partitioned survival model): model wyznaczający pole pod krzywą przeżycia (ang. area under curve, AUC),</li> <li>- z uwagi na brak danych dot. użyteczności stanów zdrowia na zlecenie Wnioskodawcy przeprowadzono badanie TTO u pacjentów z NF1 PN,</li> <li>- model nie uwzględnia danych dot. liczby oraz ciężkości powikłań związanych z progresją PN,</li> <li>- model nie uwzględnia heterogeniczności prezentacji choroby oraz występującej progresji (uzależnionej od wielu czynników takich jak:</li> </ul>
--	--	---



		<p>wiek, objętość PN, liczba powikłań związanych z PN),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w modelu w ramieniu komparatora (BSC) przyjęto założenie, iż pacjenci pozostają w stanie „progresji choroby” przez cały czas trwania analizy (model wyróżnia 3 stany zdrowia: brak progresji choroby, progresja choroby, zgon) – model nie uwzględnia faktu, iż w ramieniu BSC progresja może nie postępować lub postępować bardzo powoli,</li> <li>- większość danych zastosowanych w modelu pochodzi z badania SPRINT przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, oszacowania modelu odnoszą się do populacji UK,</li> <li>- ekstrapolacja danych dot. PFS z badania SPRINT została oparta na rozkładzie wykładniczym,</li> <li>- w modelu przyjęto założenie, że progresja choroby nie występuje u pacjentów po 18 r.ż.,</li> <li>- w modelu przyjęto, założenie, iż spadek jakości życia rodziców/opiekunów jest relatywnie taki sam jak w przypadku pacjentów.</li> </ul> <p><b>Wyniki analizy opracowanej przez Evidence Review Group (ERG)</b></p> <p><u>Deterministyczna analiza podstawowa (zdyskontowana):</u></p> <p>ICER=134 410 GBP/QALY</p> <p>Zmiany w stosunku do modelu Wnioskodawcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza podstawowa Wnioskodawcy ICER=93 169 GBP/QALY</li> <li>• Spadek użyteczności opiekunów/rodziców równy -0,07 ICER=117 352 GBP/QALY</li> <li>• Użyteczność obliczana dla jednego rodzica/opiekuna (zamiast 1,4) ICER=121,278 GBP/QALY</li> <li>• Użyteczność zmniejszająca się po progresji w ciągu 1 roku (zamiast 5 lat) ICER=133 912 GBP/QALY</li> <li>• 4 badania MRI/rok uwzględnione w kosztach leczenia SLM (zamiast 2/rok) ICER=134 410 GBP/QALY</li> </ul> <p><u>Probabilistyczna analiza wrażliwości</u></p> <p>ICER=127 067 GBP/QALY</p> <p><u>Analiza scenariuszy:</u></p> <p>1) Przeżycie wolne od progresji – skumulowane prawdopodobieństwo progresji do 3 roku</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dane utajnione ICER=104 507 GBP/QALY</li> <li>• Dane utajnione ICER=176 911 GBP/QALY</li> </ul> <p>2) Alternatywne rozkłady parametryczne dla TTD (czasu do przerwania leczenia)</p>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozkład wykładniczy (ang. Exponential) ICER=144 148 GBP/QALY</li> <li>• Uogólniony rozkład gamma (ang. Generalised gamma) ICER=147 749 GBP/QALY</li> <li>• Rozkład Gompertza ICER=136 930 GBP/QALY</li> <li>• Rozkład logarytmiczno-logistyczny (ang. Loglogistic) ICER=144 701 GBP/QALY</li> <li>• Rozkład logarytmiczno-normalny (ang. Lognormal) ICER=151 750 GBP/QALY</li> </ul> <p>3) Maksymalny czas leczenia (analiza podstawowa: 8 lat)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 rok ICER=16 649 GBP/QALY</li> <li>• 3 lata ICER=65 980 GBP/QALY</li> <li>• 5 lat ICER=101 548 GBP/QALY</li> <li>• 10 lat ICER=145 894 GBP/QALY</li> <li>• Brak maksymalnego czasu leczenia ICER=160 312 GBP/QALY</li> </ul> <p>4) Użyteczność pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Górna wartość CI dla użyteczności dla nieleczonych pacjentów: dane utajnione ICER=88 799 GBP/QALY</li> <li>• Dolna wartość CI dla użyteczności dla leczonych pacjentów: dane utajnione ICER=159 603 GBP/QALY</li> <li>• Dolna wartość CI dla użyteczności dla nieleczonych pacjentów: dane utajnione ICER=121 467 GBP/QALY</li> <li>• Górna wartość CI dla użyteczności dla leczonych pacjentów: dane utajnione ICER=116 085 GBP/QALY</li> </ul> <p>5) Użyteczność rodziców/opiekunów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relatywna różnica: 75% ICER=111 207 GBP/QALY</li> <li>• Relatywna różnica: 50% ICER=121 274 GBP/QALY</li> <li>• Wpływ na użyteczność rodziców/opiekunów w horyzoncie dożywotnim ICER=110 945 GBP/QALY</li> <li>• Utrata użyteczności równa -0,07 w przeliczeniu na 1,4 opiekuna ICER=129 621 GBP/QALY</li> <li>• Relatywny wpływ na opiekunów jest równy relatywnemu wpływowi na pacjentów w przeliczeniu na 1,4 opiekuna ICER=102 683 GBP/QALY</li> <li>• Relatywny wpływ na opiekunów jest równy relatywnemu wpływowi na pacjentów w przeliczeniu na 1 opiekuna ICER=112 541 GBP/QALY</li> </ul> <p>6) Zmiana użyteczności w czasie</p>
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba lat po rozpoczęciu leczenia do osiągnięcia HRQoL pacjenta leczonego: 2 lata ICER=137 102 GBP/QALY</li> <li>• Liczba lat po rozpoczęciu leczenia do osiągnięcia HRQoL pacjenta leczonego: 3 lata 140 328</li> <li>• Liczba lat do osiągnięcia podstawowego poziomu HRQoL (pacjenta nieleczonego) po przerwaniu leczenia: 2 lata ICER=131 006 GBP/QALY</li> <li>• Liczba lat do osiągnięcia podstawowego poziomu HRQoL (pacjenta nieleczonego) po przerwaniu leczenia: 3 lata ICER=127 768 GBP/QALY</li> <li>• Liczba lat do osiągnięcia podstawowego poziomu HRQoL (pacjenta nieleczonego) po przerwaniu leczenia: 5 lat ICER=121 729 GBP/QALY</li> <li>• Brak uwzględnienia użyteczności skorygowanej wiekiem ICER=123 885 GBP/QALY</li> </ul> <p>7) Alternatywne wartości stopy dyskontowej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,5% dla kosztów i efektów ICER=95 567 GBP/QALY</li> </ul> <p>8) BSA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obliczono z zastosowaniem regresji liniowej ICER=146 546 GBP/QALY</li> </ul> <p><b>Wnioski:</b></p> <p>Oszacowana wartość ICER (93 169 GBP/QALY w analizie podstawowej oraz 90 741 GBP/QALY w probabilistycznej analizie wrażliwości) nie przekracza przyjętego progu opłacalności wynoszącego 100 tys. GBP/QALY.</p>
--	--	---

## Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dla ocenianego leku (NICE). Dane dotyczące całkowitych oraz inkrementalnych kosztów interwencji (SLM) oraz komparatora (BSC), LYG, QALY nie zostały udostępnione (zaczernione). Oszacowana przez Wnioskodawcę wartość ICER w analizie podstawowej (93 169 GBP/QALY) oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości (90 741 GBP/QALY) nie przekracza przyjętego progu opłacalności wynoszącego 100 tys. GBP/QALY. Oszacowana w ramach weryfikacji wniosku refundacyjnego przez Evidence Review Group (ERG) wartość ICER (134 410 GBP/QALY w deterministycznej analizie podstawowej oraz 127 067 GBP/QALY w probabilistycznej analizie wrażliwości) przekracza przyjęty próg opłacalności wynoszący 100 tys. GBP/QALY.

## 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Koselugo (Selumetinib) we wskazaniu Leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakówłókników spłotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) 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/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- 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>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

**Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego**

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<b>Zorginstituut Nederland ZN 2021 Królestwo Niderlandów</b>  <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluit-voor-dure-geneesmiddelen">https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluit-voor-dure-geneesmiddelen</a>	Neurofibromatoza u młodzieży (choroba Von Recklinghausen)	negatywna	<p>Lek nie jest finansowany w pakiecie podstawowym. Kryteria wyłączenia leków z finansowania obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koszty leku dla leczenia 1 lub więcej nowych wskazań w całym kraju wynoszą ponad 40 milionów EUR rocznie. W tym przypadku wszystkie nowe wskazania są umieszczane na liście leków nier refundowanych.</li> <li>• Koszty leku dla leczenia nowego wskazania na pacjenta rocznie wynoszą 50 tys. EUR rocznie lub więcej i w sumie 10 mln EUR lub więcej rocznie. W takim przypadku na liście leków nier refundowanych umieszcza się tylko nowe wskazanie.</li> </ul>
<b>All Wales Medicines Strategy Grou AWMG 2021 Walia</b>  <a href="https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/selumetin-b-koselugo">https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/selumetin-b-koselugo</a>	W monoterapii w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u pacjentów pediatrycznych z neurof bromatozą typu 1 (NF1) w wieku 3 lat i powyżej.	odstąpiono od oceny	Odstąpiono od oceny z uwagi na prowadzoną ocenę przez NICE.
<b>Gemeinsamer Bundesausschuss GB 2021 Niemcy</b>  <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/726/#dossier">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/726/#dossier</a>	W leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci powyżej 3 r.ż. i młodzieży (do 18 r.ż.) z neurof bromatozą typu 1 (NF1).	w trakcie	Planowana data publikacji rezolucji: początek 2022 r. (15.11.2021 r. zakończono raport HTA, w trakcie przygotowania rezolucja).
<b>National Institute for Health and Care Excellence NICE 2021 Wielka Brytania</b>	W leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych związanych z neurofibromatozą typu 1	w trakcie	<p>Planowana data zakończenia oceny 5 maja 2022 r.</p> <p><b>Treść rekomendacji wstępnej:</b> Komisja nie rekomenduje Koselugo (selumetyn bu) jako opcji terapeutycznej w leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków</p>

<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indvelopment/gid-hst10045">https://www.nice.org.uk/guidance/indvelopment/gid-hst10045</a>	(NF1) u dzieci w wieku 3 lat i powyżej.	splotowatych (ang. <i>plexiform neurofibromas</i> , PN) związanych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) u dzieci w wieku 3 lat i powyżej.
---	---	--

## Podsumowanie

W Królestwie Niderlandów, z uwagi na przekroczenie progu limitu kosztów finansowania leku, produkt leczniczy Koselugo nie jest finansowany w pakiecie podstawowym. W Niemczech oraz w Wielkiej Brytanii rozpoczęto proces oceny refundacyjnej. Wstępna rekomendacja NICE stanowi co następuje: „Komisja nie rekomenduje Koselugo (selumetynybu) jako opcji terapeutycznej w leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłóknaków splotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) związanych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) u dzieci w wieku 3 lat i powyżej”. W Walii, z uwagi na trwającą ocenę NICE odstąpiono od oceny.

## 7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z dużymi ograniczeniami danych pochodzących z badania rejestracyjnego (badanie jednoramienne, porównanie wyników z danymi zewnętrznymi przy dużej heterogeniczności historii naturalnej choroby u pacjentów), brak zidentyfikowanych badań oceniających wpływ stosowanej terapii na przeżycie pacjentów oraz brak danych dotyczących przeżycia pacjentów po progresji choroby analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach. Z uwagi na ograniczenia oraz utajnienie części założeń i danych wejściowych modelu przedstawionego przez wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii analitycy Agencji odstąpili również od ich adaptacji do warunków polskich.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii selumetynybem wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, którego – na podstawie dostępnych danych – estymatorem wartości oczekiwanej może być średnia PFS, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych) można przyjąć iż jeden LYG może być równy oszacowanej wartości i wynieść ok. 3,43 lata. Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana. Przyjmując założenie, iż lek podawany będzie pacjentom do momentu wystąpienia progresji Analitycy oszacowali wartość wskaźnika ICER na poziomie ██████████ PLN/LYG (██████████ GBP/LYG). Wartość ta ██████████ przekracza próg refundacyjny. Z uwagi na utajnienie danych dot. wartości LYG oraz kosztów w analizie wnioskodawcy w Wielkiej Brytanii niemożliwe jest porównanie przyjętych założeń oraz oszacowań.

W Królestwie Niderlandów, produkt leczniczy Koselugo nie jest finansowany w pakiecie podstawowym z uwagi na przekroczenie progu limitu kosztów finansowania leku. W Niemczech oraz w Wielkiej Brytanii rozpoczęto proces oceny refundacyjnej produktu leczniczego Koselugo. Wstępna rekomendacja NICE stanowi co następuje „Komisja nie rekomenduje Koselugo (selumetynybu) jako opcji terapeutycznej w leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłóknaków splotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) związanych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) u dzieci w wieku 3 lat i powyżej”. Oszacowana podczas weryfikacji wniosku refundacyjnego przez Evidence Review Group (ERG) wartość ICER w deterministycznej analizie podstawowej (134 410 GBP/QALY) oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości (127 067 GBP/QALY) przekracza przyjęty próg opłacalności wynoszący 100 tys. GBP/QALY. W Walii, z uwagi na trwającą ocenę NICE odstąpiono od oceny.

## **8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA**

### **8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego**

- Brak grupy porównawczej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością. Istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa byłyby randomizowane badania kliniczne, na podstawie których można by porównać dane z grupą kontrolną. Dodatkowe porównania z pacjentami z badania naturalnej historii choroby oraz z placebo z badania dotyczącego tipifarnibu dostarczają pewnych danych dotyczących skuteczności, jednakże ze względu na różnice pomiędzy populacjami w objętości wybranego do oceny leczenia PN oraz lokalizacji PN wnioskowanie może być ograniczone.
- Pierwszorzędowy istotny klinicznie punkt końcowy nie dotyczył przeżycia.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji.
- Krótki okres obserwacji.
- Z wyjątkiem *Pain Interference Index* i pomiaru ostrości wzroku, pozostałe miary wyniku, które zostały zastosowane w badaniu rejestracyjnym, nie zostały zwalidowane dla populacji z nerwiakowłókniakowością typu 1.

### **8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)**

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.
- Biała rasa w badaniu SPRINT stanowiła 84% wszystkich badanych.
- Populacja badana w badaniu SPRINT reprezentuje szeroki zakres wyjściowych objętości PN oraz o różnorodnym umiejscowieniu, co wskazuje, że wyniki mają zastosowanie do pacjentów o różnym stopniu nasilenia choroby oraz związanymi z chorobą powikłaniami.

### **8.3. Niepewność dodatkowych danych**

- Możliwe niedoszacowanie populacji objętej leczeniem.
- Oszacowanie populacji badanej na podstawie danych literaturowych pochodzących z badań prowadzonych na populacji innej niż polska, prowadzonych na małej próbie.
- Z uwagi na brak danych dot. długości terapii produktem leczniczym u pacjentów po zmniejszeniu dawki o jeden oraz dwa poziomy koszty terapii przyjęte w oszacowaniu wskaźnika ICER mogą być przeszacowane.

### **8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego**

Nie dotyczy.

### **8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego**

Nie dotyczy.

### **8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania**

Wymienione w Raporcie ograniczenia w szczególności odnoszące się do metodyki badania rejestracyjnego na podstawie, którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu Koselugo brak wiarygodnych danych dot. przebiegu naturalnego choroby (głównie z uwagi na dużą heterogeniczność przebiegu oraz rzadkie występowanie) w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoeconomicznego.

---

## **9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH**

### **9.1. Populacja docelowa**

Dzieci i młodzież w wieku 3 lat lub więcej z neurofibromatozą typu 1 (NF1) oraz co najmniej jednym objawowym, nieoperacyjnym nerwiakowłókniakiem splotowatym (ang. *plexiform neurofibroma*, PN).

### **9.2. Wskaźniki oceny efektywności**

- Przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia w ramach badania do wystąpienia obiektywnej progresji choroby (ocena wolumetryczna za pomocą MRI przed każdym cyklem obejmującym 28 dni leczenia) lub zgonu.
- Całkowity odsetek odpowiedzi zdefiniowany jako odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (CR) lub potwierdzoną odpowiedzią częściową (PR to zmniejszenie objętości wybranego do oceny leczenia PN w stosunku do wartości wyjściowej  $\geq 20\%$ , potwierdzone po udokumentowaniu w kolejnym wolumetrycznym MRI w ciągu 3 do 6 miesięcy).

### **9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne**

- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: odsetek pacjentów, którzy po 2 latach leczenia przeżyli bez progresji wynosi co najmniej 94,7%
- Po zakończeniu leczenia 66% pacjentów osiągnie odpowiedź na leczenie



## 10. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Gross 2020	Gross, A. M., Wolters, P. L., Dombi, E., Baldwin, A., Whitcomb, P., Fisher, M. J., ... & Widemann, B. C. (2020). Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. <i>New England Journal of Medicine</i> , 382(15), 1430-1442.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
OPPN Working Group 2017	Avery, R. A., Katowitz, J. A., Fisher, M. J., Heidary, G., Dombi, E., Packer, R. J., Widemann, B. C., & OPPN Working Group. (2017). Orbital/Periorbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care. <i>Ophthalmology</i> , 124(1), 123–132. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.09.020">https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.09.020</a> .
GB 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss. (2021). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). Pozyskano z: <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/726/#dossier">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/726/#dossier</a> , dostęp z 27.12.2021 r.
SBPN 2015	Batista, P., Bertollo, E., Costa, D., Eliam, L., Cunha, K., & Cunha-Melo, J. et al. (2015). Neurofibromatosis: part 2 – clinical management. <i>Arquivos De Neuro-Psiquiatria</i> , 73(6), 531-543. <a href="https://doi.org/10.1590/0004-282x20150042">https://doi.org/10.1590/0004-282x20150042</a> .
ZN 2021	Zorginstituut Nederland. (2021). Sluis voor dure geneesmiddelen. Pozyskano z: <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen">https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen</a> , dostęp z 22.12.2021 r.
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. (2021). Selumetinib for treating symptomatic and inoperable plexiform neurofibromas associated with type 1 neurofibromatosis in children aged 3 years and over [ID1590]. Pozyskano z: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10045">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10045</a> , dostęp z 27.12.2021.
AWMG 2021	All Wales Medicines Strategy Group. (2021). Selumetinib (Koselugo®). Product meets AWMSG exclusion criteria due to NICE appraisal ID1590. Pozyskano z: <a href="https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/selumetinib-koselugo/">https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/selumetinib-koselugo/</a> , dostęp z 22.12.2021 r.
NF-France Network 2020	Bergqvist, C., Servy, A., Valeyrie-Allanore, L., Ferkal, S., Combemale, P., Wolkenstein, P., & NF France Network (2020). Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. <i>Orphanet journal of rare diseases</i> , 15(1), 37. <a href="https://doi.org/10.1186/s13023-020-1310-3">https://doi.org/10.1186/s13023-020-1310-3</a> .
Pozostałe publikacje	
AstraZeneca 2021	AstraZeneca. (2021). Selumetinib recommended for approval in the EU by CHMP as the first medicine for paediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. Pozyskano z: <a href="https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2021/selumetinib-recommended-for-eu-approval-in-nf1.html">https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2021/selumetinib-recommended-for-eu-approval-in-nf1.html</a> , dostęp z 27.12.2021.
EMA Summary 2021	European Medicines Agency. (2021). Koselugo selumetinib. Summary of opinion1 (initial authorisation). Pozyskano z: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-koselugo_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-koselugo_en.pdf</a> , dostęp z 27.12.2021.
Sałamacha 2011	Sałamacha M, Kosęła H, Falkowski S, et al. Zespół von Recklinghausena (neurofibromatoza typu 1). Najczęstszy uwarunkowany genetycznie zespół prowadzący do powstawania mięsaków tkanek miękkich. <i>Nowotwory</i> . 2011; 61: 43–51.



Le 2021	Le, C., & Bedocs, P. M. (2021). Neurofibromatosis. In StatPearls. StatPearls Publishing. Pozyskano z: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459329/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459329/</a> , dostęp z 17.01.2021 r.
Nguyen 2011	Nguyen, R., Kluwe, L., Fuensterer, C., Kentsch, M., Friedrich, R. E., & Mautner, V. F. (2011). Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. <i>The Journal of pediatrics</i> , 159(4), 652-655.
Duong 2011	Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, et al. Mortality Associated with Neurofibromatosis 1: A Cohort Study of 1895 Patients in 1980-2006 in France. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2011; 6:18.
Prada 2012	Prada, C. E., Rangwala, F. A., Martin, L. J., Lovell, A. M., Saal, H. M., Schorry, E. K., & Hopkin, R. J. (2012). Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. <i>The Journal of pediatrics</i> , 160(3), 461-467.
Waggoner 2000	Waggoner, D. J., Towbin, J., Gottesman, G., & Gutmann, D. H. (2000). Clinic-based study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. <i>American journal of medical genetics</i> , 92(2), 132-135.
Bręńska 2012	Bręńska I., Kuls K., Służewski W., Figlerowicz M., Nerwiakowłókniakowatość typu 1 — problemy diagnostyczne; opis przypadku, „Polski Przegląd Neurologiczny”, 2012, 8(1), 43–46.
Cnossen 1998	Cnossen, M. H., de Goede-Bolder, A., Van den Broek, K. M., Waasdorp, C. M. E., Oranje, A. P., Stroink, H., ... & Niermeijer, M. F. (1998). A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. <i>Archives of disease in childhood</i> , 78(5), 408-412.
Kallionpää 2018	Kallionpää, R. A., Uusitalo, E., Leppävirta, J., Pöyhönen, M., Peltonen, S., & Peltonen, J. (2018). Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. <i>Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics</i> , 20(9), 1082–1086.
FDA 2020	Food and Drug Administration. (2020). FDA approves selumetinib for neurofibromatosis type 1 with symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas. Pozyskano z: <a href="https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selumetinib-neurofibromatosis-type-1-symptomatic-inoperable-plexiform-neurofibromas">https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selumetinib-neurofibromatosis-type-1-symptomatic-inoperable-plexiform-neurofibromas</a> , dostęp z 27.12.2021.
Noble 2007	Noble, F., Kornberg, A. J., Elder, J. E., & Delatycki, M. B. (2007). Retrospective analysis of patients attending a neurofibromatosis type 1 clinic. <i>Journal of paediatrics and child health</i> , 43(1-2), 55-59.
Kułaga 2015	Kułaga, Z., Rózdżyńska-Świątkowska, A., Grajda, A., Gurskowska, B., Wojtyło, M., Gózdź, M., ... & Litwin, M. (2015). Siatki centylowe dla oceny wzrastania i stanu odżywienia polskich dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 roku życia. <i>Standardy Medyczne</i> , 12, 119-35.
EMA AR 2021	European Medicines Agency. (2021). EMA/549867/2021. Assessment report Koselugo Pozyskano z: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> , dostęp z 04.01.2021
EMA ChPL 2021	European Medicines Agency. (2021). Koselugo: EPAR – Produkt information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: <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> , dostęp z 31.12.2021.

---

## **11. ZAŁĄCZNIKI**

### **11.1 Załącznik nr 1**

Strategie wyszukiwania doniesień naukowych

[Otwórz](#)

### **11.2 Załącznik nr 2**

Fragmety raportu EPAR dla leku Koselugo

[Otwórz](#)

### **11.3 Załącznik nr 3**

Diagram selekcji badań

[Otwórz](#)

### **11.4 Załącznik nr 4**

Założenia metodyczne wyliczenia wartości RMST

[Otwórz](#)