



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Ezmekly (mirdametynib)
we wskazaniu:
w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych
nerwiakowłóknaków splotowatych
u dorosłych pacjentów
i dzieci w wieku 2 lat i starszych
z neurofibromatozą typu 1**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.23

Data ukończenia: 20.02.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
APP	ang. <i>American Academy of Pediatrics</i>
ASPAT	aminotransferaza asparaginianowa
bd	brak danych
BICR	zaślepiąca niezależna centralna ocena (ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>)
BSA	powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>)
DCO	data odcięcia danych (ang. <i>data cut-off</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
ERK	kinaza regulowana sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ang. <i>extracellular related kinase</i>)
ERN GENTURIS	ang. <i>European Reference Network for Genetic Tumour Risk Syndromes</i>
EURACAN	ang. <i>European Network For Rare Cancers</i>
FAERS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FAS	populacja pełnej analizy (ang. <i>full analysis set</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GKV	Ustawowe Ubezpieczenie Zdrowotne w Niemczech (niem. <i>gesetzliche Krankenversicherung</i>)
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Sante</i>
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LLN	dolna granica normy (ang. <i>lower limit of normal</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
MEK	kinaza białkowa aktywowana mitogenami (ang. <i>mitogen-activated protein kinase</i>)
MPNST	nowotwór złośliwy osłonki nerwu obwodowego (ang. <i>malignant peripheral nerve sheath tumour</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
NF1	neurofibromatoza typu 1 (ang. <i>neurofibromatosis type 1</i>)
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	ang. <i>National Institute of Health</i>
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
NRS-11	11-stopniowa Numeryczna Skala Oceny natężenia bólu (ang. <i>Numeric Rating Scale-11</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)

PASS	nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia (ang. <i>non-interventional post-authorisation safety study</i>)
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PedsQL	Kwestionariusz Jakości Życia Dzieci (ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGM	Polska Grupa Mięsaków
PII	Indeks Wpływu Bólu na Funkcjonowanie (ang. <i>Pain Interference Index</i>)
PN	nerwiakowłókniaki splotowate (ang. <i>plexiform neurofibromas</i>)
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PRO	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTHoD	Polskie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Dziecięcej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RAF	szybko postępujący włókniakomięsak (ang. <i>rapidly accelerated fibrosarcoma</i>)
RAS	wirus mięsaka szczurów (ang. <i>rat sarcoma virus</i>)
REiNS	ocena odpowiedzi w neurofibromatozach i schwannomatozach (ang. <i>response evaluation in neurofibromatosis and schwannomatosis</i>)
RPED	odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. <i>retinal pigment epithelial detachment</i>)
RVO	zakrzep żyły siatkówki (ang. <i>retinal vein occlusion</i>)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TIA	przemijający atak niedokrwienny (ang. <i>transient ischemic attack</i>)
TRAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse event</i>)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
Podsumowanie	7
1. Przedmiot analizy	8
1.1. Informacje podstawowe	8
1.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	9
1.2.1. Przeciwwskazania	9
1.2.2. Diagnostyka	9
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	9
1.2.2.2. Monitorowanie.....	10
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy.....	10
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	11
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	13
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	13
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	13
3. Wielkość populacji docelowej.....	14
3.1. Szacowanie wielkości populacji	14
3.1.1. Opis metodyki	14
3.1.2. Wyniki oszacowań	15
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	15
4. Dowody naukowe	16
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	16
4.2. Opis badań	17
4.2.1. Opis komparatora	19
4.2.2. Opis punktów końcowych	19
4.3. Kryteria populacji docelowej.....	19
4.4. Ocena jakości badań.....	20
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	20
5. Ocena siły interwencji.....	21
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	21
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	23
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	24
5.4. Podsumowanie siły interwencji	25
6. Ocena wpływu na budżet.....	27
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	27

6.1.1.	Założenia	27
6.1.2.	Wyniki	27
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	29
6.2.1.	Założenia	29
6.2.2.	Wyniki	29
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	29
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	30
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet	31
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	32
8.	Źródła.....	34
9.	Załączniki.....	36
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	36
9.2.	Strategia wyszukiwania	37
9.3.	Diagram selekcji publikacji	39
9.4.	Kryteria populacji docelowej.....	40
9.5.	Ocena jakości badań.....	42
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA.....	42
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA.....	43

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu obejmują jedynie selumetynib. W ramach programu lekowego B.155. jest on wskazany do leczenia nerwiakowłókniaków spłotowatych u pacjentów pomiędzy 3. a 18. r.ż. Oceniana technologia obejmuje natomiast szerszą populację pacjentów (dzieci od 2. r.ż. i dorosłych).

Ponadto należy wskazać, że selumetynib jest obecnie dostępny wyłącznie w postaci kapsułek, które zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego należy połykać w całości (bez żucia, rozpuszczania ani otwierania). W konsekwencji postać farmaceutyczna produktu może ograniczać możliwość stosowania leku u młodszych dzieci, które nie są w stanie bezpiecznie połykać kapsułek, ze względu na ryzyko zadławienia

2. Siła interwencji na podstawie badania ReNeu

- Skuteczność (pacjenci pediatryczni vs dorośli)
 - Jakość życia: w obu badanych kohortach wyniki wykazywały istotną statystycznie poprawę zarówno w zakresie kwestionariusza PedsQL, jak i skali NRS-11 oraz PII.
 - Mediana PFS: nie osiągnięto w żadnej kohorcie.
 - Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR): 51,8% vs 41,8%.
 - Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR): nie osiągnięto w żadnej kohorcie.
 - Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR): 7,9 vs 7,8 miesiąca.
- Bezpieczeństwo (na podstawie badania ReNeu oraz badania wspierającego NF-106).
 - Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) o stopniu ≥ 3 odnotowano u ok. 40% pacjentów pediatrycznych i ok. 35% dorosłych.
 - Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) wystąpiły u 14% pacjentów pediatrycznych i 16% dorosłych.
 - Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) o stopniu ≥ 3 odnotowano u ok. 24% pacjentów pediatrycznych i ok. 15% dorosłych.
 - Do najczęstszych TEAEs należały (pacjenci pediatryczni vs dorośli): trądzikopodobne zapalenie skóry (ok. 43% vs 83%), biegunka (36% vs 45%), zanokcica (31% vs 3%), nudności (22% vs 41%).
 - Odnotowano jeden przypadek śmierci dorosłego pacjenta chorego na COVID-19. Przez badacza uznany za niezwiązany z terapią.

3. Jakość dowodów naukowych

- Ogólna ocena jakości badania według skali NICE dla badań jednoramiennych wyniosła 7/8 punktów.
- Główne ograniczenia badania:
 - Badanie jednoramienne II fazy – brak komparatora.
 - Nieliczna populacja pacjentów (poniżej 60 chorych w każdej kohorcie).
 - Brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności.
 - Brak danych długoterminowych uniemożliwia pełną charakterystykę efektów leczenia w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych, tj. PROs, PFS i DOR.
 - Nie wykazano jednoznacznej korelacji pomiędzy zmianami w zakresie PROs, a redukcją objętości docelowego PN, co generuje niepewność co do związku obserwowanej poprawy jakości życia z rzeczywistym efektem leczenia.

4. Wielkość populacji docelowej:

- Wielkość populacji docelowej w I. roku: 520 (450 – 580) osób.
- Wielkość populacji docelowej w II. roku: 540 (480 – 600) osób.

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Ezmekly, 1 mg kapsułka twarda, opakowanie 42 kaps.; Ezmekly, 2 mg kapsułka twarda, opakowanie 42 kaps. / 84 kaps.; Ezmekly, 1 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, opakowanie 42 tabl. / 84 tabl.; Nr GTIN: brak.										
Substancja czynna	mirdametynib										
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Ezmekly jest wskazany w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. <i>plexiform neurofibromas</i> , PN) u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (ang. <i>neurofibromatosis type 1</i> , NF1). ICD-10: Q85.0 ICD-11: LD2D.10 Kod ORPHA: 636										
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak										
Dawkowanie	Zalecana dawka leku Ezmekly wynosi 2 mg/m² powierzchni ciała (ang. <i>body surface area</i>, BSA), dwa razy na dobę (w przybliżeniu co 12 godzin) przez pierwsze 21 dni każdego 28-dniowego cyklu. Maksymalna dawka wynosi 4 mg dwa razy na dobę. Nie ustalono zalecanej dawki dla pacjentów z BSA poniżej 0,40 m². Tabela 1. Zalecana dawka na podstawie powierzchni ciała <table><tr><th>Powierzchnia ciała (BSA)</th><th>Zalecana dawka</th></tr><tr><td>0,40-0,69 m²</td><td>1 mg dwa razy na dobę</td></tr><tr><td>0,70-1,04 m²</td><td>2 mg dwa razy na dobę</td></tr><tr><td>1,05-1,49 m²</td><td>3 mg dwa razy na dobę</td></tr><tr><td>≥ 1,50 m²</td><td>4 mg dwa razy na dobę</td></tr></table> Leczenie produktem Ezmekly należy kontynuować do czasu progresji PN lub wystąpienia nietolerowalnej toksyczności.	Powierzchnia ciała (BSA)	Zalecana dawka	0,40-0,69 m ²	1 mg dwa razy na dobę	0,70-1,04 m ²	2 mg dwa razy na dobę	1,05-1,49 m ²	3 mg dwa razy na dobę	≥ 1,50 m ²	4 mg dwa razy na dobę
Powierzchnia ciała (BSA)	Zalecana dawka										
0,40-0,69 m ²	1 mg dwa razy na dobę										
0,70-1,04 m ²	2 mg dwa razy na dobę										
1,05-1,49 m ²	3 mg dwa razy na dobę										
≥ 1,50 m ²	4 mg dwa razy na dobę										
Droga podania	doustna										
Mechanizm działania	Mirdametynib jest selektywnym, niekompetycyjnym inhibitorem kinaz białkowych aktywowanych mitogenami 1 i 2 (ang. <i>mitogen-activated protein kinases 1/ 2</i> , MEK1/2). Hamując MEK mirdametynib przerywa sygnalizację szlaku RAS → RAF → MEK → ERK (ang. <i>rat sarcoma → rapidly accelerated fibrosarcoma → mitogen activated protein kinase → extracellular related kinase</i>), odpowiadającego za wzrost i podział komórek. Hamowanie MEK blokuje proliferację i przeżywalność komórek nowotworowych, w których aktywowany jest szlak.										
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; Inhibitory kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MEK). Kod ATC: L01EE05.										
Status leku sierocego	TAK Decyzja wykonawcza KE z dnia 25.07.2019 r.; nr: EU/3/19/2184.										
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs). Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu leku Ezmekly. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć zaktualizowaną analizę badania MEK-NF-201 z graniczną datą danych 22 grudnia 2028 r., co umożliwi dodatkowe 5 lat obserwacji. Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedstawić wyniki badania przeprowadzonego u pacjentów z NF1, którym przepisano co najmniej jedną dawkę mirdametynibu i którzy mają 2 lata lub więcej w momencie rozpoczęcia leczenia mirdametynibem (nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia (ang. <i>non-interventional post-authorisation safety study</i> , PASS)).										

Data dopuszczenia do obrotu	17.07.2025 r., Nr dopuszczenia do obrotu: opakowanie 42 tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 1mg: EU/1/25/1950/001; opakowanie 84 tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 1mg: EU/1/25/1950/002; opakowanie 42 kapsułki twarde, 1mg: EU/1/25/1950/003; opakowanie 42 kapsułki twarde, 2mg: EU/1/25/1950/004; opakowanie 84 kapsułki twarde, 2mg: EU/1/25/1950/005.
Podmiot odpowiedzialny	SpringWorks Therapeutics Ireland Limited 70 Sir John Rogerson's Quay Dublin 2 D02 R296 Ireland

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Ezmekly, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ezmekly-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.01.2026] oraz EPAR Ezmekly https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ezmekly-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 02.05.2026].

Substancja czynna leku Ezmekly, mirdametynib, działa poprzez blokowanie aktywności kinaz białkowych, aktywowanych mitogenami 1 i 2 (MEK1/2), blokując szlak sygnałowy RAS → RAF → MEK → ERK, odpowiedzialny za wzrost, proliferację, różnicowanie i przeżycie komórek nowotworowych. Aktualnie refundowany w Polsce selumetynib ma ten sam mechanizm działania.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (celuloza mikrokryształiczna, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian; kapsułka: żelatyna, tytanu dwutlenek, żelaza tlenek żółty, błękit brylantowy, potasu wodorotlenek, glikol propylenowy, szelak, tytanu dwutlenek; tabletki: sukraloza, suszony syrop glukozowy, naturalny aromat, modyfikowana skrobia kukurydziana, triacetyna).

Komentarz analityków

Ograniczone dane dotyczące stosowania mirdametynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Produktu Ezmekly nie należy stosować w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Nie wiadomo, czy mirdametynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią, dlatego należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem Ezmekly i nie należy go wznawiać przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Ze względu na brak dowodów naukowych dotyczących stosowania produktu leczniczego w tej populacji, jako przeciwwskazanie do rozpoczęcia leczenia należałoby rozważyć frakcję wyrzutową lewej komory serca (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF) poniżej instytucjonalnej dolnej granicy normy (ang. lower limit of normal, LLN).

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Na podstawie informacji zawartych w ChPL oraz EPAR Ezmekly, w opinii analityków Agencji, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia mirdametynibem powinna obejmować:

- morfologię krwi z rozmazem;
- kompleksową ocenę okulistyczną;
- ocenę frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) za pomocą echokardiogramu;
- badanie ciśnienia tętniczego krwi;
- test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.

1.2.2.2. Monitorowanie

- Należy monitorować pacjentów pod kątem zaburzeń widzenia w regularnych odstępach, w trakcie leczenia oraz za każdym razem, gdy pacjent zgłasza nowe lub nasilające się zmiany widzenia, takie jak niewyraźne widzenie. U pacjentów, u których zdiagnozowano odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED) bez pogorszenia ostrości widzenia, leczenie można kontynuować, ale należy przeprowadzać ocenę okulistyczną co 3 tygodnie aż do ustąpienia objawów.
- Należy monitorować pacjentów pod kątem zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
- Należy monitorować pacjentów pod kątem występowania jakichkolwiek reakcji skórnych. Ponadto należy mieć na uwadze, iż w związku z toksycznym wpływem na skórę, nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka rakotwórczego.

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Ezmekly jest zarejestrowany we wskazaniu: w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1.

Substancja czynna leku Ezmekly, mirdametynib, działa poprzez blokowanie aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami 1 i 2 (MEK1/2), blokując tym samym szlak sygnałowy RAS → RAF → MEK. Blokowanie MEK hamuje proliferację i przeżycie komórek nowotworowych, w których aktywowany jest szlak.

Należy zaznaczyć, że selumetynib, refundowany aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego B.155. Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1), ma ten sam mechanizm działania co oceniana technologia.

Lek Ezmekly posiada status leku sierociego.

Badania wymagane do diagnostyki oraz monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

2. 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.

2.1. Problem zdrowotny

Neurofibromatoza typu 1³

ICD-10: Q85.0 – nerwiakowłóknikowatość (niezłosiwa)

ICD-11: LD2D.10 – neurofibromatoza typu 1

Kod ORPHA: 636 – neurofibromatoza typu 1

Neurofibromatoza typu 1 (nerwiakowłóknikowatość typu 1, zespół NF1 w chorobie von Recklinghausena) to choroba skórno-nerwowa (fakomatoza), będąca zaburzeniem genetycznym dziedziczonym autosomalnie dominująco, o znanej lokalizacji chromosomalnej (gen NF1 na chromosomie 17, kodujący białko neurofibrominy). Występuje z częstością ok. 1 na 2,5 – 3 tys. żywych urodzeń w populacji ogólnej, niezależnie od grupy etnicznej i dotyka mężczyzn oraz kobiety w równym stopniu (chorobowość: 1 na 5 – 10 tys. ludności)⁴.

Mutacja NF1 prowadzi do utraty funkcji neurofibrominy – białka regulatorowego dla białek RAS (cząsteczek sygnałowych pobudzających proliferację komórek), powodując tym samym niezdolność do ich dezaktywacji. Mutacja ta 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, układu ruchu i układu pokarmowego. Ponadto chorzy są narażeni na rozwój zaburzeń endokrynologicznych, okulistycznych i sercowo-naczyniowych, a także na zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe, w tym mięsaki tkanek miękkich. Pacjenci z NF1 żyją około 10 – 20 lat krócej niż populacja ogólna⁵.

Wśród pozostałych objawów neurofibromatozy typu 1 dominują brązowe guzki siatkówki o typie *hamartoma* (guzki Lisch), a także rozlane na skórze tułowia i kończyn brunatne plamy w kolorze „kawy z mlekiem” (*café-au-lait*) i piegowate nakrapiania o średnicy 2 – 3 mm w okolicach pachowych i pachwinowych. U około 10 – 15% chorych na NF1 rozwijają się glejaki nerwów wzrokowych, które rosnąc, mogą uciskać skrzyżowanie nerwów wzrokowych. Padaczka występuje u 10 – 15% chorych, a opóźnienie rozwoju psychoruchowego lub umysłowego u 15 – 20%⁶.

Nerwiakowłókniaki splotowate (PN) są łagodnymi nowotworami osłonek nerwów obwodowych, które pojawiają się u około 20% do 50% pacjentów z neurofibromatozą typu 1. Typowe PN klinicznie różnią się od zlokalizowanych („guzkowatych” bądź „atypowych”) nerwiakowłókniaków, ponieważ mają potencjał do przemiany nowotworowej (10 – 15% rozwija się w nowotwór złośliwy osłonki nerwu obwodowego). PN mogą mieć skomplikowane kształty i osiągać bardzo dużą wielkość (do 20% masy ciała). Rozwijają się wzdłuż nerwów w dowolnym miejscu ciała, m.in. do kanału kręgowego, narządów wewnętrznych lub do ucha środkowego, powodując zniekształcenia i silny ból.

Neurofibromatoza typu 1 jest chorobą nieuleczalną. Podejście terapeutyczne do różnych nowotworów związanych z NF1 zależy od rodzaju nowotworu, jego wpływu na sąsiednie tkanki oraz związanych z tym powikłań. Ze względu na swoją wieloogniskową oraz różnorodną lokalizację PN stwarzają istotne problemy terapeutyczne.

³ EPAR Ezmekly https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ezmekly-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.01.2026].

⁴ PTHOid 2019 <https://onkologia-dzieciecia.pl/upload/standardy/STANDARDY%20PRZEGL%C4%84D%20PEDIATRYCZNY%202019/POLSKI%20STANDARD%20MEDYCZNEJ%20OPIEKI%20KOORDYNOWANEJ%20DLA%20DZIECI%20Z%20NEUROFIBROMATOZAMI.pdf> [dostęp: 07.01.2026].

⁵ PGM 2022 https://journals.viamedica.pl/biuletyn_pto/article/view/89527 [dostęp: 07.01.2026].

⁶ <https://www.mp.pl/artykuly/14028> [dostęp: 05.01.2026].

W 2021 roku, w Europie, do obrotu został dopuszczony doustny selektywny inhibitor MEK (selumety nib) – w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłóknaków spłotowatych (PN), obecnie z zarejestrowanym wskazaniem u dorosłych i dzieci od trzeciego roku życia. W USA selumety nib jest natomiast zarejestrowany we wskazaniu u pacjentów od drugiego roku życia.

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>);
- Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (https://journals.viamedica.pl/biuletyn_pto/index);
- Polskie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Dziecięcej (<https://ptohd.pl/artykuly/standardy/page/2/>);
- European Reference Network – Genetic Tumour Risk Syndromes, ERNGENTURIS (<https://www.genturis.eu/l=eng/home.html>);
- An European Network for Rare Cancers (<https://www.euracan.eu/>);
- American Academy of Pediatrics (<https://www.aap.org/>).

Dodatkowo, przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych „*neurofibromatosis type 1*”, „*plexiform neurofibromas*”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.01.2026 r., a zaktualizowano w dniu 10.02.2026 r. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłóknaków spłotowatych (PN) u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie

Wszystkie odnalezione dokumenty (PGM 2022, PTHOiD 2019, ERN Genturis 2023, EURACAN 2023 i APP 2019) zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Ezmekly na terenie Unii Europejskiej.

Według zaleceń Polskiej Grupy Mięsakowej (PGM 2022) inhibitor MEK – selumety nib, wskazywany jest jako zalecany do leczenia nerwiakowłóknaków spłotowatych u chorych w wieku dziecięcym (kategoria 2A). **Mirdamety nib** jest wymieniony w dokumencie jako terapia wykazująca potencjał w badaniach II fazy.

Polski standard medycznej opieki koordynowanej dla dzieci z neurofibromatozami (PTHIOD 2019), w zakresie interwencji wymaganych przy nieoperacyjnych nerwiakowłóknakach spłotowatych, wymienia m.in. zabiegi odbarczające (ang. *debulking*; zmniejszenie masy guza w celu redukcji objawów; kat. II B) oraz leczenie celowane z wykorzystaniem selumety nibu (kategoria II C).

Europejskie wytyczne ERN Genturis 2023 jako jedyną opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu wymieniają inhibitory MEK (siła rekomendacji: umiarkowana). W dokumencie EURACAN 2023 w leczeniu PN zaleca się terapię systemową, zwłaszcza gdy całkowite wycięcie PN nie jest możliwe (kategoria II B). U dzieci ≥ 2 lat oraz dorosłych z NF1, u których występują objawowe i nieoperacyjne nerwiakowłóknaki spłotowate rekomenduje się terapię selumety nibem (kategoria: odpowiednio I B i II B). Jako inne opcje terapii systemowej w wytycznych wymieniane są **mirdamety nib** oraz kabozantynib

Wytyczne Amerykańskiej Akademii Pediatrii (AAP 2019) oceniają, że mniej niż 20% nerwiakowłóknaków spłotowatych będzie wymagało jakiegokolwiek interwencji w okresie dzieciństwa. Wytyczne podkreślają, że PN są zazwyczaj trudne do całkowitego usunięcia ze względu na ich przeplatanie się z prawidłowymi tkankami i nerwami obwodowymi.

Wnioski

Według wytycznych klinicznych zalecane opcje terapeutyczne w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłóknaków spłotowatych obejmują inhibitory MEK, tj. selumety nib oraz mirdamety nib, zabiegi obarczające w celu zmniejszenia masy guza oraz terapię z wykorzystaniem kabozantynibu.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Ezmekly i substancja czynna mirdametynib nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - selumetynib.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - zabieg odbarczający;
 - inhibitory MEK: selumetynib, **mirdametynib**;
 - kabozantynib.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r.⁷ we wskazaniu: leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłóknaków splotowatych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego B.155.: Leczenie chorych z nerwiakowłóknakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0):
 - selumetynib – u pacjentów między 3. a 18. rokiem życia.
- w ramach chemioterapii: brak.

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Neurofibromatoza typu 1 jest zaburzeniem genetycznym dziedziczonym autosomalnie dominująco, w przebiegu którego u ok. 20 do 50% pacjentów rozwijają się nerwiakowłóknaki splotowate (PN) – łagodne nowotwory osłonek nerwowych. PN rozwijają się wzdłuż nerwów w dowolnym miejscu ciała, m.in. do kanału kręgowego, narządów wewnętrznych lub do ucha środkowego, powodując (w zależności od umiejscowienia) zniekształcenia, dysfunkcje ruchowe, zaburzenia neurologiczne oraz silny ból. Nerwiakowłóknaki splotowate mają potencjał do przemiany w złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych (ang. *malignant peripheral nerve sheath tumor*, MPNST). Neurofibromatoza typu 1 jest chorobą nieuleczalną, a PN rozwijające się w przebiegu choroby, ze względu na swoją wieloogniskową oraz różnorodną lokalizację, stwarzają istotne problemy terapeutyczne.

Według wytycznych klinicznych zalecane opcje terapeutyczne w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłóknaków splotowatych obejmują przede wszystkim inhibitory MEK, tj. selumetynib oraz mirdametynib.

Obecnie w Polsce, dla pacjentów pomiędzy 3. a 18. rokiem życia z nerwiakowłóknakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1, w ramach programu lekowego B.155. refundowany jest selumetynib.

Należy zaznaczyć, że wskazanie rejestracyjne technologii Ezmekly obejmuje dzieci powyżej drugiego roku życia i dorosłych. W związku z zapisami PL B.155., ograniczającymi wiek pacjentów (≥ 3 i ≤ 18 r.ż.) dla terapii selumetynibem, w chwili obecnej nie ma w Polsce alternatywnej terapii systemowej dla dzieci pomiędzy 2. a 3. rokiem życia ani dla chorych powyżej 18. r.ż.

Uwzględniając dostępne w Polsce opcje terapeutyczne oraz obowiązujące wytyczne kliniczne, jako komparator dla leku Ezmekly w populacji pediatrycznej (≥ 3 i ≤ 18 r.ż.) przyjęto selumetynib. W populacji osób dorosłych i dzieci poniżej 3. r.ż. obecnie w Polsce brak jest alternatywnych opcji terapeutycznych.

⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 22.01.2026].

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, lek Ezmekly jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (PN) u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1.

Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów (unikalne numeru PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: Q85.0 (neurofibromatoza typu 1) w latach 2015–2025 (Tabela 2).

Tabela 2. Liczba pacjentów, u których sprawozdano kod ICD-10: Q85.0 w latach 2015–2025

Rok		2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Wiek pacjenta	< 18 r.ż.	1357	1468	1468	1545	1650	1490	2063	2060	2193	2424	2324
	≥ 18 r.ż.	757	813	870	947	1081	913	1214	1381	1608	1783	1600

Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data dostępu: 15.01.2026 r.)

Zgodnie z danymi literaturowymi, nerwiakowłókniki splotowate występują u ok. 20–50% osób z neurofibromatoza typu 1⁸. W założeniach do szacowania wielkości populacji przyjęto zatem, że średnio ok. 35% chorych z NF1 będzie miało również PN. Ponadto na podstawie danych literaturowych założono, że ok. 34% pacjentów będzie miało nieoperacyjną formę nerwiakowłókniaków⁹.

Na podstawie sprawozdanych danych, za pomocą funkcji Arkusz prognozy programu Excel, dokonano ekstrapolacji w celu oszacowania liczby pacjentów z nerwiakowłókniakami splotowatymi w następnych latach. Otrzymane wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 3).

Tabela 3. Oszacowana prognozowana liczba pacjentów z nerwiakowłókniakami splotowatymi na lata 2026–2027 z podziałem na grupy wiekowe

Rok		2026	2027
Prognozowana liczba pacjentów (95% CI)	< 18 r.ż.	299 (256 – 333)	312 (278 – 346)
	≥ 18 r.ż.	216 (185 – 247)	228 (197 – 260)
Łącznie (95% CI)		515 (453 – 578)	540 (478 – 603)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Dodatkowo, poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów pediatrycznych (pomiędzy 3. a 18. r.ż.), którzy otrzymywali selumetynib w ramach programu lekowego B.155. Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0) w latach 2024–2025.

Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych selumetynibem w ramach programu lekowego B.155 (pacjenci pomiędzy 3. a 18. r.ż.)

Rok	Liczba pacjentów
2024	63
2025	112

Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data dostępu: 15.01.2026 r.)

⁸ Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. *Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1*. Pediatrics. 2019. 143(5): e20190660. doi: 10.1542/peds.2019-0660.

⁹ Ejerskov C., Farholt S., Secher Kromann Nielsen F. et al., *Clinical Characteristics and Management of Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas in Denmark: A Nationwide Study*, Oncol Ther. 2022. 11(1): 97–110. doi: 10.1007/s40487-022-00213-4.

3.1.2. Wyniki oszacowań

Prognozowana wielkość populacji docelowej w I. roku (2026 r.): 520 (450 – 580; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Prognozowana wielkość populacji docelowej w II. roku (2027 r.): 540 (480 – 600; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Prognozowana wielkość populacji docelowej została oszacowana na ok. 520 pacjentów w I. roku oraz 540 pacjentów w II. roku. Lek stosowany jest dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna.

Przedstawione oszacowania są obarczone niepewnością ze względu na m.in.:

- brak danych dotyczących odsetka pacjentów z objawowymi nerwiakowłókniakami splotowymi;
- brak wyodrębnionych danych na temat liczby pacjentów od 2. do 18. r.ż. w populacji chorych, u których sprawozdano kod ICD-10: Q85.0;
- nie założono podziału rynku – w programie lekowym B.155 do leczenia selumetynibem kwalifikują się pacjenci w wieku 3 – 18 lat. Wskazanie dla mirdametynibu obejmuje pacjentów od 2. roku życia, dlatego populacje obu terapii częściowo się pokrywają. Dostępne dane epidemiologiczne i kliniczne nie pozwalają jednak na wyodrębnienie pacjentów w przedziale wiekowym 3 – 18 lat, co utrudnia założenie wiarygodnego podziału rynku pomiędzy oceniane technologie;
- niepewność dotyczącą przyrostu liczebności pacjentów w czasie.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia, otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących mirdamety nibu we wskazaniu: w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (PN) u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 12.01.2026 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. 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 ograniczano 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	dorośli pacjenci i dzieci powyżej 2 r.ż. z objawowymi, nieoperacyjnymi nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	mirdamety nib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę jednoramiennego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Ezmekly – MEK-NF-201.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
ReNeu (MEK-NF-201) NCT03962543 <i>Moertel 2025¹⁰</i> <u>Typ badania:</u> Interwencyjne <u>Źródło finansowania:</u> SpringWorks Therapeutics, Inc.	<u>Badanie:</u> • II fazy, • jednoramienne, • otwarte, • wieloośrodkowe (50 ośrodków w USA). <u>Hipoteza/założenia:</u> • H0 dla dorosłych: ORR ≤ 23%; • Hipoteza alternatywna dla dorosłych: ORR > 23%; • H0 dla populacji pediatrycznej: ORR ≤ 20%; • Hipoteza alternatywna dla populacji pediatrycznej: ORR > 20%. <u>Okres obserwacji:</u> • Mediana okresu obserwacji: 24 cykle (ok. 24 miesiące). • Mediana czasu ekspozycji na mirdametynib dla DCO: 20.09.2023 r.: 21,8 (0,4; 45,6) miesiąca; • Faza długoterminowej obserwacji: DCO: 12.06.2024 r. Szacowana data zakończenia badania: 22.12.2028 r.	Do badania włączono 114 pacjentów z udokumentowaną mutacją NF1 lub rozpoznaniem neurofibromatozy typu 1 (NF1), z obecnym nerwiakowłóknakiem spłotowatym (PN), powodującym znaczną chorobowość, którego nie można całkowicie usunąć chirurgicznie. <u>Charakterystyka pacjentów:</u> • populacja pediatryczna: ◦ mediana wieku (min.– maks.): 10,0 (2 – 17) lat; ◦ rasa biała: 66%; ◦ średni wynik w skali Lansky’ego: 94,5/100. • populacja dorosłych: ◦ mediana wieku (min. – maks.): 34,5 (18 – 69) lat; ◦ rasa biała: 85%; ◦ średni wynik w skali Karnofsky’ego: 87,1/100; • wszyscy pacjenci łącznie: ◦ kobiety: 59%; ◦ mężczyźni 41%. <u>Liczba pacjentów (FAS)</u> Łącznie: N=114 • ≥2 i <18 r.ż.: n=56; • ≥ 18 r.ż.: n= 58.	<u>Interwencja:</u> mirdametynib 2 mg/m² p.c. doustnie dwa razy dziennie (maks. dawka: 4 mg/m² dwa razy dziennie); w schemacie dawkowania przerywanego (3 tygodnie stosowania/1 tydzień przerwy) w cyklu 28-dniowym. <u>Komparator:</u> brak.	<u>Pierwszorzędowy:</u> • wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) w ocenie BICR. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS); • czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR); • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach zgłaszanych przez pacjentów (ang. <i>patients reported outcomes</i>, PROs) na podstawie kwestionariuszy: PedsQL^a, NRS-11^b, PII^c, mierzona w 13 cyklu; • czas do uzyskania odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>, TTR); • występowanie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>adverse events</i>, AEs).

H0 – hipoteza zerowa; DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); BICR – zaślepiona niezależna centralna ocena (ang. *blinded independent central review*); FAS – populacja pełnej analizy (ang. *full analysis set*)

^aPedsQL – Kwestionariusz Jakości Życia Dzieci (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*)

^bNRS-11 – 11-stopniowa Numeryczna Skala Oceny natężenia bólu (ang. *Numeric Rating Scale-11*)

¹⁰ Moertel C.L., Hirbe A.C., Shuhaiber H. H. et al., *ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametynib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma*, Journal of Clinical Oncology 2025. 43(6): 716–729, doi: 10.1200/JCO.24.01034.

^oPII – Indeks Wpływu Bólu na Funkcjonowanie (ang. *Pain Interference Index*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ezmekly, ChPL Ezmekly oraz <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962543?intr=Mirdametinib&page=2&rank=11> [dostęp: 13.01.2026].

4.2.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, dla części pacjentów (w wieku 3–18 lat) objętych ocenianym wskazaniem, technologią alternatywną do leku Ezmekly jest selumetynib, refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.155.FM.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badanie ReNeu:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności.
- Przeżycia wolnego od progresji:
 - przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowane jako czas od podania pierwszej dawki do daty pierwszego wzrostu objętości guza o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowej lub śmierci.
- Jakości życia:
 - zmiana od wartości wyjściowej w kwestionariuszu PedsQL (wersja skrócona) mierzona w cyklu 13. Wyniki przedstawiano w zakresie 0–100 – im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia.
 - Zmiana od wartości wyjściowej w skali kwestionariusza NRS-11 mierzona w cyklu 13. – natężenie bólu oceniano w skali od 0 do 10. Niższy wynik oznacza mniejsze nasilenie bólu.
 - Zmiana od wartości wyjściowej w kwestionariuszu PII mierzona w cyklu 13. – 6 stopniowa skala, w której niższy wynik oznacza mniejszy wpływ bólu na życie codzienne.
- Wyleczenia:
 - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) zdefiniowany jako odsetek uczestników, u których po zakończeniu fazy leczenia potwierdzono $\geq 20\%$ zmniejszenie objętości guza docelowego w porównaniu z wartością wyjściową, ocenione przez BICR na podstawie wolumetrycznego MRI (odpowiedź musi zostać potwierdzona przez BICR w kolejnej ocenie guza w ciągu 2–6 miesięcy). Całkowita odpowiedź (ang. *complete response*, CR) jest definiowana jako całkowite zniknięcie guza. Częściowa odpowiedź (ang. *partial response*, PR) jest definiowana jako $\geq 20\%$ zmniejszenie objętości guza w porównaniu z wartością wyjściową – **pierwszorzędowy punkt końcowy**.
 - Czas trwania odpowiedzi (DOR) zdefiniowany jako okres od pierwszego potwierdzonego przypadku odpowiedzi (PR/CR) do daty radiograficznego postępu choroby lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
 - Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) definiowany jako czas od podania pierwszej dawki leku do pierwszego dnia obiektywnej odpowiedzi, która została następnie potwierdzona.
- Bezpieczeństwa:
 - Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych, w tym poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń prowadzących do trwałego przerwania leczenia.

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego oraz ChPL Ezmekly przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.4.

Podsumowanie

Zarówno w głównym badaniu rejestracyjnym, jak i w ChPL kryterium do rozpoczęcia terapii mirdametynibem stanowi neurofibromatoza typu 1 z objawowymi, nieoperacyjnymi nerwiakowłókniakami. Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym zostały jednak opisane szerzej niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W ChPL Ezmekly nie uwzględniono m.in. wymagań dotyczących poziomu sprawności (według skali Karnofsky'ego lub skali Lansky'ego), a także minimalnej masy ciała pacjenta. Ponadto w kryteriach wykluczenia z badania wskazano m.in. wykluczenie pacjentów z zaburzeniami funkcji przytarczyc, hiperfosfatemią w badaniach przesiewowych oraz nieprawidłowym odstępem QT w zapisie EKG. Informacje te nie są zawarte w ChPL

4.4. Ocena jakości badań

Ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego ReNeu przedstawiono w załączniku 9.5.

Podsumowanie:

Ogólna ocena jakości badania według skali NICE dla badań jednoramiennych wyniosła 7/8 punktów. Jeden punkt odjęto za brak informacji na temat przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny.

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badania stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

- ReNeu (badanie rejestracyjne) – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania mirdametynibu u dorosłych oraz dzieci od drugiego roku życia z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1.

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego nie zidentyfikowano dodatkowych badań z randomizacją, odnaleziono natomiast dodatkowe źródła informacji:

- publikacja *MoerteI 2025*, opisująca wyniki badania rejestracyjnego ReNeu;
- wyniki z badania rejestracyjnego, opublikowane na stronie clinicaltrials.gov.

Wiarygodność badania rejestracyjnego ReNeu oceniono wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt.

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

Analizę skuteczności leczenia technologią mirdametynib wykonano w oparciu o wyniki badania rejestracyjnego II fazy – ReNeu (MEK-NF-201). Mediana czasu obserwacji wyniosła 24 cykle (ok. 24 miesiące).

Poniżej (Tabela 7) przedstawiono wyniki wybranych punktów końcowych dla daty odcięcia danych 20.09.2023 r.

Tabela 7. Zestawienie wybranych wyników skuteczności mirdametynibu na podstawie badania rejestracyjnego ReNeu

Parametr	mirdametynib	
	pacjenci ≥ 2 i < 18 r.ż. (N = 56)	pacjenci ≥ 18 r.ż. (N = 58)
Przeżycie wolne od progresji (PFS) Mediana [miesiące], (95% CI)	NR	NR
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) ORR [%] (95% CI)	51,8 (38,0; 65,3)	41,4 (28,6; 55,1)
CR [%]	0	0
PR [%]	51,8	41,4
SD [%]	39,3	44,8
PD [%]	5,4	0
Czas trwania odpowiedzi (DOR*) Mediana [miesiące], (95% CI)	NR	NR
≥ 12 mies. [%]	75,9	75,0
≥ 24 mies. [%]	13,8	37,5
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) Mediana [miesiące], (min.; maks.)	7,9 (4,1; 18,8)	7,8 (4,0; 19,0)

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*); SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*)

*Na dzień odcięcia danych do analizy wstępnej (20 września 2023 r.), oszacowana metodą Kaplana-Meiera mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta w żadnej kohorcie z powodu braku wystąpienia zdarzeń.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Ezmekly oraz ClinicalTrials <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962543?intr=Mirdametynib&page=2&rank=11> [dostęp: 13.01.2026].

Jakość życia

Wszystkie analizy PRO przedstawione w badaniu ReNeu oceniano zarówno na podstawie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej, jak i odsetka uczestników, którzy osiągnęli klinicznie istotną zmianę względem wartości wyjściowej podczas wizyty w cyklu 13. Cykl 13 wybrano jako najlepszy punkt czasowy, pozwalający na uchwycenie efektu leczenia w wynikach PRO, przewidując, że mediana czasu odpowiedzi wypadnie między cyklem 5 a cyklem 9. Wszelkie związane z tym poprawy w zakresie bólu lub jakości życia powinny zostać uwzględnione podczas wizyty w cyklu 13. Wyniki oceny jakości życia przedstawiono jako średnią zmianę od wartości wyjściowej liczoną metodą najmniejszych kwadratów.

Wyniki kwestionariusza PedsQL wg samooceny w kohorcie pediatrycznej wykazały poprawę jakości życia w 13. cyklu leczenia, przy czym wzrost względem wartości wyjściowej nie był statystycznie istotny (4,01 punktu; 95% CI: -0,74; 8,76; $p = 0,096$), z kolei według wyników oceny opiekunów poprawa była istotna statystycznie (5,64; 95% CI: 1,75; 9,53; $p = 0,005$). W kohorcie dorosłych wyniki wykazały istotną statystycznie poprawę jakości życia (3,94; 95% CI: 0,70; 7,17; $p = 0,018$).

Wyniki skali NRS-11 w kohorcie pacjentów pediatrycznych wykazały niewielką, ale istotną statystycznie redukcję bólu względem wartości wyjściowej w 13. cyklu leczenia (spadek o 0,79 punktu; 95% CI: -1,28; -0,29, $p = 0,003$). W kohorcie pacjentów dorosłych wyniki NRS-11 również wykazały istotną statystycznie redukcję bólu względem wartości wyjściowej (spadek o 1,33 punktu; 95% CI: -1,83; -0,84; $p < 0,001$).

Wyniki skali PII w cyklu 13., w kohorcie pediatrycznej, wykazały niewielką poprawę w zakresie bólu wpływającego na codzienne funkcjonowanie, zarówno w opinii opiekuna (spadek o 0,26 punktu; 95%CI: -0,49; -0,03; $p = 0,025$), jak i w samoocenie pacjenta (spadek o 0,46 punktu; 95%CI: -0,83; -0,09; $p = 0,017$). W kohorcie pacjentów dorosłych wyniki skali PII również wykazały istotną statystycznie poprawę (spadek o 0,70 punktu; 95%CI -1,02; -0,38; $p < 0,001$).

Analiza długoterminowa (DCO: 12.06.2024 r.)

Do dalszej, długoterminowej obserwacji, która obejmowała dodatkowe 9 miesięcy, włączono 32 pacjentów pediatrycznych oraz 26 pacjentów dorosłych. Na podstawie zaktualizowanych danych stwierdzono, że ORR w kohorcie pediatrycznej wyniósł 55,4% (95% CI: 41,5; 68,7), a w kohorcie dorosłych 46,6% (95% CI: 33,3; 60,1), co było spójne z główną analizą (dla DCO: 20.09.2023 r.). Z kolei mediana DOR nie została osiągnięta w żadnej z badanych kohort z powodu niewystarczającej liczby zdarzeń (w populacji dorosłych stwierdzono tylko jedno zdarzenie PD). Czas trwania odpowiedzi ≥ 12 miesięcy potwierdzono u 89,7% pacjentów pediatrycznych oraz u 87,5% pacjentów dorosłych.

W analizie długoterminowej dokonano pomiarów guza docelowego w celu oceny zmiany jego objętości w czasie. Mediana najlepszej, średniej zmiany procentowej w stosunku do wyjściowej objętości guza w populacji pediatrycznej wyniosła -42,6%, natomiast w populacji dorosłych -41,3%.

Komentarz analityków

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lek Ezmekly z komparatorem – selumetynibem. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 stycznia 2026 r., substancja czynna selumetynib jest wskazana do stosowania jedynie u pacjentów w wieku od 3 do 18 lat. Z uwagi na fakt, iż wskazanie do leczenia selumetynibem zostało rozszerzone przez EMA 18.09.2025 r. o populację dorosłych na podstawie badania KOMET, zdecydowano się przedstawić wyniki ww. badania w zestawieniu z badaniem ReNeu w celu porównania skuteczności interwencji z komparatorem w populacji pacjentów dorosłych (≥ 18 lat). Ponadto, przedstawiono również zestawienie wyników skuteczności selumetynibu w populacji pacjentów pediatrycznych (≥ 2 i < 18 r.ż.) na podstawie badania SPRINT.

Poniżej (Tabela 8) przedstawiono tabelaryczne zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz komparatora.

Tabela 8. Zestawienie wybranych wyników skuteczności leczenia mirdametynibem i selumetynibem

Technologia	mirdametynib		selumetynib	
Badanie	ReNeu ^a		SPRINT ^b	KOMET
Mediana okresu obserwacji	ok. 24 miesiące		3 lata	28 miesięcy*
Parametr	pacjenci ≥ 2 i < 18 r.ż. (N = 56)	pacjenci ≥ 18 r.ż. (N = 58)	pacjenci ≥ 2 i ≤ 18 r.ż. (N = 50)	pacjenci ≥ 18 r.ż. (N = 71)
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)				
ORR [%], (95% CI)	51,8 (38,0; 65,3)	41,4 (28,6; 55,1)	68 (bd)	19,7** (11,2; 30,9) ^c
Średnia procentowa zmiana objętości guza				
Mediana [%], (min; max)	-42,6% (-91; 48)	-41,3% (-90; 13)	-27,2% (-60,3; 2,2)	-36,6% (-58,1; -22,6) ^d
Okres oceny	Po 13 cyklu leczenia		Po 12 cyklu leczenia	–
PII				
Zmiana średnich LS od wartości początkowej (95% CI)				
ocena pacjenta	-0,46 (-0,83; -0,09)	-0,70 (-1,02; -0,38)	-0,62 (-1,02; -0,21)	–
ocena opiekuna	-0,26 (-0,49; -0,03)	–	-0,81 (-1,32; -0,31)	–
NRS-11				
Zmiana średnich LS od wartości początkowej (95% CI)				
ocena pacjenta	-0,79	-1,33	-2,14	–

bd – brak danych

*średni czas leczenia

**dane z 16. cyklu leczenia

^a EPAR Ezmekly oraz <https://clinicaltrials.gov/search?id=NCT03962543> [dostęp: 15.01.2026]

^b Gross AM, Wolters PL, Dombi E. et al., Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020. 382(15): 1430-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1912735.

^c Badanie KOMET, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924608?id=NCT04924608&rank=1&tab=results> [dostęp: 15.01.2026].

^d Chen A. P., Coyne G. O., Wolters P. L. et al. KOMET study investigators. Efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled, parallel, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2025. 405(10496): 2217-2230.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Na podstawie powyższych danych stwierdzono, że pacjenci pediatryczni leczeni selumetynibem (badanie SPRINT) osiągnęli wyższe wyniki w zakresie ORR oraz osiągnęli nieco większą poprawę jakości życia na podstawie oceny nasilenia bólu w porównaniu do chorych leczonych mirdametynibem. Z kolei w populacji dorosłych, chorzy leczeni ocenianą interwencją częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie, niż pacjenci otrzymujący selumetynib (badanie KOMET).

Należy jednak zwrócić uwagę na znaczną niepewność wnioskowania wynikającą z ograniczeniami powyższego zestawienia wyników, takimi jak różny czas obserwacji oraz różne kryteria włączenia do badań.

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Poniżej (Tabela 9) przedstawiono i omówiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania technologii Ezmekly na podstawie połączonych wyników uzyskanych w grupie pacjentów z badania rejestracyjnego ReNeu (N=114) oraz 19 chorych (2 pediatrycznych i 17 dorosłych) z badania wspierającego NF-106. Mediana czasu trwania leczenia mirdametynibem wyniosła ok. 22 miesiące.

Tabela 9. Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa mirdametynibu (dane łączone z badania ReNeu oraz NF-106)

Parametr	pacjenci ≥ 2 i < 18 r.ż. (N = 58)	pacjenci ≥ 18 r.ż. (N = 75)	pacjenci łącznie (N = 133)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	100%	100%	100%
TEAEs ≥ 3. stopnia	39,7%	34,7%	36,8%
TEAEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia	8,6%	21,3%	15,8%
Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs)	13,8%	16,0%	15,0%
TEAE prowadzące do zgonu	0	1,3%	0,8%
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	94,8%	98,7%	97,0%
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) ≥ 3. stopnia	24,1%	14,7%	18,8%
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o największej częstotliwości			
Trądzikopodobne zapalenie skóry	43,1%	82,7%	65,4%
Biegunka	36,2%	45,3%	41,4%
Nudności	22,4%	41,3%	33,1%
Wymioty	13,8%	28,0%	21,8%
Zmęczenie	8,6%	29,3%	20,3%
Wzrost stężenia kinazy kreatynowej	22,4%	12,0%	16,5%
Zanokcica	31,0%	2,7%	15,5%
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej serca	19,0%	9,3%	13,5%

SAEs – poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ezmekly.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹¹, na dzień 15.01.2026 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Ezmekly.

¹¹ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 15.01.2026].

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹² na dzień 15.01.2026 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania mirdametynibu. Zidentyfikowano 64 przypadki działań niepożądanych, z czego 11 dotyczyło ciężkich przypadków. Nie odnotowano zgonów. Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (42);
- zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (31);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (28);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (10);

W bazie EudraVigilance¹³ do dnia 15.01.2026 r. nie odnotowano przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Ezmekly.

W bazie VigiAccess¹⁴ prowadzonej przez WHO, do dnia 15.01.2026 r. odnotowano 46 przypadki działań niepożądanych mirdametynibu. Najczęściej dotyczyły one:

- zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (22);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (19);
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania (7);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (6).

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- Badanie II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności (pacjenci z NF1 żyją około 10–20 lat krócej niż populacja ogólna⁵).
- Przeżycie wolne od progresji (PFS) było drugorzędowym punktem końcowym.
- Ze względu na jednoramienny charakter badania, brak grupy porównawczej uniemożliwia jednoznaczną interpretację danych dotyczących jakości życia zgłaszanych przez pacjentów (PROs).
- Niedojrzałe dane dotyczące, PFS i DOR – w zakresie dostępnych danych brak możliwości wnioskowania na temat wpływu ocenianej technologii na te punkty końcowe.
- ORR jako pierwszorzędowy punkt końcowy wymaga odpowiedniego opisu czasu trwania odpowiedzi, aby scharakteryzować efekt leczenia. Dostępne dane są ograniczone do fazy leczenia obejmującej 24 cykle, a analiza długoterminowa jest dłuższa jedynie o 9 miesięcy obserwacji.
- Nieliczna populacja pacjentów w badaniu (poniżej 60 chorych w każdej kohorcie).
- Szeroki przedział ufności dla ORR w obu kohortach, choć najprawdopodobniej wynika z niewielkiej liczebności próby, powoduje niepewność dotyczącą rzeczywistej skuteczności mirdametynibu.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła ok. 24 miesiące).
- Preparat pediatryczny (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) była dostępna w badaniu dodatkowo w dawce 0,5 mg. W związku z tym zastosowano inne dawkowanie na powierzchnię masy ciała niż obowiązujące aktualnie w ChPL. Ze względu na krótki okres obserwacji w badaniu i brak dostępnych danych RWE, nie jest znany efekt różnicy dawkowania leku w badaniu vs w praktyce klinicznej.

Tabela 10. Dawkowanie tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej w badaniu rejestracyjnym vs w ChPL

	badanie rejestracyjne ReNeu						
PC (m ²)	0,4 – 0,59	0,6 – 0,79	0,8 – 0,99	1,0 – 1,39	1,4 – 1,59	1,6 – 1,69	≥ 1,7
Dawka (mg), podawana 2x dziennie	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
	ChPL						
PC (m ²)	0,4 – 0,69		0,7 – 1,04		1,05 – 1,49		≥ 1,5
Dawka (mg) podawana 2x dziennie	1		2		3		4

¹² <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 15.01.2026].

¹³ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 15.01.2026].

¹⁴ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 15.01.2026].

- Istotna utrata pacjentów z badania:
 - 34% w grupie pediatrycznej, z czego 16% z powodu progresji choroby, 9% decyzją uczestnika, a 7% z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - 47% w grupie dorosłych, z czego 22% z powodu zdarzeń niepożądanych, 14% decyzją uczestnika, a 5% z powodu progresji choroby.
- Nie zaobserwowano wyraźnej korelacji między zmianą PROs a zmianą objętości docelowego PN. Wśród uczestników badania odnotowano poprawę jakości życia oraz redukcję bólu, jednak nie była ona powiązana z rzeczywistym zmniejszeniem guza. W związku z powyższym istnieje niepewność, czy obserwowana poprawa jakości życia odzwierciedla efekt leczenia, czy wynika z innych czynników, np. subiektywnego poczucia poprawy.
- U 5% pacjentów w kohorcie pediatrycznej i 10% chorych w kohorcie dorosłych wystąpiło co najmniej jedno istotne naruszenie protokołu. Naruszenia te obejmowały brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do badania oraz niewłaściwe stosowanie badanego produktu.
- Kryterium wykluczenia do udziału w badaniu była m.in. wcześniejsza terapia inhibitorem MEK1/2, tymczasem 11% pacjentów w kohorcie pediatrycznej oraz 7% w kohorcie dorosłych było uprzednio leczonych inhibitorem MEK – najczęściej selumetynibem lub trametynibem.
- Zastosowanie różnicy średnich obliczonej metodą najmniejszych kwadratów do prezentacji wyników oceny jakości życia wiąże się z pewnymi ograniczeniami.
 - Metoda najmniejszych kwadratów nie toleruje w zbiorze danych wartości odstających. Wynika to z faktu, że wartość odstająca wpływa na linię regresji. Dlatego w analizie regresji eliminuje się wartości odstające z utworzonych baz danych, aby nie zaburzały postaci linii regresji.
 - Wybór metody zależy od „charakteru” uzyskanych danych. Jeżeli dane układają się w widoczny trend (widać, że wyniki rosną lub nie), wtedy metoda najmniejszych kwadratów będzie bardziej przejrzysta (LSMD). Gdy dane są rozrzucone na skali ocen, lepiej nie wybierać metody LSMD, ponieważ jest to metoda predykcyjna, czyli próbująca przewidzieć wartości na podstawie istniejących danych. Każdy rozrzut danych spowoduje, że przewidywanie (lub predykcja) będzie o wiele mniej dokładne.
 - Dodatkowo może to stwarzać problemy przy ewentualnym zbieraniu danych, monitorowaniu leczenia oraz oceny efektywności leczenia w warunkach praktyki rzeczywistej.

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie skuteczności

Główne dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego Ezmekly pochodzą z jednoramiennego badania rejestracyjnego II fazy ReNeu, w którym mirdametynib podawano pacjentom pediatrycznym (≥ 2 i < 18 r.ż.) oraz dorosłym (≥ 18 r.ż.).

Dla daty odcięcia danych 20.09.2023 r. nie osiągnięto mediany PFS ani mediany DOR. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w kohorcie pediatrycznej wyniósł 51,8%, a w kohorcie pacjentów dorosłych 41,4%. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła natomiast ok. 8 miesięcy w obu kohortach.

W zakresie oceny jakości życia stwierdzono istotną statystycznie poprawę w obu kohortach, zarówno w wynikach kwestionariusza PedsQL (ocena opiekunów i samoocena dorosłych), jak i w zakresie natężenia bólu i jego wpływu na codzienne funkcjonowanie (NRS-11, PII).

Dla daty odcięcia danych 12.06.2024 r. (dodatkowe 9 miesięcy obserwacji) wskaźnik obiektywnych odpowiedzi wyniósł 55,4% w kohorcie pediatrycznej oraz 46,6% w kohorcie pacjentów dorosłych. Mediana najlepszej średniej zmiany procentowej objętości guza docelowego w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła -42,6% w kohorcie pediatrycznej i -41,3% w kohorcie pacjentów dorosłych.

Podsumowanie bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa opracowano na podstawie danych pacjentów z dwóch badań: rejestracyjnego ReNeu i wspierającego NF-106 (N=133, w tym 58 pacjentów pediatrycznych).

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) co najmniej 3 stopnia odnotowano u ok. 40% pacjentów pediatrycznych i ok. 35% pacjentów dorosłych.

Częstość TEAEs prowadzących do trwałego przerwania leczenia była wyższa w grupie pacjentów dorosłych (ok. 21%), niż u pacjentów pediatrycznych (ok. 9%).

Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach (ok. 15%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) wystąpiły u prawie wszystkich uczestników badania ale częstość zdarzeń co najmniej 3. stopnia była wyższa u pacjentów z grupy pediatrycznej (ok. 24%), niż u pacjentów dorosłych (ok. 15%).

Odnotowano jeden przypadek śmierci dorosłego pacjenta chorego na COVID-19, uznany przez badacza za niezwiązany z terapią.

Profil bezpieczeństwa mirdametynibu wykazuje duże różnice w zakresie niektórych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w zależności od wieku pacjenta, zwłaszcza w przypadku trądzikopodobnego zapalenia skóry (pacjenci pediatryczni vs dorośli; 43% vs 83%) oraz zanokcicy (31% vs 3%), a także zmniejszenia frakcji wyrzutowej serca (19% vs 9%).

Do zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem szczególnego zainteresowania, poza zmniejszeniem frakcji wyrzutowej serca, należą zaburzenia oczu takie jak niedrożność żył siatkówki (ang. *retinal vein occlusion*, RVO) i odwarstwienie barwnikowego nabłonka siatkówki (ang. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED).

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

- Dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL Ezmekly: „Zalecana dawka leku Ezmekly wynosi 2 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy na dobę (w przybliżeniu co 12 godzin) przez pierwsze 21 dni każdego 28-dniowego cyklu. Maksymalna dawka wynosi 4 mg dwa razy na dobę. Nie ustalono zalecanej dawki dla pacjentów z BSA poniżej 0,40 m².”

Tabela 11. Zalecana dawka leku Ezmekly na podstawie powierzchni ciała

Powierzchnia ciała (BSA)	Zalecana dawka
0,40-0,69 m ²	1 mg dwa razy na dobę
0,70-1,04 m ²	2 mg dwa razy na dobę
1,05-1,49 m ²	3 mg dwa razy na dobę
≥ 1,50 m ²	4 mg dwa razy na dobę

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Ezmekly.

- W związku z faktem, iż w badaniu rejestracyjnym ReNeu nie przedstawiono danych dotyczących średniej masy ciała, wzrostu ani średniej powierzchni ciała (BSA) pacjentów, na potrzeby oszacowania kosztów interwencji przyjęto reprezentatywne wartości populacyjne¹⁵. W przypadku dorosłych zastosowano średnią BSA wynoszącą około 1,8 m². Z kolei u pacjentów pediatrycznych, dla których średni wiek w badaniu wynosił 10 lat, przyjęto średnią powierzchnię ciała na poziomie około 1,1 m².
- Wg ChPL interwencji, „Leczenie produktem Ezmekly należy kontynuować do czasu progresji PN lub wystąpienia nietolerowalnej toksyczności”. W badaniu rejestracyjnym nie zareportowano mediany PFS dla żadnej z badanych kohort (pacjenci pediatryczni i dorośli). W związku z powyższym oszacowano jedynie roczny koszt leku Ezmekly.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Ezmekly, nie uwzględniono kosztów dodatkowych. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Na dzień 27.01.2026 r. w bazie EURIPID nie były dostępne żadne dane nt. ceny Ezmekly. Koszt leku obliczono na podstawie ceny z niemieckiej strony internetowej¹⁶. Cena kapsułek oraz tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej jest tożsama.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dn. 27.01.2026 r. (Tabela nr 017/A/NBP/2026).

Tabela 12. Dane wejściowe – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN]	4,2032	Tabela nr 017/A/NBP/2026
Dawka zalecana na podanie [mg]	Dzieci i młodzież – 3 Dorośli – 4	ChPL Ezmekly
Liczba podań w cyklu	42	ChPL Ezmekly
Czas trwania cyklu [dni]	28	ChPL Ezmekly
Cena za mg [PLN]	648,05	https://www.medizinfuchs.de/ezmekly.html

6.1.2. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Ezmekly, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL.

¹⁵ https://www.rxlist.com/body_surface_area/definition.htm [dostęp: 27.01.2026].

¹⁶ <https://www.medizinfuchs.de/ezmekly.html> [dostęp: 16.01.2026].

Tabela 13. Oszacowanie rocznych kosztów terapii ocenianą technologią

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
mirdamety nib						
1	2	3	4	5=2x3x4	6	7=5x6
Dzieci i młodzież	3	42	13	1 638	648,05	1 061 505
Dorośli	4	42	13	2 184	648,05	1 415 340
ŚREDNIA						1 238 422

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 14. Oszacowanie rocznych kosztów interwencji w dwóch wariantach – min. i max.

Wariant	Lek [PLN]
Minimalny (-20% ceny Ezmekly)	990 738
Średni	1 238 422
Maksymalny (+20% ceny Ezmekly)	1 486 106

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz analityków

Poniżej przedstawiono porównanie kosztów mirdamety nibu (Ezmekly) z komparatorem (selumety nibem) w populacji pacjentów w wieku 3–18 lat. Należy podkreślić, że w Polsce nie istnieje obecnie refundowana opcja terapeutyczna dla chorych powyżej 18 lat w ocenianym wskazaniu.

Założenia dla komparatora:

- Oszacowanie kosztów selumety nibu wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Koselugo¹⁷.
- Do badania rejestracyjnego SPRINT dla leku Koselugo kwalifikowano pacjentów w wieku od 2 do 18 lat. Średni wiek pacjentów w badaniu wyniósł ok. 10 lat¹⁸, dlatego na potrzeby oszacowania kosztów komparatora przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjenta na poziomie ok. 1,1 m².¹⁵
- Zgodnie z ChPL Koselugo: „Zalecana dawka produktu leczniczego Koselugo wynosi 25 mg/m² powierzchni ciała (pc.), przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (co około 12 godzin). Dawka jest ustalana indywidualnie na podstawie powierzchni ciała (mg/m²) i zaokrąglana do najbliższej dostępnej wartości dawki 5 mg lub 10 mg (do maksymalnej pojedynczej dawki 50 mg).” Do oszacowania kosztów terapii przyjęto dawkę selumety nibu w wysokości 30 mg (po zaokrągleniu wg schematu dawkowania z 27,5 mg) na podanie – w trakcie 28-dniowego cyklu.
- Terapia z wykorzystaniem selumety nibu jest refundowana w ramach programu lekowego B.155.: Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0).
- Koszty selumety nibu obliczono w oparciu o dane ze strony IkarPro¹⁹, wyszukując najniższą cenę realną z ostatnich 12 miesięcy dla opakowania 25 mg – 60 szt. Cena za 1 mg leku wyniosła 30,69 PLN.

Oszacowano roczny koszt terapii komparatorem i porównano go z kosztem leczenia dzieci i młodzieży ocenianą technologią.

Tabela 15. Oszacowanie rocznych kosztów komparatora

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5=2x3x4	6	7=5x6
selumety nib	30	56	13	21 840	30,69	670 270

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

¹⁷ ChPL Koselugo, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/koselugo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.01.2026].

¹⁸ Adeyemi A., Gross A. M., Baldwin A. et al., Selumetinib in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma: Propensity score analysis of SPRINT vs. natural history control arm, Neurooncol Adv. 2025. 7(1): vda101. doi: 10.1093/noajnl/vda101.

¹⁹ <https://ikarpro.pl/pl/#/> [dostęp: 27.01.2026].

Tabela 16. Oszacowanie różnicy rocznych kosztów interwencji i komparatora w leczeniu dzieci i młodzieży

Wariant	Lek [PLN]	Komparator – [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Ezmekly)	849 204	670 270	178 934
Średni	1 061 505	670 270	391 235
Maksymalny (+20% ceny Ezmekly)	1 273 806	670 270	603 536

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Średni roczny koszt leczenia mirdametynibem w populacji pacjentów w wieku 3–18 lat wyniósł 1,1 mln PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem wyniosła ok. 390 tys. PLN na korzyść komparatora.

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

6.2.1. Założenia

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) ze środków Funduszu Medycznego, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją ocenianej technologii.
- W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. wielkość populacji docelowej w I. i w II. roku.
- Koszty leku przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 6.1. Wszystkie ograniczenia dotyczące szacowania populacji oraz kosztów terapii stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego.

Tabela 17. Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Parametr	I. rok			II. rok		
	Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)		Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)	
Liczebność populacji docelowej	520	min	450	540	min	480
		max	580		max	600
Koszt leku	1 238 422	min	990 738	1 238 422	min	990 738
		max	1 486 106		max	1 486 106

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2.2. Wyniki

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Wariant	I. rok	II. rok
minimalny	445 832 100	475 554 240
podstawowy	643 979 440	668 747 880
maksymalny	861 941 480	891 663 600

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Ezmekly we wskazaniu leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakówłókników spłotowatych u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 15.01.2026 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych Ezmekly i mirdametynib, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono jedną analizę ekonomiczną dla leku Ezmekly. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 19. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG, 2026 Niemcy Link	Populacja: pacjenci pediatryczni od 2. roku życia oraz dorośli z objawowymi, nieoperacyjnymi PN w przebiegu NF1. Typ analizy: analiza kosztów terapii. Horyzont czasowy: 12 miesięcy. Źródła danych: • Ustawowe Ubezpieczenie Zdrowotne w Niemczech (niem. <i>gesetzliche Krankenversicherung</i>, GKV). • Dane z niemieckiej bazy leków – <i>Lauer-Taxe</i>.	Komparator: brak.	Roczny koszt terapii na pacjenta: • 79 769 – 316 500 € • w tym koszt leku: 79 395 – 316 126 € Szacowana liczba pacjentów: 1360 – 2783 Komentarze do analizy: • Szacowana populacja jest znacznie zawyżona. • Zużycie leku oszacowano przyjmując zakres dawek wynikający z ChPL: od dawki dla najmniejszej opisanej w ChPL powierzchni ciała (wartość minimalna) do maksymalnej dawki zalecanej dla największej powierzchni ciała (wartość maksymalna). • Roczny zakres zużycia mirdametynibu (obliczony na podst. dawkowania w oparciu o powierzchnię ciała) wyniósł od 546 mg do 2184 mg. • Roczny koszt terapii jest powiększony w stosunku do kosztu leku o koszty niezbędnych świadczeń ubezpieczenia zdrowotnego, tj. okulistycznych i kardiologicznych, w wysokości 374 €.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W niemieckiej analizie wykonanej przez IQWiG przedstawiono roczny koszt terapii mirdametynibem w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta. Zakres zużycia mirdametynibu (obliczony na podst. dawkowania w oparciu o powierzchnię ciała) wyniósł od 546 mg do 2184 mg, natomiast roczny koszt leku w przeliczeniu na pacjenta wyniósł od 79 395 € (ok. 330 tys. PLN) do 316 126 € (ok. 1,3 mln PLN).

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS dla ocenianej technologii.
- W kosztach terapii uwzględniono jedynie koszt leku Ezmekly, nie uwzględniono natomiast kosztów dodatkowych.
- Cenę produktu leczniczego Ezmekly pozyskano z strony internetowej niemieckiej apteki.
- Do oszacowania kosztów interwencji przyjęto reprezentatywne wartości populacyjne średniej powierzchni ciała (BSA). Dla populacji dorosłych zastosowano uśrednioną wartość BSA na poziomie 1,8 m².

- W analizie kosztów interwencji w populacji pediatrycznej przyjęto średni wiek pacjentów określony na podstawie danych z badania rejestracyjnego ReNeu, uznając go za reprezentatywny dla tej populacji.
- Ostateczny koszt interwencji wyznaczono jako średnią kosztów oszacowanych dla populacji dorosłej i pediatrycznej.
- Wszystkie ograniczenia dotyczące szacowanej liczby populacji docelowej przedstawione w rozdziale 3. stanowią również ograniczenia oceny wpływu na budżet.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Średni roczny koszt leczenia technologią Ezmekly wyniósł ok. 1,2 mln PLN. Różnica rocznych kosztów leczenia dzieci i młodzieży pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem (selumetynibem) wyniosła ok. 390 tys. PLN na korzyść komparatora. W przypadku podjęcia decyzji o refundacji ocenianej technologii, prognozowany wpływ na budżet Funduszu Medycznego wyniesie ok. 640 mln zł w I roku i ok. 670 mln w II roku. Należy podkreślić, że brakuje danych na temat liczby pacjentów, którzy ostatecznie skorzystają z leczenia mirdametynibem. Przedstawione oszacowanie nie uwzględnia również ewentualnych mechanizmów dzielenia ryzyka (RSS) dla ocenianej technologii, które mogłyby wpłynąć na rzeczywiste koszty po stronie płatnika.

W niemieckiej analizie IQWiG oszacowano roczny koszt terapii mirdametynibem w oparciu o powierzchnię ciała przedstawioną w ChPL ocenianej technologii. Zakres rocznych kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta mieścił się w zakresie ok. 80 tys. – 320 tys. € (ok. 330 tys. – 1,3 mln PLN).

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania Ezmekly/mirdametynib w wskazaniu: leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1., 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 – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.01.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Ezmekly i mirdametynib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie informacje o trwającej ocenie w Wielkiej Brytanii oraz Niemczech oraz dwie rekomendacje z Francji – jedną pozytywną i jedną negatywną. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2026 Link	Leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u osób w wieku powyżej 2 lat z neurofibromatozą typu 1.	W trakcie	–
Haute Autorité de Sante (HAS) Francja 2025 Link	Leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u osób w wieku powyżej 2 lat z neurofibromatozą typu 1.	Pozytywna w populacji od 2. do < 6. r.ż. Negatywna w populacji ≥ 6. r.ż., w tym u dorosłych	W dniu 26.11.2025 r. HAS wydał pozytywną opinię ws. udzielenia zgody na wczesny dostęp do leku Ezmekly dla dzieci w wieku od 2 do < 6 lat, jednocześnie negatywnie opiniując dostęp do leku dla pacjentów w wieku ≥ 6 lat i dorosłych. W uzasadnieniu decyzji podkreślono, że: • Dla dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat nie istnieje odpowiednie leczenie w rozważanym wskazaniu – lek Koselugo (selumetynib) jest dostępny dla jedynie w formie kapsułek, których dzieci w wieku od 2 do <6 lat nie mogą bezpiecznie połykać (ryzyko zadławienia). • Wdrożenie leczenia nie może być opóźnione u dzieci ze względu na istotne ryzyko powikłań funkcjonalnych, a nawet amputacji. • W innych grupach wiekowych objętych wnioskowanym wskazaniem (od 6 lat wzwyż) istnieje odpowiednie leczenie – selumetynib. Wczesny dostęp do leku Ezmekly w grupie wiekowej od 2 do <6 lat został przyznany na 12 miesięcy.

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niemcy 2025 Link	Monoterapia stosowana w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (PN) u pacjentów pediatrycznych od 2. roku życia i dorosłych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).	W trakcie	Decyzja spodziewana w marcu 2026 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

Francuska Wysoka Rada ds. Zdrowia (HAS) wydała pozytywną rekomendację ws. wczesnego dostępu do technologii lekowej Ezmekly dla pacjentów w wieku od 2 do < 6 lat. Podkreślono, że dla tej grupy chorych brakuje bezpiecznej opcji terapeutycznej w ocenianym wskazaniu, ponieważ selumetynib dostępny jest jedynie w formie kapsułek, których dzieci w tym wieku nie mogą bezpiecznie połykać. HAS negatywnie zaopiniowało natomiast dostęp do mirdametynibu dla pacjentów w wieku > 6. r.ż. ze względu na dostępny i refundowany dla tych chorych selumetynib.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Moertel 2025** Moertel CL, Hirbe AC, Shuhaiber HH, et al. *ReNeu Trial Investigators; ReNeu Study Investigators. ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametinib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma*. J Clin Oncol. 2025. 43(6):716-729. doi: 10.1200/JCO.24.01034, <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.24.01034> [data dostępu 12.01.2026]
- NCT03962543** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962543?id=NCT03962543&rank=1> [dostęp: 13.01.2026].
- NCT01362803** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01362803?id=NCT01362803&rank=1&tab=results> [dostęp: 21.01.2026].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAP 2019** American Academy of Pediatrics (AAP) 2019, Stany Zjednoczone, <https://publications.aap.org/pediatrics/article/143/5/e20190660/37168/Health-Supervision-for-Children-With?autologincheck=redirected> [dostęp: 10.02.2026].
- ERN GENTURIS 2023** European Reference Network for Genetic Tumour Risk Syndromes 2023, Europa, <https://www.genturis.eu/l=eng/Assets/NF1-Guideline---ERN-GENTURIS.pdf> [dostęp 10.02.2026].
- EURACAN 2023** An European Network for RAre CANcers (EURACAN) Initiative 2023, Europa, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10093509/pdf/cancers-15-01930.pdf> [dostęp 10.02.2026].
- G-BA 2026** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2026, Niemcy, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1268/> [dostęp: 15.01.2026].
- HAS 2025** Haute Autorité de sante (HAS) 2025, Francja, [dc2025.0279 sem ezmekly ap535 cd26112025 vd.pdf](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-materiaux/decision/2025/0279-sem-ezmekly-ap535-cd26112025-vd.pdf) [dostęp: 15.01.2026].
- IQWiG 2025** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025, Niemcy, https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9212/2026-01-02_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Mirdametinib_D-1246.pdf [dostęp: 15.01.2026].
- NICE 2026** National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2026, Wielka Brytania, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11819> [dostęp: 15.01.2026].
- PGM 2022** Polska Grupa Mięsakowa (PGM) 2022, Polska, https://journals.viamedica.pl/biuletyn_pto/article/view/89527 [dostęp: 10.02.2026].
- PTHOiD 2019** Polskie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Sekcja Koordynowanej Opieki Medycznej nad Neurofibromatozami (PTHOiD) 2019, Polska, <https://onkologia-dziecieca.pl/upload/standardy/STANDARDY%20PRZEGL%20C4%84D%20PEDIATRYCZNY%202019/POLSKI%20STANDARD%20MEDYCZNEJ%20OPIEKI%20KOORDYNOWANEJ%20DLA%20DZIECI%20Z%20NEUROFIBROMATOZAMI.pdf> [dostęp 10.02.2026].

Pozostałe publikacje

- Adeyemi 2025** Adeyemi A., Gross A. M., Baldwin A. et al., *Selumetinib in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma: Propensity score analysis of SPRINT vs. natural history control arm*, Neurooncol Adv. 2025. 7(1): vdaf101. doi: 10.1093/oaajnl/vdaf101.
- Chen 2025** Chen AP, Coyne GO, Wolters PL, et al. KOMET study investigators. *Efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled, parallel, double-blind, phase 3 study*. Lancet. 2025. 405(10496): 2217-2230. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00986-9, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673625009869?via%3DIihub> [dostęp: 15.01.2026].
- ChPL Ezmekly** ChPL Ezmekly, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ezmekly-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 05.01.2026].
- ChPL Koselugo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Koselugo, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/koselugo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.01.2026].
- Ejerskov 2023** Ejerskov C, Farholt S, Nielsen E et al. *Clinical Characteristics and Management of Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas in Denmark: A Nationwide Study*. Oncol Ther. 2023 Mar;11(1):97-110. doi: 10.1007/s40487-022-00213-4. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36454436; PMCID: PMC9935791. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36454436/> [dostęp: 19.01.2026].
- EPAR Ezmekly** European Public Assessment Report Ezmekly, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ezmekly-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 05.01.2026].
- EudraVigilance** EudraVigilance Database, <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 15.01.2026].
- FDA FAERS** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS), <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 15.01.2026].
- Gross 2020** Gross AM, Wolters PL, Dombi E. et al., *Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas*. N Engl J Med. 2020. 382(15): 1430-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1912735, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187457/> [dostęp: 15.01.2026].
- Gross 2023** Gross AM, Dombi E, Wolters et al. *Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas*. Neuro Oncol. 2023 Oct 3;25(10):1883-1894. doi: 10.1093/neuonc/noad086. PMID: 37115514; PMCID: PMC10547508. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10547508/pdf/noad086.pdf> [dostęp: 15.01.2026].
- IkarPro** <https://ikarpro.pl/pl/#/> [dostęp: 27.01.2026].

Medical Dictionary	https://www.rxlist.com/body_surface_area/definition.htm [dostęp: 27.01.2026].
medizinfuchs.de	https://www.medizinfuchs.de/ezmekly.html [dostęp: 16.01.2026]
Medycyna praktyczna	Nerwiakowłóknakowatość typu I (choroba von Recklinghausena), https://www.mp.pl/artykuly/14028 [dostęp: 05.01.2026].
Miller 2019	Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. <i>Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1</i> . Pediatrics. 2019. 143(5): e20190660. doi: 10.1542/peds.2019-0660. https://publications.aap.org/pediatrics/article/143/5/e20190660/37168/Health-Supervision-for-Children-With?autologincheck=redirected [dostęp: 16.01.2026].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r [dostęp: 22.01.2026].
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3 [dostęp: 15.01.2026].
VigiAccess	WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/ [dostęp: 15.01.2026].

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 21. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: w leczeniu nerwiakowłókniaków spłotowatych u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
Polska Grupa Mięsakowa PGM 2022 Polska Link	Zalecenia Polskiej Grupy Mięsakowej (sekcji Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej) dotyczące nerwiakowłókniaków spłotowatych (PN) u chorych na neurofibromatozę typu 1 (NF1) • Inhibitor MEK – selumetynib, w przypadku rejestracji leku (w UE) powinien być zalecany dla chorych w wieku dziecięcym (III, 2A). • Zalecenia wymieniają mirdametyrib jako terapię systemową w leczeniu zaawansowanych PN związanych z NF1 wykazującą potencjał w badaniach klinicznych fazy II. <u>Jakość dowodów naukowych:</u> I - dowody z co najmniej jednego dużego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez heterogenności; II - małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań, lub badań RCT z wykazaną heterogenicznością; III - prospektywne badania kohortowe; IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <u>Siła zaleceń:</u> 1 - zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego zespół ekspertów osiągnął jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu; 2A - zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego zespół ekspertów osiągnął jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu; 2B - zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego zespół ekspertów osiągnął umiarkowany poziom konsensusu.
Sekcja Koordynowanej Opieki Medycznej nad Neurofibromatozami Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Dziecięcej PTHiOD 2019 Polska Link	Polski standard medycznej opieki koordynowanej dla dzieci z neurofibromatozami – interwencje w przypadku nerwiakowłókniaków spłotowatych • Nie istnieją dotychczas ustalone metody leczenia przyczynowego (IIA). • Uważna obserwacja (<i>wait & watch</i>, IIA). • Interwencja chirurgiczna (często niemożliwa ze względu na wielkość +/- lokalizację +/- zajęcie pęczków naczyniowo-nerwowych przez guz oraz ze względu na ryzyko powikłań neurologicznych i miejscowych, a także duże ryzyko wznowy; IIB). • Zabiegi obarczające (ang. <i>debulking</i>) w przypadku guzów objawowych, nawet nieoperacyjnych. • Eksperymentalne terapie: leczenie celowane – selumetynib (IIC). • Poszukiwanie/wykluczenie cech transformacji złośliwej w MPNST. • Rehabilitacja, zabiegi korekcyjne z (bez) usuwania guzów, stabilizacja zewnętrzna (gorsety) i wewnętrzna (zabiegi) kręgosłupa – w przypadku zaburzenia wzrostu różnych kości (w tym kręgów) wynikającego z ucisku PN <u>Jakość dowodów naukowych:</u> I - dowody oparte na co najmniej 1 badaniu randomizowanym; II - dowody oparte na co najmniej 1 dobrze przeprowadzonym badaniu klinicznym bez randomizacji; z analizy kohortowej; z innych publikacji lub raportów. Dane wynikające z założeń międzynarodowego protokołu terapeutycznego; III - dowody oparte na opisach przypadków lub opiniach zespołów ekspertów. <u>Siła rekomendacji:</u> A - Silna rekomendacja B - Umiarkowana rekomendacja C - Słaba rekomendacja D - Rekomendacja negatywna
European Reference Network for Genetic Tumour Risk Syndromes ERN GENTURIS 2023 Europa Link	European Reference Network for Genetic Tumour Risk Syndromes: plexiform neurofibroma recommendations • For symptomatic plexiform neurofibroma*, surgery is the only treatment that can potentially cure the tumour. Plexiform neurofibroma surgery should be considered. (moderate) • If part of standard national care, MEK-inhibitors may be considered as treatment option for symptomatic plexiform neurofibroma*, and inoperable symptomatic plexiform neurofibromas. (moderate) * Symptomatic plexiform neurofibromas are: persistent pain not responsive to treatment in regional pain centre, disfigurement, functional deficit or potential deficit including neurological deficit, bladder, bowel, respiratory or swallowing problems or haemorrhage. <u>Strength of Recommendation:</u> Strong - Expert consensus AND consistent evidence Moderate - Expert consensus WITH inconsistent evidence AND/OR new evidence likely to support the recommendation Weak - Expert majority decision WITHOUT consistent evidence

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
European Network For Rare Cancers EURACAN 2023 Europa Link	An European Network for RARE CANCERS (EURACAN) Initiative Treatment of Neurofibroma - Gross total resection is recommended as therapy of first choice when feasible in PNST. When risk of neurological sequelae from surgery is high, detailed informed preoperative counseling by a surgeon experienced in performing such surgery is important. (II, B) - Repeated surgery in patients with local tumor progression or recurrence of PNST should be considered. (IV, Good practice point) - Radiotherapy is not recommended for NF-related plexiform neurofibromas given the theoretic risk of secondary malignancy in a tumor-suppressor syndrome. . (IV, Good practice point) - In patients with plexiform neurofibromas or MPNSTs, systemic treatments should be considered especially when complete resection is not feasible. (II, B) - Consider targeted therapy with MEK inhibitor selumetinib in children ≥ 2 years with NF1 and inoperable and symptomatic plexiform neurofibromas. (I, B) - Consider targeted therapy with MEK inhibitor selumetinib NF1 adult patients with unresectable, symptomatic, and/or progressive plexiform neurofibromas. (II, B) - In patients with recurrent plexiform neurofibromas or MPNST who are no longer eligible for local treatments, enrollment in clinical trials might be warranted, particularly in patients with a good performance status. (I, C) Medical Treatments - play a crucial role in PNs, especially when complete resection is not feasible due to the extensive growth and infiltration of surrounding soft tissues. - Inhibitor of MEK – selumetinib - approved by FDA - inhibitor of MEK – mirdametynib – investigated - inhibitor of VEGFR 1 and 2, MET, RET, KIT, AXL - cabozantinib <u>Evidence classification</u> Class I: An adequately powered prospective, randomized, controlled clinical trial with masked outcome assessment in a representative population or an adequately powered systematic review of prospective randomized controlled clinical trials with masked outcome assessment in representative populations. The following are required: Class II: Prospective matched-group cohort study in a representative population with masked outcome assessment that meets a–e above or a randomized, controlled trial in a representative population that lacks one criteria a–e Class III: All other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, where outcome assessment is independent of patient treatment Class IV: Evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion <u>Rating of recommendations</u> Level A rating (established as effective, ineffective, or harmful) requires at least one convincing class I study or at least two consistent, convincing class II studies Level B rating (probably effective, ineffective, or harmful) requires at least one convincing class II study or overwhelming class III evidence Level C (possibly effective, ineffective, or harmful) rating requires at least two convincing class III studies
American Academy of Pediatrics AAP 2019 USA Link	American Academy of Pediatrics, Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1 <u>Recommendations About Plexiform Neurofibromas (PN):</u> - Are present in approximately 50% of people with NF1, but less than 20% will require any intervention during childhood. - PN are benign tumors that may transform into MPNSTs (usually accompanied by symptoms such as pain, rapid growth, or neurologic dysfunction). - Plexiform neurofibromas are usually difficult to remove in their entirety because of interdigitation into normal tissues and peripheral nerves.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 22. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ezmekly w bazie Cochrane Library

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (12.01.2026 r.)
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 944 557
#2	Ezmekly OR mirdametynib	5
#3	neurofibromatosis type 1 OR NF1 OR plexiform neurofibromas OR PN OR Nonmosaic NF1 OR von Recklinghausen*	6 765
#4	#1 AND #2 AND #3	4

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ezmekly w bazie Medline via PubMed

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (12.01.2026 r.)
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 359 533
#2	Ezmekly OR mirdametynib	335
#3	"neurofibromatosis type 1" OR "NF1" OR "plexiform neurofibromas" OR "PN" OR "Nonmosaic NF1" OR "von Recklinghausen"	62 754
#4	#1 AND #2 AND #3	9

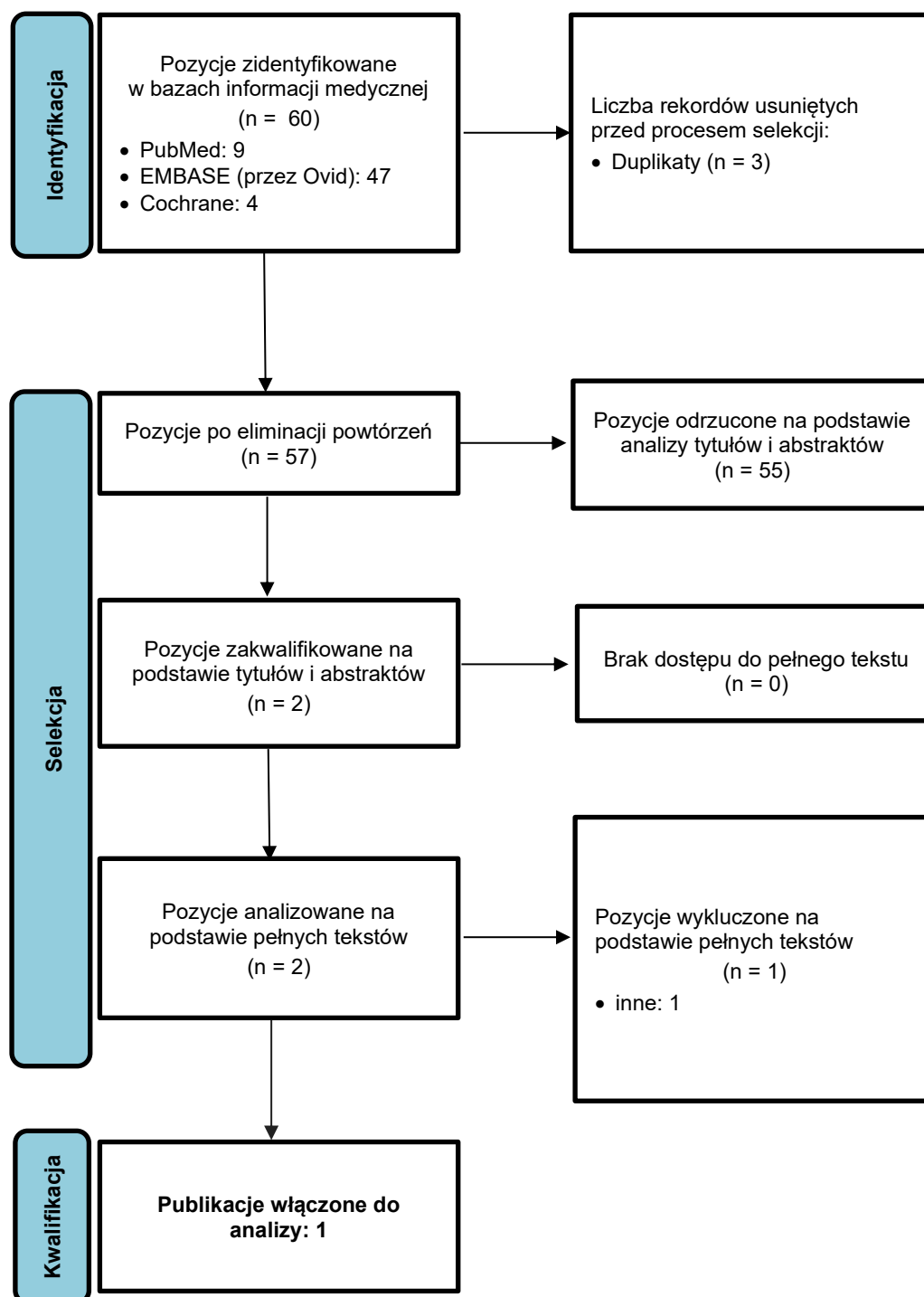
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Ezmekly w bazie Embase via Ovid

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (12.01.2026)
#1	"random*".af.	2 475 748
#2	randomized controlled trial.af.	1 204 724
#3	controlled clinical trial.af.	441 858
#4	placebo.af.	497 841
#5	clinical trials.af.	578 385
#6	(Ezmekly OR mirdametynib).af.	2 081
#7	(neurofibromatosis type 1 OR NF1 OR plexiform neurofibromas OR PN OR Nonmosaic NF1 OR von Recklinghausen*).af.	80 549
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3 170 501
#9	#6 AND #7 AND #8	47

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji



9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 25. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Ezmekly

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Wiek ≥ 2 r.ż.	4.1 Wskazania terapeutyczne „Ezmekly w monoterapii jest wskazany (...) u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 2 lat i starszych.”
Kliniczne rozpoznanie NF1 według kryteriów Konsensusu <i>National Institute of Health</i> (NIH), obejmujące co najmniej jedno dodatkowe kryterium diagnostyczne poza obecnością PN, albo potwierdzoną germinálną mutacją NF1 w laboratorium certyfikowanym przez CLIA/CAP. Dodatkowe kryteria obejmowały: - sześć lub więcej plam „café-au-lait” o średnicy > 5 mm u osób przed pokwitaniem i > 15 mm u osób po pokwitaniu, - piegi w okolicy pachowej lub pachwinowej, - glejak nerwu wzrokowego, - dwie lub więcej grudek Lischa, - charakterystyczną zmianę kostną (dysplazja kości klinowej lub ścieńczenie kory kości długich), - posiadanie krewnego pierwszego stopnia z NF1.	4.1 Wskazania terapeutyczne „Ezmekly w monoterapii jest wskazany (...) z neurofibromatozą typu 1 (NF1).”
PN powodująca znaczną chorobowość, np: zmiany w obrębie głowy i szyi, uciskające drogi oddechowe lub duże naczynia krwionośne; zmiany w obrębie splotu ramiennego lub lędźwiowego, powodujące ucisk nerwów i utratę funkcji; zmiany powodujące poważne deformacje lub znaczące zniekształcenia; zmiany w obrębie kończyn powodujące hipertrofię lub utratę funkcji oraz zmiany bolesne.	4.1 Wskazania terapeutyczne „Ezmekly w monoterapii jest wskazany w leczeniu objawowych (...) nerwiakowłóknaków splotowatych (ang. <i>plexiform neurofibromas</i> , PN).”
PN uznany za nieoperacyjny, tj. taki, którego nie można całkowicie usunąć chirurgicznie bez ryzyka poważnych powikłań z powodu: otoczenia lub bliskiego sąsiedztwa ważnych struktur, inwazyjności lub wysokiego unaczynienia PN lub jeśli pacjent odmówił operacji. Osoby po wcześniejszej operacji PN mogły być włączone, jeśli resekcja była niecałkowita i guz pozostawał możliwy do oceny wolumetrycznej.	4.1 Wskazania terapeutyczne „Ezmekly w monoterapii jest wskazany w leczeniu (...) nieoperacyjnych nerwiakowłóknaków splotowatych (ang. <i>plexiform neurofibromas</i> , PN).”
PN docelowy (zdefiniowany jako klinicznie najbardziej istotny) nadający się do analizy wolumetrycznej za pomocą rezonansu magnetycznego. Wymagania obejmowały: - PN widoczny na co najmniej 3 kolejnych przekrojach MRI; - całkowitą zmianę mieszczącą się w polu obrazowania; - guz o objętości co najmniej 5 ml; - klasyfikacja według przeglądu scentralizowanego: typowy PN, guzowaty PN, pojedynczy guzowaty PN; - możliwość oceny wg kryteriów REiNS.	Brak odniesienia w ChPL.
Prawidłowa czynność narządów i szpiku kostnego.	Brak odniesienia w ChPL.
Poziom sprawności Karnofsky'ego $\geq 50\%$ u pacjentów ≥ 16 r.ż. Poziom sprawności Lansky'ego $\geq 50\%$ u pacjentów < 16 r.ż.	Brak odniesienia w ChPL.
Masa ciała co najmniej 10 kg.	Brak odniesienia w ChPL.
Powierzchnia ciała (BSA) co najmniej $0,4 \text{ m}^2$ (włącznie) obliczona przy użyciu wzoru Du Bois'a ($BSA = 0,007184 \times W^{0,425} \times H^{0,725}$).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania „Nie ustalono zalecanej dawki dla pacjentów z BSA poniżej $0,40 \text{ m}^2$.”
Gotowość do poddania się biopsji guza przed i po leczeniu (dotyczy chorych ≥ 18 roku życia).	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Jakakolwiek klinicznie istotna aktywna lub znana historia chorób wątroby lub znane nieprawidłowości wątroby lub dróg żółciowych (z wyjątkiem zespołu Gilberta lub bezobjawowych kamieni żółciowych).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania „Produktu Ezmekly nie badano u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.”
Wartość transaminazy alaninowej (ALT) podczas badania przesiewowego > 2,0 x ULN oraz/lub bilirubiny całkowitej > 1,5 x ULN (izolowana bilirubina > 1,5x ULN jest dopuszczalna, jeśli wykonano frakcjonowanie, a bilirubina bezpośrednia wynosiła < 35%).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania „Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > ULN do 1,5 x ULN lub stężenie bilirubiny całkowitej ≤ ULN i AspAT > ULN).”
Historia hiperkalcemii związanej z nowotworem.	Brak odniesienia w ChPL.
Aktywne zaburzenia przytarczyc lub hiperfosfatemia w badaniach przesiewowych.	Brak odniesienia w ChPL.
Chłoniak, białaczka lub jakikolwiek nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem wyciętych raków podstawnomórkowych/płaskonabłonkowych skóry bez przerzutów w ciągu 3 lat); rak piersi w ciągu 10 lat.	Brak odniesienia w ChPL.
Aktywny guz nerwu wzrokowego lub inny guz niskiego stopnia wymagający leczenia chemioterapią lub radioterapią.	Brak odniesienia w ChPL.
Nieprawidłowy odstęp QT skorygowany według wzoru Fridericia (> 450 ms dla mężczyzn, > 470 ms dla kobiet lub > 480 ms dla uczestników z odnogą pęczka Hisa).	Brak odniesienia w ChPL.
Istotna klinicznie choroba serca, zawał mięśnia sercowego, ciężka/niestabilna dławica piersiowa, zabieg pomostowania tętnic wieńcowych lub obwodowych, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub objawowa zatorowość płucna w ciągu ostatnich 6 miesięcy (24 tygodni).	Brak odniesienia w ChPL.
Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) < 55% podczas badania przesiewowego lub w ciągu 3 lat od podpisania świadomej zgody lub zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania „Nie badano pacjentów z zaburzeniami LVEF w wywiadzie lub wyjściową frakcją wyrzutową poniżej wartości instytucjonalnej dolnej granicy normy (ang. <i>lower limit of normal</i> , LLN). (...) Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci powinni mieć frakcję wyrzutową powyżej wartości instytucjonalnej LLN.”
Dowody patologii siatkówki (w wywiadzie lub podczas badania okulistycznego) uznanej za czynnik ryzyka centralnej surowiczej retinopatii, zamknięcia żyły środkowej siatkówki (RVO) lub neowaskularnej zwyrodnieniowej choroby plamki. Uczestnicy byli wykluczani z badania, jeśli podczas badania przesiewowego mieli którykolwiek z następujących czynników ryzyka RVO: - ciśnienie wewnątrzgałkowe > 21 mmHg; - cholesterol w surowicy > 300 mg/dl; - triglicerydy w surowicy > 300 mg/dl; - hiperglikemia (glikemia na czczo > 125 mg/dl lub glikemia przygodna > 200 mg/dl); - uczestnicy ≥ 13 lat z ciśnieniem tętniczym ≥ 140/90 mmHg; - uczestnicy ≤ 12 lat z ciśnieniem tętniczym ≥ 95. centyla dla wieku + 12 mmHg.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania „(...) konieczne jest wykonanie kompleksowej oceny okulistycznej przed rozpoczęciem leczenia, w regularnych odstępach w trakcie leczenia oraz za każdym razem, gdy pacjent zgłasza nowe lub nasilające się zmiany widzenia, takie jak niewyraźne widzenie. W przypadku ocznych działań niepożądanych, leczenie mirdametyribem należy przerwać, a następnie zmniejszyć dawkę lub trwale przerwać podawanie leku w zależności od nasilenia działania niepożądanego. (...) W przypadku rozpoznania zakrzepu żyły siatkówki (ang. <i>retinal vein occlusion</i> , RVO) leczenie mirdametyribem należy trwale przerwać.”
Jaskra w wywiadzie.	Brak odniesienia w ChPL.
Terapia ukierunkowana na NF1 PN (np. inhibitory farnesylotransferazy, inhibitory kinaz) w ciągu 45 dni przed pierwszą dawką badanego leku (lub 5,5 okresu półtrwania danego leku — w zależności od tego, co było dłuższe).	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsza lub aktualna terapia mirdametyribem lub innym inhibitorem MEK1/2 (np. selumetyribem, trametyribem, kobimetyribem, binimetyribem itp.).	Brak odniesienia w ChPL.
Radioterapia w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub radioterapia okolicy oczodołu w dowolnym momencie.	Brak odniesienia w ChPL.
Systemowa, wziewna lub okulistyczna terapia glikokortykoidami (z wyjątkiem uczestników z niedoborami endokrynologicznymi, którzy mogą otrzymywać fizjologiczne lub stresowe dawki	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
steroidów, jeśli to konieczne) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku.	
Niezdolność do poddania się badaniu MRI lub brak tolerancji takiego badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Aktywna infekcja bakteryjna, grzybicza lub wirusowa.	Brak odniesienia w ChPL.
Ciężkie, ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne w ciągu roku.	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Ezmekly [dostęp: 13.01.2026], <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962543?intr=Mirdametynib&page=2&rank=11#participation-criteria>, [dostęp: 13.01.2026] i ChPL Ezmekly [dostęp: 13.01.2026].

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 26. 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

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Ezmekly (data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 365 697
#2	mirdemetinib OR Ezmekly	47
#3	#1 AND #2	1

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

