Rekomendacja nr 154/2026
z dnia 14 października 2026 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo (selumetinibum) w ramach programu lekowego: B.155 „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo (selumetinibum) w ramach programu lekowego: B.155 „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”.

Uzasadnienie

Ocena dotyczy finansowania selumetynibu w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) u pacjentów dorosłych z neurofibromatozą typu 1 (ang. *neurofibromatosis type 1*, NF1).

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania medycznego, w analizowanym wskazaniu zaleca się rozważenie zastosowania inhibitorów MEK, tj. selumetynibu, binimetynibu, trametynibu lub mirdametynibu, przy czym żadna z tych opcji nie jest obecnie refundowana. Podkreśla się jednak, że mirdametynib został ujęty w wykazie technologii o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) z marca 2026 r. w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u pacjentów z NF1. Objęcie leku procesem TLI wskazuje na możliwość jego przyszłego finansowania w populacji zbliżonej do ocenianej, odpowiadając tym samym na potrzebę zdrowotną tych pacjentów.

Przedłożona analiza skuteczności i bezpieczeństwa selumetynibu w leczeniu objawowych nerwiakowłókniaków splotowatych u dorosłych pacjentów z NF1 opiera się przede wszystkim na trwającym badaniu RCT fazy III KOMET, porównującym selumetynib (SEL) z placebo (PLC). Do ukończenia 16. cyklu leczenia SEL istotnie zwiększał odsetek obiektywnych odpowiedzi w porównaniu z PLC (19,7% vs 5,4%, różnica: 14,3 p.p.; 95% CI: 3,8; 25,8; p = 0,0112), przy czym wszystkie odnotowane odpowiedzi były częściowe; u żadnego pacjenta nie uzyskano odpowiedzi całkowitej. Nie stwierdzono również istotnych różnic między SEL a PLC w zakresie zmiany jakości życia pacjentów. Zwraca się uwagę, że interpretację wyników badania KOMET ogranicza zastosowanie cross-over po 12 cyklach leczenia.

Zgodnie z analizą ekonomiczną Wnioskodawcy (CUA), oszacowana wartość ICUR, dla porównania SEL vs BSC, przekracza próg opłacalności i wynosi [redacted] (1 243 025 PLN/QALY bez RSS). Ponadto, według przeprowadzonej analizy wpływu na budżet, finansowanie SEL w ocenianym wskazaniu będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o [redacted] w I roku oraz o [redacted] w II roku refundacji.

Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonych analiz, finansowanie produktu leczniczego Koselugo (selumetinibum) w ocenianym wskazaniu nie znajduje wystarczającego uzasadnienia. Selumetynib istotnie statystycznie zwiększał odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo, jednak nie wykazano istotnego wpływu na poprawę jakości życia pacjentów, a znaczenie kliniczne obserwowanych w badaniu KOMET wyników (np. redukcja objętości guza) pozostaje niepewne. Jednocześnie terapia nie jest opłacalna kosztowo, nawet przy uwzględnieniu mechanizmów podziału ryzyka, a jej refundacja wiązałaby się ze znacznym wzrostem wydatków płatnika publicznego [redacted] Ponadto mirdametynib, zalecany w wytycznych inhibitor MEK ujęty na liście TLI, może w przyszłości stanowić opcję leczenia w populacji objętej wnioskiem.

Przedmiot wniosku

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

- Koselugo (selumetinibum) 10 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod GTIN: 05000456070058; cena zbytu netto:

- Koselugo (selumetinibum) 25 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod GTIN: 05000456070065; cena zbytu netto:

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (B.155) w istniejącej grupie limitowej (1295.0, Selumetynib).

Problem zdrowotny

Neurofibromatoza typu 1 (ang. *neurofibromatosis type 1*, NF1; ICD-10: Q85.0) to wieloukładowa, rzadka choroba genetyczna charakteryzująca się zwiększoną skłonnością do rozwoju guzów nerwów obwodowych oraz zmian skórnych i neurologicznych. U około 60% chorych na NF1 występują nerwiakowłókniaki splotowate (ang. *plexiform neurofibromas*, PN). Rozwijają się one wzdłuż korzeni nerwów rdzeniowych lub większych splotów nerwowych. W zależności od postaci mogą przyjmować formę zlokalizowanego guza albo rozlanej, naciekającej zmiany obejmującej tkanki miękkie, mięśnie, powięź, kości czy narządy wewnętrzne. Objawowe PN występują u 52% dorosłych pacjentów z NF1, natomiast nieoperacyjne PN NF1 – u 32%.

Szacuje się, że NF1 występuje na świecie z częstością około 1:2 500 – 3 000 urodzeń. Połowa przypadków to nowe spontaniczne mutacje. Częstość występowania nie jest uzależniona od płci ani rasy. W populacji dorosłych (pow. 20 r.ż.) występowanie NF1 wynosi ok. 0,016% - 0,027%.

Według danych z Centrum eZdrowia (CEZ) w 2025 roku liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10: Q85.0 (neurofibromatoza typu 1) wynosiła 1600.

Zgodnie z opinią eksperta, liczba dorosłych pacjentów z objawowymi, nieoperacyjnymi nerwiakowłókniakami splotowatymi, w przebiegu NF1 wynosi w Polsce 150.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, jako komparator wskazano najlepsze leczenie wspomagające (BSC ang. *best standard of care*) obejmujące obserwację i leczenie objawowe (w tym farmakoterapia przeciwbólowa).

Zaznacza się jednak, że opublikowana w czerwcu 2026 r. lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności obejmuje mirdametynib w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (PN) u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1). Mirdametynib nie jest aktualnie objęty refundacją niemniej biorąc pod uwagę kryteria włączenia do projektu programu lekowego B.155, wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazanie refundacyjne, lek prawdopodobnie będzie stanowił technologię alternatywną w ocenianym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Selumetynib jest selektywnym inhibitorem kinaz kinazy białkowej aktywowanej mitogenami 1 i 2 (ang. *mitogen activated protein kinase kinases 1 and 2*, MEK 1/2).

Produkt Koselugo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

Obecnie produkt leczniczy Koselugo jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.155: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)" w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od ≥3 do ≤18 lat z potwierdzoną neurofibromatozą typu 1 (NF1), u których występują objawowe, nieoperacyjne PN.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy włączono: jedno badanie z randomizacją (RCT) fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo selumetynibu (SEL) względem placebo (PLC) w leczeniu objawowych PN u dorosłych (≥18 r.ż.) z NF 1 (KOMET; Chen 2025) oraz dwa badania jednoramienne, w których oceniano odpowiedź na leczenie po dłuższym okresie stosowania SEL (mediana czasu ekspozycji na SEL: 26–28 cykli) (Gross 2025, Kim 2024).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu KOMET był odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) do ukończenia 16. cyklu leczenia. ORR zdefiniowano jako potwierdzoną całkowitą odpowiedź (zanik docelowego PN) lub potwierdzona częściową odpowiedź (zmniejszenie objętości docelowego PN o ≥ 20% względem wartości początkowej), określane przez ICR według kryteriów REiNS.

W analizie uwzględniono także cztery przeglądy systematyczne dotyczące oceny efektywności klinicznej SEL stosowanego w populacji pacjentów z PN w przebiegu NF1 (Sanikommu 2026, Souza 2022, Sharawat 2022 oraz Solares 2021; jakość przeglądów oceniono jako krytycznie niską wg AMSTAR 2).

Nie odnaleziono badań skuteczności rzeczywistej odnoszących się do analizowanej technologii w ocenianym wskazaniu.

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA) i analizach Wnioskodawcy.

Skuteczność

Badanie KOMET

Do ukończenia 16. cyklu leczenia odsetek obiektywnych odpowiedzi był istotnie statystycznie wyższy w grupie selumetynibu niż w grupie placebo (19,7% vs 5,4%). Różnica w częstości odpowiedzi między grupami wyniosła 14,3 pkt % (95% CI: 3,8; 25,8; p = 0,0112) na korzyść selumetynibu. Całkowita odpowiedź na leczenie nie wystąpiła u żadnego pacjenta, natomiast potwierdzona częściowa odpowiedź była częstsza w grupie SEL niż PLC (19,7% vs 5,4%, OR = 4,30 [1,34; 13,78]; p=0,014). Jednocześnie u istotnie mniejszego odsetka pacjentów z grupy selumetynibu w porównaniu do grupy placebo odnotowano stabilizację choroby (70,4 vs 85,1%, OR = 0,42 [0, 18; 0,94]; p=0,036).

W porównaniu z placebo selumetynib istotnie statystycznie zmniejszał objętość docelowego PN do 12. cyklu leczenia (różnica średnich zmian: −11,1%; 95% CI: −15,5 do −6,8; p<0,001).

W zakresie oceny bólu istotne statystycznie różnice na korzyść selumetynibu wykazano dla zmiany nasilenia przewlekłego bólu według PAINS-pNF w populacji ogółem oraz u pacjentów z wynikiem wyjściowym ≥1 pkt lub ≥2 pkt, a także dla ostrego bólu według PAINS-pNF i wpływu bólu na funkcjonowanie według PII-pNF. Istotnych statystycznie różnic nie odnotowano natomiast dla zmiany nasilenia przewlekłego bólu u pacjentów z wynikiem wyjściowym PAINS-pNF ≥3 pkt oraz dla klinicznie istotnego złagodzenia przewlekłego bólu według PAINS-pNF.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie zmiany jakości życia ocenianej według kwestionariuszy PlexiQoL, PROMIS, PedsQL NF1 i EQ-5D-5L.

Bezpieczeństwo

Badanie KOMET

Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów, ze zbliżoną częstością w grupach SEL i PLC (100% vs 91,9%).

W grupie SEL istotnie częściej niż w grupie PLC występowały: AEs ≥ 3 stopnia (OR=2,25 [1,03; 4,90]; p=0,041), AEs potencjalnie związane z leczeniem (OR=17,27 [4,98; 59,94]; p<0,001), AEs prowadzące do modyfikacji dawki (OR=3,93 [1,73; 8,92]; p=0,001), czasowego wstrzymania leczenia (OR=3,01 [1,22; 7,43]; p=0,017] i redukcji dawki (OR=3,88 [1,02; 14,74]; p=0,047). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: AEs prowadzących do przerwania leczenia i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs).

Znamiennie częściej w grupie SEL w porównaniu z PLC raportowano zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) ogółem (OR=7,10 [3,39; 4,88]; p<0,001), w tym: kardiotoksyczność (27% vs 4%, OR=8,65 [2,43; 30,77]; p<0,001), obrzęk obwodowy (16% vs 1%, OR=13,38 [1,68; 106,64]; p=0,014), hepatotoksyczność (20% vs 7%; OR = 3,39 [1,15; 9,98], p=0,027), zwiększenie aktywności AST (18% vs 5%, OR=3,92 [1,21; 12,68]; p=0,022), miotoksyczność: 49% vs. 11%; [OR =8,02 [3,36; 19,12]; p<0,001), podwyższony poziom CPK we krwi (45% vs 5%, OR =14,36 [4,73; 43,60]; p<0,001).

Do najczęściej występujących poszczególnych AE należało zapalenie skóry typu trądzikowego, odpowiednio u 59% i 11% w grupie SEL i PLC (OR =11,95 [4,99; 28,61]; p<0,001).

Ograniczenia

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa SEL opiera się na trwającym badaniu z randomizacją KOMET, którego główne wyniki pochodzą z analizy pierwotnej z medianą obserwacji wynoszącą około 1,5 roku (data odcięcia 05.08.2024 r.). Z kolei dodatkowa analiza z ponad 2-letnim okresem leczenia (24 cykle) obejmuje tylko wybrane punkty końcowe (ocena bólu, zmiana objętości docelowego PN, DOR).

Zwraca się także uwagę, że na interpretację wyników z badania ma wpływ, że po zakończeniu pierwszych 12 cykli leczenia pacjenci otrzymujący placebo mogli przejść do otwartej fazy badania i rozpocząć leczenie selumetynibem (*cross-over*). Dane porównawcze były zatem dostępne tylko dla okresu obejmującego 12 cykli leczenia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA). Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) dla porównania SEL vs BSC wyniósł (1 243 025 PLN/QALY bez RSS).

Wartość ICUR z RSS przekracza próg opłacalności (244 821 PLN/QALY) z ustawy o refundacji.

Przy oszacowanej wartości ICUR progowe ceny zbytu netto produktu leczniczego Koselugo, wynosi odpowiednio za opak. 10 mg i 25 mg.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii SEL względem BSC wynosi

Ograniczenia

Niepewność analizy zwiększa przyjęcie horyzontu dożywotniego (68,8 lat), niedostosowanego do skróconej oczekiwanej długości życia pacjentów z NF1. Dodatkowymi ograniczeniami są założenie braku odpowiedzi na leczenie w ramieniu BSC oraz sama struktura modelu, zgodnie z którą pacjent pozostaje w stanie odpowiedzi na leczenie lub progresji choroby, bez możliwości przejścia ze stanu odpowiedzi do progresji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.)

W ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na pacjentów w I roku oraz pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Koselugo (selumetinibum) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
  - 37,02 mln PLN w I roku refundacji;
  - 87,68 mln PLN w II roku refundacji;
- z uwzględnieniem RSS:

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Koselugo (selumetinibum), w wariancie z RSS wynosi w I roku i w II roku analizy.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności założeń dotyczących liczebności populacji docelowej. Brak jest wiarygodnych danych pozwalających na oszacowanie populacji docelowej w warunkach polskich, oszacowania Wnioskodawcy zostały przeprowadzone w oparciu o zagraniczne dane epidemiologiczne, dane NFZ oraz założenia własne.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag wskazanych w SRP i AWA.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Postępowanie terapeutyczne w przypadku nerwiakowłókniaków splotowatych w NF1 opiera się przede wszystkim na leczeniu chirurgicznym (PGM 2022, EURACAN 2023, ERN GENTURIS 2023), które stanowi jedyną możliwość całkowitego usunięcia guza. U dorosłych pacjentów z guzami objawowymi lub nieresekcyjnymi dopuszcza się rozważenie zastosowania terapii inhibitorami MEK, tj. selumetynibem, binimetynibem, trametinibem lub mirdametinibem (EURACAN 2023, ERN GENTURIS 2023).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne, wydane przez G-BA i CDA-AMC (2026), dotyczące leczenia selumetynibem dorosłych pacjentów z neurofibromatozą typu 1 (NF1), u których występują objawowe, nieoperacyjne nerwiaki splotowate (PN).

Rekomendacja G-BA była pozytywna i opierała się głównie na wynikach badania KOMET wskazujących możliwe korzyści w zakresie redukcji bólu i objętości guza u pacjentów z NF1 z objawowymi i nieoperacyjnymi PN. Jednocześnie w ocenie IQWiG stwierdzono, że dodatkowa korzyść ze stosowania selumetynibu nie została udowodniona.

Rekomendacja kanadyjska była negatywna, zwrócono w niej uwagę, na niepewne korzyści kliniczne selumetinibu względem najlepszego leczenia wspomagającego.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt leczniczy Koselugo (selumetinibum) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13 lipca 2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.744.2026.12.WMO, PLR.4500.745.2026.12.WMO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo (selumetinibum) w ramach programu lekowego: B.155 „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 148/2026 z dnia 12 października 2026 roku w sprawie oceny leku Koselugo (selumetinibum) w ramach programu lekowego B.155. „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)".

Piśmiennictwo

1. Wniosek o objęcie refundacją Koselugo (selumetinibum) w ramach programu lekowego: B.155 „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)". Analiza weryfikacyjna DOWM.4131.9.2026.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości Stanowisko Rady Przejrzystości nr 148/2026 z dnia 12 października 2026 roku w sprawie oceny leku Koselugo (selumetinibum) w ramach programu lekowego B.155. „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)".