

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Koselugo (selumetinib)

Utvärderad indikation

Koselugo som monoterapi är avsett för behandling av symtomatiska, inoperabla plexiforma neurofibrom (PN) hos pediatrika patienter med neurofibromatos typ 1 (NF1) i åldern 3 år och uppåt.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Avslag**

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Koselugo (selumetinib), kapslar, L01EE04
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	En subpopulation av patienter med symtomatiska och inoperabla plexiforma neurofibrom vid neurofibromatos typ 1. Se kapitel 1 för beskrivning av subpopulationen som omfattar cirka 20 patienter.
Företagets prognostiserade försäljning	Utifrån den begränsade patientgrupp företaget ansöker om subvention för uppskattar företaget att cirka 8 patienter (1/3 av pediatrika populationen på cirka 20 patienter) kommer att vara aktuella för behandling år 2026. Förväntad försäljning 13 miljoner kronor 2026.
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2024-09-19

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Koselugo kapsel	10 mg	60 st.	46 650	47 864,5
Koselugo kapsel	25 mg	60 st.	116 630	117 930

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Jan Wahlström (medicinsk utredare), Sofie Sjöborg (hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Magnus Sabel överläkare, sektionschef vid Barncancercentrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV bedömer att svårighetsgraden på gruppnivå är mycket hög för den aktuella patientgruppen. Detta beror på att det för den aktuella subpopulationen finns risk för mycket allvarlig och bestående påverkan på viktiga organ eller långvarig svår smärta trots behandling mot neuropatisk smärta.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer liksom företaget att relevant jämförelsealternativ utgörs av bästa understödjande behandling (BSC ¹) vilken utgörs av symtomatisk behandling inklusive symtomreducerande kirurgi.
Relativ effekt och säkerhet	Eftersom den pivotala studien SPRINT var enarmad har data för effektjämförelser mot det relevanta jämförelsealternativet (bästa understödjande behandling, BSC) hämtats från en åldersmatchad kohort i den longitudinella observationsstudien Natural History-studien (NH-studien). För jämförelsen mot BSC användes propensity score-analys där man justerade för olikheter i patientkaraktäristika mellan populationerna. Enligt den indirekta jämförelsen har selumetinib en statistiskt signifikant effektfördel över BSC vad gäller progressionsfri överlevnad (PFS). Storleken på den relativa effekten är dock behäftad med mycket stora osäkerheter, bland annat på grund av att det rör sig om en jämförelse med historiska data, och eftersom effekten i hela populationen används som proxy för effekten i subpopulationen.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Den hälsoekonomiska analysen är en kostnadseffektivitetsanalys i form av en partitioned survival modell med tre hälsotillstånd (progressionsfri överlevnad, progredierad överlevnad och död).
Modellering av klinisk effekt	Effektmått i den hälsoekonomiska analysen är progressionsfri överlevnad, vilket var ett sekundärt effektmått i SPRINT-studien. De extrapolerade PFS-kurvorna kan inte överskrida överlevnaden i populationen, vars överlevnad modelleras med en något förhöjd mortalitetsrisk relativt normalpopulationen.
Hälsorelaterad livskvalitet	Företaget baserar sina nyttovikter på en vinjettstudie. Baserat på vinjettstudiens resultat antas de progressionsfria patienterna i Koselugo-armen ha nyttovikten 0,74. Progredierade patienter antas ha nyttovikten 0,51 i båda behandlingsarmarna. Företaget antar att de progressionsfria patienterna i BSC-armen har samma nyttovärd som de progredierade patienterna på 0,51.
Viktigaste kostnaderna	Det är främst läkemedelskostnaderna för behandling med Koselugo som påverkar den totala kostnadsskillnaden i analysen. Behandlingskostnaden med Koselugo uppgår till cirka 166 000 kronor per månad. Företaget extrapolerar behandlingens längd med parametrisk metod fram till år 8, därefter antas alla patienterna avbryta behandlingen.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	TLV bedömer att osäkerheten i resultaten i den hälsoekonomiska analysen är mycket hög. Detta beror främst på att SPRINT-studien var enarmad och resultaten är baserade på en indirekt jämförelse med historiska kontroller (registerdata) samt att den hälsorelaterade livskvaliteten, som QALY-vinsten är baserad på, varken är uppmätt i studien eller patientrapporterad utan är estimerad i en vinjettstudie. Även företagens antaganden avseende behandlingens längd, om de är rimliga för den aktuella populationen med mycket hög svårighetsgrad, är förenat med osäkerhet.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV konstaterar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) i företagens grundscenariö överstiger kostnaden TLV vanligtvis bedömer som rimlig för hälsotillstånd med mycket hög svårighetsgrad. TLV redovisar därför inga egna analyser.
Sammanvägd bedömning	I företagens grundscenariö uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 1,76 miljoner kronor (AUP). Kostnaden per vunnet QALY i företagens grundscenariö överstiger kostnaden TLV vanligtvis bedömer som rimlig för sjukdomstillstånd med mycket hög svårighetsgrad. TLV redovisar därför inga egna analyser, men har identifierat osäkerheter i företagens analys vilket hade inneburit att kostnaden per QALY i TLV:s analyser hade varit högre än företagens. TLV bedömer att det inte föreligger skäl att acceptera en högre kostnad per vunnet QALY än vad TLV vanligtvis gör för sjukdomstillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Ansökan föreslås därför avslås.

¹ Best supportive care

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Neurofibromatos typ 1.....	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	2
3	Läkemedlet.....	3
3.1	Indikation.....	3
3.2	Verkningsmekanism	3
3.3	Dosering/administrering.....	3
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	3
5	Jämförelsealternativ	4
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	6
6.1	Kliniska studier	6
6.2	Indirekta jämförelser.....	15
7	Hälsoekonomi	19
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	19
7.2	Effektmått	19
7.2.1	Klinisk effekt	20
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	21
7.3	Kostnader	22
7.3.1	Kostnader för läkemedlet	22
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	23
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	24
8.1	Företagets grundscenario	24
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	24
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	24
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser	24
8.2	TLV presenterar inga analysresultat	25
8.3	Samlad bedömning av resultaten	25
9	Regler och praxis.....	26
9.1	Den etiska plattformen	26
9.2	Författningstext m.m.	26
Bilagor	27	
Bilaga 1	- Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	27
Bilaga 2	- Baslinjekaraktäristika i indirekt jämförelse.....	28

1 Företagets ansökan

Företaget har justerat sin ansökan till att ansöka om begränsad subvention för en subpopulation av patienter enligt följande:

Koselugo subventioneras endast för barn mellan 3-18 år med en mycket hög svårighetsgrad av NF-1 med plexiforma neurofibrom. Sjukdomen är särskilt allvarlig och med mycket hög påverkan på livskvalitet när:

1. PN i huvud eller hals och det finns risk för luftvägsobstruktion eller skada på större blodkärl.
2. PN som omger viktiga blodkärl (så som aorta, bukartär, leverportven, runt ryggraden) och funktionen för viktiga organ i bålen påverkas.
3. PN i eller kring större nerver som påverkar funktion (så som brakial eller lumbosakral plexus)
4. Risk för kraftigt försämrad rörlighet (funktionsnedsättning), fysisk vanställdhet, påverkan på syn eller andra sensoriska förmågor.
5. Svår smärta trots behandling med medel mot neuropatisk smärta

Företaget har tidigare ansökt om subvention för Koselugo för hela den godkända indikationen (dnr 1228/2022). Även den nu aktuella ansökan gällde initialt hela den godkända indikationen. Företaget har dock justerat sin ansökan till att gälla ovan nämnda subpopulation som de menar har mycket hög svårighetsgrad. Företaget har i samband med justeringen även sänkt priset med cirka 5 procent. Företaget anför att det föreligger skäl för förhöjd betalningsvilja.

2 Neurofibromatos typ 1

Neurofibromatos typ 1 (NF1) är en sällsynt, livslång och obotlig genetisk sjukdom där många av symtomen uppträder tidigt i barndomen och består i vuxen ålder. NF1 orsakas av mutationer i tumörsuppressorgen neurofibromin 1. Ungefär 50 procent av NF1-fallen är ärftliga medan resterande 50 procent orsakas av spontana mutationer. Sjukdomen är lika vanlig hos båda könen.

NF1 är en mycket heterogen sjukdom vars manifestationer kan skilja sig mellan patienter och även mellan familjemedlemmar med identiska mutationer. NF1 kan ge upphov till en mängd olika kliniska manifestationer som involverar många organsystem, med symtom från nervsystem (t.ex. inlärningssvårigheter), hud (t.ex. så kallade café au lait-fläckar), skelett och ögon. Majoriteten av NF1-patienter (80-85%) har fått sin diagnos vid sex års ålder och vid åtta års ålder har nästan alla NF1-patienter (95%) blivit diagnostiserade.

En av de mer allvarliga kliniska manifestationerna av NF1 är plexiforma neurofibrom (PN) som förekommer hos 30-50 procent av NF1-patienterna. PN är icke-maligna tumörer i perifera nervhöljen som kan förekomma var som helst i kroppen och orsaka svåra symtom.

PN växer snabbt i barn under 18 års ålder, med volymökningar som kan uppgå till ≥ 20 procent per år. Den snabbaste tillväxten av PN sker under de tio första levnadsåren, och i synnerhet hos patienter i åldern 3-5 år, med en mediantillväxttakt om 35 procent per år. I vuxen ålder tenderar tillväxttakten att minska och senare upphöra. Tillväxten av PN sker ofta okontrollerat och oförutsägbart och perioder av snabb volymtillväxt kan följas av perioder av inaktivitet.

I takt med att PN växer i storlek kan PN-associerade symtom utvecklas, som exempelvis smärta, missbildningar, funktionsnedsättningar vad gäller rörlighet, syn, urinblåsa och tarm. I de mest allvarliga fallen kan PN leda till svåra handikapp (till exempel genom att trycka på spinalnerv) och kan vara livshotande (till exempel genom att obstruera luftvägarna).

Patienter med NF1 har en medellivslängd som är reducerad med 8-15 år, främst på grund av risken att utveckla vissa maligna tumörer. Studier har påvisat en sänkt hälsorelaterad livskvalitet hos patienter med NF1 PN.

Prevalensen av NF1 i Sverige är ca 3000 personer, varav 800 barn. Företaget uppskattar att det inom indikationen för Koselugo finns 54 patienter år 2022, med en incidens av ungefär två nya patienter per år.

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV har bedömt sjukdomstillståndets svårighetsgrad vad gäller hälsorelaterad livskvalitet, sjukdomens varaktighet och frekvens samt livslängdspåverkan utifrån den ansökta och begränsade subpopulationen av patienter.

TLV bedömer att på individnivå föreligger en mycket stor variation både vad gäller symtomens art och svårighetsgrad, och sjukdomstillståndets svårighetsgrad kan därmed också variera mellan individer. TLV bedömer dock, med stöd av den kliniska experten, att variationen av grad av symptom och livskvalitetspåverkan mellan individer i subpopulationen är mindre än för patienter inom hela indikationen. Sjukdomen är kronisk och obotlig. Patienter inom patientgruppen har en livslängd som är förkortad med cirka 8 till 15 år. Enligt TLV:s kliniska expert är det för de av företaget angivna undergrupperna 1 och 2 tänkbart att det rör sig om minst 15 års förkortad livslängd, se kapitel 1 för de av företaget angivna undergrupperna som omfattas av den subpopulation som företaget ansöker om subvention för.

Vanliga symtom vid NF1 är så kallade café-au-lait-fläckar och neurofibrom vilket är godartade bindvävstumörer i form av små knutor på eller precis under huden. En del barn får godartade tumörer längs synnerven (opticusgliom), som hos vissa kan leda till synnedsättning. Sned rygg (skolios) i lindrig form är vanligt. Hos ett fåtal barn förekommer allvarligare skelettavvikelser. Patienter med NF1 har ofta inlärningssvårigheter. Svårigheter med koncentration och uppmärksamhet samt adhd är vanligt. NF1 medför en ökad risk för att utveckla maligna tumörer, särskilt maligna perifera nervskidetumörer (MPNST), vilket leder till en förkortad livslängd.

PN växer längs större nerver och kan uppstå varsomhelst i kroppen. Svårighetsgraden beror på såväl lokalisering som tumörstorlek. Smärta och nedsatt rörelseförmåga är vanliga symtom. TLV bedömer att en icke obetydlig andel av patienterna med NF1 PN har smärta, som sannolikt kan vara av minst måttlig till svår grad. Domningar och i sällsynta fall förlamning kan förekomma. Manifestationer i form av påverkan på mag-/tarmkanal, urinvägar, syn och andningsvägar kan också ingå i symptombilden. I sällsynta fall kan PN vara livshotande, men det finns en stor variation vad gäller svårighetsgraden av PN-associerade symtom. Enligt TLV:s expert omfattar den aktuella subpopulationen individer med svår smärta, vanställning, funktionspåverkan eller andra allvarliga eller till och med livshotande symtom.

Sammanfattningsvis finns det för den aktuella subpopulationen risk för mycket allvarlig och bestående påverkan på viktiga organ (exempelvis i form av luftvägsobstruktion, skada på större blodkärl, kraftigt försämrad rörlighet, påverkan på organ i bålen eller på större nerver), eller långvarig svår smärta trots behandling mot neuropatisk smärta.

TLV:s bedömning:

Sammantaget bedömer TLV att svårighetsgraden på gruppnivå är mycket hög för den aktuella patientgruppen.

3 Läkemedlet

Läkemedlet Koselugo innehåller den aktiva substansen selumetinib och fick villkorat marknadsgodkännande i Europa den 17 juni 2021. Koselugo är klassat som ett sär läkemedel.

3.1 Indikation

Koselugo som monoterapi är avsett för behandling av symtomatiska, inoperabla plexiforma neurofibrom (PN) hos pediatriska patienter med neurofibromatos typ 1 (NF1) i åldern 3 år och uppåt.

3.2 Verkningsmekanism

Selumetinib är en selektiv hämmare av mitogenaktiverade proteinkinaser 1 och 2 (MEK 1/2). Selumetinib blockerar MEK-aktiviteten och signalvägen för RAF-MEK-ERK. Hämmning av MEK kan därför blockera proliferation och överlevnad av tumörceller i vilka signalvägen för RAF-MEK-ERK är aktiverad.

3.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av Koselugo är 25 mg/m² kroppsytan (body surface area, BSA), som tas oralt två gånger dagligen, ungefär var 12:e timme.

Dosen är individuell och baseras på kroppsytan (mg/m²). Dosen avrundas till närmast möjliga 5 mg eller 10 mg dos, upp till en maximal enkeldos på 50 mg. Olika styrkor av Koselugo kapslar kan kombineras för att erhålla den önskade dosen.

Behandling med Koselugo ska fortsätta så länge klinisk nytta observeras, eller till progression av PN eller utveckling av oacceptabel toxicitet. Data från patienter äldre än 18 år är begränsade; fortsatt behandling i vuxen ålder ska därför baseras på läkarens bedömning av nyttan och riskerna för den enskilda patienten. Det är dock inte lämpligt att påbörja behandling med Koselugo hos vuxna.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsalternativ för patienter med symtomatiska, inoperabla NF1 PN är begränsade med fram tills nyligen kirurgi som enda möjlighet att minska PN-volym och associerade morbiditeter.

PN anses icke lämpade för behandling med traditionell cancerbehandling som strålning och kemoterapi, på grund av risken för malign transformation.

I de aktuella svenska behandlingsrekommendationerna nämns selumetinib och andra MEK-hämmare. I Socialstyrelsens kunskapsstöd från december 2022² står följande:

”Plexiforma neurofibrom eller andra djupt sittande neurofibrom kan opereras om de ger symptom som smärta, eller om det finns misstanke om maligna tumörer. Operationerna genomförs

² <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/neurofibromatos-typ-1/>

av olika specialister beroende på var tumörerna är belägna. Vanligen är det svårt att helt avlägsna plexiforma neurofibrom utan att skada nerver eller andra organ. Målsättningen är därför att ta bort den symtomgivande delen av tumören med så få skador som möjligt på intilliggande vävnad.

Barn kan få läkemedelsbehandling för plexiforma neurofibrom med MEK-hämmaren selumetinib. MEK-hämmare är en grupp läkemedel som blockerar effekten av förändrade proteiner i den påverkade RAS-MAPK-signalvägen. Hos barn med NF1 kan MEK-hämmare minska tillväxten av och storleken på plexiforma neurofibrom. Vanligen minskar läkemedlen också den smärta som plexiforma neurofibrom kan orsaka.”

I handlägningsstöd från Svensk Förening för Medicinsk Genetik och Genomik, publicerat i mars 2023³ står följande:

”Tumörreducerande kirurgi är ofta svårt. Behandling med MEK-hämmare (selumetinib, som är godkänt, eller trametinib) är förenat med en del biverkningar (ffa torr hud, akne, nageltrång, hudinfektioner). Vid ett hotfullt växande eller symtomgivande plexiformt neurofibrom är dock behandling ofta fördelaktigt och har god effekt på att stoppa tillväxten samt hos 50-70 procent av tumörerna delvis krympa tumören. Således förväntas ingen radikal förändring av tumörvolymen men stoppad tillväxt och symptomlindring. Behandling tycks även ha en effekt på smärta. När behandling påbörjas liksom duration av behandling avgörs i samråd med insatta barnneurologer/onkologer och erfarenheten av dessa behandlingar ökar.”

Den behandling som utöver ovan nämnda alternativ står till buds är symtomatisk behandling, såsom smärtlindring eller interventioner som exempelvis trakeostomi för att hålla luftvägarna öppna. Mellan 33-44 procent av patienter med NF1 PN erhåller smärtlindrande behandling, inklusive opioider. Trots detta har många patienter kvarstående problem med smärta som leder till inskränkningar i dagliga aktiviteter. I takt med att PN tillväxer krävs ofta tillägg av fler smärtlindrande mediciner, men trots det kan etablerad behandling ofta inte ge tillräcklig kontroll av smärtan orsakad av NF1 PN. Ängest och depression orsakade av NF1 PN kan också kräva farmakologisk behandling.

5 Jämförelsealternativ

Företagets val av jämförelsealternativ

Företagets val av jämförelsealternativ med motivering lyder som följer:

”Det finns för närvarande inga systemiska eller medicinska behandlingar tillgängliga för NF1-relaterade PN. Därför är det mest relevanta jämförelsealternativet till selumetinib i Sverige bästa understödande behandling (BSC) enbart. BSC utgörs av symtomatisk behandling (till exempel analgetika för smärtlindring) eller kirurgisk behandling för att avlägsna eller minska storleken av PN. Den exakta innebörden av BSC varierar beroende på det stora antalet PN-relaterade symtom. I takt med att en patients PN utvecklas och symtomen progredierar kan effekten av symtomatisk behandling successivt avta. Valet av BSC som jämförelsealternativ bekräftades av en svensk klinisk expert som intygade att detta återspeglar nuvarande klinisk praxis i Sverige⁴.”

³ https://sfmg.se/download/riktlinjer/pediatrik_genetik/Neurofibromatos-typ-1-NF1-handlaggningsstod.pdf

⁴ AstraZeneca, Swedish KOL (key opinion leader) interview. 2022.

TLV:s diskussion

BSC vid inoperabla PN utgörs av symtomatisk behandling eller kirurgisk behandling för att så långt det är möjligt minska storleken av PN. Vid sidan av BSC används MEK-hämmare i form av trametinib (Mekinist) utanför godkänd indikation (off-label) för aktuell patientgrupp. MEK-hämmaren selumetinib rekommenderas för NF1 PN av Socialstyrelsen som också diskuterar effekten av MEK-hämmare som grupp av läkemedel vid detta tillstånd och MEK-hämmare ingår i Svensk Förening för Medicinsk Genetik och Genomiks rekommendationer för NF1 PN. Användningen av trametinib för aktuell patientgrupp i svensk klinisk praxis stöds även av utlåtanden från TLV:s kliniska expert. TLV konstaterar att det finns publicerade studier där effekt och säkerhet av trametinib för behandling av den aktuella patientgruppen redovisas. Utifrån föreliggande vetenskaplig dokumentation antar TLV att det föreligger en klasseffekt för MEK-hämmare vid behandling av NF1 PN och finner att användningen av trametinib får anses ske i enlighet med vetenskap^{5,6,7,8,9,10,11,12}. Enligt TLV:s allmänna råd [TLVAR 2003:2] om ekonomiska utvärderingar kan läkemedel som inte har samma indikation som det nya läkemedlet användas som relevant jämförelsealternativ, förutsatt bland annat att det inte har en obetydlig användning i klinisk praxis för det aktuella tillståndet. En betydande merpart av de patienter som behandlas med Mekinist i dagsläget får behandlingen inom ramen för en studie i en annan beredningsform (orala droppar) än de tabletter som finns inom läkemedelsförmånerna och som är godkända i Sverige. Off-label användningen av Mekinist i klinisk praxis för aktuell patientgrupp är således inte i en sådan omfattning att Mekinist i dagsläget kan bedömas utgöra relevant jämförelsealternativ till Koselugo. TLV instämmer därför i företagets bedömning att BSC utgör relevant jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer liksom företaget att relevant jämförelsealternativ till Koselugo utgörs av bästa understödjande behandling (BSC) vilken utgörs av symtomatisk behandling inklusive symtomreducerande kirurgi.

⁵ de Blank PMK, Gross AM, Akshintala S, Blakeley JO, Bollag G, Cannon A et al. MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus. *Neuro Oncol.* 2022 Nov 2;24(11):1845-1856.

⁶ Armstrong AE, Belzberg AJ, Crawford JR, Hirbe AC, Wang ZJ. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer.* 2023 Jun 16;23(1):553.

⁷ Wang D, Ge L, Guo Z, Li Y, Zhu B, Wang W et al. Efficacy and Safety of Trametinib in Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma and Low-Grade Glioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022 Jul 31;15(8):956.

⁸ Cacchione A, Fabozzi F, Carai A, Colafati GS, Baldo GD, Rossi S et al. Safety and Efficacy of Mek Inhibitors in the Treatment of Plexiform Neurofibromas: A Retrospective Study. *Cancer Control.* 2023 Jan-Dec;30:10732748221144930.

⁹ Harder A. MEK inhibitors - novel targeted therapies of neurofibromatosis associated benign and malignant lesions. *Biomark Res.* 2021 Apr 16;9(1):26.

¹⁰ McCowage GB, Mueller S, Pratilas CA, et al. Trametinib in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 (NF-1)-associated plexiform neurofibroma: a phase I/IIa study. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):10504.

¹¹ Solares I, Viñal D, Morales-Conejo M, Rodríguez-Salas N, Feliu J. Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review. *ESMO Open.* 2021 Aug;6(4):100223.

¹² Vaassen P, Dürr NR, Rosenbaum T. Treatment of Plexiform Neurofibromas with MEK Inhibitors: First Results with a New Therapeutic Option. *Neuropediatrics.* 2022 Feb;53(1):52-60.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet av selumetinib utvärderades i studien fas I/II-studien SPRINT (NCT01362803), vilket är den enda studien av selumetinib i pediatrika patienter med neurofibromatos typ 1 (NF1) och inoperabla plexiforma neurofibrom (PN).

Fas II av SPRINT var en okontrollerad, multicenterstudie vars syfte var att utvärdera svarsfrekvens och klinisk nytta av behandling med selumetinib och inkluderade två strata:

- Stratum I inkluderade patienter i åldern 2-18 år med NF1 och symtomatiska, inoperabla PN¹³.
- Stratum II inkluderade patienter i åldern 2-18 år med NF1 och inoperabla PN med potential att orsaka signifikant morbiditet¹⁴.

SPRINT fas II stratum I anses av företaget vara den mest relevanta studien eftersom den handlar om selumetinib för behandling av pediatrika patienter med NF1 och symtomatiska, inoperabla PN. Det var också SPRINT fas II stratum I som låg till grund för marknadsgodkännandet av selumetinib för denna indikation.

I detta beslutsunderlag syftar beteckningen SPRINT på SPRINT fas II stratum I (om inget annat anges).

Metod

Studiedesign SPRINT

Totalt 50 pediatrika patienter med NF1 och symtomatiska, inoperabla PN inkluderades från augusti 2015 till augusti 2016 i denna öppna fas II-studie som genomfördes vid fyra kliniska centra i USA. Selumetinib (25 mg/m² kroppsytan två gånger dagligen) administrerades i 28-dagars cykler utan uppehåll mellan cyklerna. Utvärderingar gjordes innan en ny cykel påbörjades. De viktigaste inklusions- och exklusionskriterierna var följande:

Centrala inklusionskriterier

- Ålder 2-18 år
- Kroppsyta $\geq 0,55$ m² om patienten förmår svälja hela kapslar
- Diagnostiserad NF1:
 - Positivt genetiskt test för NF1 eller
 - Åtminstone ett av ”consensus diagnostic criteria additional to PN”
- Inoperabelt, symtomatiskt PN:
 - PN som är mätbar (definierat som en lesion om minst 3 cm i en riktning)
 - Ett PN definierades som inoperabelt om det inte kunde avlägsnas helt med kirurgi utan risk för avsevärd morbiditet på grund av att tumören omgav eller befann sig mycket nära vitala strukturer, var invasiv eller höggradigt vaskulariserad.

¹³ Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. N Engl J Med. 2020 Apr 9;382(15):1430-1442. Erratum in: N Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1290.

¹⁴ Gross AM, Glassberg B, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Fisher MJ et al. Selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 and asymptomatic inoperable plexiform neurofibroma at risk for developing tumor-related morbidity. Neuro Oncol. 2022 Nov 2;24(11):1978-1988.

- Patienter som tidigare genomgått kirurgisk behandling av ett PN kunde inkluderas under förutsättning att PN inte hade avlägsnats fullständigt och fortfarande var mätbart.
- Ett PN definierades som symtomatiskt om det orsakade signifikant morbiditet inklusive (men inte begränsat till) deformitet eller vanställighet, hypertrofi av eller funktionsförlust i arm eller ben, smärta, påverkan på luftvägar eller stora blodkärl, eller nervkompression i regionerna brachial- eller lumbalplexus.

Centrala exklusionskriterier

- Patienter för vilka man förväntade ett behov av kirurgiskt ingrepp mot mål-PN inom de första åtta behandlingscyklerna.
- Användande av något studieläkemedel inom de föregående 30 dagarna.
- Pågående strålbehandling, kemoterapi eller hormonterapi riktad mot tumören, immunterapi eller biologisk terapi.
- Oförmåga att genomgå MRI (magnetkameraundersökning) eller kontraindikation för MRI.
- Föregående behandling med selumetinib eller annan MEK1/MEK2-specifik hämmare.
- Evidens för optikusgliom, malignt gliom, MPNST¹⁵ eller annan cancer som kräver behandling med kemoterapi eller strålning.

SPRINT är en enarmad studie. När studien designades ansågs det enligt företaget oetiskt att inkludera en placeboarm i studien eftersom:

- Pediatriska NF1-patienter med symtomatiska, inoperabla PN har ett signifikant behov av effektiv läkemedelsbehandling och sjukdomsmodifierande behandling saknas.
- Pediatriska patienter som ingick i SPRINT fas II hade en substantiell PN-relaterad morbiditet vid tidpunkten då de inkluderades i studien, och
- Fas I-delen av SPRINT hade påvisat lovande resultat vad gäller effekten av selumetinib i den aktuella patientpopulationen (objektiv svarsfrekvens, ORR 71%).

För att estimeras den relativa effekten av selumetinib jämfört med etablerad klinisk behandling genomfördes jämförelser med historiska kontroller.

Företaget har redovisat en naiv jämförelse mellan SPRINT och en åldersmatchad kohort av barn med symptomatiska inoperabla NF1 PN från Natural History- (NH-) studien genomförd av National Cancer Institute (NCI) i USA^{16,17}. NH-studien är en longitudinell observationsstudie av patienter med NF1 PN och beskriver sjukdomsförloppet i en relativt stor patientkohort. Den åldersmatchade kohorten var en undergrupp av den totala NH-kohorten. Kohorten inkluderade patienter i åldrarna 3-18 år (medianålder 7,8 år) som genomgick minst två tumörvolymbestämningar med MRI, med den första MRI-undersökningen utförd i åldersspannet 3-18 år (denna undersökning användes som baslinje). Detta tillvägagångssätt möjliggjorde "alignment" med åldern för patienter som inkluderades i SPRINT och tiden för baslinjeevaluering av tumörvolym. För att indirekt jämföra data från den åldersmatchade kohorten med data från SPRINT selekterades en kohort bestående av 93 patienter med en maximal uppföljningstid om 3,2 år. Denna uppföljningsperiod motsvarade den maximala uppföljningstiden i SPRINT.

¹⁵ Malignant peripheral nerve sheath tumour

¹⁶ Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020 Apr 9;382(15):1430-1442. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020 Sep 24;383(13):1290.

¹⁷ Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol.* 2018 Nov 12;20(12):1643-1651.

Tillväxtdata för PN från patienter i den åldersmatchade kohorten från NH-studien analyserades och användes som extern kontroll för NF-1 relaterad PN-tillväxt och PFS-data i SPRINT. Denna externa jämförelse ingick i studieprotokollet för SPRINT.

Utöver den naiva jämförelsen med NH-studiens åldersmatchade kontroll genomfördes propensity score-analyser för en icke-randomiserad jämförelse av progressionsfri överlevnad (PFS) för selumetinib i SPRINT versus NH-studien.

Effektmått

Förändring i tumörvolym

Den kliniskt mest relevanta tumören valdes ut vid baslinjen av den behandlande läkaren och benämndes mål-PN, vilken användes för att mäta behandlingssvaret. Mätning av PN behandlingssvar och progression av PN i studien genomfördes med användande av volumetrisk MRI-analys, vilken genomfördes centralt av NCI (icke-blindat). Samma volumetriska MRI-metod användes för NH-studien.

År 2020 publicerade Gross *et al* volumetriska data för PN från SPRINT för databrytpunkten 29 mars 2019¹⁸. Den volumetriska bedömningen av MRI-bilderna och den biostatistiska analysen av de data som ingick i publikationen genomfördes av NCI. Dessa publicerade data representerar den längsta tillgängliga uppföljningstiden (tre år) för alla volumetriska effektmått från SPRINT. Dessa data utgör därför basen i företagets ansökan. En uppdaterad analys av vissa tumörvolumetriska effektmått har genomförts av NCI, baserat på databrytpunkten 27 februari 2021¹⁹ (uppföljningstid 5,5 år) och ingår också i företagets ansökan.

Responskriterier

Följande definitioner av tumörrespons och progression användes i SPRINT för utvärdering av primära och sekundära effektmått. De utgår från de s.k. REiNS-kriterierna²⁰.

- Kompletta svar (CR, complete response) definierades som försvinnande av mål-PN.
- Partiella svar (PR, partial response) definierades som en minskning av volymen av mål-PN med $\geq 20\%$ jämfört med baslinjen. PR ansågs icke bekräftat (uPR, unconfirmed PR) första gången det detekterades, och som bekräftat (cPR, confirmed PR) när det observerades i konsekutiva undersökningar med minst tre månader emellan.
- Stabil sjukdom definierades som otillräcklig förändring i tumörvolym för att kvalificera som antingen PR eller progressiv sjukdom.
- Progressiv sjukdom definierades som en ökning av volymen av mål-PN med $\geq 20\%$ jämfört med baslinjen eller som en ökning om $\geq 20\%$ från bästa svar om patienten hade haft PR.

Dessutom användes följande definitioner av svar:

- Objektiv svarsfrekvens (objective response rate, ORR) definierades som andelen patienter med CR eller cPR i en "intention to treat"-analys. ORR var det primära effektmåttet.
- Bästa objektiva svar (best objective response, BOR) definierades som det bästa svar som observerades från start av behandling till progression eller till den sista utvärderingsbara volumetriska MRI-undersökningen i frånvaro av progression.

¹⁸ Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1430-1442. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Sep 24;383(13):1290.

¹⁹ Gross AM, Dombi E, Wolters PL, Baldwin A, Dufek A, Herrera K 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.

²⁰ Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis

Patientkaraktäristika och tumörkaraktäristika

Baslinjekaraktäristika för patienterna och sjukdomen i SPRINT visas i nedanstående tabell (tabell 1). Medianåldern för patienterna var 10,2 år (spann 3,5-17,4). De tumörkaraktäristika som visas i tabellen demonstrerar heterogeniteten i NF1 PN. Volymen av mål-PN varierade mellan 5 ml och 3820 ml. Medianantalet morbiditeter vid baslinjen var tre, och de vanligaste symtomen var vanställdhet, motorisk dysfunktion och smärta. Mål-PN förekom i ett stort antal olika lokalisationer, där de vanligaste var hals och bål, samt bål och extremiteter (i 12 av 50 patienter (24%) vardera). 42% av patienterna hade progressiv PN ($\geq 20\%$ tillväxt under 12 till 15 månader innan inklusion i studien).

Tabell 1. Baslinjekaraktäristika för patienter och mål-PN

Characteristic	Value
Patients enrolled — no.	50
Median age at enrollment (range) — yr	10.2 (3.5–17.4)
Sex — no.	
Male	30
Female	20
Median volume of target neurofibroma (range) — ml	487 (5–3820)
Progression status of target neurofibroma at trial entry — no.	
Progressive	21
Nonprogressive	15
Insufficient data	14
Location of the target neurofibroma — no.	
Neck and trunk	12
Trunk and limbs	12
Limbs only	4
Head only	9
Head and neck	8
Trunk only	5
No. of neurofibroma-related complications per patient (range)	3 (1–5)
Type of neurofibroma-related complication — no. (%)	
Disfigurement	44 (88)
Motor dysfunction	33 (66)
Pain	26 (52)
Airway	16 (32)
Vision	10 (20)
Bowel or bladder	10 (20)
Other	11 (22)

Resultat

Primärt effektmått: objektiv svarsfrekvens (ORR)

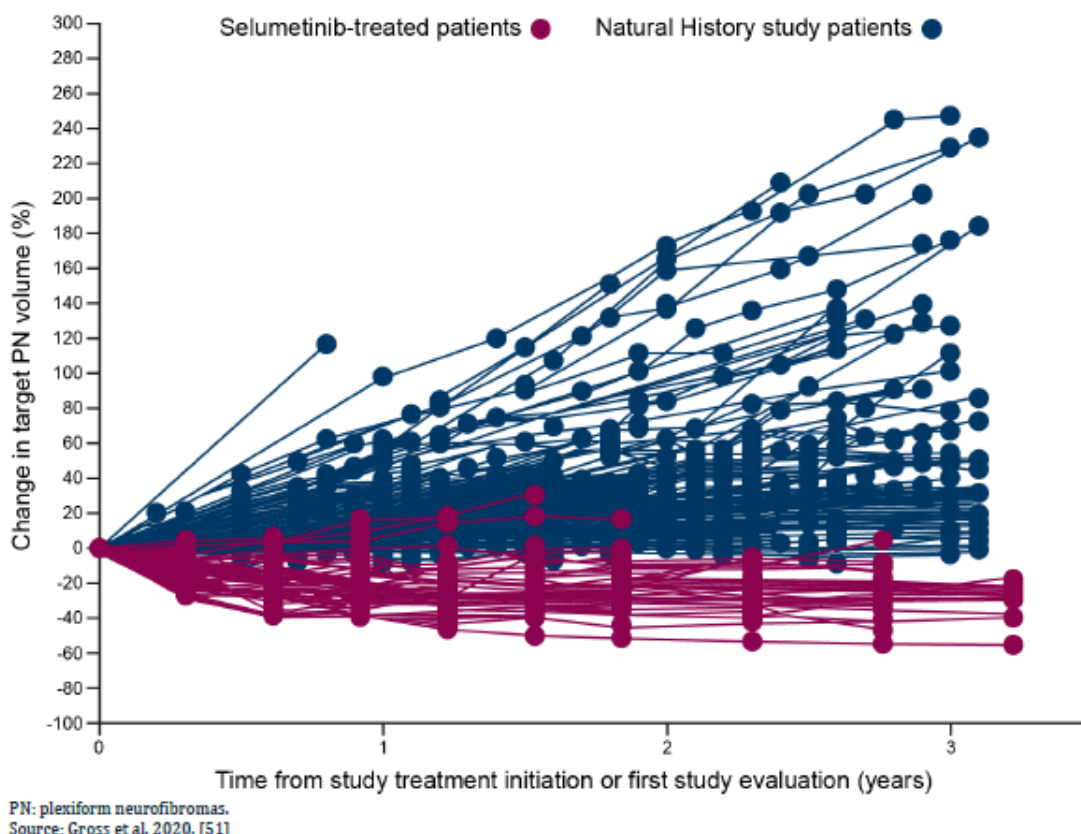
Majoriteten av barnen, 68% (34/50) hade cPR vid selumetinibbehandling, det vill säga en $\geq 20\%$ minskning i volymen av mål-PN från baslinjen²¹. Ingen patient hade CR. ORR var oförändrad vid den senaste databrytpunkten (27 februari 2021) och detta resultat var i överensstämmelse med resultaten från SPRINT fas I-studien (cPR 71%)²². Som jämförelse hade inga av de åldersmatchade patienterna i NCI NH-studien en $\geq 20\%$ minskning i tumörvolym över motsvarande tidsperiod (3 år).

Sekundära effektmått: förändring i tumörvolym

Tillväxttakt av PN

Selumetinib visade effekt vad gäller att reversera eller stabilisera volymtillväxt av PN jämfört med NH-studiens åldersmatchade kohort under den treåriga uppföljningsperioden (figur 1). Inga patienter som behandlades med selumetinib hade en tillväxttakt av PN om $\geq 20\%$ per år (spann -27,0% - 19,8%) jämfört med 43% av patienterna i den åldersmatchade kohorten. Medianförändringen i PN-volym hos patienter behandlade med selumetinib var en 23% minskning, jämfört med en 77% ökning i den åldersmatchade kohorten.

Figur 1. Procentuell förändring i volymen av mål-PN under behandling med selumetinib i SPRINT jämfört med en åldersmatchad kohort i NH-studien.



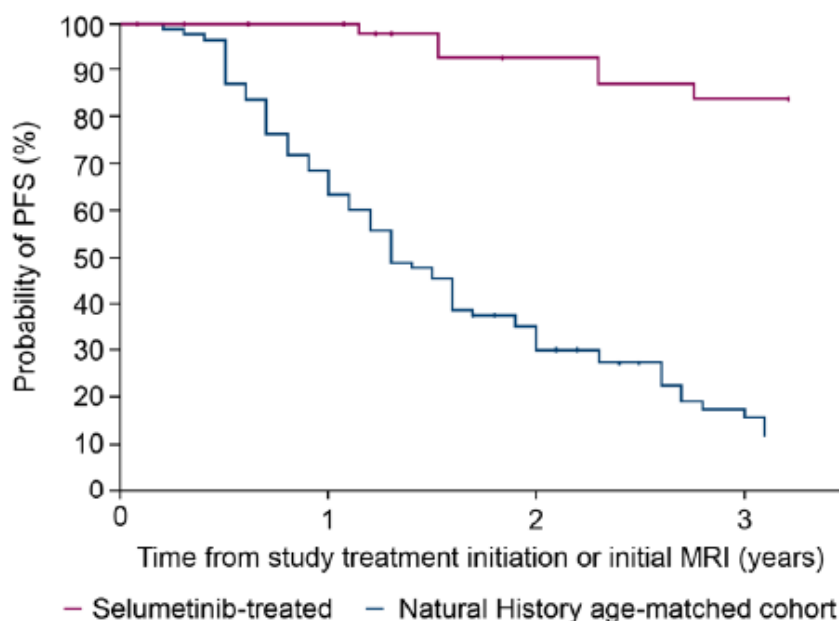
²¹ Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. N Engl J Med. 2020 Apr 9;382(15):1430-1442. Erratum in: N Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1290.

²² Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. N Engl J Med. 2016 Dec 29;375(26):2550-2560.

Progressionsfri överlevnad (PFS)

Median-PFS i SPRINT hade inte uppnåtts vid databrytpunkten 29 mars 2019. I NH-studiens åldersmatchade kohort var median PFS 1,3 år (95% KI 1,1 – 1,6). Baserat på KM-kurvorna sågs en fortsatt divergens i PFS mellan patienter som behandlades med selumetinib i SPRINT och patienter i NH-studiens åldersmatchade kohort över uppföljningstiden (figur 2 nedan). Efter tre år var 84% av patienterna i SPRINT progressionsfria jämfört med 15% i NH-studiens åldersmatchade kohort. Vid databrytpunkten 27 februari 2021, fem år efter påbörjande av behandling, hade median-PFS i SPRINT ännu inte uppnåtts²³.

Figur 2. PFS under behandling med selumetinib i SPRINT jämfört med den åldersmatchade kohorten i Natural History-studien.



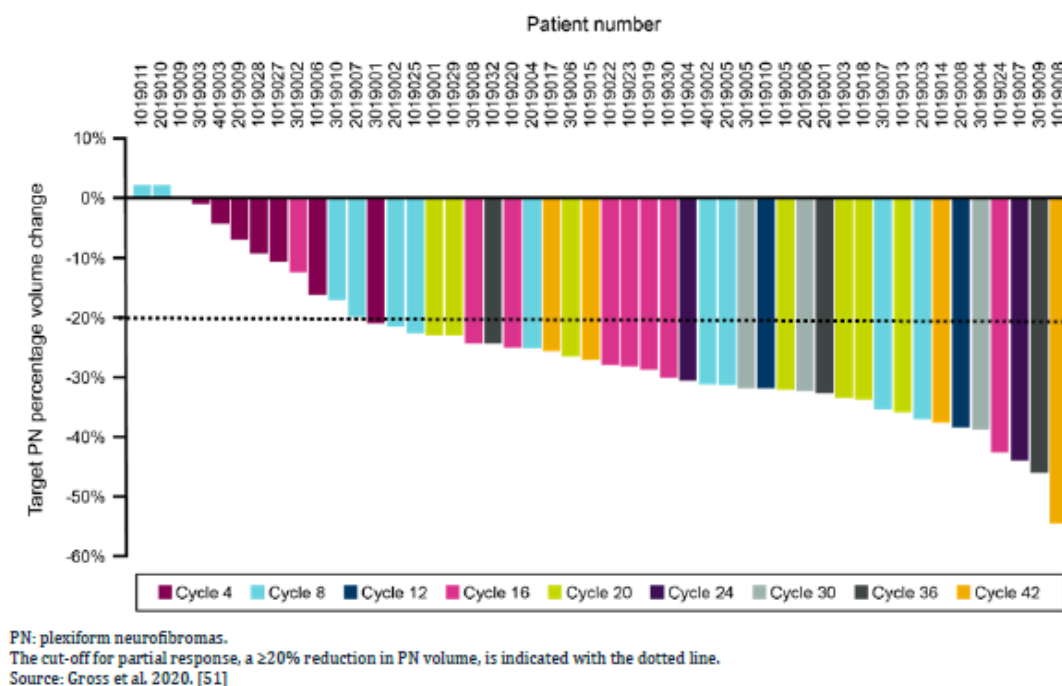
MRI: magnetic resonance imaging; PFS: progression-free survival.
Source: Gross et al. 2020. [51]

Bästa objektiva svar (BOR)

Majoriteten av patienterna (45/50; 90%) som behandlades med selumetinib i SPRINT hade en BOR som innebar en minskning i PN-volym från baslinjen, och 74% (37/50) erhöLL $\geq 20\%$ minskning av PN-volym vid BOR (bekräftat eller obekräftat PR). För de flesta patienter (35/50, 70%) bekräftades den $\geq 20\%$ minskning av PN-volym från baslinjen vid konsekutiva undersökningar med minst tre månaders mellanrum. 22% av patienterna (11/50) hade ett bästa svar som utgjordes av stabil sjukdom och 6% av patienterna (3/50) hade ett bästa svar som utgjordes av obekräftat PR. Ingen patient hade BOR som utgjordes av progressiv sjukdom. Medianförändringen i PN-volym vid bästa svar var $-27,9\%$ (spann $-55,1 - 2,2$). Figuren nedan visar bästa volumetriska svar för varje mål-PN, och den behandlingscykel under vilken detta bästa svar uppnåddes (figur 3).

²³ Gross AM, Dombi E, Wolters PL, Baldwin A, Dufek A, Herrera K 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.

Figur 3. Bästa volumetriska svar från baslinjen för varje mål-PN i SPRINT.



BOR utvärderades åter av NCI vid databrytpunkten 27 februari 2021 och jämfördes med det senaste svaret före brytpunkten. Medianförändringen i PN-volym vid bästa svar kvarstod vid -27,2% (spann -60,3 -2,2). Vid denna databrytpunkt hade 50% (25/50) av patienterna ett bekräftat svar, 24% av patienterna (12/50) hade stabil sjukdom och 22% av patienterna (11/50) hade utvecklat progressiv sjukdom.

Svarsduration (DOR)

Mediantiden till initialt svar i SPRINT var 8 cykler (spann 4-20), och mediantiden till bästa svar var 16 cykler (spann 4-36). Av de 35 patienterna med bekräftat PR på selumetinib hade 28 (80%) ett varaktigt svar på behandlingen, definierat som ett svar som varade längre än ett år. Median svarsduration hade ej uppnåtts efter tre års uppföljning. Vid databrytpunkten 27 februari 2021 (fem års uppföljning) sågs ingen förändring i mediantiden till bästa svar och 28 patienter hade ett varaktigt svar på behandling med selumetinib.

Sekundära effektmått: kliniska utfallsmått

Data angående hälsorelaterad livskvalitet samlades in med användning av PedsQL-formuläret (som fylldes i av patienter respektive deras föräldrar). Eftersom dessa resultat inte används i den hälsoekonomiska modellen redovisas de inte här.

Data för kliniska utfallsmått (smärta, rörelseförmåga, muskelstyrka, luftvägsfunktion, synförmåga m.m) samt för "global impression of change" (GIC) redovisas också i företagets ansökan för samma tidpunkter som återfinns i CHMP/EMA:s utvärdering (EPAR). Eftersom dessa resultat inte används i den hälsoekonomiska modellen redovisas de inte här.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen enligt produktresumén

Säkerhetsprofilen för selumetinib monoterapi hos pediatrika patienter med NF1 som har inoperabel PN har fastställts efter utvärdering av en kombinerad säkerhetspopulation bestående av 74 pediatrika patienter (20-30 mg/m² två gånger dagligen). Denna sammanslagna grupp av pediatrika patienter bestod av 50 patienter i SPRINT fas II stratum 1, behandlade med selumetinib 25 mg/m² två gånger dagligen (det pivotala datasetet) och 24 patienter i SPRINT fas I, behandlade med 20 till 30 mg/m² selumetinib två gånger dagligen (dosbestämningsstudien). Det var inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhetsprofilen mellan SPRINT fas I och SPRINT fas II stratum 1. Denna säkerhetsprofil bekräftades även i sammanslagen säkerhetsdata från 7 AstraZeneca-sponsrade studier på vuxna patienter med multipla tumörtyper (N = 347) vilka fick 75 till 100 mg två gånger dagligen.

I den pediatrika sammanslagna gruppen var medianvärdet för total duration av selumetinibbehandling av pediatrika patienter med NF1 med PN 55 månader (intervall: < 1 till 97 månader), 61% av patienterna fick selumetinibbehandling i > 48 månader och 16 % i > 72 månader. Patienter i åldrarna ≥ 2 till 11 år (N = 45) hade en högre incidens av följande biverkningar jämfört med patienter i åldrarna 12 till 18 år (N = 29): hypoalbuminemi, torr hud, pyrexia, förändringar i hårfärg, makulopapulösa utslag och paronyki.

I den pediatrika sammanslagna gruppen (N = 74; bestående av 50 patienter från det pivotala SPRINT fas II stratum 1 datasetet och 24 patienter från det stödjande SPRINT fas I datasetet) var de vanligaste biverkningarna, oavsett grad (incidens ≥ 45 %): kräkningar (86 %), diarré (81 %), förhöjt blodkreatinfosfokinas (77 %), illamående (77 %), torr hud (65 %), pyrexia (61 %), acneiform dermatit (61 %), asteniska tillstånd (59 %), paronyki (57 %), stomatit (55 %), minskat hemoglobin (54 %), icke-acneiforma utslag (53 %), hypoalbuminemi (51 %), och förhöjt aspartataminotransferas (51 %).

Doseringsuppehåll och dosreduktion på grund av biverkningar rapporterades hos 82 % respektive 39 % av patienterna. De vanligast rapporterade biverkningarna som ledde till dosjustering (doseringsuppehåll eller dosreduktion) av selumetinib var kräkningar (32 %), paronyki (23 %), illamående (19 %), diarré (15 %) och pyrexia (11 %). Permanent utsättning på grund av biverkningar rapporterades hos 12 % av patienterna. Följande allvarliga biverkningar rapporterades: diarré (3 %), anemi (3 %), pyrexia (3 %), CPK-ökning i blod (3 %), förhöjt blodkreatinin (1 %), perifert ödem (1 %) och kräkningar (1 %).

Utdrag ur CHMP/EMA:s diskussion om klinisk nytta i relation till svarsfrekvens

CHMP/EMA skriver att "clinical outcome assessments" (COAs) är av kritisk betydelse för att visa den kliniska relevansen av den minskning i tumörvolym som observeras vid behandling med selumetinib. Man påpekar att den öppna studiedesignen, avsaknaden av en komparatorarm och den lilla patientpopulationen gör att det är en utmaning att tolka resultaten för de kliniska utfallsmåtten. Vidare noterar CHMP/EMA att inte alla COAs i den pivotala studien var validerade eller pålitliga mått specifika för den aktuella NF1-populationen med symtomatiska, inoperabla PN. Enligt CHMP/EMA kan därför de "clinically meaningful thresholds" som använts ifrågasättas.

CHMP/EMA summerar resultaten som att det totalt sett syns en trend till förbättring i vissa behandlade patienter, även om det inte finns någon statistisk korrelation mellan minskning i tumör-volym och klinisk förbättring på grupp-nivå. En viss förbättring vad gäller några kliniska utfallsmått har dock observerats på individnivå.

I sin diskussion skriver CHMP/EMA vidare att det är mycket sannolikt och har tidigare visats att större PN orsakar mer symtom/morbiditet²⁴ och/eller att ökningarna i volymen av PN är associerade med tilltagande symtom/morbiditet²⁵. Därför kan det omvända förhållandet anses lika sannolikt enligt CHMP/EMA, det vill säga att minskningar i volymen av PN är associerade med minskade symtom/morbiditet.

CHMP/EMA har med hjälp av en *ad hoc* expertgrupp (AHEG) låtit utföra en ”additional expert consultation” där man ställt frågor bland annat om i vilken utsträckning ett tumorsvar enligt RE-iNS-kriterierna representerar en patientnytta *per se*, och om klinisk nytta av selumetinib kan anses föreligga. I sitt svar skriver expertgruppen att den kliniska nyttan av selumetinib kan anses bevisad för den uppföljningstid som studien omfattar. Expertgruppen baserar sin slutsats på förväntningen att tumorsvaret och den långa svarsduration som observerats i studien i många patienter kommer att associeras med en förbättring i kliniska utfallsmått.

I sin slutsats angående klinisk nytta skriver CHMP/EMA att ett tumorsvar mätt enligt REiNS-kriterierna representerar en patientnytta *per se*.

För kommentarer angående andra aspekter av CHMP/EMA:s utvärdering se TLV:s diskussion nedan.

TLV:s diskussion

Subpopulationen som den aktuella ansökan gäller är inte predefinierad i studien och kan inte heller selekteras i efterhand. Företaget har presenterat effektdata i ett antal inte predefinierade patientsubpopulationer (med generellt svårare sjukdomsbild än ITT-populationen) som visserligen inte helt matchar de aktuella undergrupperna i den föreslagna förmånsbegränsningen men TLV bedömer att effekten i dessa ligger i nivå med ITT-populationen.

TLV konstaterar att det i regel förekommer variationer i effekt i subpopulationer av patienter jämfört med ITT-populationen i kliniska studier. För att den kliniska effekten i en viss subpopulation ska bedömas som statistiskt signifikant sämre än i ITT-populationen behöver dock den vara kliniskt avsevärt sämre. För den föreslagna subpopulationen i detta ärende bedömer dock TLV att det saknas biologisk/klinisk rationalitet att misstänka att effekten av selumetinib skulle vara avsevärt sämre i förhållande till ITT-populationen. TLV bedömer, efter att ha konsulterat den kliniska experten, att det inte finns belägg för att effekten skulle vara annorlunda i den subpopulationen som nu aktuella ansökan gäller. TLV bedömer det därför som lämpligt att effekten i hela populationen används som proxy för effekten i subpopulationen.

I SPRINT utvärderades behandlingseffekten på mål-PN (den kliniskt mest relevanta tumören vid baslinjen), vilka inte nödvändigtvis i klinisk praxis skulle komma att vara identiska med de PN som föranleder att patienter inkluderas i den subpopulation som subventionsansökan gäller. Att utvärdera klinisk effekt genom att mäta mål-PN följer dock internationella riktlinjer (REiNS-kriterierna) och användes också i CHMP/EMA:s utvärdering. TLV bedömer det därför rimligt att effekten av behandling analyseras baserat på MRI-mätning av mål-PN som de definierades i studien.

Det primära effektmåttet i den pivotala studien SPRINT var ORR (definierat som $\geq 20\%$ minskning av PN-volym) vilket uppnåddes hos 68% av patienterna som behandlades med selumetinib (för samtliga av dessa patienter rörde det sig om ett partiellt svar; ingen patient hade

²⁴ Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, Kentsch M, Friedrich RE, Mautner VF. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr.* 2011 Oct;159(4):652-5.e2.

²⁵ Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol.* 2018 Nov 12;20(12):1643-1651.

komplett svar). Som jämförelse hade ingen patient i en åldersmatchad kohort som erhöll bästa understödande behandling ett sådant svar.

Svarsfrekvensen bedömdes av CHMP/EMA som kliniskt relevant. Hur CHMP/EMA resonerade angående klinisk nytta i relation till svarsfrekvens framgår av ovanstående stycke. CHMP/EMA:s slutsats är att klinisk effekt anses föreligga hos de patienter som svarar på behandlingen (uppnår ORR enligt studiens kriterier). TLV gör ingen annan bedömning. CHMP/EMA hade tillgång till en naiv jämförelse mellan SPRINT och NH-studiens åldersmatchade kohort och konstaterade att en effektfördel avseende PFS observerades för selumetinib, men att den exakta storleken på effektfördelen inte kunde avgöras.

TLV bedömde redan i en tidigare utredning (Dnr 1228/2022), efter konsultation med TLV:s kliniska expert, att patienterna i SPRINT är representativa för de som kan tänkas bli aktuella för behandling med selumetinib i Sverige givet att vi inte har ett relevant patientregister i landet att jämföra med.

Studiens huvudsakliga svagheter är att den är enarmad och att antalet patienter är begränsat. Det är även svårt att veta vilken betydelse ORR får på relevanta kliniska utfallsmått (se CHMP/EMA:s diskussion ovan).

CHMP/EMA nämner i sin utvärdering att den faktiska svarsfrekvensen kan vara lägre än det som rapporterats i studien, baserat på en känslighetsanalys med hjälp av oberoende central granskning av resultaten. Som en ytterligare osäkerhet vad gäller resultaten nämner CHMP/EMA den stora heterogeniteten i patientpopulationen vad gäller lokalisering av mål-PN och komorbiditeter.

Marknadsgodkännandet för Koselugo är villkorat. Företaget skall mars 2028 komma in med långtidsuppföljningsdata från den pivotala studien vad gäller säkerhet.

TLV:s bedömning

Responserna bedöms som kliniskt relevant. Kopplingen mellan tumörrespons och kliniska utfallsmått är däremot inte helt klarlagd. Studiens huvudsakliga svagheter är avsaknad av kontrollarm och begränsat antal patienter.

6.2 Indirekta jämförelser

Propensity score-analys med Natural History-studien som extern kontroll

Propensity score-analys gjordes för att jämföra PFS mellan selumetinib-behandlade patienter från SPRINT fas 2 stratum 1 och patienter som enbart erhöll etablerad klinisk behandling i NH-studien. Propensity score-analys möjliggör justering för skillnader i kovariater (baslinjekaraktäristika) vid baslinjen mellan studiepopulationerna vid uppskattning av behandlingseffekt. Propensity score (PS) definieras som sannolikheten att bli behandlad beroende på observerade baslinjekaraktäristika (kovariater). Propensity score används för att balansera kovariaterna mellan två grupper, vilket minskar bias i effekttjämförelser.

Fyra olika statistiska metoder användes för jämförelsen (se tabell X senare i detta stycke). PFS-data från databrytpunkten 31 mars 2021 användes.

Samtliga 50 patienter som ingick i SPRINT fas 2 stratum 1 inkluderades i PS-analysen. NH-studien inkluderade totalt 111 patienter med NF1-relaterad PN. Av dessa genomgick 92 patienter minst en volumetrisk MR-undersökning av PN när de var 3 till 18 år gamla, och dessa 92 patienter benämns den åldersmatchade kohorten. Baslinjeundersökningen definierades som den första MR-undersökningen inom åldersspannet 3-18 år med minst en MR-undersökning gjord 12-24 månader innan baslinjen. För resterande patienter där ingen sådan föregående undersökning kunde identifieras definierades vid baslinjen som den första MR-undersökningen inom åldersspannet 3-18 år.

Av de 92 patienterna i den åldersmatchade kohorten exkluderades sju patienter i NH-studien vilka senare inkluderades i SPRINT fas 2 stratum 1 från propensity score-analysen. Dessutom exkluderades tio patienter där data saknades för vikt och längd vid baslinjebedömningen av mål-PN:s volym. Sjuttiofem patienter från NH-studien var därför möjliga att inkludera i propensity score-analysen.

Resultat

Baslinjekaraktäristika för de patienter som inkluderades i analysen redovisas i Bilaga 2.

Baslinjekaraktäristika jämfördes mellan SPRINT och NH-studien genom att beräkna standardiserad skillnad, definierad som den absoluta skillnaden i medelvärden (för kontinuerliga variabler) eller andelar (för binära variabler) över den poolade standardavvikelsen (SD) för variabeln. Standardiserade skillnader som är $<0,1$ eller $<0,2$ kan enligt företaget betraktas som små^{26,27}.

SPRINT och NH-studien hade liknande andelar kvinnliga och manliga patienter. I båda studierna kategoriserades $>77\%$ av patienterna som vita. Patienternas ålder, vikt, längd och PN-volym vid baslinjen var också liknande mellan studierna. SPRINT-studien hade en större andel patienter med progressiva PN vid baslinjen, men även en större andel med okänd PN-status på grund av bristande tillgång till patientdata från tiden före inklusion i studien. En större andel patienter i SPRINT hade PN lokaliserad till huvud eller hals jämfört med NH-studien, där en större andel hade PN enbart i bålen.

Data från NH-studien användes för att uppskatta storleken av baslinjekaraktäristikas prognostiska effekt på progressionsfri överlevnad (data visas ej i detta underlag). Ålder, vikt, längd och PN-status vid baslinjen var associerade med PFS. Yngre patienter med progressiva PN vid baslinjen hade en högre risk för progression.

För PS-analysen användes en "multivariate Cox model" där följande kovariater inkluderades: studie (SPRINT/NH), kön, ras, lokalisering av mål-PN, PN status, ålder, vikt, längd och volym av mål-PN. Efter matchning/viktning med respektive metod var baslinjekaraktäristika jämförbara mellan SPRINT och NH-studien.

Resultaten av propensity score-analysen som redovisas i nedanstående tabell (tabell 2) visar att selumetinib minskar risken för progression jämfört med etablerad klinisk behandling. Företagets primära analys var matchad 1:1 vilken resulterade i en hasardkvot för PFS på 0,11 (95% KI: 0,04-0,29) till fördel för selumetinib. Resultaten från de olika analyserna var konsistenta, vilket enligt företaget visar på en robusthet i relation till valet av metod för jämförelsen.

²⁶ Cohen, J., *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2013: Academic press

²⁷ Cohen, J., *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* 1988, Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.

Tabell 2. Hazardkvoter (HR) för PFS för den naiva jämförelsen och för propensity score-analyserna, justerade för kovariater

Analysis	Hazard Ratio	95% CI	p-value
Cox model	0.11	0.05, 0.25	<0.001
Cox model: Matched patients 1:1 (robust variance estimator) ^{a,b}	0.11	0.04, 0.29	<0.001
Cox model: Weighted by stabilised IPTW	0.12	0.06, 0.25	<0.001
Cox model: Weighted by IPTW (robust variance estimator)	0.12	0.06, 0.23	<0.001
Cox model: Matched patients 1:2 (robust variance estimator) ^{a,c}	0.11	0.06, 0.24	<0.001

Greedy Matching algorithm is used without replacement.

The difference in the logit of the propensity score for a match must be less than or equal to 0.2 times the pooled estimate of the common standard deviation of the logits of the propensity scores.

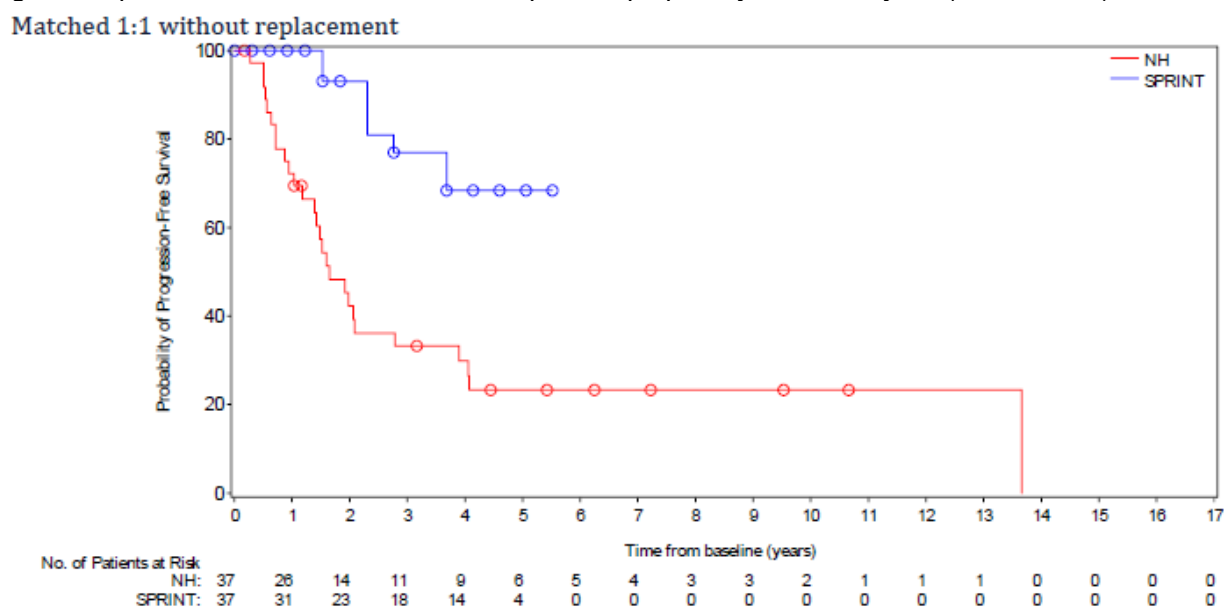
Each treated patient is matched up to 2 controls. Matching is performed with replacement.

HR is obtained using Cox regression including study, sex, non-white race, age, weight, height, PN location, PN status, and PN volume as covariates.

CI = Confidence interval; IPTW = inverse probability of treatment weighting; NH = Natural History; PFS = Progression-free survival;

Kaplan-Meierkurvor för PFS från den primära propensity score-analysen visas i nedanstående figur 4.

Figur 4. Kaplan-Meierkurvor för PFS från den primära propensity score-analysen (matchad 1:1)



TLV:s diskussion

Eftersom den pivotala studien SPRINT var enarmad har data för effektjämförelser mot bästa understödjande behandling (BSC) hämtats från en åldersmatchad kohort i den longitudinella observationsstudien Natural History-studien (NH-studien).

För jämförelsen mot BSC användes propensity score-analys där man justerade för olikheter i patientkaraktäristika mellan populationerna. Det förelåg en statistiskt signifikant bättre effekt av selumetinib jämfört med BSC avseende progressionsfri överlevnad (PFS).

Propensity score-analysen resulterade visserligen i balanserade patientpopulationer, men det kan finnas prognostiska faktorer och effektmodifierare som inte mätts och som man därför inte har kunnat justera för.

CHMP/EMA påpekar i sin utvärdering att inklusionskriterierna i NH-studien tillät en mycket bredare patientpopulation att inkluderas än i SPRINT-studien. Även skillnader vid baslinjen avseende patientkaraktäristika och sjukdomskaraktäristika liksom skillnader avseende tidpunkter för MRI-undersökningar försvårar jämförelsen mellan studierna enligt CHMP/EMA (som dock endast hade tillgång till en naiv jämförelse).

Enligt CHMP/EMA tycks den mediantillväxttakt som observerades för PN i NH-studiens åldersmatchade kohort ligga i den övre delen av det intervall som har beskrivits i litteraturen, vilket i så fall innebär att patienterna inte är helt representativa för NF1 PN-patienter generellt. Vidare påpekar CHMP/EMA att den heterogenitet som föreligger i NH-studien med avseende på ålder, sjukdomsprogression och tumörvolym försvårar relevanta jämförelser med den pivotala studien.

TLV:s bedömning:

Enligt den indirekta jämförelsen har selumetinib en statistiskt signifikant effektfördel över det relevanta jämförelsealternativet (bästa understödjande behandling) vad gäller PFS. Storleken på den relativa effekten är dock behäftad med mycket stora osäkerheter, bland annat på grund av att det rör sig om en jämförelse med historiska data, och eftersom effekten i hela populationen används som proxy för effekten i subpopulationen.

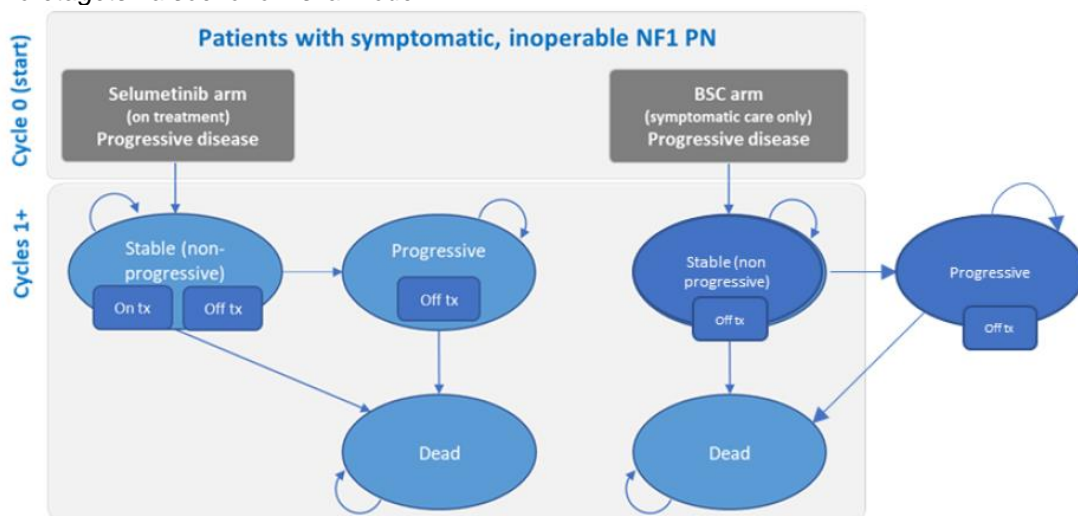
7 Hälsöekonomi

TLV konstaterar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) i företagens grundscenariö överstiger kostnaden TLV vanligtvis bedömer som rimlig för hälsotillstånd med mycket hög svårighetsgrad. TLV redovisar därför inga egna analyser. Nedan beskrivs företagens hälsöekonomiska analys.

7.1 Beskrivning av hälsöekonomisk analys

Företaget har genomfört en hälsöekonomisk analys med en partitioned survival-modell där Koselugo jämförs med bästa understödjande behandling (*best supportive care, BSC*). Likt vanliga partitioned survival-modeller finns hälsotillstånden progressionsfri överlevnad, progredierad överlevnad och död. En översikt av modellens hälsotillstånd kan ses nedan i figur 5.

Figur 5. Företagens hälsöekonomiska modell



BSC: best supportive care; NF1: neurofibromatosis type 1; PN: plexiform neurofibroma; tx: treatment

Patienterna i modellen efterliknar patientskaraktäristika i SPRINT-studien. Genomsnittsålder vid behandlingsstart är 10,3 år och den genomsnittliga kroppsytan är då 1,127 m².

Resultatet diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent och företaget antar en, för patienten, livstidshorisont om som mest 100 år. Längden på en modellcykel motsvarar ett år. Halvcykelkorrigering tillämpas.

TLV:s bedömning:

Givet heterogeniteten i sjukdomen är den av företaget valda modelleringen, och därmed resultatet som modellen genererar, förenat med osäkerhet. TLV har inte vidare utrett eller bedömt företagens valda modellering eller patientkaraktäristika, då det inte påverkar TLV:s förslag till beslut.

7.2 Effektmått

Effektdata för Koselugo-armen är hämtade från SPRINT-studien och för BSC-armen från NH-studien. Senaste datauttaget från SPRINT-studien var 2023 med en uppföljningstid på 5,5 år. NH-studien innefattar observationsdata för 111 patienter med NF 1 PN med en observationstid på i median 6,8 år. Endast patienter som genomgått minst en magnetröntgenundersökning i åldern 3–18 år inkluderades sedan i analysen, vilket innebär att 92 patienter ingår i KM-data

som ligger till grund för företaget extrapolering av BSC-armens PFS-kurva. Företaget modellerar den relativa effekten med ojusterade patientdata, det vill säga data som inte beaktar att patienterna som ligger till grund för effektjämförelsen inte liknar varandra avseende inklusionskriterier i respektive studie och karaktäristika med potentiellt viktig prognostisk betydelse, se avsnitt 6 för mer detaljer.

7.2.1 Klinisk effekt

Effektmåttet i företagens hälsoekonomiska modell är progressionsfri överlevnad (PFS) vilket var ett sekundärt effektmått i SPRINT-studien. Progression är definierat som en ökning av tumörvolym (≥ 20 procent) jämfört med baslinjen eller jämfört med volymen vid bästa svar. För mer detaljer om studiernas effektmått se avsnitt 6.

I SPRINT-studien estimerades den kumulativa sannolikheten för progression till 30 procent vid sex år, vilket används för att extrapolera Koselugo-armen genom att beräkna en årlig konstant progressionstakt. Progressionstakten är 5,77 procent fram tills patienterna når 18 års ålder. Från 18 till 24 års ålder antas en progressionstakt på 1,35 procent baserat på resultat från NH-studien. Från att patienterna är 24 år antas att ingen progredierar (0 procent), då sjukdomens naturförlopp innebär att tumörtillväxten minskar efter de tidiga barnaåren och hos majoriteten av patienterna avstannar i vuxen ålder. Företaget utforskade inga parametriska extrapoleringsfördelningar för Koselugo-armen och menade att om PFS-data är omogna, i kombination med att få patienter ingick i studien, skulle det riskera att extrapoleringsfördelningar överanpassar sig till KM-data.

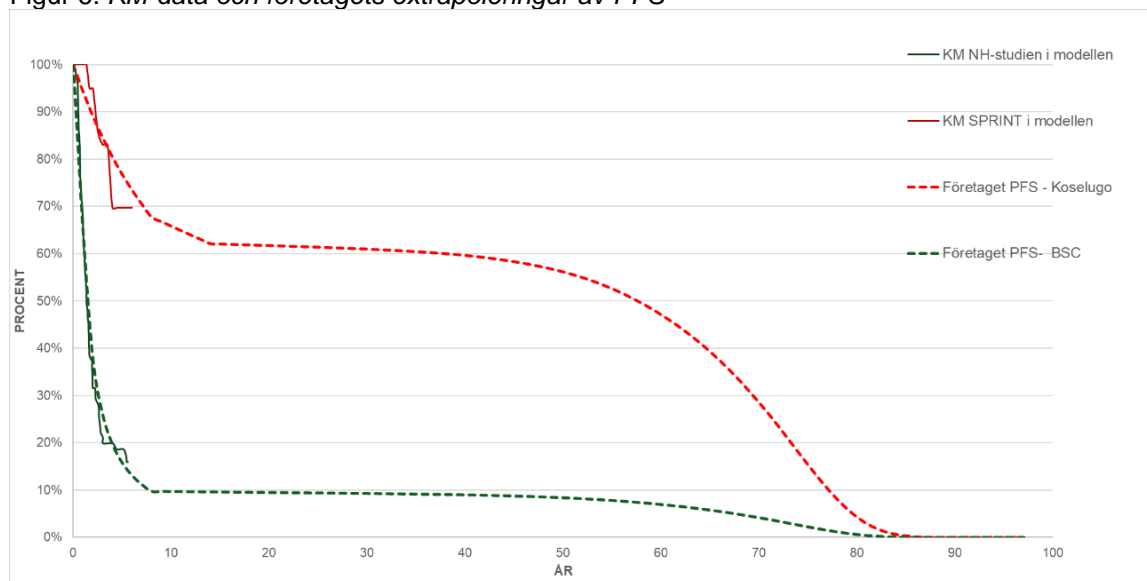
BSC-armen extrapoleras med fördelningen generaliserad gamma, som hade bäst statistisk passform till KM-data, tills att patienterna är 18 år. Från 18 års ålder modellerar företaget att patienterna inte progredierar (0 procent)²⁸.

Den modellerade progressionsfria överlevnaden kan inte överskrida den modellerade totala överlevnaden, varför PFS-kurvorna minskar i slutet av tidshorisonten. Total överlevnad är modellerad med en standardiserad mortalitetskvot på 2,02 i båda armarna, vilket innebär att hela populationen har en något förhöjd mortalitetsrisk relativt normalbefolkningen över hela tidshorisonten.

Företagets modellerade PFS-kurvor visualiseras nedan i figur 6.

²⁸ Företaget beskriver i underlaget att progressionstakten är 1,35% mellan 18 och 24 års ålder även för patienterna i BSC-armen men detta antagande är inte implementerat i modellen. Det är sannolikt ett konservativt antagande. Vid ett förtydligande kring detta framhåller företaget att en justering av detta sannolikt skulle ha liten inverkan på resultatet.

Figur 6. KM-data och företagets extrapoleringar av PFS



TLV:s bedömning: Den relativa effekten är förenad med mycket hög osäkerhet. Detta beror dels på att Koselugo-armens effektdata kommer från en enarmad studie samt att effekten är en proxy-effekt för den subpopulation som ansökan avser. BSC-armen modelleras med ojusterade data från historiska kontroller (registerdata). Detta är förenat med ytterligare osäkerhet då patientpopulationerna inte är matchade för att likna varandra i karaktäristika som kan inverka på effektresultatet. Se avsnitt 6 för mer detaljer. TLV har inte vidare utrett eller bedömt företagets valda modellering av progressionsfri överlevnad eller total överlevnad, då det inte påverkar TLV:s förslag till beslut.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I SPRINT-studien mättes hälsorelaterad livskvalitet med det pediatrika formuläret PedsQL 4.0. Dessa resultat används dock inte i den hälsoekonomiska modelleringen. Företaget anger att skälet till detta är att det inte finns någon publicerad och validerad algoritm för att mappa PedsQL-resultatet till EQ5D, samt att SPRINT-studien inte ger ett värde för BSC-armens nytto-vikt.

Nyttovikterna som företaget har valt att använda i den hälsoekonomiska modelleringen är baserade på en vinjettstudie. En vinjett kan beskrivas som en skildring av en situation eller tillstånd, där aspekter som är centrala för situationen eller tillståndet fångas. Vuxna patienter, vårdnadshavare och kliniska experter med kunskap om sjukdomsbilden för NF 1 PN medverkade i framställningen av två vinjetter där den ena beskriver ett förbättrande hälsotillstånd (motsvarande vid behandling med Koselugo) och den andra ett försämrande hälsotillstånd (avsaknad av behandlingsalternativ och sjukdomen progredierar). Nyttovikterna har sedan fastställts genom att tillämpa time trade off-metoden där 100 personer från den brittiska allmänheten har fått värdera hälsotillstånden på en skala mellan noll och ett, där noll motsvarar död och ett motsvarar full hälsa. Hälsorelaterad livskvalitet för respektive hälsotillstånd presenteras nedan i tabell 3.

Tabell 3. Hälsorelaterad livskvalitet i företagets hälsoekonomiska analys

Behandling - Hälsotillstånd	Koselugo-armen	BSC-armen	Källa
Progressionsfri	0,74	0,51	Företagets vinjettstudie
Progredierad	0,51		

När behandlingen med Koselugo sätts in i modellens första cykel går patienterna i Koselugo-armen från nyttovikten motsvarande det progredierande tillståndet (0,51) till nyttovikten motsvarande det förbättrande tillståndet (0,74) över ett år. Vidare så har företaget modellerat att de patienter i Koselugo-armen som avbryter behandling går från nyttovikten motsvarande det förbättrande tillståndet (0,74) till det försämrande tillståndet (0,51) över en tidsperiod på 5 år med en linjärt avtagande nyttominskning. Företaget åldersjusterar nyttovikterna i sitt grundscenario (enligt Burström et. al.²⁹). Nyttoförluster till följd av biverkningar av behandlingen med Koselugo är inte inkluderat i företagets grundscenario då biverkningar av behandlingen samt sjukdomssymptomen beskrevs i vinjetterna i vinjettstudien.

TLV:s bedömning: Nyttovikterna som företaget tillämpar i analysen uppmättes inte i SPRINT-studien. De är inte baserade på patientrapporterade uppgifter om subpopulationens livskvalitet. Det innebär att det föreligger mycket begränsat stöd för företagets antagna nyttovikter. Nyttovikterna är därför förenade med mycket hög osäkerhet. TLV har inte vidare utrett eller bedömt företagets modellering av hälsorelaterad livskvalitet, då det inte påverkar TLV:s förslag till beslut.

7.3 Kostnader

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Måldosen för behandling med Koselugo är 25 mg/m²/dos två gånger dagligen. Medelvärdet för daglig dos i SPRINT-studien var 70 mg/dag baserat på studiens medelkroppsyta 1,423 m². I den hälsoekonomiska analysen har ett doseringsschema baserat på studiepopulationens kroppsyta samt relativ dosintensitet på 92,3 procent använts för att beräkna kostnad per dag för läkemedlet. Detta innebär att den fulla läkemedelskostnaden enligt måldos per dag inte inkluderas för Koselugo-armen på grund av biverkningar.

I tabell 4 redovisas doseringsschemat med antal kapslar som krävs för daglig dos samt kostnad per dag i företagets grundscenario.

Tabell 4. *Doseringsschema, antal kapslar som krävs för daglig dos samt kostnad per dag (SEK)*

Kroppsyta (m ²)	0.55-0.69	0.70-0.89	0.90-1.09	1.10-1.29	1.30-1.49	1.50-1.69	1.70-1.89	1.90-2.04
Dos (25 mg/m ²)	20 mg (morgon), 10 mg (kväll)	20 mg (BID)	25 mg (BID)	30 mg (BID)	35 mg (BID)	40 mg (BID)	45 mg (BID)	50 mg (BID)
Antal kapslar för daglig dos								
10 mg	2 morgon, 1 kväll	2 BID		3 BID	1 BID	4 BID	2 BID	
25 mg			1 BID		1 BID		1 BID	2 BID
Kostnad/dag	2 393	3 191	3 931	4 786	5 526	6 382	7 122	7 862

BID: Två gånger dagligen

I tabell 5 redovisas även genomsnittlig läkemedelskostnad per månad i företagets grundscenario, där bästa understödande behandling består av en genomsnittskostnad för ett antal smärtlindrande läkemedel (gabapentin, naproxen, paracetamol med flera) vars kostnader är relativt låga och därför inte redogörs för i detalj.

²⁹ Burström, K., Johannesson, M., and Diderichsen, F. *Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden*. Health Policy, 2001. 55(1): p. 51-69.

Tabell 5. *Kostnad för behandling för en genomsnittspatient (SEK)*

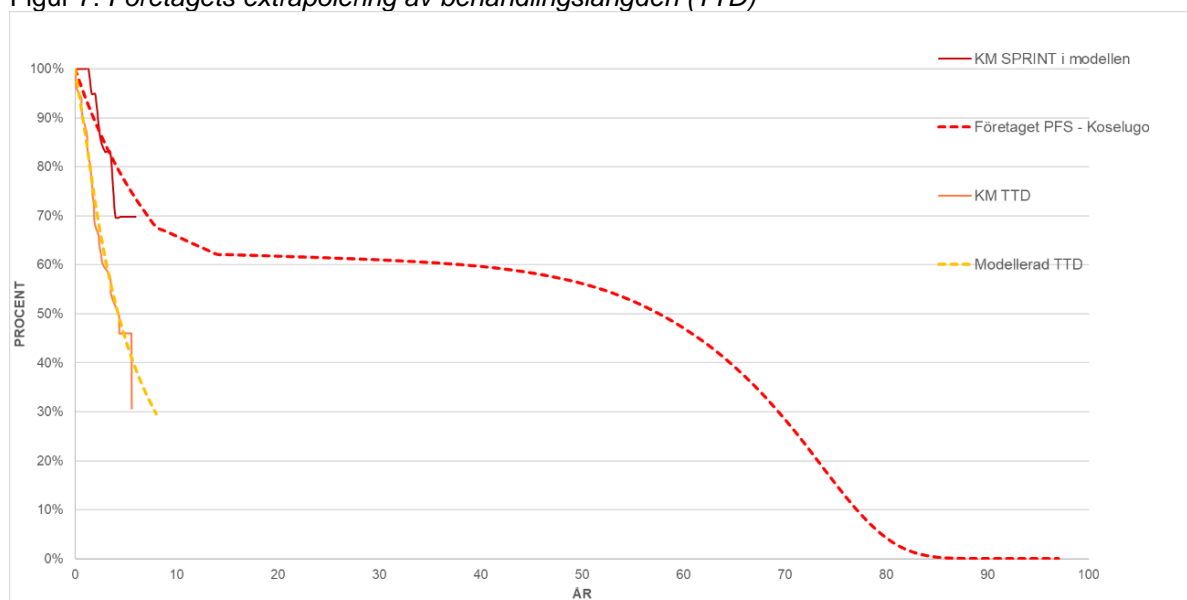
Behandling	Daglig dos	Relativ dosintensitet	Läkemedelskostnad per månad
Koselugo kapslar	Snitt 70 mg	92,3%	165 794
Bästa understödjande behandling	-	-	307

Behandlingslängd

Behandlingsdurationen i företagets analys baseras på KM-data för behandlingslängd från SPRINT-studien. Företaget valde extrapoleringsfördelningen Weibull då fördelningen medförde den högsta andelen behandlingsavbrott. Företaget menar att det är kliniskt rimligt då behandlingens kliniska nytta minskar i takt med att progressionstakten minskar. Företaget antar även att alla patienter avbryter behandling vid 18 års ålder, så inga kostnader för läkemedlet efter år 8, då patienterna är 18 år, beaktas i analysen.

Företagets extrapolering av behandlingslängden kan ses nedan i figur 7.

Figur 7. *Företagets extrapolering av behandlingslängden (TTD)*



TLV:s bedömning: Justeringar av företagets antaganden om behandlingslängden har stor inverkan på resultatet och det föreligger osäkerhet om dessa är lämpliga för subpopulationen som ansökan avser. TLV har inte vidare utrett eller bedömt företagets modellering av läkemedelskostnaden eller behandlingslängden, då det inte påverkar TLV:s förslag till beslut.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget antar att patienterna som behandlas med Koselugo har en något utökad uppföljning relativt patienterna i BSC-armen. Företaget har inte inkluderat kostnader för biverkningar i sitt grundscenario men möjliggjort att dessa kan inkluderas i analysen.

TLV:s bedömning: TLV har inte närmare beskrivit, utrett eller bedömt företagets modellering av vård- och resursutnyttjandet eller övriga kostnader, då de har en liten inverkan på resultatet och inte påverkar TLV:s förslag till beslut.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,76 miljoner kronor för Koselugo vid jämförelse mot bästa understödande behandling.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Tidshorizonten är 100 år.
- Koselugo-armen extrapoleras med en enkel kumulativ sannolikhet för progression per år till att patienterna är 24 år. Därefter antas ingen progression ske.
- BSC-armen extrapoleras med fördelningen generaliserad gamma fram till att patienterna är 18 år. Därefter antag ingen progression ske.
- Nyttovikterna i analysen kommer från en vinjettstudie. För progressionsfria patienter i Koselugo-armen tillämpas nyttovikten 0,74 och för progredierade patienter tillämpas nyttovikten 0,51. I BSC-armen används nyttovikten 0,51 för både det progressionsfria och det progredierade hälsotillståndet.
- Företaget antar att det tar 1 år innan patienter som påbörjar behandling med Koselugo får nyttovikten 0,74. Vid behandlingsavbrott med Koselugo antar företaget att det tar 5 år innan patienterna får den progredierade nyttovikten 0,51.
- Behandlingslängden extrapoleras med fördelningen Weibull och företaget antar ett behandlingsstopp för de patienter som behandlas med Koselugo vid år 8 (då patienterna är 18 år).

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företagets resultat uppvisar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid behandling med Koselugo om 1,76 miljoner kronor när jämförelsealternativet utgörs av bästa understödande behandling. Resultaten återfinns i tabell 6. Skillnader i kostnader uppgår till cirka 7,1 miljoner kronor och vunna QALY är 4,05.

Tabell 6. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Koselugo	BSC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	7 030 819	-	7 030 819
Övriga sjukvårdskostnader	513 770	427 868	85 902
Kostnader, totalt	7 544 589	427 868	7 116 721
Levnadsår (odiskonterade)	66,38	66,38	-
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	17,09	13,04	4,05
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 756 579

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är känsligt för den valda tidshorizonten, diskonteringsräntan, behandlingslängden samt om anhörigas livskvalitet inkluderas i analysen. I företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan 1 032 712 kronor och 3 091 254 kronor.

8.2 TLV presenterar inga analysresultat

TLV konstaterar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) i företagets grundscenariö överstiger kostnaden TLV vanligtvis bedömer som rimlig för hälsotillstånd med mycket hög svårighetsgrad. TLV redovisar därför inga egna analyser.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

I företagets grundscenariö uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 1,76 miljoner kronor (AUP). Kostnaden per vunnet QALY i företagets grundscenariö överstiger kostnaden TLV vanligtvis bedömer som rimlig för hälsotillstånd med mycket hög svårighetsgrad. TLV redovisar därför inga egna analyser, men har identifierat osäkerheter i företagets analys vilket hade inneburit att kostnaden per QALY i TLV:s analyser hade varit högre än företagets.

Företaget har anfört att det föreligger skäl att acceptera en högre kostnad än vad TLV vanligtvis gör. TLV har i några tidigare ärenden accepterat en högre kostnad per vunnet QALY än vad TLV vanligtvis gör i förhållande till det aktuella tillståndets svårighetsgrad (exempelvis dnr 1967/2015 och 3046/2018). TLV har då konstaterat att det under särskilda förutsättningar kan vara rimligt att ett medicinskt tillståndets sällsynthet motiverar en högre kostnad i förhållande till effekten och nyttan av läkemedlet samt att förutsättningarna är att det ska vara ett mycket svårt sjukdomstillstånd, mycket god behandlingseffekt och att det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ - förutom att det rör sig om få patienter.

För den subpopulation av patienter med NF1 PN som den aktuella ansökan gäller är de förutsättningar som avser mycket hög svårighetsgrad och få patienter uppfyllda. För TLV:s bedömning av svårighetsgraden, se stycke 2.1. TLV bedömer, med stöd av den kliniska experten, att det rör sig om ca 20 patienter.

TLV finner att det finns anledning att anta en god effekt för Koselugo, men att denna inte är tillräckligt dokumenterad. Eftersom den pivotala studien är enarmad har den relativa effekten jämfört med bästa understödjande behandling uppskattats med en indirekt jämförelse baserad på få patienter. Effekten i hela populationen används som proxy för den aktuella subpopulationen. Kopplingen mellan tumörsvår och kliniska utfallsmått är osäker (se sammanfattningen av CHMP/EMA:s diskussion). I den pivotala studien har ingen påverkan på livslängd påvisats. Företagets antaganden om livskvalitet är inte baserade på studieresultat och är därför mycket osäkra. QALY-vinsten är därmed också mycket osäker. TLV bedömer därför att osäkerheterna gällande den kliniska effekten är för höga för att med tillräcklig styrka visa den kliniska effekt som krävs för att en högre kostnad per vunnet QALY ska kunna accepteras. TLV konstaterar även att de aktuella patienterna i dag skulle kunna behandlas eller behandlas med MEK-hämmare i form av Mekinist.

Vid en samlad bedömning finner TLV att det inte föreligger skäl för att acceptera en högre kostnad per vunnet QALY än vad TLV vanligtvis gör vid sjukdomstillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användningen av Koselugo inte är rimliga och att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

9 Regler och praxis

9.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning). Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Bilaga 2 - Baslinjekaraktäristika i indirekt jämförelse

Baseline characteristics of SPRINT Phase II Stratum 1 versus Natural History study (age-matched) eligible for propensity score analysis

Variable		SPRINT Phase II Stratum 1 (N=50)	Natural History (age-matched) (N=75)	Std.Diff
Sex n (%)	Female	20 (40.0)	27 (36.0)	0.082
	Male	30 (60.0)	48 (64.0)	
Race n (%)	White	42 (84.0)	58 (77.3)	0.306
	Asian	1 (2.0)	1 (1.3)	
	Unknown/Other	3 (6.0)	11 (14.7)	
	Black Or African American	4 (8.0)	5 (6.7)	
Recategorized race n (%)	White	42 (84.0)	58 (77.3)	0.169
	Other	8 (16.0)	17 (22.7)	
Target PN location n (%)	Head	9 (18.0)	9 (12.0)	0.748
	Head/Neck	8 (16.0)	5 (6.7)	
	Neck/Trunk	12 (24.0)	11 (14.7)	
	Trunk	5 (10.0)	29 (38.7)	
	Trunk/Extremity	12 (24.0)	14 (18.7)	
	Extremity	4 (8.0)	6 (8.0)	
	Whole Body	0	1 (1.3)	
Recategorised target PN location n (%)	Head, Head/Neck, Neck/Trunk	29 (58.0)	25 (33.3)	0.511
	Trunk, Trunk/Extremity, Extremity, Whole Body	21 (42.0)	50 (66.7)	
PN status n (%)	Progressive	21 (42.0)	25 (33.3)	0.597
	Non-Progressive	15 (30.0)	42 (56.0)	
	Unknown	14 (28.0)	8 (10.7)	
Age (years)	N	50	75	0.058
	Mean, SD	10.3 (3.92)	10.1 (4.10)	
	Median	10.2	9.8	

	Min, Max	4, 17	3, 18	
Recategorized age (years) n (%)	<8	16 (32.0)	25 (33.3)	0.067
	≥8 - <13	19 (38.0)	30 (40.0)	
	≥13	15 (30.0)	20 (26.7)	
Weight (kg)	n	50	75	0.017
	Mean, SD	34.9 (16.48)	34.6 (17.59)	
	Median	29.6	29.9	
	Min, Max	16, 89	12, 78	
Recategorized weight ^a n (%)	0	16 (32.0)	25 (33.3)	0.088
	1	16 (32.0)	26 (34.7)	
	2	18 (36.0)	24 (32.0)	
Height (cm)	n	50	75	0.021
	Mean, SD	133.8 (21.02)	133.3 (22.83)	
	Median	132.8	131.5	
	Min, Max	100, 171	83, 180	
Recategorized height ^b n (%)	0	17 (34.0)	24 (32.0)	0.065
	1	16 (32.0)	26 (34.7)	
	2	17 (34.0)	25 (33.3)	
Body mass index (kg/m ²)	n	50	75	0.119
	Mean, SD	18.6 (4.29)	18.1 (3.56)	
	Median	17.6	17.0	
	Min, Max	13, 39	12, 27	
Target PN volume (L)	n	50	75	0.148
	Mean, SD	0.8 (0.9)	0.7 (0.9)	
	Median	0.5	0.4	
	Min, Max	0, 3.8	0, 5.8	
Re-categorised target PN volume ^c n (%)	0	16 (32.0)	25 (33.3)	0.160
	1	15 (30.0)	27 (36.0)	

	2	19 (38.0)	23 (30.7)
--	---	-----------	-----------

^a Rank 0 contains patients with weight up to 23.9kg, rank 1 up to 37.2kg and rank 2 up to 88.7kg.

^b Rank 0 contains patients with height up to 122.2cm, rank 1 up to 142.5cm and rank 2 up to 180.3cm.

^c Rank 0 contains patients with PN volume up to 0.26L, rank 1 up to 0.66L and rank 2 up to 5.76L.

NH: Patients with non-missing baseline characteristics, aged 3-18 years with ≥ 1 MRI within this age. NH data for patients enrolled in both studies is excluded.

N = Number of patients in a study group; n = Number of patients included in analysis; NA = Not applicable; NH = Natural History; SD = Standard deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; MRI = Magnetic resonance imaging; NA = Not applicable; PN = Plexiform neurofibromas; Std.Diff = Absolute standardised difference.

Source: Table IEMT 149a2 and IEMT 149a7.