

Medicinrådets anbefaling
vedr. selumetinib til
behandling af symptomatiske,
inoperable pleksiforme
neurofibromer hos pædia-
triske patienter med neuro-
fibromatose type 1 i alderen
3 år og derover

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 22. maj 2024

Ikrafttrædelsesdato 22. maj 2024

Dokumentnummer 188085

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Selumetinib (Koselugo)

Indikation Selumetinib er indiceret som monoterapi til behandling af symptomatiske, inoperable pleksiforme neurofibromer (PN) hos pædiatriske patienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 3 år og derover.

Lægemiddelfirma AstraZeneca

ATC-kode L01EE04

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 7. januar 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 8. juni 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 12. april 2024

Rådets anbefaling 22. maj 2024

Sagsbehandlingstid 48 uger og 1 dag (241 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende sjældne medfødte sygdomme hos børn



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** selumetinib til børn (≥ 3 år) med symptomatisk, inoperabel plexiform neurofibromatose type 1, der er en sygdom, hvor der vokser godartede tumorer langs nerveenderne. Patienternes livskvalitet er påvirket af sygdommen i forskellig grad, og symptomernes alvorlighed afhænger bl.a. af placering og antallet af tumorer.

Livskvaliteten kan være påvirket som følge af smerter, funktionsnedsættelse eller påvirkning af de organer, hvor tumorerne er lokaliseret. Patienternes selvfølelse er derudover ofte påvirket, f.eks. hvis en tumor medfører deformiteter, der ændrer barnets udseende.

Selumetinib er den første målrettede medicinske behandlingsmulighed til patientgruppen. Behandlingen kan potentielt reducere størrelsen af tumorerne og forbedre patienternes livskvalitet. Der er dog stor usikkerhed om effekten af behandlingen, fordi selumetinib kun er undersøgt i et studie uden kontrolgruppe, og fordi det er svært at definere effektmål, som er relevante for alle patienter. Derudover kan behandling med selumetinib være forbundet med mange bivirkninger, hvoraf flere kan være alvorlige eller føre til behandlingsophør.

Selumetinib er et dyrt lægemiddel, og behandlingen forventes at være længerevarende. Set i lyset af usikkerheden om effekten, vurderer Medicinrådet, at omkostningerne til behandlingen er for høje ved den nuværende pris og opfordrer til, at virksomheden vender tilbage til Medicinrådet med et forslag til en alternativ prisaftale.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet selumetinib til behandling af symptomatiske, inoperable pleksiforme neurofibromer (PN) hos pædiatriske patienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 3 år og derover.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca.

Neurofibromatose type I med pleksiforme neurofibromer

Neurofibromatose type 1 (NF1) er en sjælden genetisk sygdom, som i ca. halvdelen af tilfældene er nedarvet. Sygdommen skyldes en mutation i genet, som koder for proteinet neurofibromin, der bl.a. spiller en rolle i regulering af cellevækst og celledeling. Patienter med NF1 kan som en del af sygdomsbilledet udvikle pleksiforme neurofibromer (PN), som er svulster, der vokser ud fra nervernes udløbere. PN kan forekomme på både hoved og hals, overkrop, ekstremiteter og i dybereliggende væv som i bryst- og bughule. PN er en af de mest invaliderede komplikationer ved NF1.

Patienter med NF1 PN er en meget heterogen gruppe, og det er svært at forudsige sygdomsforløbet hos den enkelte. Sværhedsgraden afhænger bl.a. af placering, størrelse og antal PN. PN-vækst er meget uforudsigelig og svingende. Typisk ser man en hastig vækst af et PN i tidlig barnealder, mens væksten reduceres mere og mere mod voksenalderen.

Nogle patienter har PN, som ikke kan opereres og samtidig giver symptomer så som smerter, nerveforstyrrelser m.m. Operation vil som oftest ikke være mulig som følge af placeringen af det enkelte PN. Symptomerne hænger sammen med PNs placering, som kan forårsage fx tryk på indre organer og kosmetiske gener.

Sygdommen kan i høj grad påvirke patienternes selvfølelse alt efter PNs placering og størrelse. Fx kan et PN være så stort, at det medfører deformiteter, der ændrer barnets udseende, fx hvis det vokser ved hovedet. I nogle tilfælde kan synet være i fare, hvis et PN vokser i øjeregionen. PN kan også være begrænsende for aktivitet pga. smerter eller funktionsnedsættelse.

Levetiden for NF1-patienter er ca. 15 år mindre end baggrundsbefolkningen. Det skyldes primært, at der er forhøjet risiko for, at et PN kan udvikle sig til kræfttypen malign perifer nerveskedetumor.

Der findes ca. 25 patienter mellem 3 og 18 år med symptomatisk og inoperabel NF1 PN i Danmark, hvilket er den relevante population i denne vurdering.



Selumetinib

Selumetinib har indikation til NF1 patienter mellem 3 og 18 år med symptomatisk og inoperabel PN. Selumetinib har til formål at få PN til at skrumpne/stoppe væksten. Selumetinib virker ved at blokere mitogenaktiveret proteinkinase (MEK) 1 og 2, som er involveret i cellevækst og celleoverlevelse og er overaktiv ved NF1.

Selumetinib administreres som en tabletbehandling to gange dagligt i en dosis på 25 mg/m² legemsoverfalde. Selumetinib kan tages med eller uden mad. Behandlingen er længerevarende, men den eksakte behandlingstid er usikker. Behandlingen bør afbrydes ved progression og/eller uacceptable bivirkninger.

Nuværende behandling i Danmark

Når kirurgi ikke er en mulighed, er standardbehandling uspecifik og meget individualiseret. Der findes ingen effektiv medicinsk behandlingsmulighed. Patienterne vil typisk modtage symptomatisk behandling så som smertestillende medicin, men erfaringen er, at ikke alle opnår tilstrækkelig smertedækning. Fysioterapi kan også være en mulighed for nogen.

Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af selumetinib baserer sig på en indirekte naiv sammenligning mellem det ublindede og enkeltarmede kliniske fase II-studie kaldet SPRINT og et observationelt kohortestudie af patienter med NF1 (benævnt NH-studiet), hvoraf sidstnævnte blev anvendt til at etablere en kontrolarm til SPRINT. SPRINT-studiet inkluderede 50 patienter, som fik selumetinib i den godkendte dosering. NH-studiet tager udgangspunkt i en subgruppe på 93 patienter, som var blevet aldersjusteret til patienter i SPRINT. Denne gruppe angives at repræsentere forløb med nuværende standardbehandling. Studierne blev sammenlignet ved objektiv responsrate/ORR (defineret som patienter, der opnåede en skrumpning af PN på mindst 20 % ift. baselinemålingen), ændring i PN-volumenstørrelse fra baseline og progressionsfri overlevelse/PFS (defineret som patienter, der oplevede en vækst af PN på mindre end 20 % ift. baselinemålingen). Magnetisk resonans (MR)-scanning blev anvendt til at måle volumenstørrelse.

68 % af patienterne opnåede ORR i SPRINT mod 0 % i NH-studiet. Ændring i PN-volumenstørrelse var median -23 % (-55,1 til +30) i SPRINT-studiet, mens den for NH-studiet var +77 % (-40 til +1.429). Median PFS var endnu ikke opnået i SPRINT, mens den var 1,3 måneder i NH-studiet.

Medicinerådet har også vurderet data vedr. livskvalitet og luftvejsforbedring i SPRINT-studiet, som der ikke findes data for i NH-studiet. Ca. halvdelen af hhv. patienterne og forældrene oplevede en klinisk relevant forbedring i livskvalitet, men resultaterne skal tolkes med forbehold som følge af studiets ublindede og enkeltarmede design. Luftvejsfunktionen (målt ved FEV1) så ud til at blive forbedret med selumetinib hos de få patienter, der havde problemer med vejrtrækningen pga. sygdommen i SPRINT. Derudover er det uklart, om FEV1 er et godt effektmål til at detektere en ændring i luftvejsfunktionen.



Behandling med selumetinib var i SPRINT-studiet forbundet med bivirkninger, dog var størstedelen milde til moderate. De hyppigst rapporterede bivirkninger var bl.a. opkastning, diarré, forhøjet blodkreatininfosfokinase, kvalme og tør hud. I SPRINT-studiet fik 39 % af patienterne deres dosis reduceret, hvilket kan være udtryk for uacceptable bivirkninger, og 12 % af patienterne ophørte behandling som følge af en uønsket hændelse.

Langtidssikkerhed og effekt ud over 5 år er ukendt for selumetinib. Der forventes resultater fra igangværende studier senest i 2028.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en *partitioned survival*-model til estimering af omkostningseffektiviteten af selumetinib vs. *best supportive care* (BSC).

Analysen tager udgangspunkt i data vedrørende PFS, tid i aktiv behandling (TOT) og bivirkningsfrekvenser fra SPRINT. Data vedrørende livskvalitet er baseret på et vignette-studie og anden publiceret litteratur.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at meromkostningerne ved at behandle med selumetinib i stedet for BSC er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 2,8. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder. Ansøgers valg af en *partitioned survival*-model vurderes at simplificere en kompleks og heterogen sygdom, hvis forløb og indvirkning på livskvaliteten afhænger af mere end blot reduktion af tumorbækst.

Derudover er der væsentlige parameterusikkerheder i modellen, herunder tidspunktet for behandlingsstart, som i modellen er baseret på medianalderen fra SPRINT, men som i klinisk praksis kan variere meget. Tidlig behandling med selumetinib resulterer i en lavere ICER, hvilket primært er drevet af, at omkostningerne til lægemidlet stiger med kropsarealet. I en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsstart ændres fra 10,2 til 3 år estimeres en ICER på [REDACTED] DKK. Behandlingsvarigheden er ligeledes væsentlig for ICER, idet længere tids behandling med selumetinib resulterer i en markant forhøjet ICER, primært drevet af øgede lægemiddelomkostninger. I en følsomhedsanalyse relateret til dette estimeres en ICER på [REDACTED] DKK.

Endelig er estimering af nytteværdier baseret på et vignette-studie gennemført hos raske voksne britiske mænd og kvinder, som blev bedt om at forholde sig til helbredsrelateret livskvalitet i et specifikt scenarie, hvor patienterne havde én stor primær tumor. Dette ene scenarie er anvendt til at estimere et mål for helbredsrelateret livskvalitet, som er anvendt for alle patienter i en heterogen patientpopulation.



Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Selumetinib	BSC	Forskel
Totale omkostninger	■	-	■
Totale leveår	65,96	65,96	0,00
Totale QALY	14,24	11,39	2,84

Forskel i omkostninger (ingen forskel i totale leveår)	Beregnet med AIP: 5.663.777
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.993.481
	Beregnet med SAIP: ■

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at der i år 1 vil være 23 patienter, som kandiderer til behandling med selumetinib, og hvert år vil 2 nye patienter kandidere til behandling. Det betyder, at der i år 5 vil være 33 patienter, som kandiderer til behandling med selumetinib.

Anvendelse af lægemidlet vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 24 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Neurofibromatose type 1	12
1.3	Selumetinib (Koselugo)	14
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Effekt og sikkerhed	16
2.1	Litteratursøgning.....	16
2.2	Kliniske studier.....	16
2.2.1	SPRINT.....	17
2.2.2	NCI Natural History Study of Patients with Neurofibromatosis Type I	18
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	20
2.3.1	Population.....	21
2.3.2	Intervention	23
2.3.3	Komparator	24
2.3.4	Effektmål	24
2.4	Sammenligning af effekt	25
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	25
2.4.2	Oversigt over effektestimater	26
2.1	Sammenlignende analyser vedr. effekt	27
2.1.1	Objektiv responsrate (ORR)	27
2.1.2	PN-volumenændring	28
2.1.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	32
2.2	Resultater fra SPRINT (dvs. ikke sammenlignende analyser vedr. effekt)	33
2.2.1	Luftvejsfunktion	33
2.2.2	Helbredsrelateret livskvalitet.....	34
2.3	Sammenligning af sikkerhed	36
2.4	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	37
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	38
3.1	Analyseperspektiv	39
3.2	Model.....	39
3.2.1	Modellering af tid til behandlingsophør (TTD) for selumetinib-behandlede.....	40
3.2.2	Modellering af progressionsfri sygdom (PFS) for selumetinib-behandlede	41
3.2.3	Modellering af progressionsfri sygdom (PFS) for BSC-behandlede	43
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	44
3.3.1	Nytteværdi baseret på vignettestudie (<i>time-trade-off</i>)	44
3.3.2	Fald i nytteværdi relateret til bivirkninger	45
3.4	Omkostninger	47
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	47
3.4.2	Bivirkningsomkostninger	49



3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	49
3.6	Resultater.....	49
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	49
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	50
4.	Budgetkonsekvenser	53
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	53
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	54
5.	Diskussion.....	54
6.	Referencer	56
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	57
8.	Versionslog	58
9.	Bilag.....	59
9.1	Bilag A – definition af effektmål fra SPRINT.....	59
9.2	Bilag B – Inklusions- og eksklusionskriterier, SPRINT og NH-studiet.....	62
9.3	Bilag C – Baselinekarakteristik for SRPINT, fase II, stratum I	69
9.4	Bilag D – TTO-vignettestudie.....	70



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 57.



Begreber og forkortelser

AEs:	Uønskede hændelser (<i>Adverse events</i>)
AIC:	<i>Akaike Information Criteria</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
BIC:	<i>Bayesian Information Criteria</i>
BSA:	Legemsoverflade
BSC:	<i>Best supportive care</i>
BOR:	<i>Best objective response</i>
CEAC:	<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>
CI:	Konfidensinterval
cPR:	Bekræftet partielt respons (<i>confirmed partial response</i>)
CR:	Bekræftet respons (<i>confirmed response</i>)
DKK:	Danske kroner
DOR:	<i>Duration of response</i>
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FEV1:	<i>Forced expiratory volume in 1 second</i>
GIC:	<i>Global impression of change</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
KM:	Kaplan-Meier
MEK:	Mitogenaktiveret proteinkinase
MPNST:	Malign perifer nerveskedetumor
N/A:	Ikke relevant (<i>Not applicable</i>)



NCI:	<i>National Cancer Institute</i>
NF1:	Neurofibromatose type 1
ORR:	Objektiv responsrate
PASS:	<i>Non-interventional post-authorisation safety study</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PN:	Pleksiforme neurofibromer
POB:	<i>Pediatric Oncology Branch</i>
PS:	Performance status
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SD:	Standardafvigelse
TTD:	Tid til behandlingsophør (<i>Time-to-discontinuation</i>)
TTO:	<i>Time-trade-off</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet selumetinib til behandling af pædiatriske patienter med neurofibromatose type 1 (NF1), der har symptomatiske, inoperable pleksiforme neurofibromer (PN).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca.

AstraZeneca fik betinget markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 17. juni 2021.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende sjældne medfødte sygdomme hos børn og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Neurofibromatose type 1

Neurofibromatose type 1 (NF1) er en sjælden sygdom, som skyldes mutationer i neurofibromin 1-genet, der koder for proteinet neurofibromin. I ca. 50 % af tilfældene opstår sygdommen pga. mutationer, som ikke er nedarvet fra forældrene (*de novo*-mutationer) (1). Proteinene neurofibromin spiller bl.a. en rolle i reguleringen af celledeling og celledeling (tumorsuppressor) i bl.a. RAS-pathway. Forstyrrelser i produktionen af neurofibromin fører til forskelligartede symptomer, der påvirker bl.a. nervesystemet, hud, knogler og øjne, og med tendens til udvikling af neurofibromer, som er en betegnelse for knuder eller svulster i nerveskeden, som er bindevævet langs nervecellernes udløbere.

Symptomerne optræder fra tidligt i barndommen og kan være meget forskelligartede og af varierende alvorlighedsgrad. Dette skyldes dels, at mutationerne i *NF1* varierer fra individ til individ, samt at der findes såkaldte "second hit"-mutationer i vævet, der er spontane mutationer, som gør, at der også blandt individer med samme mutation i *NF1* kan være stor variation i alvorlighedsgraden, fx inden for samme familie. Der er kun beskrevet fem sygdomsbilleder/fænotyper relateret til mutationer, hvilket gør det meget svært at forudsige sværhedsgraden af NF1 hos det enkelte individ.

NF1 præsenterer sig med en lang række andre manifestationer ud over neurofibromer. De mest almindelige hos børn og unge med NF1 er forsinket motorisk udvikling, opticus gliom, der er en godartet knude på synsnerven, som kan forårsage synstab og blindhed, skoliose, indlæringsvanskeligheder, forskellige adfærdsforstyrrelser samt autisme.



Neurofibromer inddeles i tre kategorier; subkutane, kutane og pleksiforme. Subkutane og kutane neurofibromer er mere velafgrænsede nerveskedetumorer i hud og underhud. Pleksiforme neurofibromer kan igen inddeles i nodulære og diffuse neurofibromer, der forekommer både på hoved, hals, truncus (overkroppen) og ekstremiteter samt i indre bryst- og bughule og bækken.

Pleksiforme neurofibromer

Pleksiforme neurofibromer (PN) forekommer hos 30-50 % af NF1-patienterne [1] og kan afhængigt af placering og størrelse være alvorlige og resultere i eksempelvis vedvarende smerter, synsproblemer, bevægevanskeligheder og i værste fald livstruende komplikationer med vejrtrækningsproblemer.

PN er ikke altid synlige, og derfor diagnosticeres de ved MR-scanning, men oftest bliver de først diagnosticeret, når de bliver synlige eller symptomgivende. PN kan være asymptomatiske eller symptomatiske, hvor patienten oplever PN-relaterede komorbiditeter. En patient kan godt have mere end ét PN.

Overordnet er den naturlige vækst af PN svingende og uforudsigelig. PN vokser typisk hurtigst hos børn i børnehave/skolealder og reduceres eller stagnerer ofte hos voksne [2,3]. Et studie rapporterede på tværs af aldersgruppe en median årlig vækstrate på 15,9 % [3]. Der er korrelation mellem antallet og alvorligheden af PN-relaterede komorbiditeter og PN-vækst. Det er meget sjældent, at PN spontant bliver mindre.

De NF1-patienter, som er hårdest ramt, har PN, der ikke kan opereres, og som samtidig kan give gener såsom (afhængigt af lokation) nedsat mobilitet, smerter, nervepåvirkning, nedsat syn eller blindhed, forstyrrelse af indre organer, fx vækst omkring de store kar i bryst- og bughule, afløbshindring fra nyre, vandladning og afføringsforstyrrelser, nedsat eller manglende evne til at opnå eller bære en graviditet. Ud over de fysiske gener kan PN have store kosmetiske gener, som også kan forringe livskvaliteten og medføre mistrivsel.

En sjælden, men meget alvorlig komplikation til PN er transformation til ondartet bløddelssarkom; malign perifer nerveskedetumor (MPNST). MPNST er en sjælden kræftform, men forekommer hyppigere blandt patienter med NF1 end hos baggrundsbefolkningen. Hos patienter med NF1 er MPNST ofte mere fremskreden ved diagnose med større tumorbyrde og medfører et mere aggressivt forløb og dårligere overlevelse sammenlignet med MPNST i baggrundsbefolkningen.

Prognose

Levetiden for NF1 er ca. 15 år kortere end baggrundsbefolkningen, hvilket primært skyldes udvikling af MPNST.

Et studie fra 2011 undersøgte dødeligheden blandt engelske patienter (N=1186) med NF1 i perioden 1957-2009 [4]. I perioden blev i alt 131 dødsfald rapporteret. Den mest almindelige dødsårsag var MPNST (26 %) efterfulgt af gliom (11 %). Medianoverlevelsen var 71,5 år. Studiet viste, at MPNST var den hyppigste dødsårsag hos voksne, mens gliom var den hyppigste dødsårsag blandt børn og unge. Et svensk studie fra 1995 fulgte 70



voksne NF1-patienter over 12 år. Studiet fandt, at gennemsnitsalderen ved død var 62 år, og at 55 % af de døde havde kræft – enten sarkom eller karcinom [5].

Forekomst

Et nationalt longitudinalt kohortestudie [1] af 1.099 danske patienter med NF1 fulgt fra 2000 til 2020 fandt, at der var 278 patienter ≤ 17 år med aktive journaler, og der blandt disse var 106 patienter med PN. Ud af de 278 patienter var der 34 pædiatriske patienter med mindst én stor PN (≥3 cm).

Symptomer på NF1 viser sig før skolealderen, og de fleste får diagnosen, inden de bliver 10 år. Hos populationen med de 34 pædiatriske patienter var medianalder ved diagnose af NF1 4,0 år (0,4-13,0), og gennemsnitsalder ved diagnose af første PN var 6,3 år (0,1-15,2).

1.3 Selumetinib (Koselugo)

Selumetinib virker ved selektivt at hæmme mitogenaktiveret proteinkinase 1 og 2 (MEK 1/2) i RAS-pathway. MEK er nødvendig for cellevækst og -overlevelse, og hæmningen af MEK kan derfor blokere for proliferation og overlevelse af tumorceller, hvor RAF-patway er aktiveret.

Selumetinib er indiceret som monoterapi til behandling af symptomatiske, inoperable¹ pleksiforme neurofibromer (PN) hos pædiatriske patienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 3 år og derover.

Selumetinib administreres oralt to gange dagligt i en dosis på 25 mg/m² legemsoverflade (BSA). Selumetinib kan tages med eller uden mad. Dosering afrundes til nærmeste opnåelige dosis på 5 mg eller 10 mg. Den maksimale enkeltdosis er 50 mg pr. administration.

De forskellige styrker af kapsler kombineres for at opnå den ønskede dosis, se Tabel 1.

Tabel 1. Anbefalet dosis selumetinib baseret på legemsoverflade (BSA)

BSA (m ²)	Dosis
0,55-0,69	20 mg morgen, 10 mg aften
0,70-0,89	20 mg to gange dagligt
0,90-1,09	25 mg to gange dagligt
1,10-1,29	30 mg to gange dagligt
1,30-1,49	35 mg to gange dagligt
1,50-1,69	40 mg to gange dagligt
1,70-1,89	45 mg to gange dagligt
≥ 1,90	50 mg to gange dagligt

¹ Med inoperabel forstås, at et PN er non-resektabelt, dvs. kan ikke opereres.



Selumetinib fik markedsføringstilladelse i juni 2021. Markedsføringstilladelsen er dog betinget (*conditional approval*). AstraZeneca (produktindehaver) er derfor forpligtet til at indlevere yderligere data for at opretholde markedsføringstilladelsen. Læs mere om, hvilke data i afsnit 2.2. Selumetinib har yderligere *orphan drug*-status i EMA.

Selumetinib forventes at blive anvendt sammen med nuværende behandling, dvs. i kombination med symptomlindrende medicin.

Det er usikkert, hvor mange patienter der kandiderer til behandling med selumetinib. Ansøger antager, at der vil være ca. 25 kandidater til selumetinib i 2024. Medicinrådet vurderer, at det kan være overestimeret, da det ikke fremgår, om tallet dækker over patienter, der både har inoperabel og symptomatisk PN.

Selumetinib er ikke tidligere vurderet af Medicinrådet og har ikke andre indikationer.

1.4 Nuværende behandling

Nuværende behandling tager udgangspunkt i at lindre symptomer og forebygge komplikationer i det omfang, det er muligt. Mange af symptomerne er aldersspecifikke, hvorfor behandlingen og opfølgningen ændrer karakter i løbet af livet.

I Danmark er behandlingsmulighederne kirurgi og symptombehandling. Kirurgi er den eneste effektive behandling til helt eller delvist at fjerne PN. I ca. 40 % af tilfældene vil kirurgi ikke være en mulighed [1]. Det kan skyldes, at PN sidder et rigt vaskulariseret sted, er vokset ind i omkringliggende væv, eller er lokaliseret et sted, hvor kirurgi vil være for risikofyldt.

Selvom et PN er muligt helt eller delvist at bortoperere, kommer de ofte igen. Det danske kohortestudie viste, at lidt under halvdelen af de voksne havde fået foretaget mere end 1 operation pr. PN.

For de ca. 40 % af patienterne, hvor det ikke er muligt at fjerne PN kirurgisk, er symptombehandling også kaldet *best supportive care* (BSC) eneste behandlingsmulighed. Dette kan fx være smertestillende medicin. BSC kan ikke defineres nærmere, da der ikke findes nogen specifik og effektiv behandling i dag, og er derfor meget individualiseret.

Hos børn og unge finder opfølgningen sted som shared-care mellem de regionale børneafdelinger og de to centre for sjældne sygdomme på Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital.



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk litteratursøgning og identificeret otte studier, hvoraf et studie kaldet *SPRINT* var relevant for vurderingen. Derudover havde ansøger kendskab til to studier (*NCI Natural History Study of Patients With Neurofibromatosis Type I* og *Study-01-C-0222*), som ikke blev identificeret i søgningen, men som ansøger mente var relevante for at genere kontroldata til vurderingen af selumetinib. Medicinrådet vurderer, at ansøgers litteratursøgning er tilfredsstillende. De relevante studier fremgår af Tabel 2 nedenfor.

2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention (selumetinib) og komparator (BSC) på *SPRINT* og *NCI Natural History Study of Patients With Neurofibromatosis Type I*. Medicinrådet har valgt at ekskludere *Study 01-C-0222* (N=29 fra 2009), da det kun supplerer med information om PFS og ikke viser divergerende resultater vedr. PFS sammenlignet med *NCI Natural History Study of Patients With Neurofibromatosis Type I*.

Tabel 2. Relevante studier i sammenligning af effekt og sikkerhed mellem intervention og komparator

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
<i>SPRINT</i> [NCT01362803][6]	Børn med symptomatisk og inoperable PN	Selumetinib	Ingen, enkeltarmet studie	PFS PN-vækstrate Sikkerhed	PFS-data Bivirkningsrater
<i>NCI Natural History Study of Patients With Neurofibromatosis Type I</i> [NCT00924196]	Patienter med NF1	Standardbehandling	Ingen, registerstudie	PFS PN-vækstrate	PFS-data

SPRINT er stadig igangværende og forventes afsluttet i 2030. Derudover er der et igangværende enkeltarmet, fase II-studie (NCT02407405), som undersøger effekten af selumetinib i patienter ≥ 18 år med inoperabel PN, som er symptomatiske eller progressive. Dette studie forventes afsluttet i januar 2025.

Da markedsføringsgodkendelsen kun er betinget i EMA, skal AstraZeneca gennemføre og indsende data fra et *non-interventional post-authorisation safety study* (PASS). Dette



studie skal anvendes til at bekræfte langtidssikkerheden ved anvendelse af selumetinib til indikationen.

2.2.1 SPRINT

SPRINT er et enkeltarmet, ublindat studie udført i to faser.

Fase I er afsluttet og havde til formål at bestemme den maksimale tolererede dosis af selumetinib. I fase I af studiet indgik 24 patienter med NF1 og inoperabel PN, som havde potentiale til at medføre signifikant morbiditet. De 24 patienter fik forskellige styrker af lægemidlet (hhv. 20, 25 og 30 mg pr. m²) i 30 cykler (median), hver af 28 dages varighed. Data fra fase I-studiet indgår ikke i vurderingen.

Fase II af SPRINT er igangværende og har til formål at undersøge den kliniske effekt af selumetinib. Fase II er opdelt i to strata:

- Stratum I: inkluderer patienter i alderen 2-18 år med NF1 og symptomatisk, inoperabel PN.
- Stratum II: inkluderer patienter i alderen 2-18 år med inoperabel PN, der har potentiale til at medføre signifikant morbiditet.

Eftersom indikationen for selumetinib svarer til stratum I, er det kun effektdata for stratum I, der er relevant for vurderingen, og efterfølgende omtale af SPRINT refererer til dette stratum.

PN blev defineret som et neurofibrom, der havde vækst langs en nerve. Derudover skulle patienterne have målbar PN, defineret som PN på mindst 3 cm i en dimension. Patienten måtte gerne have været forsøgt opereret, men uden komplet resektion og stadig målbar PN.

Stratum I inkluderede 50 patienter, som alle fik selumetinib i en dosis af 25 mg/m² to gange dagligt i cykler af 28 dage. Der var ingen hvile mellem cyklerne, og respons blev evalueret forud for opstart af en ny cyklus.

Ved baseline blev den mest kliniske relevante tumor valgt af den behandlende læge som 'target PN', som efterfølgende blev målt for respons ved MR-scanning. Det var foruden target PN også tilladt at vælge op til to ekstra PN, som kunne følges som non-target PN ved MR-analyser.

Evaluering af MR-scanningerne og volumenmålinger fulgte en præspecificeret protokol, og evalueringen skete centralt af en ikke-blindet ekspert.

Det primære effektmål i studiet er objektiv responsrate (ORR), defineret som antal patienter med bekræftet respons (*confirmed response, CR*²) eller patienter med bekræftet partiel respons (*confirmed partial response, CPR*³). Sekundære effektmål er;

² CR defineres som, at target PN er forsvundet

³ PR defineret som, at target PN er mindsket $\geq 20\%$ ift. baseline størrelse.



duration of response (DOR), best objective response (BOR), vækstraten for PN, progressionsfri overlevelse (PFS)⁴, tid til progression, helbredsrelateret livskvalitet målt ved PedsQoL, PN-associeret smerte, motorisk funktion, luftvejsfunktion, tarm- og blærefunktion, visuel funktion, vansiring (disfigurement), global impression of change (GIC) og sikkerhed. Læs eventuelt mere om alle effektmålene i Bilag A.

Studiet startede i september 2011 og forventes afsluttet i 2030. Primært analysetidspunkt forventes i 2025. Patienter, som indgik i SPRINT fase II, stratum I, blev inkluderet i studiet fra august 2015 til august 2016. Der findes på nuværende tidspunkt tre forskellige data cut-offs; 29. juli 2018, 29. marts 2019 og 27. februar 2021.

Studiet bliver udført på fire centre i USA og er koordineret af the National Cancer Institute (NCI), Center for Cancer Research, Pediatric Oncology Branch POB.

2.2.2 NCI Natural History Study of Patients with Neurofibromatosis Type I

NCI Natural History Study of Patients with Neurofibromatosis Type I (herefter benævnt NH-studiet) er et prospektivt kohortestudie, der inkluderer 259 patienter med NF1. Studiet begyndte i 2008 og er stadig igangværende. Det har til formål at indsamle data vedrørende patienternes sygdomsudvikling og for at få en dybere forståelse for sygdommens naturlige udvikling og manifestationer. Studiet har fungeret som en slags 'paraply-protokol' for efterfølgende kliniske studier, hvor patienterne følges longitudinalt.

Studiet inkluderer patienter ≤ 35 år med NF1 eller bekræftet NF1-mutation.

Ansøger anvender en selekteret kohorte fra NH-studiet for at generere en population, der har sammenlignelige karakteristika som populationen i SPRINT, fase II, stratum I. Patienterne i kohorten udgøres af 93 patienter mellem 3 og 18 år, som var aldersmatchet til patienter i SPRINT. Patienterne i NH-studiet skulle have mindst to MR-scanninger, hvoraf den første skulle fungere som baseline.

Derudover delte man analyserne op i forskellige tidsperioder:

1. Hele opfølgningstiden, dvs. fra første MR-scanning til sidste tilgængelige MR-scanning eller sidste MR-scanning før administration af en MEK-inhibitor. Her var medianobservationsperioden 6,8 år (spredning 1-17,7 år).
2. Sammenlignelig opfølgningstid med SPRINT, dvs. at man kun så på perioden fra første MR-scanning og maksimalt 3,2 år frem (sammenlignelig med data cut fra 29. marts i SPRINT).

Hvis patienten havde flere PN, blev kun et PN valgt som target. Target-PN måtte ikke have været forsøgt opereret, og patienten måtte ikke have fået tidligere behandling med en MEK-inhibitor. Analyse af MR-scanninger blev udført af en central reviewer på NCI POB.

⁴ Progressiv sygdom blev defineret som en stigning i volumen af target PN på 20% eller mere sammenlignet med baseline eller fra tidspunktet for bedste respons efter dokumentering af PR. Hvis en ny PN eller en eksisterende PN, som ikke var defineret som target, progredierede, blev dette også betegnet som at være progredieret.



Patienterne fik ved opstart målt baselineværdier og blev derefter monitoreret hver 6. måned til hvert 3. år, bestemt ud fra den enkeltes sygdom. Studiet blev/bliver udført på ét center i USA.

Inklusionskriterier og eksklusionskriterier for SPRINT og NH-studiet ses af Bilag B.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter ≥ 3 år med NF1 og inoperabel symptomatisk PN	Som forventet i dansk klinisk praksis. Det er dog sjældent, at patienter allerede kan opfylde indikationen ved 3-årsalderen.	Patienter $\geq 10,2$ år med NF1 og inoperabel symptomatisk PN.
Intervention	Selumetinib 25 mg/m ² (maks. 50 mg pr. dosis) to gange dagligt i cykler af 28 dage	Interventionen er som forventet i dansk klinisk praksis.	Interventionen administreres i tillæg til BSC.
Komparator	BSC bestående af symptomatisk behandling	Som forventet i dansk klinisk praksis.	BSC bliver ikke differentieret i den sundhedsøkonomiske analyse, dvs. at det antages, at BSC vil være den samme i både intervention og komparatorarm.
Effektmål	Sammenlignende analyser: ORR PFS PN-volumenændring Single-arm-analyser: BOR DOR Livskvalitet (PedsQL) PN-associeret smerte Motorfunktion Luftvejsfunktion Tarm- og blærefunktion Visuel funktion Disfigurement Global impression of Change Sikkerhed (AEs)	Medicinrådet tager udgangspunkt i analyserne, hvor selumetinib sammenlignes med BSC, suppleret med enkelte singlearm-analyser fra SPRINT vedr. BOR, DOR, PedsQL, luftvejsfunktion og sikkerhed.	PFS PN-vækstrate Time-to-discontinuation (TTD) Bivirkningsrater

Forkortelser: AE=adverse events/uønskede hændelser, BOR=best objective response, BSC=best supportive case, DOR=duration of response, ORR=objektiv respons rate, PFS=progressionsfri overlevelse, TTD=tid til behandlingsophør.



2.3.1 Population

Vurderingen af selumetinib tager udgangspunkt i patientpopulationen fra SPRINT og NH-studiet, som reflekterer pædiatriske patienter ≥ 3 år med NF1 og symptomatisk, inoperabel PN, jf. den godkendte indikation.

Tabel 4 beskriver baselinekarakteristika for patienterne i de to studier, der indgår vedr. vurderingen af selumetinib. Der findes flere baselinekarakteristika for patientpopulationen i SPRINT studiet i bilag C.

Tabel 4. Baselinekarakteristika for patienter i SPRINT, fase II, stratum I og NH-studiet

		SPRINT, N=50	NH-studie, N=93
Andel piger, n (%)		20 (40)	36 (38,7)
Race, n (%)	Kaukasisk	42 (84,0)	72 (77,4)
	Andre	8 (16,0)	21 (22,6)
Alder	Gennemsnit (SD)	10,3 (3,92)	8,6 (4,5)
	Median (min.-maks.)	10,2 (3,5-17,4)	7,8 (3,0-17,0)
Gennemsnitlig 'target' PN-volumen, mL (SD)		837,11 (925,0)	605,2 (834,7)
Median 'target' PN-volumen, mL, (min.-maks.)		487,5 (5,6-3.820,1)	354,0 (3,7-4.895,0)
'Target' PN-lokation, n (%) ^	Overkrop	5 (10,0)	36 (38,7)
	Overkrop/ekstremiteter	12 (24,0)	17 (18,3)
	Hoved	9 (18,0)	13 (14,0)
	Hals/overkrop	12 (24,0)	13 (14,0)
	Ekstremiteter	4 (8,0)	8 (8,6)
	Hoved/hals	8 (16,0)	5 (5,4)
	Hele kroppen	0	1 (1,1)

SD = standardafvigelse, PN = plexiform neurofibrom.

Medicinerådets vurdering af population

Sammenlignelighed mellem populationerne i studierne

Der er flere områder, hvor studierne indbyrdes adskiller sig. Patienterne er lidt yngre i NH-studiet end i SPRINT, hvilket kan have betydning for tumorvækst, da PN-væksten typisk er størst i barnealderen.



Desuden varierer lokation af target-PN mellem studierne, idet flere patienter i NH-studiet har PN i overkroppen, mens der er flere patienter i SPRINT, som har PN ved hoved/hals. Det er svært at afgøre, hvilken betydning dette har. Erfaringen er, at PN, som er lokaliseret i bækkenet og tæt på vitale organer og væv, er problematisk og potentielt livstruende. Overfladiske PN placeret i fx hoved, hals og på ekstremiteter kan have en stor kosmetisk betydning for patienten og således også for livskvaliteten.

Median volumenstørrelse af target-PN er størst i SPRINT-studiet, men det er uvist, hvilken betydning det har. Det er ikke kun store PN, der er problematiske. En mindre volumen af et PN kan også have stor betydning, hvis den er placeret nær vitalt væv og organer.

Det er uklart, hvad der ligger til grund for udvælgelsen af 'target PN', da det i SPRINT var investigators valg. Ligeledes er det uklart, hvad der ligger til grund for udvælgelse af target-PN i NH-studiet, og om selektionen har været forskellig fra SPRINT.

Patienter i SPRINT har muligvis haft en bedre performance status (PS) end patienter i NH-studiet. I SPRINT anvendte man Lansky og Karnofsky-scores til at vurdere PS. I NH-studiet anvendte man ECOG PS. Fordelingen i ECOG PS kendes ikke fra NH-studiet, kun at der ift. inklusionskriterierne var krav til ECOG PS ≤ 3 . Fra SPRINT kendes fordelingen ved baseline: Karnofsky median score var 80 (min. 80, maks. 90), hvilket svarer til en ECOG PS på 1. Lansky median score var 90 (min. 70, maks. 100), hvilket svarer til en ECOG PS på 0.

Det havde været relevant at kunne sammenligne studierne baselinekarakteristik vedr. tyngden af sygdommen, fx på livskvalitetsscores, smertescores, antallet af PN for hver patient, tidligere operationer for PN m.m. Dette kunne give en fornemmelse, af hvor belastede patienterne var både psykisk og fysisk af deres sygdom.

Derudover vides det, at 78 % af patienterne i SPRINT forud for studiet havde fået en tidligere behandling: 31/50 (62 %) havde fået medicinsk behandling, hvoraf det hyppigst anvendte var pegyleret interferon og imatinib, mens 28/50 (56 %) havde fået kirurgisk behandling. Mange af patienterne havde flere tidligere PN-resektioner. Der var ikke krav til, at patienter i NH-studiet ikke måtte være forsøgt opereret, hvis bare de opfyldte inklusions- og eksklusionskriterierne. Fra NH-studiet (samlede kohorte) havde 72/111 (65 %) modtaget tidligere medicinsk behandling, hvor den mest anvendte var pegyleret interferon. I NH-studiet måtte patienterne blive på deres medicinske behandling. Derfor er de 65 % både et udtryk for patienter, der var på medicinsk behandling ved baseline og i løbet af studiet [7].

Sammenlignelighed i forhold til populationen i dansk klinisk praksis

Sammenlignet med en dansk population vurderes det, at populationerne i studierne er sammenlignelige med de patienter, der i Danmark vil opfylde indikationen. Der findes gode baselinekarakteristika for danske patienter i kohortestudiet af Ejerskov et al. 2023 [1], men det er vanskeligt at sammenligne med karakteristika fra studierne, da der ikke er fuld overensstemmelse mellem de målte parametre.



Indikationen til selumetinib inkluderer børn ≥ 3 år. Det vil dog være sjældent, at man allerede kender til NF1 PN, som både er inoperabel og symptomatisk i denne alder i Danmark. Ifølge studiet af Ejerskov et al. 2023 var gennemsnitsalderen for diagnose hos børn med første store PN ≥ 3 cm 6,3 år (+/- 3,7 år) [1]. Diagnose af PN betyder dog ikke nødvendigvis også tidspunktet, hvor patienten opfylder indikationen for behandling med selumetinib, da indikationen kræver, at PN både skal være inoperabel og symptomatisk.

I SPRINT, fase II, stratum I, var det et krav, at PN skulle være symptomatisk. Det var defineret som:

Et PN, der forårsager signifikant morbiditet, som inkluderede (men var ikke begrænset til): deformitet, forstørret ben eller tab af funktion, smerte, kompression af luftveje eller af de store kar eller nervekompression i skulder- og lænde-region.

Medicinerådet vurderer, at definitionen er tilstrækkelig, selvom den er bredt formuleret. Vurderingen af, om en patient er symptomatisk (og inoperabel), vil bero på en individuel vurdering ift. patientens alder, funktionsevne, udvikling, livssituation m.m. Derudover er NF1 PN en meget heterogen sygdom, hvor ikke to patienter er ens.

2.3.2 Intervention

Interventionen er selumetinib i den anbefalede dosis som beskrevet i afsnit 1.3.

Ansøger beskriver, at behandlingen bør fortsætte, så længe der ses en klinisk fordel eller indtil PN-progression eller udvikling af uacceptable bivirkninger.

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet vurderer, at interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis.

Medicinerådet fremhæver, at især små børn kan have behov for træning i at synke kapslerne. Administration er forbundet med faste og synkning af store kapsler, men Medicinerådet vurderer ikke, at manglende compliance vil være et væsentligt problem, da patienterne (og deres forældre) forventes at acceptere administrationen med forventningen om effekt af behandlingen.

Der findes begrænset data for selumetinib i patienter > 18 år, og man vil derfor ikke opstarte behandlingen hos voksne patienter. Fortsætter man behandlingen ind i voksenalderen, fx hvis et barn på 17 år opstarter behandling, kan det være relevant at fortsætte behandlingen til efter det fyldte 18. år, baseret på en vurdering af den enkelte patient.

Patienterne i selumetinib-behandling vil højst sandsynligt fortsætte med BSC. Det er dog forventningen, at patienterne kan reducere deres behov for BSC i kombination med selumetinib.

Ifølge produktresuméet skal behandling med selumetinib fortsætte, så længe der ses klinisk fordel eller indtil PN-progression eller udvikling af uacceptabel toksicitet.



Medicinrådet vurderer, at tidspunkt for seponering af selumetinib vil bero på en individuel helhedsvurdering af både effekt og bivirkninger. Således kan der ikke fastsættes en generel plan for seponeringstidspunkt, og behandlingens længde vil afhænge af det individuelle behandlingsforløb og respons. I SPRINT-studiet vurderede man seponering efter to år, medmindre der var progression eller uacceptabel toksicitet. I dansk klinisk praksis vil effekt af behandling være baseret på et samlet skøn af mindsket symptombyrde.

2.3.3 Komparator

Komparator til selumetinib er *best supportive care* (BSC).

BSC skal betragtes som alt det, der kan lindre PN-relaterede symptomer, bortset fra kirurgi, da det, jf. indikationen, ikke er muligt at operere PN.

I den sundhedsøkonomiske analyse indgår BSC ikke, da det både gives i kombination med selumetinib (interventionen) og alene som komparator. Det antages derfor, at anvendelsen af BSC vil være forbundet med de samme omkostninger i både selumetinib- og BSC-armen. Som beskrevet i afsnit 2.3.2 vil selumetinib sandsynligvis resultere i et lavere forbrug af BSC, men da det er uspecifikt, hvordan BSC forventes at blive reduceret, og reduktionen med stor sandsynlighed vil være forbundet med få omkostninger, tillægges det ingen betydning i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet accepterer valget af komparator; BSC. I dansk klinisk praksis er BSC ikke veldefineret og bliver individuelt tilpasset, da patientpopulationen på nuværende tidspunkt ikke kan tilbydes nogen effektiv medicinsk behandling.

Medicinrådet fremhæver, at erfaringen er, at smertestillende medicin og andre terapier kan være forbundet med dårligt respons, især hos patienter med inoperable og symptomatiske PN. Det understøttes af det danske kohortestudie, hvor smerte var det hyppigst rapporterede symptom, rapporteret hos 29 % af børnene og hos 32 % af de voksne, men smertestillende lægemidler blev kun anvendt hos 33 % af børnene og hos 31 % af de voksne, der rapporterede smerter [1]. Anvendte smertestillende lægemidler var paracetamol, non-steroide antiinflammatoriske lægemidler, opioider, antiepileptika, tricykliske antidepressiva og forskellige kombinationer af disse.

Fra NH-studiet og SPRINT vides det, at nogle af patienterne tidligere havde modtaget behandling med pegyleret interferon og imatinib. Disse lægemidler anvendes ikke i dansk klinisk praksis, og Medicinrådet vurderer, at anvendelsen kan være et udtryk for svær sygdom eller malign transformation, men det er vanskeligt at vurdere, da behandlingspraksis kan være en anden i USA end i Danmark.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for en indirekte sammenligning mellem hhv. NH-studiet, og SPRINT. Disse sammenligninger vedrører effektmålene: ORR, PFS og PN-volumenændring.



Derudover har ansøger indsendt single-arm-data fra SPRINT vedrørende:

- effektmålene: *best objective response* (BOR), varighed af respons (DOR), helbredsrelateret livskvalitet målt ved PedsQL, PN-associeret smerte, motorfunktion målt ved PROMIS-skala, luftvejsfunktion, tarm- og blærefunktion, syn, *disfigurement* samt *global impression of change* (GIC)
- sikkerhedsdata: eksponering af selumetinib, uønskede hændelser (AEs), grad ≥ 3 AEs, dosisafbrydelse, dosisreduktion samt studieophør.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådets vurdering af selumetinib baserer sig på de sammenlignende analyser med BSC suppleret med enkelte single-arm-analyser fra SPRINT.

Medicinerådet vurderer, at volumenmålinger (som de sammenlignede analyser baseres på) ikke er særligt patientrelevante. En bestemt reduktion (20 % fra baseline) i et PN betyder ikke nødvendigvis, at patienten får en bedre livskvalitet. Det skyldes, at NF1 PN er en sygdom, som præsenterer sig meget forskelligt; hos nogen vil selv en lille ændring i volumen have stor betydning, mens der hos andre skal en større ændring til, før det betyder noget for patienten, eller der kan være andre faktorer, som har betydning for patienten.

Ansøger har ingen sammenlignende analyser vedr. bl.a. livskvalitet og sikkerhed. Medicinerådet præsenterer alligevel single-arm-data vedr. livskvalitet (målt ved PedsQL) og luftvejsfunktionen, da det er to vigtige effektmål. Derudover præsenterer Medicinerådet single-arm-data for sikkerhed vedr. selumetinib fra SPRINT-studiet.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

I mangel på direkte sammenlignende data har ansøger lavet flere typer indirekte sammenligninger mellem hhv. SPRINT- og NH-studiet. Sammenligningerne er følgende:

- **Naiv sammenligning mellem SPRINT- og NH-studiet:** NH-studiet tager udgangspunkt i den aldersjusterede kohorte på 93 patienter. Sammenligningen anvendes til effektmålene ORR, PFS og PN-volumenændring.
- **Propensity score-analyse mellem SPRINT- og NH-studiet:** Analysen laves for at justere for ubalancer mellem prognostiske faktorer i studierne; køn, race, alder, vægt, højde, target PN-volumen og target PN-lokation. Analysen tager udgangspunkt i N=50 fra SPRINT og N=65 fra NH-studiet. Sammenligningen anvendes til effektmålene PFS og PN-volumenændring.

Ansøger rapporterer yderligere single-arm-data fra SPRINT som beskrevet oven for i afsnit 2.3.4.



Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer overordnet, at det er svært at sammenligne studier med forskellige studiedesigns og metode (kontrolleret klinisk studie vs. registerstudie). Typisk er kliniske studier repræsenteret af en langt mere selekteret population end en population fra et registerstudie. Der kan derfor være risiko for bias i patientsektionen. Begge studier er dog udført af samme center, NCI POB, hvilket kan betyde, at patienterne har været mere sammenlignelige.

Studierne anvender samme definitioner for PN-progression og begge anvender MR-scanninger til at evaluere volumenændringer. Ansøger beskriver, at MR-scanningerne har været udført efter samme protokol, og billedmaterialet er blevet læst af samme ikke-blindede ekspert på NCI.

Medicinerådet tager udgangspunkt i opfølgningstidspunktet den 29. marts 2019 (median opfølgningstid på 2,8 år, min.-maks. 0-3,2 år) fra SPRINT, som er det opfølgningstidspunkt, de sammenlignende analyser tager udgangspunkt i, da det stemmer overens med NH-studiet på 3,2 år. Medicinerådet supplerer yderligere resultater fra SPRINT med data fra nyeste opfølgningstidspunkt den 27. februar 2021, hvor det har været muligt.

Medicinerådet præsenterer ikke *propensity score*-analyserne, da de ikke viser divergerende resultater ift. de naive analyser. Se appendix F i ansøgers ansøgning for *propensity score*-analyserne.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 5 viser en oversigt over effekten af selumetinib sammenlignet med BSC for NF1-patienter med PN, som er inoperabel og symptomatisk.

Tabel 5. Effektestimater for sammenligning af selumetinib med BSC, data cut fra SPRINT den 29. marts 2019

Effekt mål	Selumetinib	BSC	Resultat
Andel, der opnåede ORR ($\geq 20\%$ reduktion i PN-volumen ift. baseline)	68 %	0	68 %-point
Median PFS, år (95 % CI)	Ikke opnået	1,3 (1,1; 1,6)	HR: 0,07 (0,02; 0,24)
Median ændring i PN-volumen mellem baseline og den nyeste MR, % (min.-maks.)	-23 (-55,1; +30)	+ 77 (-40; +1,429)	100 %-point



2.1 Sammenlignende analyser vedr. effekt

2.1.1 Objektiv responsrate (ORR)

Objektiv responsrate anvendes generelt til belysning af behandlingsrespons. Hos patienter med gener fra PN kan et komplet eller partielt respons være symptomlindrende. Dermed er ORR et surrogatmål for påvirkningen af morbiditeten ved PN.

ORR er i SPRINT defineret som procentandelen af patienter, der oplevede CR⁵ eller PR⁶. I Tabel 6 ses ORR kombineret med resultater fra SPRINT vedr. mediantid til respons (DOR og bedste respons (BOR)).

Tabel 6. Effektestimater for ORR og tid til respons (initialt og bedste respons)

		SPRINT, N=50, data cut d. 29. marts 2019	SPRINT, N=50, data cut d. 27. februar 2021	NH-studiet, N=93
ORR	cPR	34 (68 %)	34 (68 %)	0
	CR	0	0	0
Median tid til initialt respons (min.-maks.)		8 cykler (4-20)	8 cykler (4-40)	Ikke relevant
Median tid til bedste respons		16 cykler (4-36)	16 cykler (4-94)	Ikke relevant

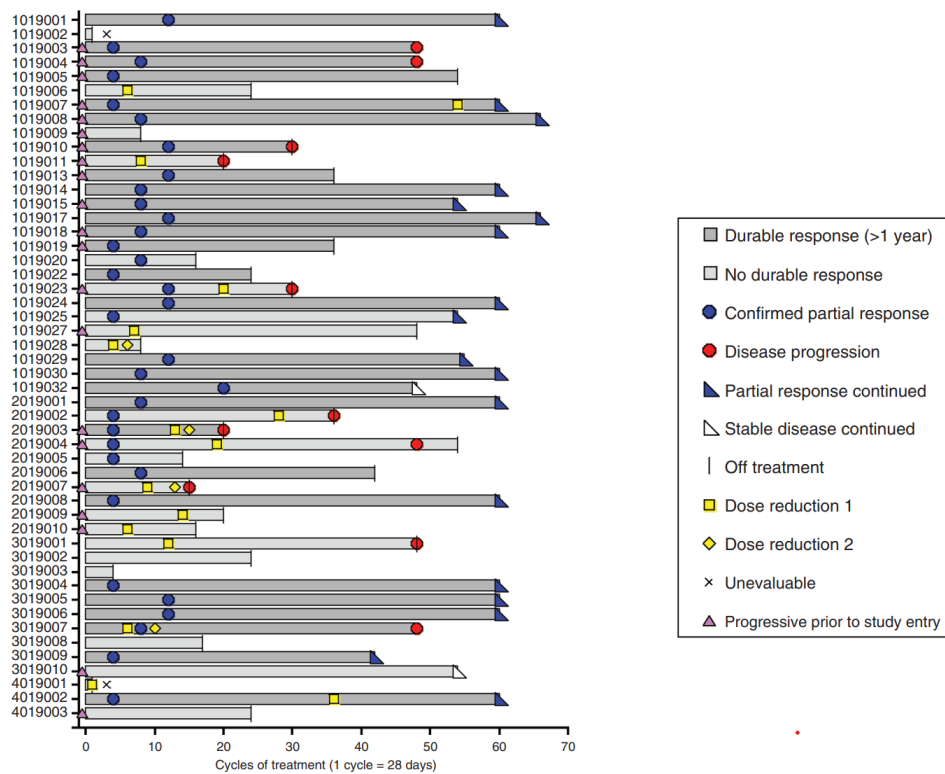
Forkortelser cPR=confirmed partial respons, CR=complete response/komplet respons.

68 % (34/50) havde cPR i SPRINT, hvilket vil sige, at 68 % af patienterne oplevede en volumenreduktion på minimum 20 % af target-PN fra baseline. Af det seneste data cut (27. februar 2021) så man ingen ændring i antal patienter med cPR. Ingen patienter i NH-studiet opnåede ORR.

Af Figur 1 fremgår PN-vækst for hvert individ i SPRINT-studiet (data fra seneste data cut-off den 27. februar 2021 med median 4,6 års opfølgning).

⁵ Target PN fuldstændigt væk.

⁶ Target PN \geq 20 % reduktion i PN-volumen ift. baseline. PR var ikke bekræftet (uPR) ved første fund og bekræftet (cPR), når det var bevaret ved næste undersøgelse med mindst 3 måneders adskillelse.



Figur 1. Individdata for respons i SPRINT, data cut-off den 21. februar 2021 [8]

Det ses, at 18 ud af de 34 patienter i SPRINT (53 %), som har haft CPR også oplevede, at det partielle respons blev bevaret ved seneste MR-scanning (markør på figuren: *Partial response continued*).

Medicinrådets vurdering af ORR

Selumetinib ser ud til at kunne reducere størrelsen på de fleste PN, men får ikke PN til at forsvinde.

Medicinrådet vurderer, at en reduktion på 20 % er klinisk relevant for de fleste.

Resultaterne fra NH-studiet bakker op om den erfaring, der findes fra klinisk praksis, at PN ikke spontant reduceres i volumen med BSC.

2.1.2 PN-volumenændring

Volumenændring er opgjort både i SPRINT- og i NH-studiet. Respons blev evalueret centralt af NCI ved MR-scanning (ikke-blindet). Respons blev målt forud for cyklus 5, 9, 13, 17, 21 og 25 og derefter hver 6. cyklus.

Ansøger har indsendt data fra SPRINT for data cut-off den 29. marts 2019.

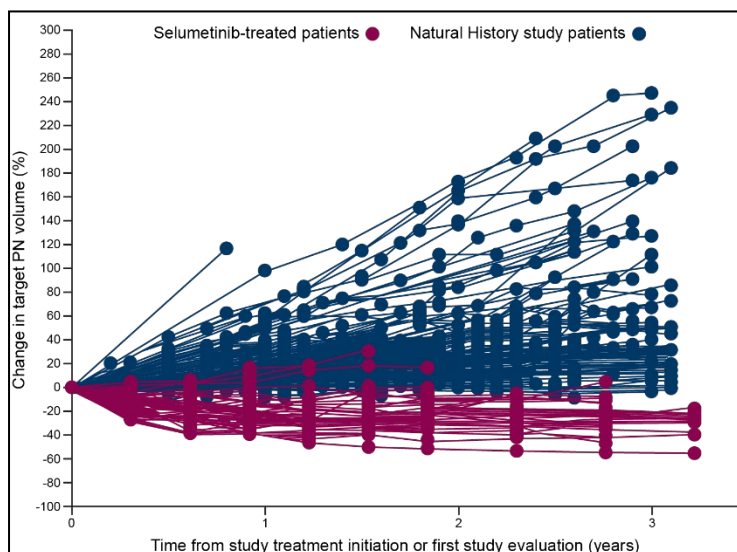
Opfølgningstiden for NH-studiet var 3,2 år, som stemmer overens med opfølgningstiden fra SPRINT ved data cut den 29. marts 2019. Resultater for den naive sammenligning ses af Tabel 7.



Tabel 7. Effektestimater for PN-volumen

	SPRINT, N=50, data cut d. 29. marts 2019	NH-studiet, N=93
Patienter med PN-vækstrate $\geq 20\%$ pr. år, % (n)	0 (0)	43 (40)
Median ændring i PN-volumen mellem baseline og den nyeste MRI, % (min.-maks.)	-23 (-55,1; 30)	+77 (-40; +1.429)
Mediane bedste ændring i PN-volumen (BOR), % (min.-maks.)	-27,9 % (-55; 2)	Ingen data

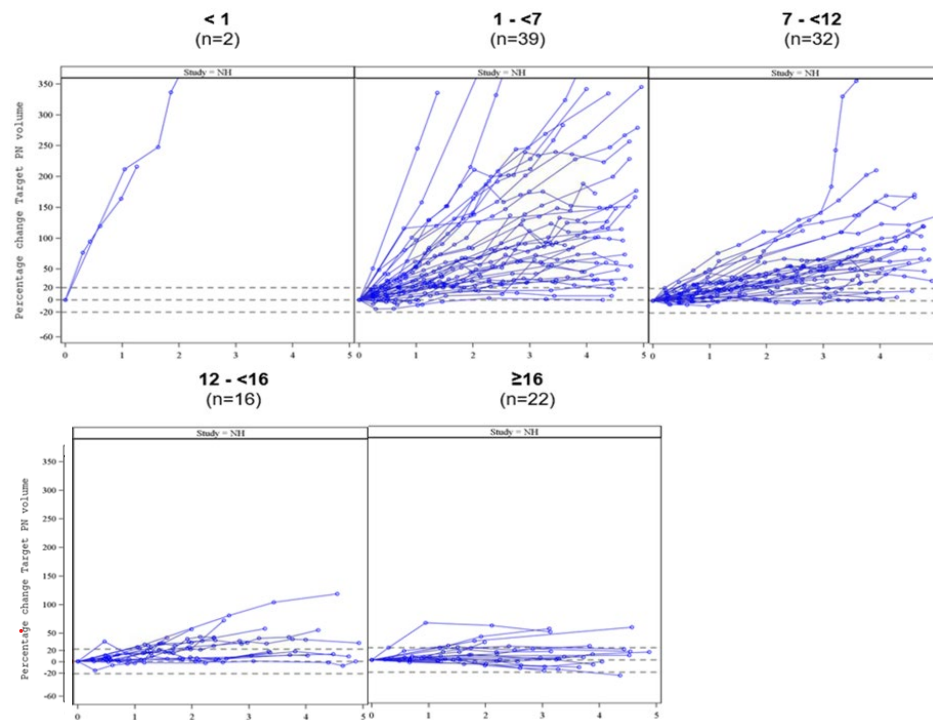
Figur 2 viser en grafisk fremstilling af procentændringen i PN-volumen fra baseline til seneste MR-scanning i hhv. SPRINT-studiet (røde grafer) og NH-studiet (blå grafer). Der ses en tydelig adskillelse mellem SPRINT- og NH-studiet. I NH-studiet stiger patienternes PN-volumen hovedsageligt, og i SPRINT falder volumenet. Dog ses også i begge studier patienter, hvis PN-vækst stagnerer.



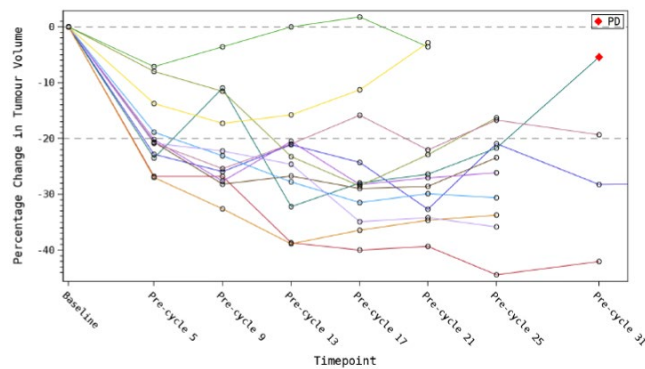
Figur 2. Spider plot af forskelle i PN-vækstrate fra baseline for patienter i SPRINT og den aldersjusterede kohorte fra NH-studiet (data cut-off marts 2019)

PN-vækstrate opdelt i aldersgrupper

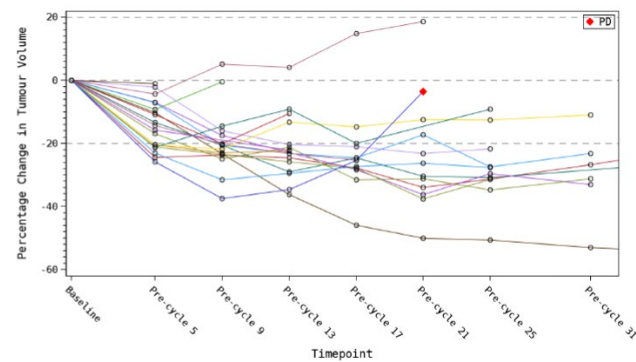
Af Figur 3 ses det, hvordan PN-væksten er forskellig mellem aldersgrupper. Data kommer fra NH-studiet og viser således sygdommens naturlige udvikling. Det er især hos de 0-12-årige, at PN-vækstraten er høj og derefter bliver mere og mere aftagende. Sammenlignet med volumenændringer opdelt i aldersgrupper fra SPRINT (Figur 4, Figur 5 og Figur 6) ser selumetinib ud til at have en effekt på volumenreduktion i alle aldersgrupper (< 7, 7-11 og ≥ 12 år).



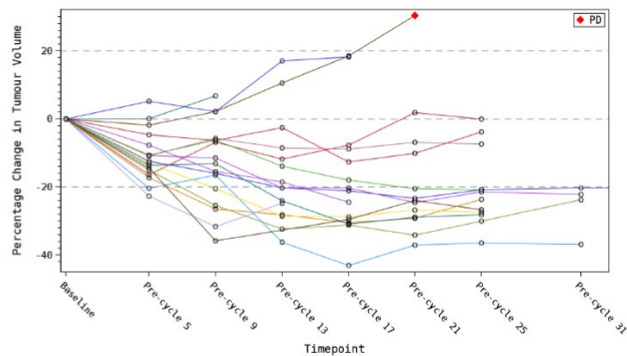
Figur 3. Procentændring i target PN-volumen pr. individ over fem år i NH-studiet opdelt på aldersgrupper



Figur 4. Procentændring i target PN-volumen fra SPRINT, indviddata over tid. Aldersgruppe < 7 år



Figur 5. Procentændring i target PN-volumen fra SPRINT, indviddata over tid. Aldersgruppe 7-11 år



Figur 6. Procentændring i target PN-volumen fra SPRINT, indviddata over tid. Aldersgruppe ≥ 12 år

Tabel 8 angiver absolutte og relative forskelle for volumenændringerne i de tre aldersgrupper fra SPRINT.

Tabel 8. Absolutte og relative forskelle i ændring af target PN-volumen fra baseline til hhv. præ-cyklus 13 og 25. Opgjort for aldersgrupperne < 7 år, 7-11 år og ≥ 12 år

Tidspunkt	N	Absolutte forskelle (mL)		Relative forskelle	
		Gennemsnit (SD)	Median (min.-maks.)	Gennemsnit (SD)	Median (min.-maks.)
Aldersgruppe ≥ 12 år					
Præ-cyklus 13	15	-148,24 (219,1)	-72 (-735; 46)	-16,14 (15,2)	-20,2 (-36,2; 17,1)
Præ-cyklus 25	12	-128,9 (148,5)	-95,5 (-499; 0)	-20,5 (11,2)	-22,56 (-36,4; 0)
Aldersgruppe 7-11 år					
Præ-cyklus 13	16	-251,7 (283,6)	-135,5 (-884; 20)	-21,3 (10,15)	-22,8 (-36,2; 4,1)
Præ-cyklus 25	11	-190,25 (203,3)	-135 (-602; -15)	-27,9 (11,1)	-29,6 (-50,6; -9,1)
Aldersgruppe < 7					
Præ-cyklus 13	12	-163,9 (163,7)	-103 (-497; 0)	-24,2 (10,4)	-23,9 (-38,9; 0)
Præ-cyklus 25	10	-181,7 (165,7)	-142 (-548; 15)	-27 (9,1)	-24,8 (-44,4; 16,3)

Medicinerådets vurdering af PN-volumenændring

Medicinerådet vurderer, at selumetinib har en effekt på reduktion i PN-volumen, hvilket ikke ses for NH-studiet, hvor PN-volumen følger den progression, som også kendes fra dansk klinisk praksis.

PN-vækstkurverne opdelt i forskellige aldersgrupper fra NH-studiet viser, at vækstraten naturligt falder, jo ældre patienten bliver. Vækstraten er størst i aldersgruppen 1-12 år. I aldersgruppen > 16 år falder væksten tilmed naturligt for enkelte patienter til under baselineniveau. Af de absolutte og relative forskelle i volumenændringer fra SPRINT



(Tabel 8) ses der effekt i alle aldersgrupper, men de største relative forskelle ses i aldersgruppen < 7 år for patienter i SPRINT.

Det er uklart, hvad der ligger i valget af target-PN. I SPRINT angives det blot, at det skal være den mest klinisk relevante tumor. Det er ikke muligt at vurdere, om det havde resulteret i et andet valg af target-PN i NH-studiet, hvis tilgangen til valget i de to studier havde været den samme. Derudover vurderer Medicinrådet, at der kan være risiko for bias, da MR-scanningerne er blevet aflæst af en ikke-blindet ekspert.

2.1.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

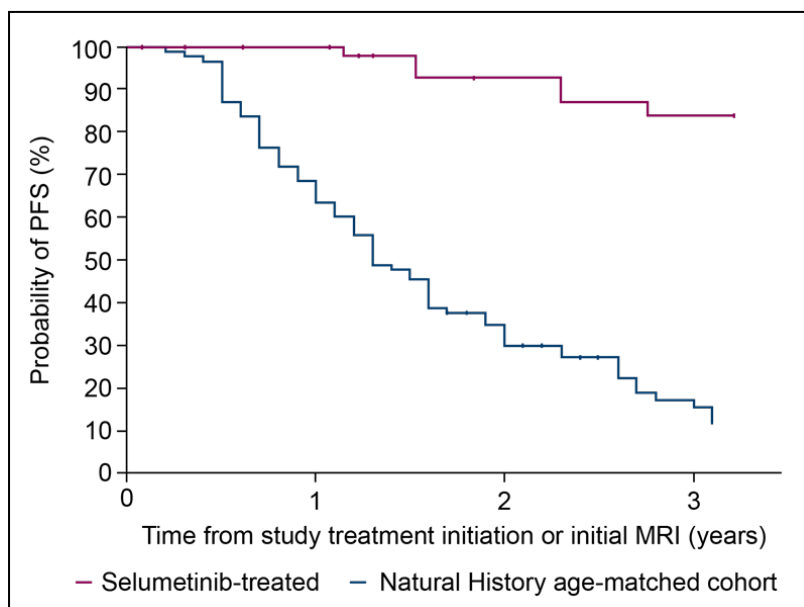
PFS var i SPRINT defineret som tiden til progression af PN eller død. PN-progression var defineret som PN-vækst $\geq 20\%$ ift. baseline.

Resultaterne fra den naive sammenligning er opgjort i Tabel 9. Kaplan-Meier (KM-)kurven for PFS er afbilledet i Figur 7.

Tabel 9. Naiv sammenligning af PFS mellem SPRINT- og NH-studiet

	SPRINT, N=50	NH-studiet, N=93
Median PFS, år (95 % CI)	N/A*	1,3 (1,1 – 1,6)
Sandsynlighed for PFS efter 3 år, %	84	15

* Median PFS ikke opnået, eftersom kun 12 % (6/50) af patienterne havde progredieret frem til data cut-off den 29. marts 2019.



No. at risk	År 0	År 1	År 2	År 3
NH-studie	65	43	21	15
SPRINT	50	41	16	0

Figur 7. KM-kurver for PFS fra SPRINT- og NH-studiet, data cut-off den 29. marts 2019 for SPRINT



Ved seneste data cut-off den 27. februar 2021 var median PFS fortsat ikke opnået i SPRINT. 22 % (11/50) var på daværende tidspunkt progredieret, heraf havde 8 ud af de 11 mindst 1 dosisreduktion som følge af toksicitet.

Medicinrådets vurdering af PFS

Medicinrådet vurderer, at de naive sammenligninger indikerer, at patienter behandlet med selumetinib er progressionsfri i væsentligt længere tid sammenlignet med BSC. Resultaterne er dog forbundet med usikkerheder som følge af manglen på direkte sammenlignende studier.

Det er ikke muligt at vurdere PFS ift. nuværende dansk klinisk praksis. Det skyldes, at patienter i dansk klinisk praksis ikke følges på samme måde, som de blev fulgt i SPRINT- og NH-studiet, og data findes derfor ikke. Omvendt er det ikke forventningen, at patienter i dansk klinisk praksis ville respondere anderledes, end hvad der blev observeret i NH-studiet.

2.2 Resultater fra SPRINT (dvs. ikke sammenlignende analyser vedr. effekt)

2.2.1 Luftvejsfunktion

PN, der har potentiale til at føre til indsnævring af luftveje eller forværring af vejrtrækningsfunktion, er særligt alvorlige, fordi de kan være livstruende.

I SPRINT havde 16 patienter problemer med luftvejene, hvoraf 5 havde fået anlagt trakeostomi. Dermed var der 11 patienter, som havde et potentiale til at få forbedret luftvejsfunktion som følge af en forbedring af sygdomstilstand. Luftvejsfunktionen blev målt inden opstart af cyklus 5, 9 og 13 og derefter hver 12. cyklus. Luftvejsfunktionen blev målt ved spirometri, hvor *forced expiratory volume in 1 second* (FEV1) var måleenheden. Den klinisk relevante ændring for FEV1 er fastsat til en stigning eller et fald på > 12 % fra baseline.

7 ud af de 11 patienter (64 %) oplevede en forbedring ift. baseline inden for det første år af studiet (præ-cyklus 13). 4/11 patienter (36 %) viste ingen ændring ift. baseline, og ingen patienter fik forværret deres luftvejsfunktion.

Medicinrådets vurdering af luftvejsfunktion

Effektområdet er vigtigt for de patienter, som oplever besværet vejrtrækning som følge af PN. Resultaterne baserer sig dog på ganske få patienter (n=11/50) og indeholder ingen sammenlignende analyse. Det kan yderligere være forskelligt, hvor stor betydning volumenskrump af et PN tæt ved luftveje har på lindring af vejrtrækningen. FEV1 som målemetode er forbundet med usikkerheder og er en forsimplet måde at måle luftvejsfunktionen på, da PNs påvirkning af vejrtrækning ikke nødvendigvis afspejles i FEV1, og flere faktorer kan påvirke FEV1. I klinisk praksis kan det være svært at finde et bedre mål. Det er overordnet vanskeligt at konkludere noget på resultaterne.



2.2.2 Helbredsrelateret livskvalitet

I SPRINT-studiet blev helbredsrelateret livskvalitet for selumetinib indsamlet ved brug af PedsQL 4.0 Generic Core Scale-værktøjet. PedsQL er et multidimensionelt måleinstrument, som benyttes til måling af helbredsrelateret livskvalitet hos børn og unge i alderen 2 til 25 år. Der er 23 spørgsmål fordelt på fire domæner; det fysiske, emotionelle, sociale og uddannelse. For hvert spørgsmål er der 5 svarmuligheder, og den samlede besvarelse konverteres til en skala fra 0 til 100, hvor en større værdi er udtryk for en højere selvvalueret helbredsrelateret livskvalitet. Data om helbredsrelateret livskvalitet blev opsamlet ved baseline og før serie 3, 5, 9 og 13 og herefter løbende med 12 seriers intervaller. PedsQL findes i en selvrapporteret version og en forælderapporteret version. I SPRINT var PedsQL selvrapporteret hos børn fra 8 til 18 år (N=34), mens forældrene også rapporterede hos børn i alderen 2-18 år (N=50). Spørgeskemaet beder patienten eller forældrene om at huske 7 dage tilbage.

Antal besvarelser ved baseline udgjorde for den selvrapporterede version 33/34 patienter (97 %), mens den for forældrene udgjorde 50/50 patienter (100 %). Antal udfyldte besvarelser præ-cyklus 13 udgjorde for den selvrapporterede version 29/34 patienter (85 %), mens den for forældrene udgjorde 45/50 patienter (90 %). Manglende besvarelser præ-cyklus 13 skyldtes primært, at patienter var udgået af studiet. Mindste klinisk relevante forskelle for PedsQL er hhv. 8,7 point og 8,1 point for selvrapporteret PedsQL og forælderapporteret PedsQL.

Tabel 10 viser resultater for både den selvrapporterede version og den forælderapporterede version.

Tabel 10. Resultater for PedsQL i SPRINT, selvrapporteret og forælderapporteret [9]

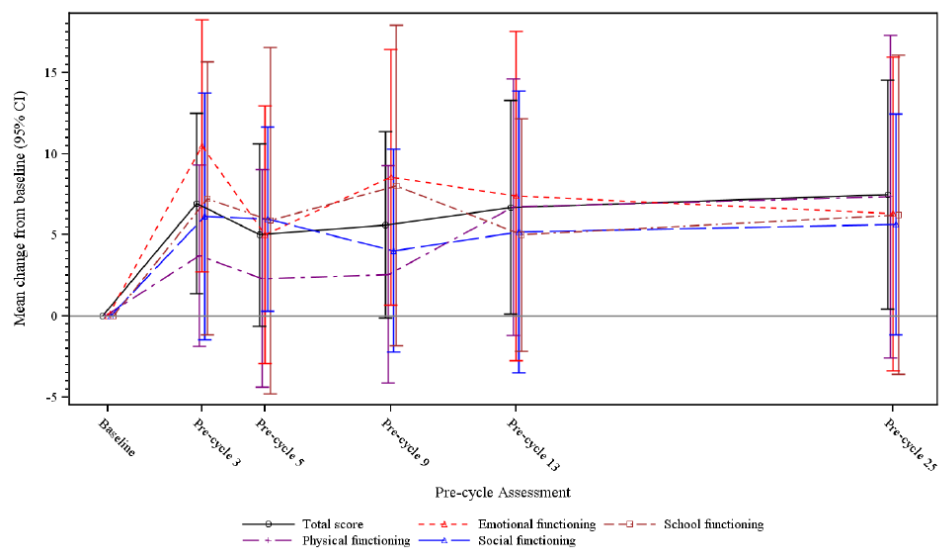
Domæne	Baseline, gennemsnit (min.-maks.)		Præ-cyklus 13, gennemsnit (min.-maks.)		Gennemsnitlig forskel mellem baseline til præ-cyklus 13, point (95 % CI)	
	Selvrapporteret, N=33	Forældre-rapporteret, N=50	Selvrapporteret, N=29	Forældre-rapporteret, N=45	Selvrapporteret, N=29	Forældre-rapporteret N=45
Total	73,9 (13,0; 96,7)	60,8 (20,7; 98,9)	79,6 (30,4; 100)	73,3 (39,1; 98,9)	6,7 (0,1; 13,3)	13,0 (8,1; 17,8)
Fysisk	75,4 (15,6; 100)	60,6 (9,4; 100)	80,9 (21,0; 100)	73,2 (18,8; 100)	6,7 (-2,7; 15,6)	13,8 (7,8; 19,8)
Emotionel	75,9 (5,0; 100)	64,9 (15,0; 100)	83,3 (45,0; 100)	82,2 (40,0; 100)	7,4 (-2,7; 17,5)	17,4 (11,1; 23,8)
Social	75,9 (0; 100)	57,9 (10,0; 100)	80,5 (15,0; 100)	69,7 (20,0; 100)	5,2 (-3,5; 13,9)	11,7 (5,0; 18,5)
Skole	N=28 66,3 (10,0; 100)	N=44 60,8 (8,3; 95,0)	N=25 70,6 (0; 100)	N=40 67,1 (20,0; 100)	N=23 5,0 (-2,2; 12,2)	N=37 6,0 (-0,5; 12,6)



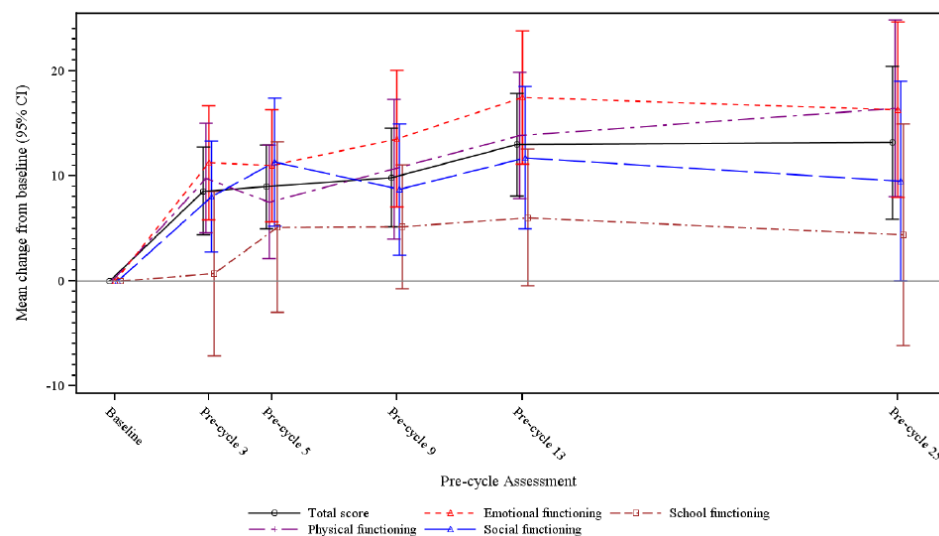
Det ses, at patienterne generelt scorer deres helbredsrelaterede livskvalitet højere på tværs af domænerne sammenlignet med, hvordan forældrene rapporterede den helbredsrelaterede livskvalitet for deres børn. Forskellen fra baseline til præ-cyklus 13 er også større for de forælderreporterede spørgeskemaer. Totalt rapporterede 48 % af børnene og 58 % af forældrene kliniske relevante forskelle efter 1 års behandling.

Figur 8 og Figur 9 viser gennemsnitlig ændring fra baseline til præ-cyklus 25 for hhv. den selvrapporterede del og den forælderreporterede del.

Disse resultater viser, at både totalscore og score for hvert domæne allerede stiger fra før påbegyndelse af cyklus 3 og forbliver på et stabilt niveau derefter. Af figurene ses det, at forældrene generelt oplever en større gennemsnitlig ændring end deres børn.



Figur 8. Gennemsnitlig ændring fra baseline i PedsQL-selvrapporterede scores



Figur 9. Gennemsnitlig ændring fra baseline i PedsQL-forælderreporterede scores



Medicinerådets vurdering af PedsQL

Medicinerådet vurderer, at der ses en positiv ændring i helbredslevskvalitet målt ved PedsQL. Den var dog totalt ikke klinisk relevant forskellig for den selvrapporterede del af PedsQL. Ændringen sker tidligt, allerede før cyklus 3, hvilket kan hænge sammen med, at nogle patienter ved denne tidsenhed også oplever tumorskrump. Der tages dog forbehold for det ublindede design og den risiko for bias, der ligger i, at patienter, som går fra ikke at være på nogen aktiv behandling til at være på en aktiv behandling, kan have en stor betydning i patienters og forældres bevidsthed, når de besvarer PedsQL. Usikkerhederne ved resultaterne ses også afspejlet i de meget brede konfidensintervaller. Resultaterne skal derudover tolkes med forbehold, da der ikke findes komparativt data. Spørgeskemaet spørger én uge tilbage i tiden og fanger derfor ikke nødvendigvis, hvordan patienterne har haft det i hele tidsperioden mellem måletidspunkterne, som vekslede fra 2 til 12 cykler. Disse data indgår ikke i den sundhedsøkonomiske analyse, idet data vedrørende livskvalitet og estimeringen af nytteværdi baseres på et vignette-studie.

2.3 Sammenligning af sikkerhed

Medicinerådet har valgt at anvende seneste data cut (27. februar 2021) til at beskrive sikkerheden af selumetinib [8]. Sikkerheden beskrives både for fase I (n=24) og fase II, stratum I af SPRINT (n=50).

Den mediane varighed af behandling af alle patienter (N=74) ved dette data cut var 57,5 cykler (spredning 1-100).

	Fase II, stratum I (N=50)	Fase I (N=24)
Patienter med mindst én AE	49 (98 %), heraf var 97 % grad 1-2	24 (100 %), heraf var 99 % grad 1-2
Antal grad 4 AE	3 (forhøjet CPK, hyperuricemia, hud ulceration)	1 (forhøjet CPK)
Patienter med dosisreduktion	16	13
Patienter, der ophørte	Som følge af AE	
	6 (hud ulceration, vægtøgning, paronychia, akut nyreskade, diarré, alle grad 3)	3 (mucositis, fatigue/mualgias, kvalme/refluks)
Sygdomsprogression	7	2
Frivilligt ophør	3	3
Investigators valg	6	3



	Fase II, stratum I (N=50)	Fase I (N=24)
Behandlingsperiode ophørt	2	2
Andre	2 (anden sygdom) 1 (protokol-violation)	1 (skift til anden behandling) 1 (resistent tumor)
Totalt	27 (54 %)	15 (63 %)

Forkortelser: CPK = blodkreatinfosfokinase.

Fra EMAs produktresumé var de mest almindelige bivirkninger uanset grad (forekomst \geq 45 %) opkastning (86 %), diarré (81 %), forhøjet blodkreatinfosfokinase (77 %), kvalme (77 %), tør hud (65 %), pyreksi (61 %), akneformt udslæt (61 %), asteniske (træthed) hændelser (59 %), paronychia/neglerodsbetændelse (57 %), stomatitis/mundbetændelse (55 %), nedsat hæmoglobin (54 %), non-akneformt udslæt (53 %), hypoalbuminæmi (51 %) og aspartataminotransferase-stigning (51 %) [10].

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at mange oplevede uønskede hændelser i forbindelse med behandling af selumetinib, de fleste dog af grad 1-2. Det er ikke oplevelsen, at NF1-patienter generelt oplever disse uønskede hændelser, og at alle derfor ikke kan tilskrives sygdommen, men da der ikke foreligger sammenlignende data, er det vanskeligt at vurdere bivirkningsprofilen for selumetinib. Medicinerådet vurderer dog, at det vil være svært at lave en sammenlignende analyse med BSC, eftersom BSC er individuelt tilpasset den enkelte patient.

Medicinerådet bemærker, at andelen, som ophørte behandlingen, synes høj, hvilket kan være udtryk for, at behandlingen har været forbundet med uacceptable gener for flere.

Bivirkningsprofilen og mangel på viden om langtidssikkerhed kan virke bekymrende, når behandlingen potentielt kan være længerevarende, og det er børn, som behandles. Det er derfor vigtigt at monitorere eventuelle bivirkningerne og tyngden heraf nøje. Resultater vedr. langtidssikkerhed vil blive belyst i PASS-studiet, som ansøger skal indsende senest i 2028 (se evt. afsnit 2.2).

2.4 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Resultaterne af den kliniske effekt for selumetinib viser, at lægemidlet har en positiv effekt på volumenstørrelse af PN hos langt størstedelen af patienterne (68 %) i SPRINT, mens der ingen relevant reduktion blev observeret i NH-studiet. Ca. halvdelen af de patienter, som oplevede at have et respons i løbet af SPRINT-studiet, havde fortsat respons ved seneste opfølgningstidspunkt (5 års opfølgning).



Vurderingen af selumetinib knytter sig hovedsageligt til effektmål vedr. volumenændring af PN. Medicinrådet vurderer, at opnåelse af en bestemt volumenreduktion i sig selv ikke nødvendigvis er patientrelevant. Patientgruppen er meget heterogen, og patienterne kan have mange forskellige udfordringer/problematikker, bl.a. baseret på PN-lokation, størrelse og øvrige symptomer. En lille reduktion i et PN kunne fx have stor betydning hos en patient, mens der for en anden patient skulle en større ændring til, før det havde nogen betydning. Det er derfor vanskeligt at afgøre effekten af selumetinib på et gruppeniveau alene ud fra størrelsen af volumenreduktion.

I vurderingen indgår også livskvalitetsmål, målt ved PedsQL, og disse viste en positiv ændring i livskvaliteten for patienter, som fik selumetinib. Troværdigheden af resultaterne er dog lille, da studiet var ublindat, og der ingen komparativ data findes. Det bestyrkes yderligere af de meget brede konfidensintervaller, som resultaterne var forbundet med.

Sikkerhedsprofilen er forbundet med risiko for udvikling af en række forskellige uønskede hændelser, som kan være problematiske ift. compliance hos den enkelte patient, da behandlingen vil være længerevarende. Derudover er der usikkerheder vedr. langtidseffekt og sikkerhed, som behøver opfølgning.

Resultaterne skal generelt tolkes med forsigtighed, da de sammenlignende analyser beror på studier med forskellige studiedesigns, der kan bidrage til usikkerhed om sammenlignelighed. Derudover er studierne baseret på et relativt lavt antal patienter, som kan bidrage til usikkerheden vedr. effektestimateterne.

Det er svært at vurdere, om der inden for indikationen vil være nogle patienter, som vil have en bedre effekt af selumetinib end andre, hvilket skyldes sygdommens heterogenitet. Det vil derfor ikke give klinisk mening, at selektere yderligere på fx lokation af PN, genotype og alder.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med selumetinib i tillæg til BSC (herefter blot benævnt selumetinib) sammenlignet med BSC.

Analysen anvender PFS-data fra SPRINT (data cut-off den 29. marts 2019) som udtryk for den kliniske effekt af selumetinib. Herudover anvender analysen data for livskvalitet, som stammer fra et vignettestudie. Disse data anvendes til beregningen af QALY-gevinst ved brug af selumetinib.



3.1 Analyseperspektiv

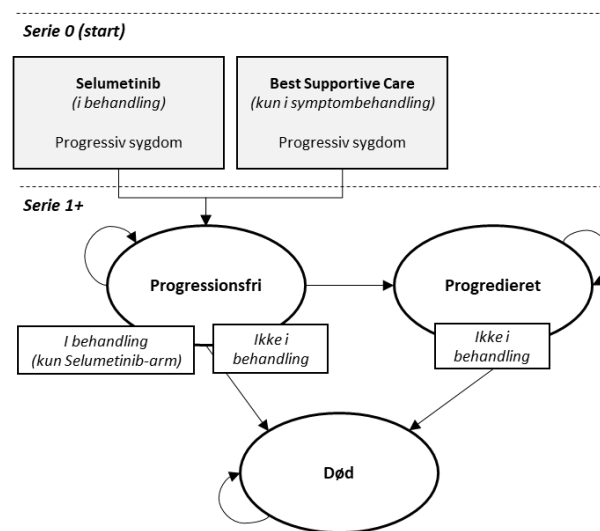
Ansøger anvender et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 100 år, svarende til livstid. I SPRINT var medianalderen ved behandlingsstart 10,2 år (95 % CI: 3,5; 17,4). Omkostninger og effekter, der falder i år 0-35, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år, i år 36-70 med 2,5 % og efter år 70 med 1,5 %.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet ændrer diskonteringsraten til 3,5 % for omkostninger og effekter i hele modellens tidshorisont. På grund af de mulige udsving i tidspunkt for behandlingsstart vælger Medicinerådet at anvende ansøgers medianalder fra SPRINT i hovedanalysen og vise en følsomhedsanalyse, hvor behandling initieres tidligst muligt, når patienten er 3 år.

3.2 Model

Ansøger estimerer de inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst forbundet med selumetinib og BSC via en *partitioned survival*-model. Modellen har en cykluslængde på et år, og der anvendes *half-cycle correction*. Modellen består af tre stadier; progressionsfri, progredieret og død, se Figur 10. Det progressionsfri stadiet er for selumetinib-behandlede underinddelt i hhv. patienter, som er i aktiv behandling med selumetinib, og patienter, som ikke er, men hvor sygdommen er stabiliseret. Modellen simplificerer sygdommen, men ansøger argumenterer for, at det er acceptabelt, idet simplificeringen samtidig reducerer mængden af antagelser i modellen.



Figur 10. Illustration af ansøgers model

Medicinerådets vurdering af model

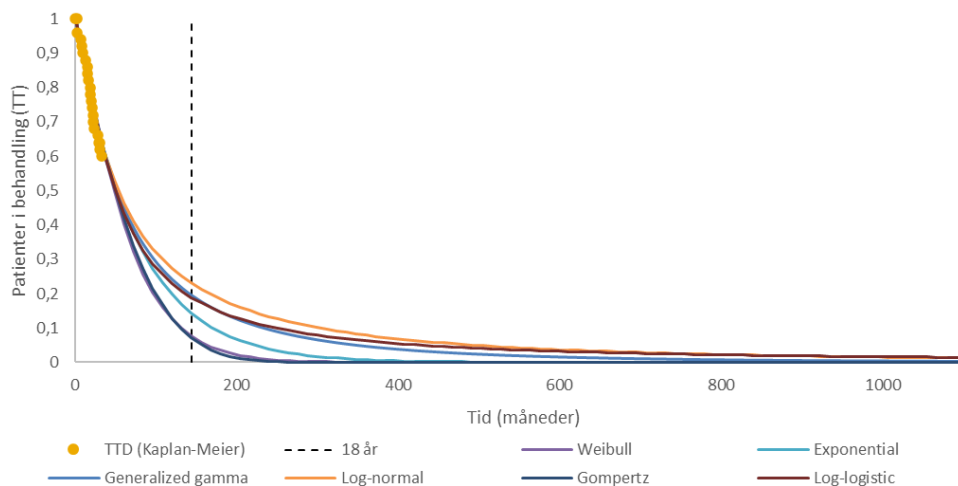
Medicinerådet vurderer, at modellen simplificerer en kompleks og heterogen sygdom. Med den anvendte modelstruktur opstilles et meget specifikt scenarie, som ikke kan tage højde for, at patienter i klinisk praksis kan blive igangsat i behandling på meget forskellige tidspunkter i livet. Modellen kan samtidig ikke benyttes til at vurdere betydningen af bl.a. tumorplacering, forskellige vækstrater, antallet af tumorer og andre



faktorer af betydning for patienternes symptomstatus, helbredsstatus og livskvalitet. Medicinrådet har spurgt ansøger, om en *patient-level*-model kunne være en mulig løsning, hvor inddragelse af bl.a. de førnævnte faktorer kan ske. Ansøger har argumenteret for, at en sådan model vil introducere flere problemstillinger og usikkerheder, end den vil gavne. Dette primært på grund af datasættets størrelse på 50 patienter, som er lavt, og som begrænser meningsfulde subgruppeanalyser med tilstrækkelig statistisk styrke bag sig. Medicinrådet ville have foretrukket en mere nuanceret repræsentation af sygdommen, dens forløb og behandlingen med selumetinib, men anvender ansøgers model i mangel på bedre beslutningsgrundlag. Det er dog vigtigt at være meget opmærksom på modellens begrænsninger i vurderingen.

3.2.1 Modellering af tid til behandlingsophør (TTD) for selumetinib-behandlede

I selumetinib-armen indtræder alle patienter i det progressionsfri stadie i aktiv behandling. I stadiet er fordelingen af patienter, som modtager aktiv behandling med selumetinib, og de patienter, som ikke gør, ekstrapoleret via standardparametriske funktioner baseret på data for tid til behandlingsophør (TTD) fra SPRINT, se Figur 11.



Figur 11. Ekstrapolering af tid til behandlingsophør (TTD) for selumetinib-behandlede patienter

Ansøger vælger en Weibull-fordeling på baggrund af bedste statistiske fit, vurderet ud fra Akaike og Bayesian Information Criteria (AIC og BIC), og vurderer samtidig, at kurven afspejler det mest klinisk relevante scenarie. Funktionerne er præsenteret i Tabel 11.

Tabel 11. AIC og BIC for parametriske funktioner til ekstrapolering af TTD for selumetinib

Parametrisk funktion	AIC	BIC
Ekspontiel	214,16	216,08
Generaliseret gamma	216,94	222,68
Gompertz	216,10	219,92



Parametrisk funktion	AIC	BIC
Log-logistisk	214,94	218,77
Log-normal	215,00	218,83
Weibull	215,51	219,34

Ansøger beskriver, at data fra NH-studiet afspejler en løbende stabilisering af PN-volumen, i takt med at patienterne bliver ældre (se evt. Figur 3). Ansøger mener derfor, at raten af behandlingsophør må forventes at stige med tiden. Weibull-funktionen genererer ifølge ansøger den mest klinisk plausible forudsigtelse af forløbet for behandlingsophør for selumetinib-behandlede, idet den generer den højeste rate for behandlingsophør over modellens tidshorisont.

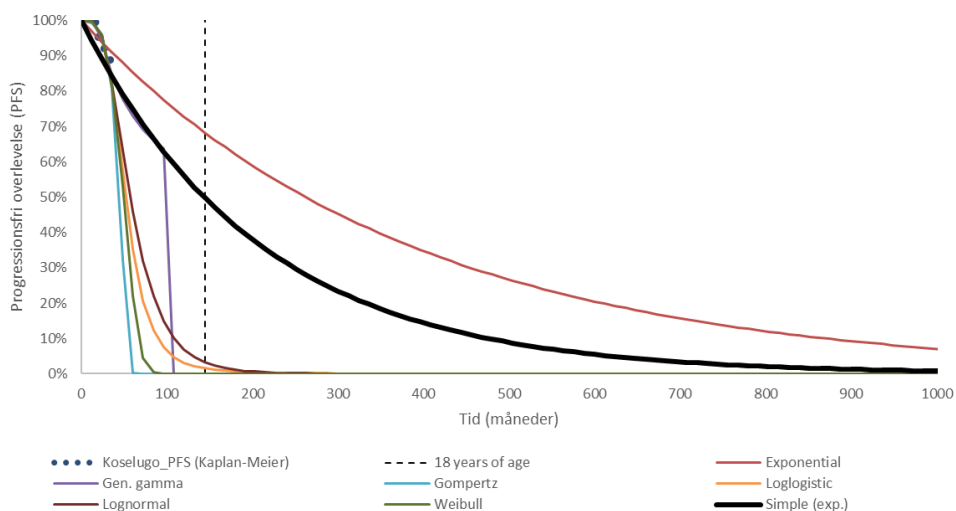
Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede forløbsdata for tid til behandlingsophør

Medicinrådet vurderer, at sygdomsforløbet i praksis vil variere meget fra patient til patient, og at det for en række patienter vil være lige så klinisk plausibelt, at behandlingen fortsætter i længere tid end ansøgers estimat, der udgør den kortest mulige behandlingsperiode. Derfor anvender Medicinrådet ansøgers tilgang til ekstrapolering af tid til behandlingsophør, men præsenterer en følsomhedsanalyse, som afspejler den funktion, der repræsenterer længst mulig tid i aktiv behandling med selumetinib; den log-normale. Tid i behandling med selumetinib har meget stor betydning for modellens resultater.

3.2.2 Modellering af progressionsfri sygdom (PFS) for selumetinib-behandlede

Ekstrapolering af PFS for selumetinib-behandlede patienter sker ikke på baggrund af standardparametriske funktioner tilpasset studiedata fra SPRINT. I stedet har ansøger brugt den samlede sandsynlighed for progression på 16 % efter 3 års opfølgning som udgangspunkt for at antage, at der er en årlig lineær risiko for progression på 5,6 % frem til det 18. år (tyk sort kurve i Figur 12). I modellen reduceres risikoen for progression til 1,35 % for patienter i aldersgruppen 18-24 år for at simulere den lille sandsynlighed, der er for at opleve fortsat tumorvækst i voksenalderen.

Ansøger argumenterer for, at valget er konservativt, idet studiedata indikerer, at tumorvækstraten reduceres eller helt stopper over tid. Dermed vurderer ansøger, at den konstante (lineære) risiko for progression underestimerer effekten af selumetinib relativt til brug af standardparametrisk ekstrapolering. Ansøger har vurderet, at denne tilgang til ekstrapolering af PFS er mest retvisende, idet parametrisk ekstrapolering ikke er hensigtsmæssig, når PFS-data er meget umodne, og kun 16 % af patienterne er progredieret efter 3 år.



Figur 12. PFS-forløb for selumetinib i ansøgers hovedanalyse, inkl. ekstrapolerede kurver

Ansøger har ikke anvendt en standardparametrisk funktion til ekstrapolering af PFS for selumetinib, men har leveret AIC og BIC, som er præsenteret i Tabel 12.

Tabel 12. AIC og BIC for parametriske funktioner til ekstrapolering af PFS for selumetinib

Parametrisk funktion	AIC	BIC
Ekspontiel	43,61	45,52
Generaliseret gamma	38,54	44,28
Gompertz	41,46	45,29
Log-logistisk	40,63	44,46
Log-normal	40,23	44,06
Weibull	40,70	44,53

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede PFS-data for Selumetinib

Medicinerådet konstaterer, at andelen af selumetinib-behandlede, der er progressionsfri efter 3 år, er ukendt, og selv med et senere data cut fra februar 2021 er median PFS fortsat ikke nået, idet 22 % var progredieret med en median tid til progression på 36 måneder. Ekstrapoleringerne af PFS-data, som ansøger har indsendt, afspejler ikke et klinisk plausibelt sygdomsforløb. Medicinerådet har anvendt ansøgers tilgang til estimering af progressionsfri sygdom for selumetinib-behandlede, men understreger, at estimeringen er behæftet med meget stor usikkerhed.

PFS for selumetinib-behandlede har meget stor betydning for resultatet og har foruden lægemiddelomkostninger til selumetinib størst indflydelse på hovedanalysens resultat. Antagelsen om, at tid til progression er en lineær funktion til og med patientens 18. år, vurderes at være af væsentlig betydning for resultatet af analysen.

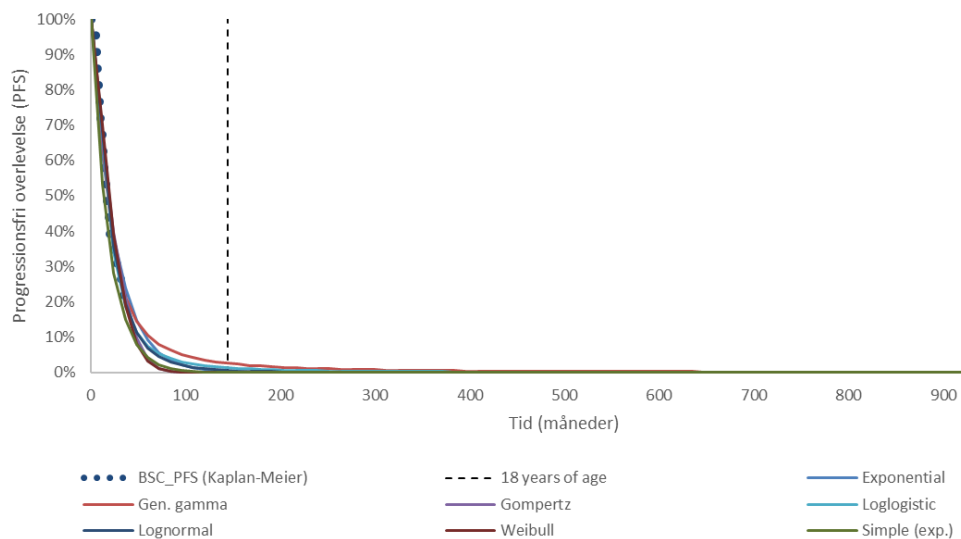


Medicinrådet præsenterer to følsomhedsanalyser, som afspejler betydningen af tid til progression for det samlede resultat, hvor den gennemsnitlige årlige progressionsrate i år 0-18 varieres med +/- 20 % relativt til de 5,6 %, som ansøger anvender i sin hovedanalyse.

Endelig vurderer Medicinrådet, at selvom risikoen for progression, efter patienten fylder 24 år, nærmer sig nul, er der ikke dokumentation for, at den er helt væk [1]. Derfor præsenterer Medicinrådet et kritisk scenarie, hvor der anvendes en progressionsrate på 1,35 % fra det 25. år og resten af modellens tidshorizont. Scenariet er et eksempel på betydningen af den fortsatte lille risiko for sygdomsprogression i voksenalderen. Det er vigtigt at understrege, at resultatet af scenarieanalysen er behæftet med væsentlig usikkerhed, og resultatet skal derfor tolkes med forsigtighed.

3.2.3 Modellering af progressionsfri sygdom (PFS) for BSC-behandlede

I BSC-armen indtræder alle patienter i det progressionsfri stadie og kan derfra blive i det progressionsfri stadie, overgå til progressionsstadiet eller det absorberende stadie *død*. Forløbet af det progressionsfri stadie modelleres via standardparametriske funktioner, som baserer sig på data fra NH-studiet.



Figur 13. Ekstrapolering af PFS-data for BSC-behandlede. Alle funktioner afspejler, at størstedelen af populationen er progredieret inden for 15-16 år.

Ansøger vælger en log-normal fordeling på baggrund af bedste statistiske fit, vurderet ud fra Akaike og Bayesian Information Criteria (AIC og BIC). Disse er præsenteret i Tabel 13.

Tabel 13. AIC og BIC for parametriske funktioner til ekstrapolering af PFS for BSC

Parametrisk funktion	AIC	BIC
Ekspontiel	610,11	612,64
Generaliseret gamma	588,93	596,49



Parametrisk funktion	AIC	BIC
Gompertz	609,67	614,71
Log-logistisk	591,78	596,83
Lognormal	589,39	594,43
Weibull	601,60	606,64

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede PFS-data for BSC

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til ekstrapolering af PFS-data for BSC. Valg af funktion til ekstrapolering af PFS-forløbet for BSC har meget begrænset betydning for modellens resultater.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Som beskrevet i afsnit 2.2.2 vælger ansøger, i mangel på sammenlignelige data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet, at estimere de nytteværdier, der anvendes til beregning af QALY-gevinsten i den sundhedsøkonomiske model på basis af et *time trade-off* (TTO)-vignettestudie.

3.3.1 Nyttelværdi baseret på vignettestudie (*time-trade-off*)

En vignette beskriver forskellige scenarier eller helbredsstadier. Der indgår en beskrivelse af sygdommen og behandlingen samt de aspekter af livskvaliteten, der kan være påvirket af sygdommen eller behandlingen. Deltagerne i studiet bedes forholde sig til beskrivelser af helbredsstadier og vurdere, hvor meget af deres resterende forventede levetid de er villige til at opgive for at undgå at forblive i en dårligere helbredstilstand. Ansøgers TTO-studie er gennemført med udgangspunkt i NICE's anbefalinger for udarbejdelse af nytteværdier for sundhedsstadier, når EQ-5D-data ikke er tilgængelige. 100 personer fra den generelle engelske befolkning deltog i studiet. De endelige vignetter fremgår af Bilag D. Vignettestudiets to helbredstilstande danner basis for estimering af nytteværdierne ved behandling med og uden selumetinib.

I Tabel 14 fremgår nytteværdierne anvendt i ansøgers analyse. Ansøger benytter de danske præferencevægte for hver aldersgruppe, som indgår i modellen til justering af de anvendte nytteværdier.



Tabel 14. Helbredsrelateret livskvalitet (nytteværdi) anvendt i modellen

Stadie	Nytteværdi	Instrument	Præferencevægte
Progression (ikke i behandling, selumetinib og BSC)	0,510	Vignettestudie	Danske vægte
Progressionsfri (kun selumetinib)	0,740		
Progressionsfri (kun <i>best supportive care</i>)	0,625	Antagelse	

I ansøgers model træder patienter i selumetinib-armen ind i modellens progressionsfri stadie med en nytteværdi på 0,74. Ansøger antager, at patienter i selumetinib-armen, som progredierer, før de fylder 18 år, oplever et fald i nytteværdi fra 0,74 til 0,51 over en periode på 5 år. Når selumetinib-behandlede patienter fylder 18 år, antager ansøger, at den nytteværdi, de har opnået, bibeholdes og forbliver konstant i resten af modellens tidshorisont.

Patienter i BSC-armen antages at træde ind i modellens progressionsfri stadie med en nytteværdi på 0,625, svarende til midtpunktet mellem progression på 0,51 og selumetinib-patienter i behandling på 0,74. Ansøger begrundes antagelsen med, at der ikke er observeret tumorreduktion hos patienter i BSC-behandling. Når BSC-behandlede patienter progredierer, falder nytteværdien til 0,51 og antages at forblive konstant i resten af modellens tidshorisont. Ansøger vurderer, at det er en konservativ antagelse, idet de fleste BSC-patienter oplever tumorvækst, jf. NH-studiet, og potentielt en reduktion i nytteværdi.

3.3.2 Fald i nytteværdi relateret til bivirkninger

Fald i nytteværdi som en konsekvens af bivirkninger ved selumetinib inkluderes i modellen med udgangspunkt i bivirkningsfrekvenser fra SPRINT. Faldet i nytteværdi tillægges som en engangshændelse på baggrund af det gennemsnitlige vægtede fald i nytteværdi for bivirkningerne præsenteret i Tabel 15.

Tabel 15. Fald i nytteværdi relateret til bivirkninger

Bivirkning	Fald i nytteværdi	Gennemsnitlig varighed i dage (SD)
Diarré	-0,044	4,5 (4,50)
Opkast	-0,095	1,4 (0,55)
Feber	-0,0325	2,4 (1,14)
Iltmangel (hypoksi)	-0,11	5,2 (3,06)
Neglerodsbetændelse	-0,049	16,8 (9,36)



Bivirkning	Fald i nytteværdi	Gennemsnitlig varighed i dage (SD)
Dermatitis acneiform	-0,085	114,50 (76,59)

Endelig aldersjusterer ansøger de estimerede nytteværdier efter Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Datagrundlaget for nytteværdierne er ikke forankret i resultaterne fra SPRINT, men er i stedet baseret på vignettestudiedata, antagelser eller anden litteratur indhentet til formålet. Medicinrådet vurderer, at vignetterne ikke kan afspejle heterogeniteten ved sygdommen. Vignetterne forsimples i væsentlig grad beslutningsgrundlaget for respondenterne og dermed grundlaget for estimering af nytteværdierne. Medicinrådet er bekendt med et studie, hvor helbredsrelateret livskvalitet måles for personer med NF1 [11]. Studiet anvender EQ-5D-5L-spørgeskemaet og finder en gennemsnitlig nytteværdi på 0,73 for NF1-patienter med brug af canadiske præferencevægte.

Derudover gør Medicinrådet opmærksom på, at brugen af et vignettestudie generelt ses som sidste mulige løsning i bestræbelserne på at indsamle brugbare data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet. I vurderingen af selumetinib er vignettestudiet foretaget med udgangspunkt i voksne britiske mænd og kvinders besvarelser, hvilket yderligere sætter spørgsmålstegn ved overførbareheden til danske børn og unge.

Antagelsen om, at patienter, der progredierer på selumetinib, oplever en langsom reduktion i helbredsrelateret livskvalitet (fra 0,74 til 0,51) over 5 år er ikke underbygget af data i ansøgningen. Ansøger argumenterer for, at det er usandsynligt, at patienters livskvalitet vil falde til et niveau svarende til niveauet for ubehandlede patienter (0,51) på et år, fordi tumorvolumen kan forventes at være mere end halveret relativt til ubehandlede patienter, hvilket må afspejles i livskvaliteten. Medicinrådet er enig i, at en reduceret tumorvolumen kan have en positiv indvirkning på livskvaliteten, men dette er ikke understøttet af data. Af denne grund vælger Medicinrådet at sætte reduktionen i livskvalitet ved progression på selumetinib til 1 år. Ændringen har kun mindre konsekvens for modellens resultat.

Antagelsen om nytteværdien for det progressionsfri stadie for BSC på 0,625 baserer sig på et simpelt gennemsnit imellem progressionsfri patienter i behandling med selumetinib (0,74) og progredierede patienter (0,51). Medicinrådet bemærker, at antagelsen ikke er understøttet af data, litteratur eller kliniske eksperter. Medicinrådet vurderer derfor, at værdien for det progressionsfri stadie for BSC-behandlede patienter bør svare til niveauet for selumetinib-behandlede på 0,74.

Samlet set er ansøgers effektdata og data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet baseret på et meget usikkert grundlag, men i mangel på andet data anvender Medicinrådet ansøgers tilgang, men understreger, at disse skal tolkes med meget stor forsigtighed.



3.4 Omkostninger

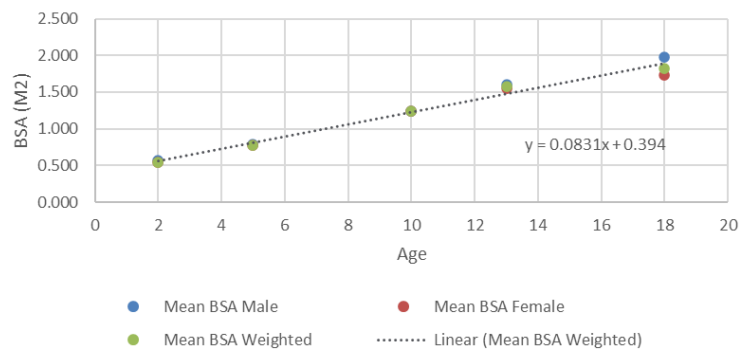
I den sundhedsøkonomiske analyse indgår udelukkende lægemiddelomkostninger og bivirkningsomkostninger. Ansøger antager, at alle andre omkostninger vil være ens. Det er næsten udelukkende lægemiddelomkostninger til selumetinib, som driver omkostningsforskellene i analysen.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Dosering af selumetinib afhænger af *body surface area*/kropsareal (BSA). I modellen indtræder patienter med en gennemsnitlig BSA på 0,896 m², estimeret på baggrund af en lineær regressionsmodel. Regressionsmodellen estimerer BSA som en funktion af alder og køn svarende til det danske kohortestudie [1], se Figur 14. Ansøger antager, at BSA øges lineært over tid, indtil patienterne bliver 18 år. Herefter antages BSA at forblive konstant og dermed forbliver dosis konstant.

Ansøger antager, at lægemiddeludgifterne til BSC vil være ens i de to arme, hvorfor ansøger har udeladt omkostningerne til dette i analysen.



Figur 14. Lineær regressionsmodel til estimering af overfladeareal som funktion af alder i ansøgers hovedanalyse

Endelig argumenterer ansøger for, at data fra SPRINT tyder på, at egentlige behandlingsdage med selumetinib var 669,6 dage, sammenlignet med en rapporteret total behandlingsvarighed på 725,7 dage, og at dette kan være et udtryk for, at selumetinib-dosis i modellen kan reduceres med 7,7 % årligt for at tage højde for dosisafbrydelser og reduktioner.

I Tabel 16 præsenteres både dosis, daglige omkostninger og årlige lægemiddelomkostninger (AIP) relativt til overfladeareal, som indgår i den sundhedsøkonomiske model.



Tabel 16. Estimerede omkostninger pr. patient (AIP) for behandling med selumetinib

BSA (m ²)	Dosis (mg)	Daglig omkostning (DKK)	Årlig omkostning (DKK)
0,55-0,69	20 morgen, 10 aften	■	■
0,70-0,89	20 (to gange dagligt)	■	■
0,90-1,09	25 (to gange dagligt)	■	■
1,10-1,29	30 (to gange dagligt)	■	■
1,30-1,49	35 (to gange dagligt)	■	■
1,50-1,69	40 (to gange dagligt)	■	■
1,70-1,89	45 (to gange dagligt)	■	■
1,90-1,94	50 (to gange dagligt)	■	■

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 17.

Ansøger har antaget, at omkostninger til BSC går ud med hinanden, hvilket gør, at eventuelle reduktioner i BSC-forbrug eller behandlingsvarighed for selumetinib ikke indrages i sammenligningsgrundlaget. Det er ikke til selumetinibs fordel, men omvendt vurderer Medicinerådet, at BSC består af en række meget billige lægemidler, der ikke forventes at påvirke omkostningssammenligningen i væsentlig grad.

Medicinerådet vælger derudover at præsentere en følsomhedsanalyse med brug af BSA-data fra SPRINT til at vise effekt af klinisk plausible udsving i BSA på lægemiddelomkostningerne. Ansøgers inklusion af dosisreduktion er baseret på data fra SPRINT. Medicinerådet vælger, i mangel på bedre data, at anvende ansøgers estimat og tilknytte en følsomhedsanalyse, hvor dosisreduktionen udelukkes for at afspejle betydningen af dosisreduktioner for resultatet.

Medicinerådet vurderer, at antagelsen om, at vægten er konstant efter det 18. år, er meget usikker. Vægten må forventes at kunne ændre sig over tid, men det tager modellen ikke højde for, og det kan potentielt underestimere omkostningerne til lægemidlet, hvor vægten stiger.

Tabel 17. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (april 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Selumetinib	10 mg	60 stk.	■	Amgros
	25 mg		■	



3.4.2 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har tilknyttet udvalgte bivirkningsomkostninger i analysen, og bivirkningsfrekvensen er baseret på data fra SPRINT, som anvendes i kombination med relevante DRG-takster til at beregne en engangsomkostning på 8.155 DKK til selumetinib-behandlede patienter i modellens første serie. Omkostningen er baseret på grad ≥ 3 bivirkninger som diarré, opkast, neglerodsbetændelse, dermatitis acneiform, feber og hypoksi (iltmangel). Da disse omkostninger har minimal betydning for analysens resultat, præsenterer Medicinrådet ikke antagelserne yderligere.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet påpeger, at ansøger ikke har medtaget den fulde liste af bivirkninger, som rapporteres fra SPRINT, og heller ikke har argumenteret for, hvorfor kun visse bivirkninger medtages fra studiet. Da bivirkningernes indflydelse samlet set vurderes at have en meget lille betydning for analysens resultat, vælger Medicinrådet at anvende ansøgers opgørelse, men understreger, at det er en begrænsning i analysen.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har ændret i ansøgers oprindelige analyse, hvilket fremgår af Tabel 18.

Tabel 18. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Diskonteringsrate	3,5 % år 0-35 2,5 % år 36-70 1,5 % år 71-	3,5 % i hele modellens tidshorisont	Afsnit 3.1
Tidspunkt for behandlingsstart	6,3 år	10,2 år	Afsnit 3.1
Nytteværdi i helbredsstadiet progressionsfri	0,625 for BSC-armen 0,74 for selumetinib-armen	0,74 for både BSC- og selumetinib-armen	Afsnit 3.3.1
Tid til fald i nytteværdi fra stadiet progressionsfri til stadiet progression	5 år	1 år	Afsnit 3.3.1

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til at være 2,84 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED]



DKK pr. vundet QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 5,66 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 2 mio. DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 19.

Tabel 19. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Selumetinib	BSC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	- ■	■
Bivirkningsomkostninger	8.155	-	8.155
Totale omkostninger	■	-	■
Totale leveår	65,96	65,96	0,00
Totale QALY	14,24	11,39	2,84

Forskel i omkostninger (<i>ingen forskel i totale leveår</i>)	Beregnet med AIP: 5.663.777 Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.993.481 Beregnet med SAIP: ■

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har undersøgt betydningen af individuelle parametre for ICERen i en række deterministiske følsomhedsanalyser. For parametre, hvor der eksisterer præcise estimater, er anvendt grænseværdier på baggrund af et 95 % konfidensinterval om gennemsnittet. Hvor præcise estimater ikke er tilgængelige, er værdierne varieret med +/- 20 % fra gennemsnittet. Ansøgers følsomhedsanalyser er præsenteret i ansøgningens afsnit 8.7.1.

Medicinrådet har vurderet, at der er 6 følsomhedsanalyser, som har særlig relevans for vurderingen, og som er præsenteret i Tabel 20.

Resultatet er særligt påvirket af ændringer i behandlingstiden med selumetinib og progressionsrisiko for selumetinib-behandlede fra det 24. år, hvor selv en mindre risiko på 1,35 % påvirker QALY-gevinsten negativt. Omvendt påvirkes resultatet positivt ved behandling af yngre patienter, idet udgifterne til selumetinib er lavere for yngre patienter, men QALY-gevinsten er den samme som for ældre patienter.

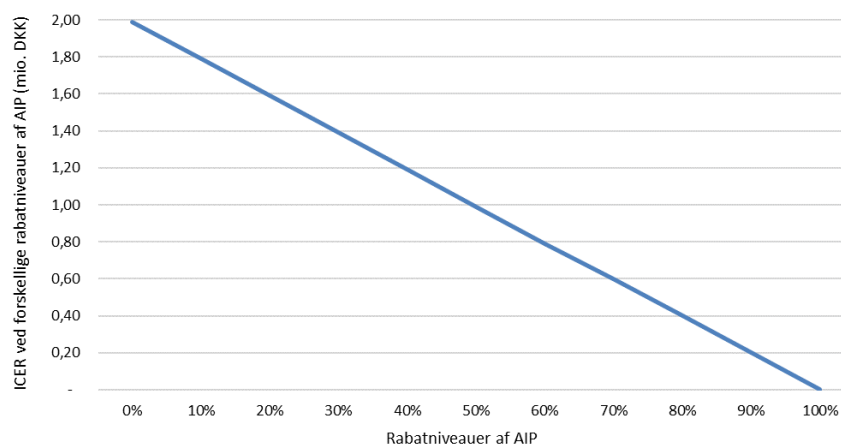
Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomheds-analyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen		2,84	■	■



Behandlingsstart	3 år	2,40	■	■
Behandlingstid, selumetinib	Baseret på log-normal funktion	2,84	■	■
Progressionsrisiko, selumetinib-behandlede, år 0-18	6,7 % (+20 %)	2,62	■	■
	4,5 % (-20 %)	3,11	■	■
Progressionsrisiko, selumetinib-behandlede, fra år 24	1,35 %	1,98	■	■
BSA-estimer baseret på SPRINT-data	1,127 m ²	2,84	■	■
Dosisreduktion	Ingen dosisreduktion	2,84	■	■

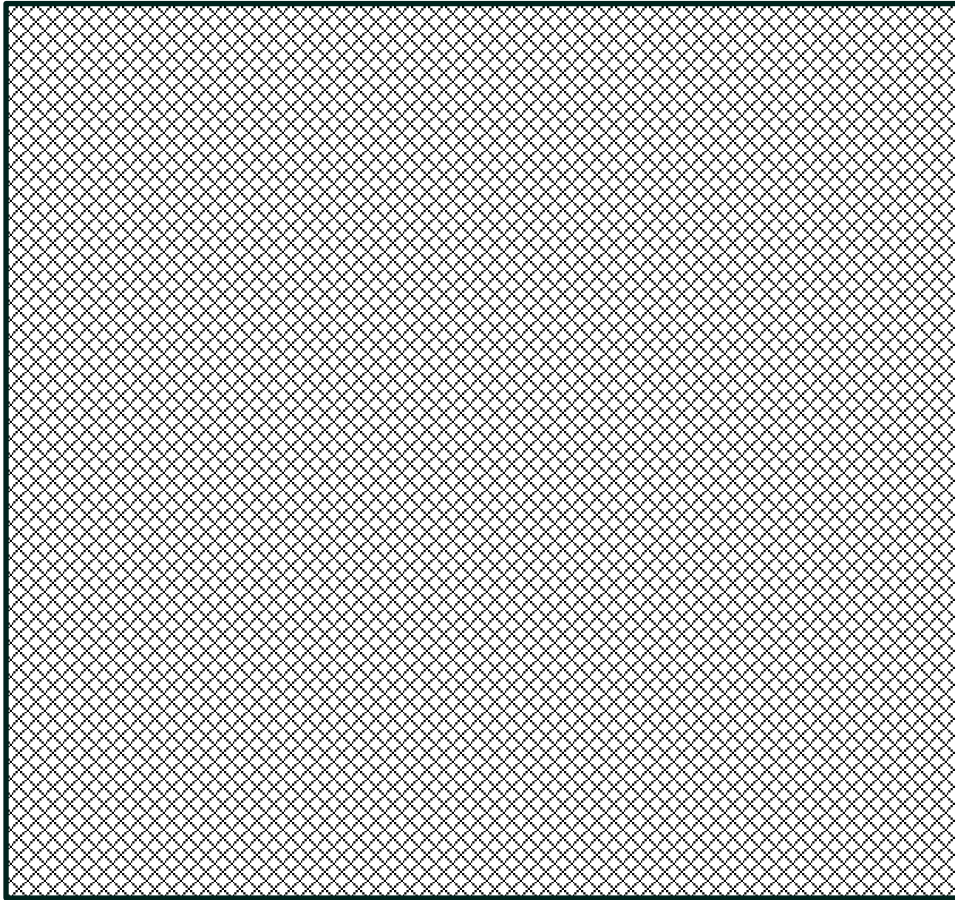
Da lægemiddelpriisen på selumetinib er primær driver bag omkostningsforskellen mellem selumetinib og BSC, har lægemiddelpriisen også afgørende betydning for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse. Derfor præsenteres i Figur 15 de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY ved forskellige niveauer af rabat på AIP for selumetinib.



Figur 15. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for selumetinib beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

Probabilistisk følsomhedsanalyse

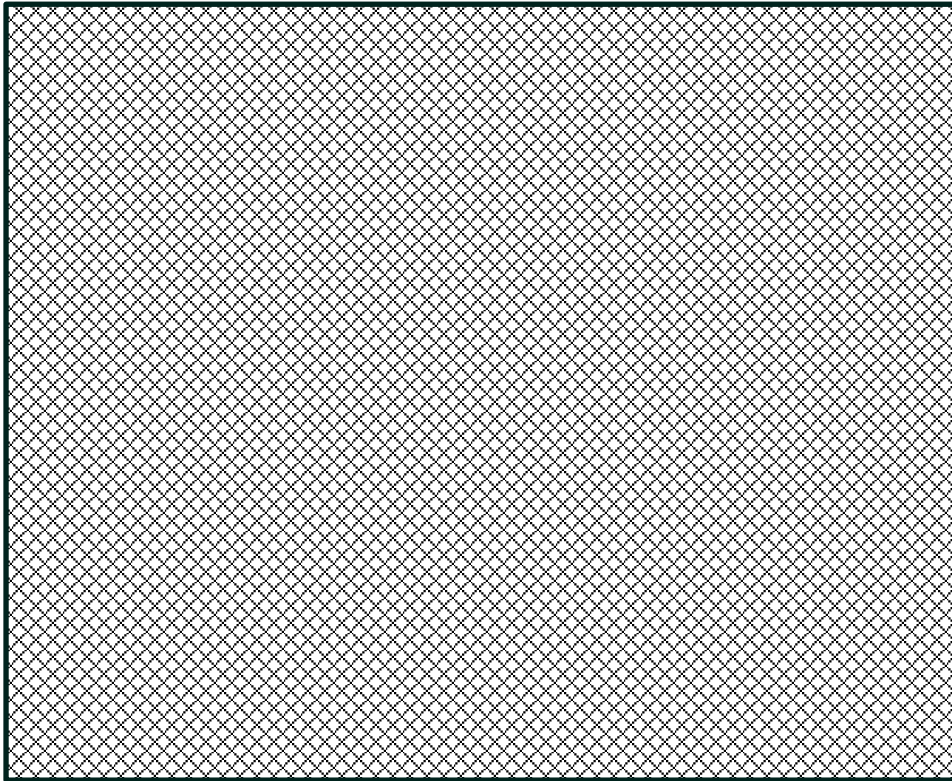
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I den benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimerne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle inputparametre på n gang. Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 16.



Figur 16. Probabilistisk følsomhedsanalyse

Figur 16 afspejler, at alle punkterne i simuleringen falder inden for de to nordlige kvadranter, hvor selumetinib estimeres dyrere sammenlignet med BSC. Samtidig falder nært alle simuleringerne specifikt i den nordøstlige kvadrant, hvor selumetinib er dyrere og mere effektiv end BSC.

Figur 17 præsenterer sandsynligheden for, at selumetinib vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 16. I figuren ses det, at med en betalingsvillighed på 1. mio. DKK er der ca. 37 % sandsynlighed for, at selumetinib er omkostningseffektiv, sammenlignet med BSC.



Figur 17. Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende forholder sig til usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså fx ikke, at visse sandsynligheder kan ændre sig over tid.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at der indledningsvist er 25 patienter, som kandiderer til behandling med selumetinib. Modellen anvender en åben kohorte-tilgang, hvor der årligt tilgår yderligere 2 patienter, svarende til incidensen for sygdommen. Antallet af patienter hen over modellens tidshorisont er afspejlet i Tabel 21. Ansøgers estimering af patienttallet er beskrevet i ansøgningens afsnit 5.1.2. Ansøger antager, at markedsoptaget svarer til 100 % i alle fem år.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af budgetkonsekvenser.



Tabel 21. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Selumetinib	25	27	29	31	33
BSC	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Selumetinib	0	0	0	0	0
BSC	25	27	29	31	33

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af selumetinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 22. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 24 mio. DKK i år 5.

Tabel 22. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	-	-	-	-	-
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. Diskussion

SPRINT-studiet dokumenterede, at 68 % af patienterne fik objektivi respons, sammenlignet med 0 % i NH-studiet, hvor PN for hovedparten voksede sig større. Effektstørrelsen vurderes at være betydelig sammenlignet med, hvordan sygdommen normalt ville forløbe. Effektstørrelsen er dog usikker, og det er usikkert, hvor klinisk relevant et objektivi respons er for den enkelte. Sammenligningen mellem SPRINT- og NH-studiet er grundlæggende forbundet med usikkerheder, og resultaterne for sammenligningerne skal derfor tolkes med forbehold. Usikkerhederne relaterer sig bl.a. til forskellige studiedesigns: NH-studiet adskiller sig fra SPRINT-studiet ved at være et observationelt studie med langt færre krav til inklusions- og eksklusionskriterier. Derudover er SPRINT udført med få patienter (N=50) og er dertil et ublindet og ukontrolleret studie.



Behandlingslængden af selumetinib er vanskelig at fastslå på nuværende datagrundlag, men Medicinrådet vurderer, at det er vigtigt at have nogle kriterier for anvendelse, såfremt lægemidlet anbefales som standardbehandling. Igangsættelse af behandling for hver enkelt patient bør blive diskuteret i multidisciplinært team på tværs af de to centre for sjældne sygdomme i Danmark. Derudover bør der samles erfaringer nationalt vedr. seponering og klinisk effekt.

Det er uvist, om en reduktion i PN-volumen også vil medføre, at risikoen for udvikling af den maligne kræftform MPNST mindskes, som der ellers er en forhøjet risiko for i patientpopulationen. Dette vil kræve studier med væsentlig længere opfølgningstid.

Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i en *cost-utility*-analyse, som baserer QALY-gevinsten på selumetinibs evne til at reducere tumorvækstraten og den deraf afledte forbedring af livskvaliteten for patienterne. Resultatet af analysen er inkrementelle omkostninger på [REDACTED] DKK og inkrementelle QALYs på 2,84. Det svarer til en ICER på ca. [REDACTED] DKK.

Analysen er behæftet med en række usikkerheder. Den strukturelle usikkerhed udgøres af valget af model til estimering af selumetinibs effekter og omkostninger. En *partitioned survival*-analyse er en model, som ofte anvendes inden for onkologien. Med et 3-stadiesforløb forsimples en kompleks sygdom som NFT1 til et niveau, som skaber tvivl om modellens anvendelighed. Andre modeltyper som fx en *individual patient*-model kunne muligvis afspejle kompleksiteten i patienternes sygdomsforløb bedre, omend det tilføjer andre usikkerheder til analysen. Der er dog i forvejen en række væsentlige parameterusikkerheder, som udfordrer modellens resultater, og som tilføjer betydelig beslutningsusikkerhed, hvorfor det kan diskuteres, om en *individual patient*-model er så usikkert et alternativ i sidste ende.

De væsentligste parameterusikkerheder dækker over mulige udsving i behandlingstid med selumetinib og progressionsrisiko for patienter, som er ældre end 24 år i modellen. Modellens hovedanalyse baserer sig på et scenarie, hvor lægemiddeludgifterne er lavest mulige, og meget få ændringer i den samlede behandlingsvarighed får stor betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse. Endelig er nytteværdierne i modellen baseret på et vignettstudie, hvor den primære usikkerhed går på, om studiet formår at repræsentere de enkelte helbredsstadier godt nok til, at respondenterne kan sætte sig i patienternes sted. Studiet er derudover foretaget på voksne engelske mænd og kvinder, men anvendes bl.a. til at estimere livskvaliteten for børn og unge, hvilket også kan være problematisk.



6. Referencer

1. Ejerskov C, Farholt S, Nielsen FSK, Berg I, Thomasen SB, Udipi A, et al. Clinical Characteristics and Management of Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas in Denmark: A Nationwide Study. *Oncol Ther.* 2023;11(1):97–110.
2. Dombi E, Solomon J, Gillespie AJ, Fox E, Balis FM, Patronas N, et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: Relationship to age and body weight. *Neurology.* 2007;68(9):643–7.
3. 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;20(12):1643–51.
4. Evans DGR, O’Hara C, Wilding A, Ingham SL, Howard E, Dawson J, et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(11):1187–91.
5. Zöller M, Rembeck B, Akesson HO, Angervall L. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of an epidemiological study in Göteborg, Sweden. *Acta Derm Venereol.* 1995;75(2):136–40.
6. 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;382(15):1430–42.
7. Det Europæiske Lægemiddelagentur. Assessment report - Koselugo [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report_en.pdf
8. 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;25(10):1883–94.
9. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Supplementary Appendix to: Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *New England Journal of Medicine.* 2020.
10. Det Europæiske Lægemiddelagentur. Produktresumé - Koselugo.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende sjældne medfødte sygdomme hos børn

Forperson	Indstillet af
Brian Nauheimer Andersen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber, Dansk Pædiatrisk Selskab samt udpeget som medlem af Region Midtjylland

Medlemmer	Udpeget af
Helle Ladefoged Johnsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Niels Ove Illum <i>Specialeansvarlig overlæge, klinisk lektor</i>	Region Syddanmark
Jens Erik Klint Nielsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Alfred Peter Born (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Terese Kamronn <i>Læge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Sigrid Otnes <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Sophia Hammer-Hansen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Medicinsk Genetik
Charlotte Myrup <i>Overlæge</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Sara Dirksen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Inviteret af formanden
Birthe Byskov Holm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Cecilie Sickle Ejerskov <i>1. reservelæge</i>	Inviteret af forpersonen



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. maj 2024	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Bilag A – definition af effektmål fra SPRINT

(Kopieret fra ansøgningen vedr. selumetinib)

Outcome measures of SPRINT Phase 2 Stratum I trial

Outcome measure	Definition	Clinical relevance
Primary endpoint		
Objective response rate (ORR) to selumetinib	Percentage of patients with complete response (CR) or confirmed partial response (cPR) using centrally read volumetric MRI. CR was defined as the disappearance of the target PN. PR was defined as a decrease in the volume of the target PN by $\geq 20\%$ compared with baseline. PR was considered unconfirmed (uPR) at its first detection and confirmed (cPR) when observed on consecutive restaging examinations at least 3 months apart.	
Secondary endpoints (tumour volumetric responses)		
Best objective response (BOR) to selumetinib	The best response recorded from the start of treatment until progression or the last evaluable volumetric MRI assessment in the absence of progression.	The most clinically relevant PN was selected at baseline by the treating physician as the 'target lesion' and was used to determine treatment response. The target PN was required to be amenable to volumetric MRI assessment.
Duration of response to selumetinib in patients with confirmed PR	The time the response lasted.	
Effect of selumetinib on PN growth rate	The change (%) in target PN volume over time in patients receiving selumetinib.	
Time to progression (TTP) and progression-free survival (PFS) in progressive PN ($\geq 20\%$ increase in PN volume within	In the trial, progressive disease was defined as an increase in volume of the target PN of $\geq 20\%$ compared with baseline or, an increase of $\geq 20\%$ from best response if a patient had had a PR.	



Outcome measure	Definition	Clinical relevance
12–15 months prior to enrolment)		
Progression free-survival (PFS)	The time from study treatment initiation until the pre-cycle of objective progression or death (by any cause in the absence of progression).	
Secondary end-points (clinical outcome measures)		At baseline, all patients were assigned to one or more categories of PN-related morbidity based on the location of their target PN and clinical presentation. This assignment determined the patient- and observer-reported outcomes and the functional evaluations to be completed. HRQoL and pain assessments were collected irrespective of patients' baseline PN-associated morbidities. Functional assessments were collected only from patients with those morbidities at baseline.
Effect of selumetinib on HRQoL	Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) total score and the four domain scores: Physical functioning, emotional functioning, social functioning, school functioning.	
Effect of selumetinib on pain	Numerical rating scale 11 (NRS-11), pain interference index (PII), pain medication survey.	
Effect of selumetinib on motor function	Patient-reported Outcomes Information System (PROMIS, mobility and upper extremity), strength, range of motion, grooved pegboard test, grip strength and key pinch, leg length evaluation.	The primary analysis of the clinical outcome measures was based on descriptive statistics and mixed model repeated measures (MMRM) analyses summarizing the changes over time. MMRM analyses were used to allow for correlation between observations within a subject.
Effect of selumetinib on airway function	Apnoea hypopnea index (AHI) sleep study, pulmonary function tests (PFTs).	
Effect of selumetinib on bowel/bladder function	Dysfunctional voiding questionnaire (DVQ).	Supportive analyses using clinically meaningful thresholds (CMTs) were conducted to help with interpretation of clinical benefit. Thresholds for meaningful change were estimated using both distribution (one-half standard deviation) and anchor-based (with the global impression of change as the anchor) approaches. Whenever available, data from Published literature were used to define the CMT. The CMT definitions were as follows:
Effect of selumetinib on visual function	Visual acuity, exophthalmometry.	
Effect of selumetinib on physical functioning	Six-minute walk test (6MWT), only in patients with lower extremity PN, cord compression or airway PN.	
Effect of selumetinib on disfigurement	Captured via photography.	



Outcome measure	Definition	Clinical relevance
		<ul style="list-style-type: none">• Improvement: a change from baseline \geq CMT points• Deterioration: a change from baseline \leq -CMT points• No change: a change from baseline between (-CMT to CMT)
Global impression of change (GIC)	A GIC scale was used to assess change in tumour pain, overall pain and tumour-related morbidities compared to baseline.	GIC was used to evaluate the clinical significance of changes in PN-associated morbidities, which is valuable in this setting due to the heterogeneity of symptoms between patients.
Long-term tolerability and safety of selumetinib	Detailed clinical evaluation, laboratory studies, electrocardiogram/echocardiogram (ECG/ECHO) or cardiac MRI, ophthalmologic exams, symptoms check-list, patient diary, adverse events (AEs).	-



9.2 Bilag B – Inklusions- og eksklusionskriterier, SPRINT og NH-studiet

	SPRINT	NH-studiet
Inklusionskriterier	<p>1) Age Phase 2: geater than 2 years of age and less than or equal to 18 years of age. BSA greater than or equal to 0.55 m(2), and able to swallow whole capsules.</p> <p>2) Diagnosis: Patients with NF1 and inoperable PN, defined as PN that cannot be surgically completely removed without risk for substantial morbidity due to encasement of, or close proximity to, vital structures, invasiveness, or high vascularity of the PN. The PN had to cause significant morbidity, such as (but not limited to) head and neck lesions that could compromise the airway or great vessels, paraspinal lesions that can cause myelopathy brachial or lumbar plexus lesions that could cause nerve compression and loss of function, lesions that could result in major deformity (e.g., orbital lesions) or are significantly disfiguring, lesions of the extremity that cause limb hypertrophy or loss of function, and painful lesions. Patients will be enrolled into stratum 1 based on PN related morbidity. Histologic confirmation of tumor is not necessary in the presence of consistent clinical and radiographic findings, but should be considered if malignant degeneration of a PN is clinically suspected.</p> <p>A PN is defined as a neurofibroma that has grown along the length of a nerve and may involve multiple fascicles and branches. A spinal PN involves two or more levels with connection between the levels or extending laterally along the nerve. In addition to PN, all study subjects must have either positive genetic testing for NF1 or have at least one other diagnostic criterion for NF1 listed below: (NIH Consensus conference):</p> <p>a) Six or more café-au-lait macules (greater than or equal to 0.5cm in prepubertal subjects or greater</p>	<p>Age:</p> <p>Less than or equal to 35 years of age for new patients evaluated at NIH.</p> <p>No upper age limit for patients previously enrolled on clinical trials at NIH or for patients diagnosed with MPNST, or with clinical concern for MPNST, or with infrequent or unusual NF1 related manifestations.</p> <p>Diagnosis: Patients who are diagnosed with NF1 using the NIH Consensus Conference criteria or have a confirmed NF1 mutation with analysis performed in a CLIA-certified laboratory. NF1 mutation testing to confirm eligibility will not be performed on this protocol, but as part of a separate screening study. Histologic confirmation of NF1 related benign tumors is not necessary in the presence of consistent clinical and radiographic findings, but is required for individuals with MPNST who enroll on this study.</p> <p>For the clinical diagnosis of NF1 all study subjects must have at least two or more diagnostic criteria for NF1 listed below (NIH Consensus Conference):</p> <p>Six or more café-au-lait spots (greater than or equal to 0.5 cm in prepubertal subjects or greater</p>



	<p>than or equal to 1.5 cm in post pubertal subjects)</p> <ul style="list-style-type: none"> b) Freckling in axilla or groin c) Optic glioma d) Two or more Lisch nodules e) A distinctive bony lesion (dysplasia of the sphenoid bone or dysplasia or thinning of long bone cortex) f) A first-degree relative with NF1 <p>3) Measurable disease: Patients must have at least one measurable PN, defined as a lesion of at least 3 cm measured in one dimension. Patients who underwent surgery for resection of a PN are eligible provided the PN was incompletely resected and is measurable.</p> <p>Phase 2: Measurability and suitability for volumetric MRI analysis of the target PN must be confirmed with the NCI POB prior to enrolling a patient. The target PN will be defined as the clinically most relevant PN, which has to be amenable to volumetric MRI analysis. PN will be classified as typical PN versus nodular PN versus solitary nodular PN prior to enrollment.</p> <p>4) Prior Therapy: Patients with NF1 will only be eligible if complete tumor resection is not considered to be feasible without substantial risk or morbidity.</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Since there is no standard effective chemotherapy for patients with NF1 and PN, patients may be treated on this trial without having received prior medical therapy directed at their PN. b) Since selumetinib is not expected to cause substantial myelosuppression, there will be no limit to number of prior myelosuppressive regimen for PN or other tumor manifestations associated with NF1 such as optic glioma. c) Patients who have received previous investigational agents or biologic therapy, such as tipifarnib, pifendone, Peg-Intron, 	<p>than or equal to 1.5 cm in postpubertal subjects).</p> <p>Greater than or equal to 2 neurofibromas or 1 plexiform neurofibroma.</p> <p>Freckling in the axilla or groin.</p> <p>Optic glioma.</p> <p>Two or more Lisch nodules.</p> <p>A distinctive bony lesion (dysplasia of the sphenoid bone or dysplasia or thinning of long bone cortex).</p> <p>A first-degree relative with NF1.</p> <p>Prior and current therapy: For NF1 related benign tumor manifestations there is no standard effective medical treatment, and surgery is the only standard treatment. Chemotherapy and radiation therapy are additional treatment options for malignant NF1 related tumors. For the purpose of this study, subjects who have not previously received medical or surgical treatment, patients, who have previously received medical or surgical treatment, and patients who are currently receiving medical treatment and/or radiation for a NF1 related manifestation will be eligible. Prior and current treatment for NF1 related manifestations will be recorded at trial entry and throughout the study.</p> <p>Performance Status: ECOG less than or equal to 3. Subjects who are wheelchair bound</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



	<p>sorafenib, imatinib or other targeted therapies are eligible for enrollment. At least 4 weeks must have elapsed since receiving medical therapy directed at the PN. Patients who received prior medical therapy for their PN must have recovered from the acute toxic effects of all prior therapy to less than or equal to grade 1 before entering this study.</p> <p>d) Growth factors that support platelet or white cell number or function must not have been administered within 7 days prior to enrollment.</p> <p>e) At least 6 weeks must have elapsed prior to enrollment since the patient received any prior radiation therapy.</p> <p>f) At least 4 weeks must have elapsed since any surgeries, with evidence of good wound healing.</p> <p>5) Performance status: Patients greater than or equal to 16 years of age must have a Karnofsky performance level of greater than or equal to 70%, and children < 16 years old must have a Lansky performance of greater than or equal to 70%. Patients who are wheelchair bound because of paralysis secondary to a plexiform neurofibroma should be considered ambulatory when they are up in their wheelchair. Similarly, patients with limited mobility secondary to need for mechanical support (such as an airway PN requiring tracheostomy or CPAP) will also be considered ambulatory for the purpose of the study.</p> <p>6) Hematologic Function: Patients must have an absolute neutrophil count greater than or equal to 1500/(micro)l, hemoglobin greater than or equal to 9g/dl, and platelet greater than or equal to 100,000/(micro)l.</p> <p>7) Hepatic Function: Patients must have bilirubin within 1.5 times the upper limit of normal for age, with the exception of Gilbert syndrome, and AST/ ALT</p>	<p>because of paralysis will be considered ambulatory when they are up in their wheelchair. Subjects have to be able to travel to the NIH for evaluations.</p> <p>Informed Consent: All patients or their legal guardians (if the patient is less than 18 years old) must sign an IRB-approved document of informed consent to demonstrate their understanding of the investigational nature and the risks of this study before any protocol-related studies are performed. When appropriate, pediatric subjects will be included in all discussions.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



	<p>within less than or equal to 3 times the upper limit of normal.</p> <p>8) Renal Function: Patients must have a creatinine clearance or radioisotope GFR greater than or equal to 60ml/min/1.73 m² or a normal serum creatinine based on age described below.</p> <p>9) Age (years)/Maximum Serum Creatinine(mg/dL):</p> <p>10) Age less than or equal to 5/Maximum Serum Creatinine 0.8 mg/dL</p> <p>11) Age greater than 5 to less than or equal to 10/ Maximum Serum Creatinine 1.0 mg/dL</p> <p>12) Age greater than 10 to less than or equal to 15/ Maximum Serum Creatinine 1.2 mg/dL</p> <p>13) Age greater than 15/ Maximum Serum Creatinine 1.5 mg/dL</p> <p>14) Cardiac Function: Normal ejection fraction (ECHO or cardiac MRI) greater than or equal to 53% (or the institutional normal; if a range is given then the upper value of the range will be used); QTcF less than or equal to 450 msec.</p> <p>15) Adequate Blood Pressure defined as:</p> <p>16) A blood pressure (BP) less than or equal to the 95th percentile for age, height, and gender. Adequate blood pressure can be achieved using medication for treatment of hypertension.</p> <p>17) Informed Consent: Diagnostic or laboratory studies performed exclusively to determine eligibility for this trial must only be done after obtaining written informed consent from all patients or their legal guardians (if the patient is <18 years old). When appropriate, pediatric patients will be included in all discussions. This can be accomplished through one of the following mechanisms: a) the NCI POB screening protocol, b) an IRB-approved institutional screening protocol, or c) the study-specific protocol. Documentation of the informed consent for screening will be maintained in the patient s</p>	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



	<p>research chart. Studies or procedures that were performed for clinical indications (not exclusively to determine eligibility) may be used for baseline values even if the studies were done before informed consent was obtained.</p> <p>18) Willingness to avoid excessive sun exposure and use adequate sunscreen protection if sun exposure is anticipated.</p> <p>19) Willingness to avoid the ingestion of grapefruit and Seville oranges (as well as other products containing these fruits, e.g. grapefruit juice or marmalade) during the study, as these may affect selumetinib metabolism.</p>	
	<p>Pregnant or breast-feeding females are excluded due to potential risks of fetal and teratogenic adverse events of an investigational agent. Pregnancy tests must be obtained prior to enrollment for all females of childbearing potential as per institutional standards (at NIH subjects 9 years and older or those showing pubertal development). Males or females of reproductive potential may not participate unless they have agreed to use an effective contraceptive method. Abstinence is an acceptable method of birth control.</p> <p>Phase I: Patients who anticipate the need for surgical intervention within the first three cycles (3 months), as surgical intervention during the period of DLT evaluation may affect analysis of adherence and/or make the subject inevaluable.</p> <p>Use of an investigational agent within the past 30 days.</p> <p>Ongoing radiation therapy, chemotherapy, hormonal therapy directed at the tumor, immunotherapy, or biologic therapy.</p> <p>Any evidence of severe or uncontrolled systemic disease, active infection, active bleeding diatheses, or renal transplant, including any patient known to have hepatitis C, or human immunodeficiency virus (HIV) will be excluded. Patients with HIV who have adequate CD4 count, not requiring antiretroviral medication, may be enrolled.</p>	<p>In the opinion of the investigator the patient is not able to return for follow-up visits or obtain required follow-up studies.</p> <p>In the opinion of the investigator the patient is not able to obtain an MRI scan.</p> <p>Individuals who are pregnant or breast feeding or who become pregnant while enrolled on this trial will not be excluded from participation, but will not undergo radiographic evaluations or MRI scans requested for research purposes, or other studies which might negatively impact on the pregnancy.</p>



	<p>Patients who in the opinion of the investigator may not be able to comply with the safety monitoring requirements of the study.</p> <p>Inability to swallow capsules, since capsules cannot be crushed or broken.</p> <p>Inability to undergo MRI and/or contraindication for MRI examinations following the MRI protocol. Prosthesis or orthopedic or dental braces that would interfere with volumetric analysis of target PN on MRI.</p> <p>Refractory nausea and vomiting, chronic gastrointestinal disease (e.g., inflammatory bowel disease), or significant bowel resection that would preclude adequate absorption.</p> <p>Prior treatment with selumetinib or another specific MEK1/2 inhibitor (unless the subject meets criteria for re-treatment).</p> <p>Evidence of an optic glioma, malignant glioma, malignant peripheral nerve sheath tumor, or other cancer requiring treatment with chemotherapy or radiation therapy.</p> <p>Supplementation with vitamin E greater than 100% of the daily recommended dose. Any multivitamin containing vitamin E must be stopped prior to initiation of therapy.</p> <p>Patients not achieving adequate blood pressure in spite of antihypertensive therapy for control of blood pressure.</p> <p>Cardiac Function: a) known inherited coronary disease, b) Symptomatic heart failure (NYHA Class II-IV prior or current cardiomyopathy, or severe valvular heart disease), c) Prior or current cardiomyopathy, d) Severe valvular heart disease, 3) History of atrial fibrillation.</p> <p>Ophthalmologic conditions:</p> <p>Current or past history of central serous retinopathy</p> <p>Current or past history of retinal vein occlusion</p> <p>Known intraocular pressure (IOP) greater than 21 mmHg (or ULN adjusted by age) or uncontrolled glaucoma (irrespective of</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



	<p>IOP); Patients with known glaucoma and increased IOP who do not have meaningful vision (light perception only or no light perception) and are not experiencing pain related to the glaucoma, may be eligible after discussion with the study chair.</p> <p>Subjects with any other significant abnormality on ophthalmic examination should be discussed with the Study Chair for potential eligibility.</p> <p>Ophthalmological findings secondary to long-standing optic pathway glioma (such as visual loss, optic nerve pallor or strabismus) or long-standing orbito-temporal PN (such as visual loss, strabismus) will NOT be considered a significant abnormality for the purposes of the study.</p> <p>Known severe hypersensitivity to selumetinib or any excipient of selumetinib or history of allergic reactions attributed to compounds of similar chemical or biologic composition to selumetinib.</p> <p>Recent major surgery within a minimum of 4 weeks prior to starting study treatment, with the exception of surgical placement for vascular access.</p> <p>Any unresolved chronic toxicity with CTC AE grade greater than or equal to 2 from anti-NF1 therapy, except for alopecia.</p> <p>Clinical judgement by the investigator that the patient should not participate in the study.</p> <p>While not an exclusion criterion, unless considered clinically indicated, patients should avoid taking other additional non-study medications that may interfere with the study medications. In particular, patients should avoid medications that are known to either induce or inhibit the activity of hepatic microsomal isoenzymes CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4, as this may interfere with the metabolism of selumetinib.</p>	
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



9.3 Bilag C – Baselinekarakteristik for SRPINT, fase II, stratum I

Gengivet fra EMAs assessment report/EPAR [7]

Table 23: Disease characteristics (FAS)

		Selumetinib 25 mg/m² BID (N=50)
Time from diagnosis of NF1 to start of selumetinib (years)	n	48
	Mean (SD)	9.03 (4.148)
	Median (min max)	7.99 (2.0-16.5)
Time from diagnosis of PN to start of selumetinib (years)	n	45
	Mean (SD)	7.55 (3.822)
	Median (min max)	6.34 (0.7-16.5)
Target PN volume ^a , mL	Mean (SD)	837.11 (925.011)
	Median (min, max)	487.50 (5.6-3820.0)
Target PN classification ^b , n (%)	Typical	45 (90.0)
	Nodular	4 (8.0)
	Solitary nodular	1 (2.0)
Target PN status, n (%)	Progressive	21 (42.0)
	Non-progressive	15 (30.0)
	Unknown	14 (28.0)
Target PN morbidity assignment, n (%) ^c	Disfigurement	44 (88.0)
	Motor dysfunction	33 (66.0)
	Airway	16 (32.0)
	Bowel and/or bladder dysfunction	10 (20.0)
	Orbital (vision)	10 (20.0)
	Other dysfunction	12 (24.0)
Target PN pain present, n (%)	Yes	26 (52.0)
	No	22 (44.0)
	Missing	2 (4.0)
Number of target PN morbidities ^d	Median (min, max)	3.0 (1-4)
Target PN location, n (%)	Neck/trunk	12 (24.0)
	Trunk/extremity	12 (24.0)
	Head	9 (18.0)
	Head/neck	8 (16.0)
	Trunk	5 (10.0)
	Extremity	4 (8.0)
	Lansky performance status score ^e	n
	Mean (SD)	86.8 (8.10)
	Median (min, max)	90 (70-100)

Assessment report
EMA/549867/2021

Page 85/164

		Selumetinib 25 mg/m² BID (N=50)
Karnofsky performance status score ^a	n	3
	Mean (SD)	83.3 (5.77)
	Median (min, max)	80 (80-90)

^a Includes one patient who only had partial volumes throughout the study.



9.4 Bilag D – TTO-vignettestudie

Tabel 23. TTO-vignette for pædiatriske patienter uden selumetinib

Paediatric patient without selumetinib

You have a life-long genetic condition that causes lumps to grow in any part of the body, causing a range of symptoms. You have one main, large lump with an irregular shape.

You receive no active treatment for your main, large lump. Your condition is monitored by your care team and you receive supportive care to help manage some of your symptoms.

Your condition is deteriorating over time.

The way you look is affected by your large lump. Your lump continues to grow.

You have some difficulties with movement, strength, and coordination. Your difficulties moving the area around your large lump are deteriorating over time.

You often experience pain/discomfort in the area around your large lump. The pain/discomfort that you experience can interfere with your daily activities and sleep. You use pain medication to manage your pain. Sometimes your pain medication does not control your pain.

You occasionally feel anxious or depressed. You worry about how your condition will progress in the future.

You feel self-conscious about your condition and sometimes experience bullying. You sometimes find it difficult to communicate your condition to others.

You sometimes need help looking after yourself.

You have some problems with understanding, memory, learning and attention. You may require additional help at school/work as well as support with developing and maintaining friendships.

Tabel 24. TTO-vignette for pædiatriske patienter med selumetinib

Paediatric patient with selumetinib

You have a life-long genetic condition that causes lumps to grow in any part of the body, causing a range of symptoms. You have one main, large lump with an irregular shape.

You receive an oral medication twice a day for your main, large lump. Your condition is monitored by your care team and you receive supportive care to help manage some of your symptoms.

With treatment your condition is improving.

Your treatment occasionally causes you to have skin rashes.

The way you look is affected by your large lump. Since you started treatment, you have noticed slight improvements in the size and appearance of your lump.



Paediatric patient with selumetinib

You have some difficulties with movement, strength, and coordination. Since you started treatment, you are able to move the area around your large lump slightly more freely.

You sometimes experience pain/discomfort in the area around your large lump. The pain/discomfort that you experience can interfere with your daily activities and sleep. You use pain medication to manage your pain.

You occasionally feel anxious or depressed. You are, however, enjoying life and feel optimistic about the future.

You feel self-conscious about your condition and sometimes experience bullying. You sometimes find it difficult to communicate your condition to others.

You sometimes need help looking after yourself. Since your condition has stabilised, you have needed less help with your daily activities.

You have some problems with understanding, memory, learning and attention. You may require additional help at school/work as well as support with developing and maintaining friendships.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk