

**Metodevurdering av enkeltlegemidler finansiert i  
spesialisthelsetjenesten**

# **Selumetinib (Koselugo)**

ID2021\_062

Koselugo (selumetinib) til behandling av symptomatiske inoperable pleksiforme neurofibromer (PN) hos pediatriske pasienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 3 år og eldre

01.09.2023

Statens legemiddelverk

## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler gjennom metodevurderinger (*Single Technology Assessment, STA*). Dette er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemidlet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med en STA er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad av det nye legemidlet sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i Norge. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og kan innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "gott leveår", for det aktuelle legemidlet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## Enkel oppsummering

### Hva er Koselugo?

Koselugo er et legemiddel som forventes å krympe en type svulster som kalles pleksiforme neurofibromer (PN) hos pasienter med den genetiske sykdommen neurofibromatose type 1 (NF1). Koselugo kan brukes i stedet for eller i tillegg til symptomlindrende behandling som i dag gis til pasienter hvor PN ikke kan opereres bort.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er neurofibromatose type 1 (NF1)? Du kan lese om NF1 på [frambu.no](http://frambu.no)

### Hvor alvorlig er sykdommen?

Pasienter med NF1 mangler neurofibromin, som vanligvis bremser signalveier i cellene som regulerer vekst. Hos disse pasientene kan derfor noen celler vokse og dele seg for mye. Det kan gi mange forskjellige symptomer, for eksempel godartede svulster. Noen av svulstene vokser langs nerver og kalles pleksiforme neurofibromer (PN). PN kan bli store og gi smerter, gjøre at man ikke kan bevege seg normalt, påvirke syn eller hindre normal pust og søvn dersom de vokser i nærheten av luftveiene. Dette kan påvirke livskvaliteten i stor grad og i noen få tilfeller være livstruende. Noen PN kan også utvikle seg videre til kreftsvulster. Det er også mange PN som ikke gir symptomer og som ikke trenger behandling.

### Hvem kan få behandling med Koselugo hvis legemidlet innføres i norske sykehus?

Koselugo er til behandling hos barn og ungdom fra 3 til 18 år med NF1 som har PN som gir symptomer og som ikke kan opereres bort. Dette utgjør rundt 20 pasienter i året.

### Hvordan virker Koselugo?

Koselugo er en type legemiddel som kalles MEK-hemmer, som virker ved å blokkere visse proteiner som er involvert i vekst av svulstceller. Dette kan stabilisere vekst av PN-svulstene, som hos noen pasienter ellers vokser raskt og kan bli store. Det finnes ikke noen andre godkjente legemidler i dag som virker mot PN, men svulstene kan opereres bort dersom den ligger slik til at det er mulig. Dersom PN ikke kan opereres bort kan pasientene i dag kun tilbys symptomlindrende behandling. Det kan være smertestillende behandling, fysioterapi eller andre ting som kan hjelpe mot de mange forskjellige symptomene som PN kan gi.

### Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Koselugo er undersøkt i den kliniske studien SPRINT. I studien fikk 50 barn og ungdom mellom 3 og 18 år som hadde PN som ikke kunne opereres bort, behandling med Koselugo kapsler morgen og kveld. De kunne i tillegg bruke symptomlindrende behandling som ellers. Etter ca. 3 og 5 år så man på om størrelsen av PN-svulsten hadde endret seg. Svulsten hadde krympet minst 20 % hos 34 av de 50 pasientene i studien. Denne effekten varte fortsatt etter 5 år hos 25 av pasientene. Hos resten av pasientene hadde svulsten endret seg lite eller ingenting hos 11 av pasientene, mens den hadde vokst hos 12 av pasientene. For de to siste pasientene klarte man ikke å avgjøre hvor mye størrelsen var endret.

Avhengig av hvilke symptomer pasientene hadde da de ble med i studien svarte de også på spørreskjemaer og gjorde andre tester for å undersøke om de fikk bedre livskvalitet, mindre smerter, om behandlingen gjorde det lettere å gå, lettere å puste eller påvirket synet. Det så ut til at noen pasienter

fikk mindre smerter og bedre livskvalitet, og enkelte pasienter fikk bedring i ulike andre symptomer som ble målt.

Nesten alle pasientene opplevde bivirkninger av Koselugo, for eksempel diaré, oppkast, kvalme og hudbivirkninger, men de fleste kunne likevel ta kapslene over tid.

### **Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen**

Legemiddelverket har vurdert studien og informasjon som legemiddelfirmaet Alexion har sendt inn om Koselugo. Studien viser at Koselugo har effekt på vekst av PN i det tidsrommet som er studert, altså 5 år. Siden det ikke var noen sammenligningsgruppe med i studien, er det vanskelig å vite sikkert hvor godt Koselugo virker fordi man ikke vet hvordan PN hos pasientene hadde vokst dersom de ikke hadde fått Koselugo. Resultatene fra spørreskjemaene er spesielt usikre fordi det kan hende at man føler seg bedre når man får en behandling som man tror kan virke, dvs. placeboeffekt.

Man vet foreløpig lite om bivirkninger som kommer ved bruk over lang tid, noe som er spesielt viktig fordi det er barn som skal bruke behandlingen over flere år. Det kan være vanskelig for små barn å ta Koselugo fordi Koselugo foreløpig bare finnes som kapsler som må svelges hele.

### **Hva koster Koselugo?**

Det er ennå ikke mulig å kjøpe Koselugo i Norge, men Alexion har opplyst om at det vil koste om lag 208 000 kroner for en måneds legemiddelbehandling. Dersom Koselugo tas i bruk vil det trolig ha lite å si for andre kostnader, men det kan kanskje være litt lavere kostnader til symptomlindrende behandling som gis i dag, som smertestillende legemidler og fysioterapi, og kostnader til sykehusinnleggelse og oppfølging hos enkelte pasienter som for eksempel har utlagt tarm eller lammelser i bein.

### **Hvem avgjør om Koselugo skal tas i bruk?**

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus. For Koselugo finnes det ikke nok dokumentasjon til å beregne kostnaden for et godt leveår, slik at Legemiddelverket kun fikk i oppdrag å gjøre en vurdering av nytte og sikkerhet.

## Sammendrag

### Metode

Forenklet metodevurdering av legemidlet Koselugo (selumetinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Koselugo i henhold til bestilling ID2021\_062 og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Alexion.

Formalia	
Bestilling	ID2021_062: Bestillerforum for nye metoder ville foretrukket en kostnad-nyttvurdering (løp C), men effektdata er ikke tilstrekkelige for en slik analyse. En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selumetinib til behandling av symptomatiske inoperable pleksiforme nevrofibromer (PN) hos pediatriske pasienter med nevrofibromatose type 1 (NF1) i alderen 3 år og eldre.
Legemiddelfirma	Alexion (etter fullmakt fra MT-innehaver AstraZeneca)
Preparat	Koselugo
Virkestoff	selumetinib
ATC-kode	L01EE04
Aktuell indikasjon	Koselugo som monoterapi er indisert til behandling av symptomatiske, inoperable pleksiforme nevrofibromer (PN) hos pediatriske pasienter med nevrofibromatose type 1 (NF1) i alderen 3 år og eldre.  Markedsføringstillatelsen er betinget. Betingelsen forplikter innehaver av markedsføringstillatelsen til å sende inn oppfølgingsdata på effekt og sikkerhet fra studien SPRINT fase I og II senest mai 2022 (som er inkludert i innsendelsen av dokumentasjon til metodevurderingen), samt data på langtidssikkerhet innen 2028.
Virkningsmekanisme	Selumetinib er en selektiv hemmer av mitogenaktivert proteinkinase-kinase 1 og 2 (MEK 1/2), og kan derved hemme vekst av celler hvor RAS-RAF-MEK-ERK-veien er aktivert.
Dosering	Anbefalt dose er 25 mg/m <sup>2</sup> kroppsoverflate tatt oralt to ganger daglig, rundet av til nærmeste hele kapsel. Koselugo finnes som 10 og 25 mg kapsler. Behandlingen skal fortsette så lenge det er observert klinisk nytte, eller til progresjon av PN eller utvikling av uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av Legemiddelverket	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Budsjettkonsekvensanalyse Nei <input type="checkbox"/>

## Symptomatisk inoperabel PN ved NF1

Om sykdommen	Nevrofibromatose type 1 (NF1) er en sykdom hvor ulike mutasjoner i <i>NF1</i> -genet fører til ikke-fungerende varianter av nevrofibromin, som er en negativ regulator av cellevekst. Dette medfører økt risiko for å utvikle svulster i nervesystemet, inkludert godartede nevrofibromer. Pleksiforme nevrofibromer (PN) kan danne store komplekse nettverk langs perifere nerver og forårsake smerter og komplikasjoner slik som deformiteter, funksjonstap og trykk mot vitale organer.
Behandling i norsk klinisk praksis	Kirurgi er i dag eneste behandling ved PN. Dersom PN er inoperabel eller vokser tilbake ved inkomplett kirurgi finnes det ikke behandlingsalternativer utover symptomlindrende behandling.
Pasientgrunnlag i Norge	NF1 rammer totalt ca. 1 av 3 000 personer. Det antas at det finnes rundt 100 barn med NF1 i Norge som har PN, og at rundt 20 av disse har symptomatisk inoperabel PN med behandlingsbehov.

## Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

### Legemiddelverket har vurdert nytte:

Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har vurdert at selumetinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og selumetinib har fått markedsføringstillatelse. Markedsføringstillatelsen er imidlertid betinget og krever innsendelse av ytterligere effekt- og sikkerhetsdokumentasjon.

Fase II stratum I av den enarmede studien SPRINT utgjorde det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget for markedsføringstillatelsen til selumetinib og er sendt inn som dokumentasjon på effekt og sikkerhet for metodevurderingen. Studien viste at 68 % av de 50 pasientene som deltok i studien fikk objektiv respons på behandlingen, definert som minst 20 % volumreduksjon av mål-PN. Mål-PN var den PN som på forhånd var valgt ut som pasientens mest klinisk relevante PN. Det tok median 7,3 måneder før pasientene fikk objektiv respons og 14,6 måneder før de oppnådde sin beste respons. Etter median 5 års oppfølging sto omtrent halvparten (23 av 50 pasienter) fortsatt på behandling. 25 pasienter hadde fortsatt objektiv respons, mens 11 pasienter hadde stabil sykdom, 12 pasienter hadde fått progresjon (minst 20 % økning i PN-volum) og hos to pasienter kunne responsen ikke avgjøres.

Det foreligger ikke effektresultater for undergrupper av pasienter, men fordi sykdommen er svært heterogen og gir ulike symptomer avhengig av hvor PN er lokalisert, vil det utvilsomt være stor variasjon i hvilken betydning reduksjon i volum av PN har hos ulike pasienter og i hvilken grad livskvaliteten bedres. Pasienter med PN som truer vitale organer kan opplagt ha god effekt av volumreduksjon. Det kan også gjelde pasienter hvor PN gir store smerter, påvirker syn, fysisk funksjonsevne i armer og bein eller er svært kosmetisk skjemmende, for eksempel store PN i ansikt. Pasientene har ingen tilgjengelig behandling i dag utover symptomlindrende behandling.

SPRINT inkluderte også en rekke kliniske utfallsmål for å belyse de ulike utfallene av sykdommen, og det ble målt bedring i smerter og livskvalitet, men siden disse utfallsmålene i stor grad er subjektivt påvirkelige er resultatene vanskelig å tolke for en enarmet studie med få pasienter.

De vanligste rapporterte bivirkningene i SPRINT fase II stratum I var oppkast (84 %), økt kreatinfosfatase i blod (76 %), diaré (74 %), kvalme (70 %), tørr hud (64 %), feber (60 %), utmattethet (56 %), utslett (52 %), hypoalbuminemi (52 %) og hodepine (50 %). Langtidssikkerhet av selumetinib er ikke kjent og skal undersøkes videre, og er særlig viktig å klarlegge med tanke på at selumetinib forventes å brukes av barn over flere år.

Dagens behandling av symptomatisk inoperabel PN ved NF1 er standard støttebehandling slik som smertelindring, fysioterapi og evt. symptomlindrende kirurgi. Da SPRINT er en enarmet studie gir den ikke grunnlag for å beregne relativ effekt av selumetinib sammenlignet med dagens behandling. På bakgrunn av dette er metodevurderingen av selumetinib bestilt som en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) uten beregning av kostnadseffektivitet.

Alexion har sendt inn resultater fra naive sammenligninger mot to ulike eksterne kontrollarmer for å belyse relativ effekt; en aldersmatchet kohort fra observasjonsstudien *Natural History* som følger sykdomsforløpet hos NF1-pasienter, og placeboarmen i en klinisk studie av tipifarnib som har vært utprøvd ved PN ved NF1. Disse sammenligningene var også inkludert som sekundært/eksplorativt utfallsmål i SPRINT. I disse to eksterne kontrollarmene var det ingen av pasientene som oppnådde  $\geq 20\%$  reduksjon i PN-volum i en tidsperiode tilsvarende SPRINT. Det er imidlertid grunnleggende forskjeller mellom de eksterne kontrollarmene og studiepasientene i SPRINT, som ikke muliggjør troverdige sammenligninger av størrelsen av ulike effektmål.

#### **Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:**

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med selumetinib vil være om lag 208 000 NOK (maksimal AUP inkludert mva.) basert på pris oppgitt av Alexion. Det antas at selumetinib vil gis i tillegg til dagens standardbehandling, og at behandlingen medfører minimale utgifter utover legemiddelutgiftene for selumetinib. For en gjennomsnittspasient antas behandling med selumetinib å startes ved rundt 8 års alder, og fortsette fram til voksen alder.

#### **Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:**

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Etersom dette er en forenklet metodevurdering uten beregning av kostnadseffektivitet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. NF1 med symptomatisk inoperabel PN må imidlertid anses som en alvorlig sykdom. Man regner med at pasienter med NF1 i snitt har 8-15 år redusert levetid, hovedsakelig på grunn av økt risiko for MPNST (malignant peripher nerve sheath tumor). Tallet er trolig høyere for pasienter med PN, da MPNST stort sett utvikles ved malign transformasjon i en PN. I tillegg kan PN i sjeldne tilfeller direkte føre til fatale komplikasjoner for eksempel på grunn av press mot vitale organer.

#### **Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk selumetinib ved behandling av PN ved NF1 vil være om lag 50 millioner NOK per år, basert på estimert maksimal AUP inkludert mva. for Koselugo, ved behandling av 20 pasienter årlig. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

**Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:**

Det enarmede studiedesignet til SPRINT-studien og lavt antall studiepasienter gjør at størrelsen av effektene målt i studien er svært usikre. Spesielt for subjektive kliniske utfallsmål kan åpent studiedesign medføre overestimering som ikke kan kontrolleres for. Stor heterogenitet i lokalisering og volum av PN og symptomutfall gjør også at kliniske utfallsmål er vanskelig å måle på gruppenivå. Flere av utfallsmålene, som for eksempel påvirkning på gangfunksjon, lungefunksjon og syn, var kun relevant hos noen få pasienter og gjør disse resultatene svært usikre.

Selumetinib antas å brukes over mange år hos noen pasienter, men effekt og sikkerhet av selumetinib er ukjent utover studiens oppfølgingstid på ca. fem år. Det foreligger heller ikke dokumentasjon på effekt ved evt. behandlingspause, og det er usikkert hvor lenge en gjennomsnittspasient vil benytte selumetinib i norsk klinisk praksis. Det er også usikkert hvor mange som vil fortsette behandlingen i voksen alder, selv om det antas å gjelde et fåtall basert på at PN vanligvis vokser lite i voksen alder. Disse faktorene vil påvirke det årlig estimerte antall pasienter på 20, som dermed er vanskelig å anslå. Pasientantallet vil også påvirkes av om det eventuelt vil fastsettes behandlingskriterier, evt. som del av beslutning om innføring, som begrenser bruk av selumetinib til pasienter med antatt større effekt og høyere alvorlighet av sykdommen. Medisinske fageksperter ser behov for kriterier som sikrer lik praksis nasjonalt.

Legemiddelverket vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Selv om 68 % av pasientene fikk objektiv respons, som er betydelig sammenlignet med et naturlig sykdomsforløp, er effektstørrelsen usikker, og det er usikkert hvor stor klinisk relevans det har for pasientene.

For særskilt små pasientgrupper med svært alvorlige tilstander kan det aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og en høyere ressursbruk for enkelte tiltak sammenlignet med andre tiltak. Vurderingen av om et legemiddel kan inngå i ordningen skal baseres på tre veiledende kriterier. Alle de tre veiledende kriteriene skal være oppfylt for at legemidlet omfattes av ordningen. Legemiddelverket vurderer at selumetinib oppfyller kravet til lavt pasientantall. Forventet nytte er stor og alvorligheten høy for mange pasienter, men det er ikke mulig å kvantifisere og dermed usikkert om disse to kriteriene er oppfylt for pasientgruppen som inngår i godkjent indikasjon for selumetinib.



# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>ENKEL OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>5</b>
Metode .....	5
Symptomatisk inoperabel PN ved NF1 .....	6
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden .....	6
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>9</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>11</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>12</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>13</b>
1.1 Oppdragsramme .....	13
1.2 Beskrivelse av PN ved NF1 og pasientpopulasjon .....	13
1.3 Behandling av PN ved NF1 i norsk klinisk praksis .....	14
1.4 Forventet plassering av selumetinib i behandlingsalgoritmen.....	15
1.5 Alvorlighetsgrad og prognosetap .....	15
<b>2 DOKUMENTASJON AV EFFEKT</b> .....	<b>16</b>
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier .....	16
2.2 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt .....	19
<b>3 PICO</b> .....	<b>21</b>
3.1 Pasientpopulasjon.....	21
3.2 Intervensjon .....	24
3.3 Komparator.....	26
3.4 Utfallsmål.....	26

3.4.1	Effekt .....	26
3.4.2	Bivirkninger.....	30
<b>4</b>	<b>BUDSJETTBEREGNINGER .....</b>	<b>32</b>
4.1	Antall pasienter aktuelle for behandling med Koselugo .....	32
4.2	Legemiddelkostnader per pasient .....	32
4.3	Budsjettkonsekvenser .....	34
<b>5</b>	<b>ORDNING FOR SÆRSKILT SMÅ PASIENTGRUPPER MED SVÆRT ALVORLIG TILSTAND .....</b>	<b>35</b>
	<b>REFERANSER .....</b>	<b>36</b>
	<b>VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT .....</b>	<b>37</b>

## Logg

Prosess	
Tidspunkt for MT for legemidlet	17-06-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	04-05-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	06-09-2022
Saken tildelt saksutreder(e)	07-03-2023
Medisinsk(e) fagekspert(er) kontaktet for første gang	19-04-2023
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	12-04-2023
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma:	0 dager
Rapport ferdigstilt:	01-09-2023
Saksbehandlingstid:	360 dager. Dette innebærer 182 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder.
Saksutredere:	Ane Funderud
Medisinske fagekspert(er):	Hilde Margrete Dahl Elisabet Aune
<p>Medisinske fagekspert(er) har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspert(er) har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

## Ordliste

<b>AIP</b>	Apotekenes innkjøpspris
<b>APT</b>	Absolutt prognosetap
<b>AUP</b>	Apotekenes utsalgpris
<b>FEV1</b>	Forsert ekspiratorisk volum første sekund
<b>IKER</b>	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
<b>KI</b>	Konfidensintervall
<b>MEK</b>	Mitogenaktivert proteinkinase-kinase
<b>6MWT</b>	6 minute walk test
<b>MPNST</b>	Malignant peripheral nerve sheath tumor
<b>MT</b>	Markedsføringstillatelse
<b>MVA</b>	Merverdiavgift
<b>NF1</b>	Nevrofibromatose 1
<b>NRS-11</b>	Numerical rating scale-11
<b>PedsQL</b>	Pediatric Quality of Life Inventory
<b>PN</b>	Pleksiforme neurofibrom
<b>PROMIS</b>	Patient-reported Outcomes Information System
<b>PS</b>	Propensity score
<b>QALY</b>	Kvalitetsjustert leveår

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Oppdragsramme

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk i henhold til bestilling ID2021\_062. Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammer for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse (MT) 17. juni 2021. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Oversikt over oppdragsrammen	
<b>Bestilling</b>	ID2021_062 Bestillerforum for nye metoder ville foretrukket en kostnad-nyttevurdering (løp C), men effektdata er ikke tilstrekkelige for en slik analyse. En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selumetinib til behandling av symptomatiske inoperable pleksiforme neurofibromer (PN) hos pediatriske pasienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 3 år og eldre.
<b>Godkjente indikasjon for selumetinib</b>	Koselugo som monoterapi er indisert til behandling av symptomatiske, inoperable pleksiforme neurofibromer (PN) hos pediatriske pasienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 3 år og eldre.
<b>Tidligere vurderinger av selumetinib</b>	Ingen
<b>Analysetype(r) levert</b>	Relativ effekt basert på indirekte sammenligninger, samt budsjettkonsekvensanalyse

Evidensen i metodevurderingen er hovedsakelig basert på den enarmede studien SPRINT.

## 1.2 Beskrivelse av PN ved NF1 og pasientpopulasjon

Nevrofibromatose type 1 (NF1) er en autosomal dominant genetisk sykdom hvor ulike mutasjoner i *NF1*-genet fører til ikke-fungerende varianter av proteinet neurofibromin. Neurofibromin er en negativ regulator av den intracellulære mediatoren Ras, som inngår i signalveier som regulerer cellevekst, slik som Ras-Raf-MEK-Erk-signalveien. Dette medfører økt risiko for å utvikle svulster i nervesystemet, inkludert godartede neurofibromer. Sykdommen rammer ca. 1 av 3 000 personer (1). Halvparten av tilfellene er arvet, og halvparten skyldes nyoppståtte mutasjoner. NF1 ble tidligere kalt Recklinghausens sykdom (2;3).

NF1 er en svært heterogen sykdom som kan gi symptomer i mange organsystemer og kan variere mye fra pasient til pasient, også ved identiske mutasjoner. Typisk er «café-au-lait»-flekker, neurofibromer og lærevansker. Andre symptomer er skjelettanomaliteter, vaskulære dysplasier og medfødte hjertefeil, hypertensjon, epileptiske anfall, mage-tarmproblemer, adferdsproblemer, autismspektrumforstyrrelser og trettbarhetssymptomer. Diagnosen bestemmes oftest ut fra kliniske kriterier, men genetisk testing gjøres i tvilstilfeller.

Nevrofibromer utgår fra nerveskjeden til perifere nerver. De kan være kutane, subkutane eller pleksiforme. Pleksiforme nevrofibromer (PN) er en av de mer alvorlige utfallene av NF1 og finnes hos opptil halvparten av pasienter med NF1. De kan danne komplekse nettverk langs perifere nerver, være rikt vaskularisert og invadere omkringliggende vev, og kan være lokalisert til ulike deler av kroppen inkludert hode, ansikt, nakke, armer, bein, rygg, brystkasse og mage. De kan bli svært store, og forårsake deformiteter, funksjonstap, neurologisk dysfunksjon, smerter og trykk mot vitale organer som luftveier, ryggmarg og store blodkar. Mange pasienter opplever i betydelig grad at deres livskvalitet er påvirket, inkludert søvn, mental helse og påvirkning på livsaspekter slik som sosial fungering, skolegang og arbeidsliv. Særlig smerter er et vanlig symptom ved PN som kan være både generelle smerter og lokale PN-smerter, som ofte responderer dårlig på smertelindrende behandling. I motsetning til kutane nevrofibromer oppdages PN gjerne i barnealder og antas å være medfødt. Vekstraten av PN er også raskere hos barn. Veksten kan foregå i rykk og napp, men generelt vil ikke en oppdaget PN krympe eller forsvinne spontant (2). Det er imidlertid også mange PN som ikke gir symptomer av betydning, og man regner med at færre enn 20 % av alle NF1-pasienter vil trenge intervensjon mot en PN (1).

PN kan transformeres til maligne tumorer som kalles MPNST (malignant peripheral nerve sheath tumor). MPNST er en sjelden kreftform i normalbefolkningen, men pasienter med NF1 har 8-13 % risiko for å utvikle MPNST i løpet av livet (1). NF1-pasienter har også økt risiko for andre kreftformer, for eksempel optikusgliom og andre CNS-neoplasmer, gastrointestinal stromal tumor (GIST), leukemi og brystkreft. Det antas at gjennomsnittlig livslengde for NF1-pasienter er redusert med 8-15 år sammenlignet med normalbefolkningen, først og fremst på grunn av økt risiko for kreft (2).

### 1.3 Behandling av PN ved NF1 i norsk klinisk praksis

Det finnes ikke norske retningslinjer for behandling av NF1. En av de medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med trekker fram tre internasjonale publikasjoner med anbefalinger for oppfølging og behandling som er relevante å følge i norsk behandlingspraksis:

- Health supervision for children with neurofibromatosis Type 1. D. T. Miller et al. 2019 (1)
- Cancer and central nervous system tumor surveillance in pediatric neurofibromatosis 1. G. R. Evans et al 2017 (4)
- Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. R. E. Ferner et al. 2007 (5)

Det finnes ikke kurativ behandling av NF1 per i dag. Behandlingsmålet er å opprettholde funksjonsnivå og livskvalitet. Pasientene bør følges av multidisiplinære team som inkluderer for eksempel nevrolog, nevrokirurg, øre-nese-halslege, øyelege, genetiker, fysioterapeut, sykepleier og fastlege. Symptomatisk behandling og ulike støttetiltak tilpasses individuelle behov og symptomer (6). Det anbefales at alle med PN undersøkes regelmessig for å følge vekst av PN og symptomer og med tanke på evt. utvikling av MPNST.

PN kan fjernes ved kirurgi der det anses nyttig og mulig, men det kan være vanskelig når PN ligger i nærheten av vitale organer, og medfører risiko for skader på relaterte nerver og omkringliggende vev samt blødninger, da PN ofte er godt vaskularisert. PN vokser også ofte tilbake igjen etter kirurgi.

Ved inoperabel PN er behandlingalternativet i dag symptomlindrende behandling avhengig av symptombildet, inkludert smertelindring, fysioterapi og ulike hjelpemidler ved lammelser, og i sjeldne tilfeller tiltak slik som utlagt tarm og urinledere, samt trakeostomi for å holde luftveier åpne. Delvis kirurgi av PN for å redusere symptomer gjøres også.

## 1.4 Forventet plassering av selumetinib i behandlingsalgoritmen

Selumetinib er en mitogenaktivert proteinkinase-kinase (MEK)-hemmer. MEK inngår i signalveier i cellene som gir beskjed om at cellen skal vokse og dele seg. Slike signalveier er overaktive hos pasienter med NF1, slik at de får svulster. Selumetinib kan dermed redusere veksten av PN. Det finnes andre MEK-hemmere på markedet i dag med godkjent indikasjon til ulike kreftdiagnoser slik som melanom. Tradisjonell kreftbehandling slik som stråling og kjemoterapi er generelt ikke egnet ved PN på grunn av den økte risikoen for malign transformasjon hos NF1-pasienter.

Godkjent indikasjon for selumetinib er symptomatisk inoperabel PN ved NF1, og medisinske fagekspertter uttaler i tråd med dette at selumetinib vil kunne være et alternativ for pasienter hvor PN ikke kan opereres komplett, evt. der PN har vokst tilbake etter operasjon, og som har en betydelig symptombyrde.

### **Legemiddelverkets vurdering vedrørende plassering i behandlingsalgoritmen og relevant komparator i norsk klinisk praksis**

*Pasienter med inoperabel PN har i dag ikke noe tilgjengelig behandling utover symptomatisk behandling. Relevant komparator for metodevurderingen er symptomatisk støttebehandling.*

## 1.5 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektiviteten dokumenteres ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere effekt og sikkerhet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Det er store variasjoner i hvordan NF1 manifesterer seg, fra milde plager til komplikasjoner som i stor grad påvirker livskvalitet. Man regner med at livslengden til NF1-pasienter i gjennomsnitt er redusert med 8-15 år (2). Den vanligste dødsårsaken er malignitet (hovedsakelig MPNST) i tillegg til kardiovaskulære komplikasjoner (6). Dersom MPNST oppstår er det nesten alltid ved transformasjon fra PN. Pasienter med PN kan dermed antas å ha en mer alvorlig sykdom enn NF1-pasientgruppen generelt. PN i seg selv kan medføre betydelige komplikasjoner dersom de trykker på vitale organer, medfører funksjonstap og betydelige smerter. Det har vært rapportert om dødsfall hos barn som følge av luftveisrestriksjon som følge av PN (2).

## 2 Dokumentasjon av effekt

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Alexion har gjennomført systematisk litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Studien SPRINT ble identifisert som relevant og er sendt inn som dokumentasjon for effekt av selumetinib i metodevurderingen.

SPRINT er en enarmet åpen fase I/II-studie, hvor fase I var dosefinnende og undersøkte sikkerhet og toleranse. Fase II inkluderte stratum I og II, hvor stratum I besto av pasienter med symptomatisk inoperabel PN, mens pasientene i stratum II ikke var symptomatiske, men hadde PN med potensiale til å forårsake signifikant morbiditet. Det er fase II stratum I av SPRINT som utgjorde hovedgrunnet for markedsføringstillatelsen til selumetinib og som hovedsakelig utgjør dokumentasjon for metodevurderingen. Fase I og fase II stratum I er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1 Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

SPRINT fase I (7)	
Studie ID	<a href="#">NCT01362803</a>
Design	Fase I, enarmet, dosefinnende
Studielokasjon	Flere studiesteder i USA
Populasjon	Pasienter i alderen $\geq 3$ til $\leq 18$ år med inoperabel PN med minst én målbar PN (dvs. minst 3 cm i minst én retning). Pasienter med inkomplett reseksjon etter kirurgi kunne delta. n = 24
Intervensjon	Selumetinib 20, 25 eller 30 mg/m <sup>2</sup> kroppsoverflate 2 ganger daglig Stopp-kriterier: Toksisitet eller progresjon. Hos pasienter uten sykdomsprogresjon ved baseline ble behandling avsluttet etter 2 år ved manglende respons, men behandling kunne starte igjen ved progresjon.
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	MTD (maksimal tolererbar dose), RP2D (anbefalt fase II-dose)
Viktige sekundære endepunkter	Endring i volum av PN målt fra MR-bilder Sikkerhet og toleranse
Observasjonstid	7 år, eller 5 år etter første dose (lengste tid)
Studiestatus	Pågående
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, støttestudie
SPRINT fase II (8)	
Studie ID	<a href="#">NCT01362803</a>
Design	Fase II, ikke-kontrollert, åpen
Studielokasjon	4 studiesteder i USA
Populasjon	Pasienter i alderen $\geq 2$ til $\leq 18$ år med symptomatisk, inoperabel PN med minst én målbar PN (dvs. minst 3 cm i minst én retning). Inoperabel PN var definert som PN som ikke kunne fjernes komplett kirurgisk uten risiko for betydelig morbiditet på grunn av for eksempel nærhet til vitale strukturer, at det hadde vokst inn i omkringliggende vev eller var svært vaskularisert. Pasienter som tidligere hadde gjennomgått



	<p>kirurgi kunne delta dersom PN ikke var blitt tilstrekkelig fjernet og fortsatt var målbar.</p> <p>Symptomatisk PN var definert som signifikant morbiditet inkludert (men ikke begrenset til) deformiteter, funksjonstap, smerter, kompresjon av luftveier, store blodkar eller nerver.</p> <p>Pasientene måtte kunne svelge kapsler, og kunne ikke ha fått tidligere behandling med selumetinib eller annen MEK-hemmer, eller ha en behandlingstrengende kreftdiagnose.</p> <p>Stratum I: symptomatisk inoperabel PN, n = 50</p> <p>Stratum II: inoperabel PN som kunne gi signifikant morbiditet, n = 25</p>
<b>Intervensjon</b>	<p>Selumetinib 25 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate 2 ganger daglig (RP2D fra fase I)</p> <p>Stoppkriterier: Toksisitet eller progresjon</p> <p>Pasienter med progressiv sykdom ved baseline kunne fortsette behandling fram til progresjon. Hos pasienter uten sykdomsprogresjon ved baseline ble behandling avsluttet etter 2 år ved manglende respons, men kunne gjenopptas ved progresjon.</p>
<b>Komparator</b>	Ingen
<b>Primært endepunkt</b>	ORR (objektiv responsrate); definert som andel pasienter med bekreftet delvis respons (cPR, minst 20 % reduksjon i PN-volum fra baseline som ble bekreftet minst 3 måneder senere) eller komplett respons (CR, PN fullstendig borte)
<b>Viktige sekundære endepunkter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endring i PN-volum (%) over tid</li> <li>• PFS (progresjonsfri overlevelse): tid til objektiv progresjon (<math>\geq</math> 20 % økning i volum av PN) eller død</li> <li>• BOR (beste objektive respons)</li> <li>• DOR (varighet av respons): varighet av cPR</li> </ul> <p>Kliniske:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Smerter (NRS-11, Numerical rating scale og PII, Pain Interference Index)</li> <li>• Livskvalitet (PedsQL, Pediatric Quality of Life Inventory)</li> <li>• Motorisk funksjon: PROMIS (Patient-reported Outcomes Information System), styrke, rekkevidde, gripestyrke, måling av beinlengde</li> <li>• Luftveisfunksjon: AHI (apnoea hypopnea index) søvnmåling, lungefunksjonstester</li> <li>• Tarm- og blærefunksjon: DVQ (dysfunctional voiding questionnaire)</li> <li>• Syn: visual acuity, eksoftalmometri</li> <li>• Fysisk funksjonsnivå: 6MWT (6 minutters gangtest)</li> <li>• Deformiteter: ved hjelp av fotografier</li> <li>• GIC (global impression of change): generell vurdering av PN-smerter, totale smerter og PN-relaterte morbiditeter sammenlignet med baseline</li> </ul>
<b>Datakutt og observasjonstid</b>	<p>29. juni 2018 (median 2 års oppfølgingstid, primært datakutt)</p> <p>29. mars 2019 (median 3 års oppfølging, rapportert i (8))</p> <p>27. februar 2021 (median 5 års oppfølging, rapportert i (9))</p>
<b>Studiestatus</b>	Pågående
<b>Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?</b>	Ja, pivotal studie

### Andre relevante oppgitte studier

- Studie hos voksne pasienter over 18 år med symptomatisk og progressiv inoperabel PN ([NCT02407405](#)). Studien er en enarmet fase II-studie som estimeres å være ferdig i 2025.
- Langtids sikkerhetsstudie: En av betingelsene for MTen til selumetinib var at det innen 2028 skal sendes inn resultater fra en observasjonsstudie, en PASS (post-authorisation safety study)-studie som undersøker sikkerhet av selumetinib over lengre tids bruk. Studien skal inkludere omtrent 125 pasienter fra EU/EØS (2).

### Legemiddelverkets vurdering

SPRINT-studien ligger til grunn for selumetinib sin MT. EMA har dermed vurdert at studien gir grunnlag for å fastslå et positivt nytte/risiko-forhold ved behandling av barn med NF1 og PN. Selumetinib har imidlertid betinget MT, dvs. at EMA vurderer at det trengs ytterligere dokumentasjon for å bekrefte nytte og sikkerhet. MT-innehaver var forpliktet til å sende inn ytterligere dokumentasjon fra SPRINT fase I og II basert på datakutt i februar og mars 2021 (innsendelsen fra Alexion til denne metodevurderingen er basert på også disse datakuttene), samt resultater fra en langtids sikkerhetsstudie (PASS, post-authorisation safety study) av bruk i klinisk praksis, som skal sendes inn senest i 2028 (2).

SPRINT er en enarmet studie. Alexion beskriver i sin innsendelse at det ble vurdert som uetisk å inkludere en placeboarm i studien på grunn av stort udekket behandlingsbehov hos pasientene, og fordi SPRINT fase I tydet på god effekt av behandlingen. Det enarmede studiedesignet medfører imidlertid at resultatene må tolkes med stor varsomhet fordi det er usikkert hvilke effekter som er knyttet til intervensjonen. Det begrensede pasientantallet på 50 pasienter gjør også effektestimatene usikre, selv om sykdommens lave prevalens gjør det vanskelig å gjennomføre store studier. Dette medfører at det er vanskelig å etablere troverdige estimater for relativ effekt, som også er bakgrunnen for at metodevurderingen ble bestilt som en vurdering av effekt og sikkerhet, og ikke en kostnad-nyttevurdering av selumetinib.

Studiens primære endepunkt ORR er basert på PN-volummålinger fra MR-bilder, dvs. et objektivt utfallsmål. Vurderingene ble gjort sentralt, og navn og dato på pasientene var blindet, som er viktig da studien er enarmet. Det kan imidlertid medføre skjevhet ved tolkningen at bildene fra samme pasient ble vurdert sekvensielt. Endepunktet er i henhold til REiNS (Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis) sine anbefalinger for kliniske studier av neurofibromatose, inkludert  $\geq 20\%$  volumreduksjon som grense for delvis respons (2;10). Hvilken betydning 20 % reduksjon i tumorvolum har for sykdommen og pasienten er imidlertid uklart og trolig svært varierende. Men hos barn kan det også være tilstrekkelig at veksten av PN stagnerer, da PN relativt sett bli mindre over tid når resten av barnets kropp vokser.

De kliniske utfallsmålene er derimot svært relevant for sykdommen, og det er inkludert kliniske utfallsmål som er anbefalt av REiNS for å måle smerter og fysisk fungering ved NF1; NRS-11, PII og PROMIS. De er imidlertid hovedsakelig pasient- og foredrer rapportert og generelt subjektivt påvirkelige, slik at resultatene blir usikre med et enarmet åpent studiedesign. Det er også inkludert en rekke andre kliniske utfallsmål som sekundære endepunkter for å fange opp ulike følger PN har for ulike pasientene, slik som smerter, nedsatt lungefunksjon, synsforstyrrelser, søvnforstyrrelser osv. Flere av utfallsmålene er imidlertid aktuelt for kun få pasienter, slik at resultatene blir vanskelige å tolke. At noen av spørreskjemaene ikke kan besvares av de minste barna, reduserer også pasientantallene.

## 2.2 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

SPRINT er en enarmet studie. I studieprotokollen til SPRINT ble det imidlertid inkludert predefinerte sammenligninger mot eksterne kontroller for å belyse relativ effekt. Disse var:

1. Naiv sammenligning med aldersmatchet kohort med NF1-pasienter med symptomatisk inoperabel PN fra studien «Natural History» utført av NCI (National Cancer Institute).
2. Naiv sammenligning av PFS mot NF1-pasienter med inoperabel progressiv PN fra placeboarmen i en studie av tipifarnib (01-C-0222).

Alexion har i tillegg til disse levert PS (propensity score)-analyser av sammenligning av PFS for SPRINT og NH-studien. NH- og tipifarnib-studien og sammenligningskohortene er beskrevet kort under.

### **NCI (National Cancer Institute) NH (Natural History)-studien (08-C-0079, [NCT00924196](#))**

Observasjonsstudie som utføres av NCI i USA. Hensikten med studien er å undersøke det naturlige forløpet ved NF1 ved å følge pasienter med NF1 over en 10 årsperiode, blant annet for bruk i kliniske studier av NF1. 259 barn, ungdom og voksne opptil 35 år er inkludert i studien, som ble startet i 2008, og utføres ved samme studiested som SPRINT. Det gjøres en baseline evaluering inkludert MR-bilder av eventuelle neurofibromer, genetisk testing, livskvalitet, nevropsykologisk testing og motoriske funksjonstester. Pasientene følges opp hver 6. måned til hvert 3. år.

For sammenligning med SPRINT ble det brukt en kohort fra NH-studien som inkluderte pasienter med PN i alderen 3-18 år (median alder 7,8 år) som hadde minst to volummålinger med MR, og med 3,2 års oppfølging slik som i SPRINT. Dette resulterte i en kohort på 93 pasienter fra NH-studien.

### **Tipifarnib-studien (01-C-0222, [NCT00021541](#))**

Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase II-studie av tipifarnib som ble utprøvd til behandling av pasienter med NF1 som hadde progressiv inoperabel PN. Studien pågikk fra 2001-2009, og inkluderte totalt 62 pasienter i alderen 3 til 25 år. Det primære utfallsmålet var tid til progresjon ( $\geq 20\%$  økning i volum basert på summen av alle PN), målt ved hjelp av MR-bilder. Volum av opptil 3 PN ble målt, og progressiv sykdom var definert som volumøkning på  $\geq 20\%$  i minst én av dem.

Siden studien kun inkluderte pasienter med progressiv sykdom, ble kun pasienter med progressiv sykdom ved baseline i SPRINT (n = 21) sammenlignet med placeboarmen i tipifarnib-studien (n = 29).

### **PS (propensity score)-analyser**

Alexion har også sendt inn ulike PS-analyser for sammenligning av PFS mellom pasienter fra NH-studien og SPRINT. PS-analyse er en metode for å redusere påvirkning av skjevheter mellom studiepopulasjoner. PS-analyser ble gjort for å se på hvordan justering av forskjeller i baseline pasientkarakteristika påvirket resultatene. Pasienter fra NH-studien ble valgt ut basert på aldersmatching med de 50 pasientene i SPRINT. Noen pasienter ble ekskludert grunnet manglende data på høyde og vekt, og pasienter som var inkludert i både NH-studien og SPRINT ble også ekskludert. Dette resulterte i en kohort på 65 pasienter fra NH-studien som ble sammenlignet med de 50 pasientene fra SPRINT.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Sammenligningskohortene ble valgt ut basert på alder, oppfølgingstid og om sykdommen var progressiv, men det er flere grunnleggende forskjeller mellom de eksterne kontrollarmene og SPRINT som gjør at det vanskelig å vurdere om de er sammenlignbare. NH-studien skiller seg grunnleggende fra SPRINT ved å være en observasjonsstudie med bredere inklusjonskriterier. Tipifarnib-studien inkluderte kun pasienter

med progressiv sykdom slik at sammenligningskohortene blir små og er mindre relevant for totalpopulasjonen for selumetinib. PN-volum hos pasientene i placeboarmen i tipifarnib-studien var 1,5 ganger høyere enn i SPRINT, noe som er assosiert med lavere veksthastighet (2). Begrenset informasjon om pasientkarakteristika for NH- og tipifarnib-kohorten er tilgjengelig ifølge innsendt tabell fra Alexion. Både ukjente og kjente faktorer kan dermed påvirke effekten og Legemiddelverket vurderer derfor resultatene av disse naive sammenligningene som svært usikre og presenter derfor ikke resultatene fra sammenligningene, utover å nevne at ingen av pasientene i den aldersmatchede kohorten fra NH-studien oppnådde ORR i tilsvarende tidsperiode som SPRINT (3 år). Grunnleggende ulikheter og lite tilgjengelig informasjon gjør det også vanskelig å vurdere om forutsetninger for PS-analyser er oppfylt og Legemiddelverket har ikke vurdert de innsendte PS-analysene nærmere.

#### **Legemiddelverkets vurdering av effektdokumentasjonen**

SPRINT-studien ligger til grunn for selumetinib sin MT, og er en en-armet fase I/II-studie vurdert av EMA. Legemiddelverket vurderer at data fra SPRINT kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for effekt og sikkerhet. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3. Det var ingen komparatorarm i SPRINT-studien, og en evidenssyntese er nødvendig for å etablere relativ effekt. Alexion sin innsendte evidenssyntese kan ikke benyttes til dette formålet. Betrachninger knyttet til overførbarheten av studieresultatene i en norsk kontekst vil drøftes i kapittel 3.4.

## 3 PICO

### 3.1 Pasientpopulasjon

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 2, Tabell 3 og Tabell 4 viser pasient- og sykdomscharakteristika for pasientene i SPRINT-studien (fase II stratum I). Pasientene var median 10,2 år ved baseline. Det var litt flere gutter enn jenter i studien og de fleste var hvite. Det var median 7,99 år siden de hadde fått diagnosen NF1 og median 6,34 år siden de hadde blitt diagnostisert med PN. Median volum av PN valgt som mål-PN (mest klinisk relevante PN) var 487 ml, med stor individuell variasjon, fra 5 ml til 3 820 ml. Komplikasjoner relatert til mål-tumor var deformiteter, motorisk dysfunksjon, smerter, luftveissymptomer, tarm-/blæredysfunksjon, synsforstyrrelser. Mål-PN var oftest lokalisert i nakkeområde, brystkasse, overkropp eller hode. 42 % hadde progressiv PN ved baseline, dvs. PN som hadde økt  $\geq 20$  % i løpet av siste året før inklusjon. 39 av pasientene (78 %) hadde fått tidligere behandling mot PN, inkludert kirurgi (28 pasienter) og legemidler (31 pasienter).

Tabell 2 Pasientkarakteristika ved baseline i SPRINT fase II stratum I (fra innsendt dokumentasjon)

Patient characteristics	Selumetinib (N = 50)
Age, years median (range)	10.2 (3.5–17.4) <sup>a</sup>
<b>Sex, n (%)</b>	
Male	30 (60) <sup>a</sup>
Female	20 (40) <sup>a</sup>
<b>Race, n (%)</b>	
White	42 (84) <sup>b</sup>
Black or African American	4 (8) <sup>b</sup>
Asian	1 (2) <sup>b</sup>
Unknown	3 (6) <sup>b</sup>
<b>Ethnic group, n (%)</b>	
Not Hispanic or Latino	45 (90) <sup>b</sup>
Hispanic or Latino	2 (4) <sup>b</sup>
Unknown	2 (4) <sup>b</sup>
Not reported	1 (2) <sup>b</sup>
Height, cm median (range)	132.8 (100.3–171.2) <sup>b</sup>
Weight, kg median (range)	29.6 (15.7–88.7) <sup>b</sup>
BSA, m <sup>2</sup> median (range)	1.04 (0.67–1.93) <sup>b</sup>

Kilder: <sup>a</sup>Gross et al. 2020 (datakutt 29. mars 2019), <sup>b</sup>AstraZeneca Data on File (SPRINT CSR, datakutt 29. juni 2018)

Tabell 3 Sykdomskarakteristika ved baseline i SPRINT fase II stratum 1 (fra innsendt dokumentasjon)

Disease characteristics	Selumetinib (N = 50)
<b>Time between NF1 diagnosis to start of treatment, years (n=48), median (range)</b>	7.99 (2.0–16.5) <sup>a</sup>
<b>Time between diagnosis of NF1 PN to start of treatment, years (n=45), median (range)</b>	6.34 (0.7–16.5) <sup>a</sup>
<b>Target PN volume, mL median (range)</b>	487 (5–3820) <sup>b</sup>
<b>Target PN progression status, n (%)</b>	
Progressive <sup>d</sup>	21 (42) <sup>b</sup>
Non-progressive	15 (30) <sup>b</sup>
Insufficient data	14 (28) <sup>b</sup>
<b>Target PN-related morbidity assignment, n (%)</b>	
Disfigurement	44 (88) <sup>b</sup>
Motor dysfunction	33 (66) <sup>b</sup>
Pain	26 (52) <sup>b</sup>
Airway	16 (32) <sup>b</sup>
Bowel and/or bladder dysfunction	10 (20) <sup>b</sup>
Vision	10 (20) <sup>b</sup>
Other dysfunction	11 (24) <sup>b</sup>
<b>Number of target PN-related morbidities per patient, median (range)</b>	3.0 (1–5) <sup>b</sup>
<b>Target PN location, n (%)</b>	
Neck and trunk	12 (24) <sup>b</sup>
Trunk and limbs	12 (24) <sup>b</sup>
Head only	9 (18) <sup>b</sup>
Head and neck	8 (16) <sup>b</sup>
Trunk only	5 (10) <sup>b</sup>
Limbs only	4 (8) <sup>b</sup>

Kilder: <sup>a</sup>Gross et al. 2020 (datakutt 29. mars 2019), <sup>b</sup>AstraZeneca Data on File (SPRINT CSR, datakutt 29. juni 2018)

Tabell 4 Tidligere mottatt behandling for pasientene i SPRINT fase II stratus 1 (fra innsendt dokumentasjon)

Previous treatments	Selumetinib (N = 50), n (%)
<b>Patients with previous disease-related treatments</b>	39 (78)
<b>Patients with previous pharmacological therapy</b>	31 (62)
Patients previously treated with interferons	18 (36)
Patient previously treated with imatinib	12 (24)
<b>Patients with at least one previous surgery</b>	28 (56)
Patients with multiple previous surgeries	17 (34)
<b>Radiation therapy</b>	1 (2)

Kilde: AstraZeneca Data on File (SPRINT CSR, datakutt 29. juni 2018)

### **Norsk klinisk praksis**

Medisinske fagekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer basert på Tabell 2 og Tabell 3 at studiepasientene i SPRINT fase II stratum 1 er representative for norsk klinisk praksis.

En av de medisinske fagekspertene kjenner til fem pasienter som hittil har vært behandlet med selumetinib i «compassionate use»-program og via unntaksordning i Norge. Disse har startet behandling i alderen 8-10 år, men det kan også være aktuelt å starte behandling tidligere. I norsk klinisk praksis er det også litt flere gutter enn jenter som har sykdommen slik som i studien. Lokaliseringen av PN i studien er også i samsvar med det man ser i norsk klinisk praksis. Mange av dagens pasienter i Norge har PN i hals- eller mageregionen.

Godkjent indikasjon for selumetinib begrenser bruk til symptomatisk inoperabel PN. Det kan være vanskelig å avgjøre om en PN kan opereres når den ligger i nærheten av vitale strukturer eller kirurgi kan gi nevrologiske utfall. I klinisk praksis vil det imidlertid oftest være en bredt forankret avgjørelse tatt av et tverrfaglig team som inkluderer flere kirurgiske spesialiteter avhengig av lokalisasjon (f.eks. torakskirurg, gastroenterologisk kirurg, barnekirurg) ifølge de medisinske fagekspertene. I henhold til studien anses ikke PN som operabel dersom den ikke kan fjernes komplett.

De medisinske fagekspertene uttaler at det kun er pasienter med alvorlige symptomer og stor forventet nytteverdi som er aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis, med tanke på potensielle bivirkninger og at selumetinib er kostbart. De ser behov for å enes om behandlingskriterier nasjonalt, for eksempel i tråd med skandinavisk praksis, for å sikre lik praksis.

De beskriver at symptomatisk PN kan for eksempel forstås som PN som klemmer på strukturer som gjør at pasienten har klare symptomer, eller risiko for å utvikle alvorlige, eventuelt livstruende komplikasjoner, f.eks. PN som hindrer luftveier og lunger, blære, tarm, store blodkar til vitale strukturer, eller truer funksjon i armer og ben. Alvorlig disfigurering, dvs. synlige tumormasser, i ansikt/nakke eller ekstremiteter (arm/ben) som oppleves stigmatiserende kan også falle innenfor alvorlige symptomer i enkelte tilfeller med tanke på livskvalitet. Pasientens opplevelse av symptombyrden er viktig, samt alvorlighetsgrad og funksjonstap. PN som truer vitale organer er klart behandlingstrengende, men det kan også være ønskelig å behandle før sykdommen har kommet langt, fordi pasienter som debuterer tidlig med store tumormasser har større risiko for et alvorlig forløp. I tillegg er det en spesiell genfeil, mikrolelesjoner, hos noen få pasienter, som gir klart økt kreftrisiko (langt over den økte risikoen ved NF1 i seg selv). De debuterer ofte med store tumormasser tidlig i livet, og kan være aktuelle for behandling.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Studiepopulasjonen anses generelt representativ for pasienter i norsk klinisk praksis utfra pasient- og sykdomskarakteristika. At studien kun er utført i USA kan påvirke overførbarheten med tanke på ukjente forskjeller i for eksempel behandlingspraksis og pasientfaktorer, men har trolig liten betydning.

Klinikerne ser behov for kriterier for hvilke pasienter som kan starte på behandling med selumetinib, for å sikre lik praksis nasjonalt. Slike kriterier kan også være aktuelt som del av beslutning om innføring, slik at legemidlet forbeholdes pasienter med høyest alvorlighet og størst forventet nytte.

## 3.2 Intervensjon

### Innsendt klinisk dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 5 Karakteristikk ved selumetinib

	Klinisk dokumentasjon	Preparatomtale	Norsk klinisk praksis
Dosering	25 mg/m <sup>2</sup> BSA 2 ganger daglig	25 mg/m <sup>2</sup> BSA 2 ganger daglig	25 mg/m <sup>2</sup> BSA 2 ganger daglig
Administrasjonsform	Kapsler på tom mage	Kapsler på tom mage	Kapsler på tom mage
Behandlingsvarighet	Fram til progresjon. Pasienter som ikke hadde progressiv sykdom ved baseline måtte avslutte etter høyst 2 år ved fravær av respons.	Så lenge det er observert klinisk nytte, eller til progresjon av PN	I henhold til preparatomtalen eller eventuelle nasjonale retningslinjer
Doseavbrudd/justering	Behandling skulle avbrytes ved toksisitet som krevde dosereduksjon. Restart etter 3 mnd ved fravær av toksisitet hos pasienter som hadde hatt klar nytte av behandlingen. Pasienter som ikke hadde klar nytte av behandlingen måtte seponere behandlingen hvis toksisiteten ikke var bedret til ≤ grad 1 i løpet av 21 dager etter behandlingsstopp	Avbryt behandling ved bivirkning av ≥ grad 3 eller intolerabel bivirkning av grad 2. Behandling kan gjenopptas når bivirkning er redusert til grad 0 eller 1, ved redusert dosering ihht tabell i preparatomtale	I henhold til preparatomtalen

Det antas at selumetinib i norsk klinisk praksis vil brukes i henhold til preparatomtalen, dvs. at 25 mg selumetinib/m<sup>2</sup> kroppsoverflate tas oralt to ganger daglig utenom måltid. Dosering bestemmes individuelt basert på kroppsoverflaten (mg/m<sup>2</sup>) og rundes av til nærmeste oppnåelige dose på 5 mg eller 10 mg (opptil en maksimal enkeltdose på 50 mg). Ulike styrker av selumetinib-kapsler (10 og 25 mg) kombineres for å oppnå ønsket dose. Se Tabell 6.



Tabell 6 Anbefalt dosering av selumetinib i henhold til kroppsoverflate

Kroppsoverflate	Anbefalt dosering	Kombinasjon av kapsler pr dose	
		10 mg kapsel	25 mg kapsel
0,55-0,69 m <sup>2</sup>	20 mg morgen og 10 mg kveld	2 og 1	
0,70-0,89 m <sup>2</sup>	20 mg morgen og kveld	2	
0,90-1,09 m <sup>2</sup>	25 mg morgen og kveld		1
1,10-1,29 m <sup>2</sup>	30 mg morgen og kveld	3	
1,30-1,49 m <sup>2</sup>	35 mg morgen og kveld	1	1
1,50-1,69 m <sup>2</sup>	40 mg morgen og kveld	4	
1,70-1,89 m <sup>2</sup>	45 mg morgen og kveld	2	1
≥ 1,90 m <sup>2</sup>	50 mg morgen og kveld (maksimal dose)		2

Avbrudd og/eller dosereduksjon eller permanent seponering av selumetinib kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og toleranse, og er beskrevet i preparatomtalen.

Preparatomtalen angir videre at *behandling skal fortsette så lenge det er observert klinisk nytte, eller til progresjon av PN eller utvikling av uakseptabel toksisitet. Data på pasienter over 18 år er begrenset, og videre behandling inn i voksen alder skal derfor baseres på nytte og risiko for den enkelte pasient etter legens vurdering. Det er likevel ikke hensiktsmessig å starte behandling med selumetinib hos voksne.*

Medisinske fageksperter antar at pasienter ved evt. behandling vil følges opp med MR hvert kvartal eller halvår for å vurdere tumorstørrelse, samtidig som det gjøres en klinisk vurdering av smerter og andre symptomer. Dette er tilsvarende oppfølging som disse pasientene ville fått uten behandling med selumetinib. Man vil da se om tumoren har stoppet å vokse eller har krympet. Hos barn er det god nok effekt at tumoren ikke blir større, siden tilvekst hos barn vil gjøre tumoren relativt sett mindre over tid. I forhold til stoppkriterier (seponering av behandling) tenker de medisinske fagekspertene at det er viktig å bli enige nasjonalt.

Effekt av behandling kan være vanskelig å avgjøre, da PN kan vokse i rykk og napp ved et naturlig sykdomsforløp. Det kan være aktuelt med behandlingspause ved vedvarende effekt, for så å starte opp behandling igjen ved tumortilvekst/symptomer.

Medisinske fageksperter antar at de fleste vil avslutte behandling når de blir voksne fordi sykdommen roer seg, men det forekommer enkelttilfeller der vekst av PN fortsetter i voksen alder. Det finnes foreløpig lite erfaring rundt eventuell behandlingspause/behandlingsstopp.

Reduksjon i størrelse av PN som følge av behandling kan i enkelte tilfeller gjøre at PN blir operabel og at behandling kan avsluttes og det i stedet kan gjøres kirurgi.

Selumetinib er kapsler som må tas utenom måltid og svelges hele. Dette kan være problematisk for små barn. I SPRINT-studien klarte også små barn dette etter trening, men det vil trolig uansett være en utfordring i klinisk praksis, også for en del eldre barn med atferdsutfordringer ifølge de norske fagekspertene. En formulering som er mer egnet for barn er under utvikling og søknad til EMA om MT planlegges i 2024 (2).

### Legemiddelverkets vurdering

Selumetinib vil i hovedsak benyttes i samsvar med preparatomtalen og SPRINT-studien i norsk klinisk praksis. Dosejustering og doseavbrudd er beskrevet relativt utfyllende i preparatomtalen. Det finnes mindre dokumentasjon rundt behandlingspause og varighet av behandling over tid slik at dette i større grad blir opp til legens vurdering, og vil avhenge av klinisk erfaring som vil opparbeides ved bruk. De medisinske fagekspertene ser behov for nasjonale kriterier rundt dette.

## 3.3 Komparator

SPRINT-studien er enarmet og belyser ikke relativ effekt av selumetinib sammenlignet med komparator. Alexion har sendt inn indirekte sammenligninger mot eksterne kontrollarmer, som Legemiddelverket mener ikke er egnet for å beregne relativ effekt. Se kapittel 2.2.

## 3.4 Utfallsmål

Effekt og sikkerhet er basert på resultater for de 50 pasientene som utgjorde stratum 1 i fase II-delen av SPRINT-studien. Studien er presentert i kapittel 2.1.

### 3.4.1 Effekt

#### 3.4.1.1 Utfallsmål knyttet til volum av PN

Innsendte resultater er hovedsakelig basert på datakutt 29. mars 2019, som er rapportert i Gross et al 2020 (8). Median oppfølgingstid var da 3 år. Noen endepunkter er også rapportert etter median 5 års oppfølging (datakutt 27. februar 2021, NCI) (9).

Resultatene er basert på evalueringer av PN-respons ved baseline og etter hver 4. syklus i 2 år, og deretter etter hver 6. syklus. Hver syklus besto av 28 dager uten opphold mellom syklusene. PN-respons ble målt ved hjelp av MR-bilder av mål-PN, dvs. den PN som var valgt ut som den mest klinisk relevante ved baseline.

#### **ORR (objektiv responsrate)**

Studiens primære endepunkt var ORR, definert som andel pasienter med bekreftet PR (delvis respons, minst 20 % reduksjon av mål-PN fra baseline) eller CR (komplett respons). Respons ble vurdert sentralt fra MR-bilder. PR var definert som bekreftet dersom den kunne bekreftes minst 3 måneder senere.

Det var 34 av de 50 pasientene (68 %) som hadde fått objektiv respons etter 3 års oppfølging, og ingen ytterligere etter 5 års oppfølging. 33 av de 34 pasientene hadde fått objektiv respons etter studiens første datakutt i 2018 (etter median ca. 2 års oppfølging). Alle pasientene med respons hadde PR ( $\geq 20\%$  reduksjon i volum), ingen hadde CR, dvs. at hele PN forsvant.

Resultatene støttes av 67 % responsrate (95 % KI: 44,7, 84,4) som ble målt i SPRINT fase I. Dette er imidlertid basert på kun 24 pasienter som fikk ulike doser selumetinib.

Til sammenligning var det ingen av pasientene i den aldersmatchede kohorten fra Natural History-studien som oppnådde ORR i tilsvarende tidsperiode.

Basert på siste måling før datakuttet med 5 års oppfølgingstid hadde 25 pasienter (50 %) fortsatt PR, 12 pasienter stabil sykdom, 11 pasienter progresjon og 2 pasienter ikke-evaluerbar sykdom.

### Endring i PN-volum over tid

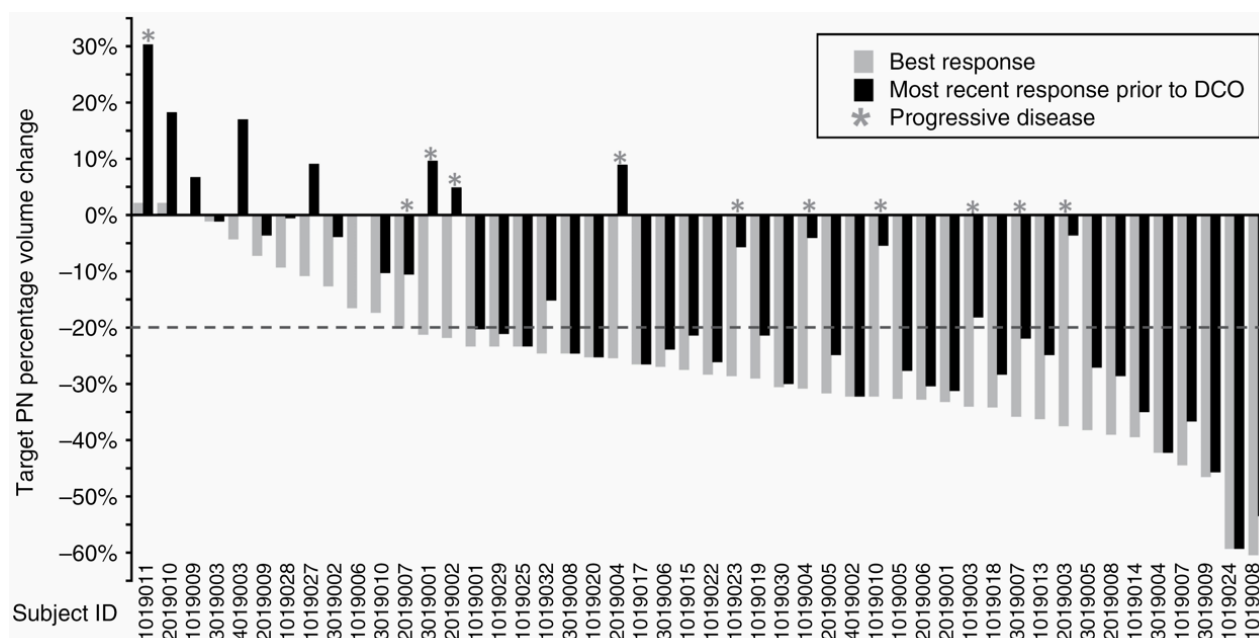
Median endring i PN-volum basert på alle pasientene var 23 % reduksjon etter median 3 års oppfølging. Endringene hos enkeltpasientene varierte fra 55 % reduksjon til 30 % økning i volum.

### PFS (tid til objektiv progresjon eller død)

Objektiv progresjon var definert som  $\geq 20\%$  økning i PN-volum fra baseline, eller fra beste respons dersom pasienten hadde oppnådd PR. Median PFS var ikke nådd etter median 3 års oppfølging (84 % fortsatt progresjonsfrie), eller etter median 5 års median oppfølgingstid (69,7 % fortsatt progresjonsfrie). Etter median 5 års oppfølging hadde 11 pasienter fått objektiv progresjon, etter median 36 sykluser. Av disse hadde 8 hatt dosereduksjoner på grunn av toksisitet hvorav 4 hadde seponert behandlingen. Det var 2 pasienter som opplevde progresjon mens de var under behandling med selumetinib.

### BOR (beste objektive respons oppnådd)

BOR var definert som den beste responsen som ble rapportert hos en pasient fra start av behandling fram til progresjon eller siste måling ved fravær av progresjon. Hos 37/50 (74 %) var beste respons en reduksjon på minst 20 % og dermed definert som delvis respons, og hos 3 av disse kunne responsen ikke bekreftes (ubekreftet PR). Det var 11/50 (22 %) som hadde stabil sykdom som beste respons (mellom 20 % reduksjon og 20 % økning) og ingen hadde progresjon som beste respons. Median endring i PN-volum ved beste respons etter median 5 år var en reduksjon på 27,2 % (varierte fra -60,3 til 2,2). BOR for hver individuell pasient er vist i Figur 1 (grå søyler). Figuren viser også endring ved seneste datakutt for de samme pasientene (etter median 5 års oppfølging, svarte søyler).



Figur 1 Prosent endring i volum av mål-PN ved beste objektive respons (BOR, grå søyler) og siste respons (datakutt 21. februar 2021 etter median 5 års oppfølging, svarte søyler) for hver pasient i SPRINT fase II stratum I. Stiplet linje indikerer definisjonen av PR (delvis respons). Stjerne indikerer progressiv sykdom, dvs  $> 20\%$  økning fra baseline eller fra BOR dersom pasienten hadde oppnådd PR (figur 1 B fra Gross et al., 2023, Neuro-Oncology, noad086, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad086>).

### **Varighet av respons ved bekreftet delvis respons**

Median tid til objektiv respons var 8 sykluser (varierte fra 4 til 20). Median tid til beste respons var 16 sykluser (varierte fra 4 til 36). Av de 34 pasientene som hadde bekreftet delvis respons var det 28 (80 %) som hadde en respons som varte i over ett år.

### **3.4.1.2 Kliniske utfallsmål**

De fleste kliniske utfallsmålene ble rapportert fram til syklus 25, og de innsendte resultatene er hovedsakelig fra datakutt 29. juni 2018 (median 2 års oppfølging). GIC og PedsQL kunne besvares av alle pasienter over 8 år og foreldre, mens de fleste utfallsmålene bare ble målt hos undergrupper av pasienter basert på hvilke symptomer de hadde ved baseline.

#### **Effekt på smerter**

Endring i smerteintensitet fra baseline ble målt ved hjelp av NRS-11 (numerical rating scale) hos pasienter som hadde smerter som symptom på PN. NRS-11 kunne besvares av pasienter over 8 år, og ble fullført av 24 pasienter. Resultatene viste at smerter fra mål-PN ble bedret med  $\geq 2$  poeng hos 12 av de 24 pasientene (50 %). Bedring  $\geq 2$  poeng ble ansett som klinisk betydningsfullt basert på publisert litteratur. Av de resterende 12 hadde 10 pasienter en smerteskår på 0 eller 1 ved baseline og dermed ikke mulighet til  $\geq 2$  poeng bedring.

PII (Pain Interference Index) ble benyttet for å måle hvordan smertene påvirket dagliglivet, og det ble målt en bedring totalt sett både for pasient- og foreldrerapporterte målinger.

#### **Motorisk funksjon**

Fysisk funksjonsnivå ble målt ved hjelp av PROMIS (Patient-Reported Outcome Measurement Information System). Det er et spørreskjema som måler motorisk funksjon de siste syv dagene, som skulle besvares av pasienter over 8 år som hadde motoriske funksjonssymptomer ( $n = 24$ ) og foreldre til barn med slike symptomer ( $n = 33$ ). Resultatene varierte mellom pasientene, men viste en trend til bedring i mobilitet og armfunksjon.

6MWT (6-minutters gangtest) ble utført hos pasienter med symptomer relatert til funksjon av beina eller nedsatt lungefunksjon, men viste ikke endringer totalt sett.

#### **Lungefunksjon**

Måling av FEV1 (forsert ekspiratorisk volum første sekund) ble gjort hos pasienter som hadde symptomer i luftveiene, dvs. 16 pasienter, men fire pasienter med trakeostomi ble ekskludert. Målingene viste en trend til forbedring hos noen pasienter. Måling av søvnkvalitet (AHI) ble ikke utført da ingen pasienter møtte kriteriene for en slik test.

#### **Deformiteter**

Førtifire av femti pasienter hadde deformiteter. Disse ble vurdert ved hjelp av fotografier. Pasienter ble intervjuet individuelt for å vurdere betydningen av deformitetene for pasientene, men det var ikke planlagt eller egnet å gjøre en samlet vurdering på gruppenivå. På enkeltnivå ble det observert bedring i deformiteter for eksempel lokalisert på hode, ansikt, nakke, bein og armer.

**GIC (Global impression of change)**

GIC måler endring i klinisk status over tid, og ble brukt til å vurdere endring i PN-smerter, totale smerter og PN-relaterte morbiditeter. Det var 34 av pasientene som var over 8 år og kunne besvare selv, mens alle foreldrene ble bedt om å besvare. Resultatene viste bedring mellom hvert tidspunkt (målt fram til 2 år).

**PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory):**

PedsQL måler funksjon for fire domener; fysisk, emosjonell og sosial funksjonsevne og funksjonsevne i skolehverdagen. Svaret angis på en 5-punkts Likert-skala (0 = aldri et problem, 1 = nesten alltid et problem, 2 = av og til et problem, 3 = ofte et problem, 4 = nesten alltid et problem). Det var 34 av pasientene som var over 8 år og kunne besvare selv, mens alle foreldrene ble bedt om å besvare. 23/35 av pasienter, og 35/50 av foreldre fullførte rapportering (totalt fem rapporteringer over ca. 2 år). Det ble målt bedring hos en andel av pasientene.

**Legemiddelverkets vurdering**

Studiens primære endepunkt ORR viste at 68 % (34/50) av pasientene fikk minst 20 % reduksjon i volum av mål-PN. Median endring i volum blant alle pasientene var 23 % reduksjon (varierte fra 55 % reduksjon til 30 % økning i volum) etter median 3 års oppfølging. Det tok median 7,3 måneder før pasientene fikk respons og 14,6 måneder før de oppnådde sin beste respons. Etter median 5 års oppfølging sto 23 av 50 pasienter fortsatt på behandling. 25 pasienter hadde fortsatt respons, mens 11 hadde stabil sykdom og 12 pasienter hadde fått progresjon ( $\geq 20\%$  økning i PN-volum). Hos 2 pasienter kunne ikke responsen avgjøres. Siden SPRINT er en enarmet studie med kun 50 pasienter er disse effektstørrelsene imidlertid svært usikre.

Det ble også målt bedring i kliniske utfallsmål som smerter, motorisk funksjon og livskvalitet. Disse resultatene må midlertid tolkes med stor varsomhet, da de i stor grad er subjektivt påvirkelige, og kan være overestimert ved et enarmet åpent studiedesign. Det kan også medføre skjevhet i resultatene at en del pasienter ikke besvarer alle spørreskjemaene, spesielt utover i studien. NRS-1, PII og PROMIS var kliniske utfallsmål anbefalt av REINS og validert for sykdommen. Flere av utfallsmålene er imidlertid ikke validert for sykdommen, med usikre grenser for klinisk relevans som gjør betydningen av resultatene usikre. I tillegg gjør sykdommens heterogenitet at resultatene er svært varierende og utfordrende å tolke. Flere av utfallsmålene var for eksempel bare aktuelt for et fåtall pasienter slik at gruppestørrelsene blir små. EMA diskuterer i EPAR at det i relativt liten grad var sammenheng mellom effekter på PN-volum og de kliniske utfallsmålene, men vurderer det likevel som svært klinisk plausibelt at reduksjonen man ser i PN-volum vil gi klinisk nytte. Nettopp på grunn av sykdommens heterogenitet og få pasienter er det vanskelig å se effekter på kliniske utfallsmål på gruppenivå. Det foreligger ikke analyser av effekt avhengig av alvorlighet av sykdommen, men det vil utvilsomt være stor variasjon i hvilken betydning reduksjon i volum av PN har hos ulike pasienter. Pasienter med PN som truer vitale organer kan opplagt ha god effekt av volumreduksjon. Det kan også gjelde pasienter hvor PN gir store smerter, påvirker syn, fysisk funksjonsevne i armer og bein eller er svært kosmetisk skjemmende.

Selumetinib er en langtidsbehandling som kan være aktuell å bruke i mange år. Effekter ved bruk utover studiens oppfølgingstid på ca. 5 år er imidlertid ukjent. Median PFS ble ikke nådd i studiens oppfølgingstid, og overlevelse er heller ikke mulig å måle i studiens tidsperiode. De medisinske fagekspertene tenker i utgangspunktet at det er plausibelt at veksthemming av PN vil redusere risikoen for transformasjon til MPNST, men det finnes ikke resultater som sier noe om dette.

Det er også usikkert om evt. utvikling av resistens vil kunne bli en problemstilling, som er sett for andre MEK-hemmere, spesielt siden selumetinib evt. vil brukes over mange år.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Nesten alle pasientene (98 %) i SPRINT fase II stratum I opplevde uønskede hendelser (se Tabell 7). 40 % opplevde behandlingsrelaterte uønskede hendelser (AE) av minst grad 3 og 12 % opplevde behandlingsrelaterte alvorlige uønskede hendelser (SAE). Hos 26 % måtte dosen justeres på grunn av uønskede hendelser og 12 % avsluttet behandling på grunn av uønskede hendelser (hvorav hudutslett (grad 4), vektøkning (grad 3), neglerotbetennelse (grad 3), akutt nyreskade (grad 3) og diaré (grad 3)).

Tabell 7 Oppsummering av sikkerhet basert fra SPRINT fase II stratum I (basert på datakutt 29. mars 2019 etter median 3 års oppfølging, fra innsendt dokumentasjon)

Adverse Events (AE)	Selumetinib (N=50), n (%)
All grade AEs	49 (98 %)
Grade $\geq$ 3 AEs	31 (62 %)
Treatment-emergent grade $\geq$ 3 AEs	20 (40 %)
Serious AEs (SAEs)	12 (24 %)
Treatment-emergent SAEs	6 (12 %)
Deaths	0
Dose interruptions due to AEs	42 (84 %)
Dose reductions due to AEs	13 (26 %)
Discontinuations due to AEs	6 (12 %)

De vanligst rapporterte uønskede hendelsene uansett alvorlighetsgrad er listet opp i Tabell 8. Oppkast, økt kreatinfosfatase i blod, diaré og kvalme var de vanligste uønskede hendelsene.

Tabell 8 De vanligste uønskede hendelsene i SPRINT fase II stratum I (rapportert hos  $\geq$  50 %) (basert på datakutt 29. mars 2019 etter median 3 års oppfølging, fra innsendt dokumentasjon)

AEs, preferred term	All grade AEs, selumetinib (N=50), n (%)
Vomiting	42 (84 %)
Blood creatine phosphatase increased	38 (76 %)
Diarrhoea	37 (74 %)
Nausea	35 (70 %)
Dry skin	32 (64 %)
Pyrexia	30 (60 %)
Fatigue	28 (56 %)
Dermatitis acneiform	26 (52 %)
Hypoalbuminemia	26 (52 %)
Headache	25 (50 %)
Oropharyngeal pain	25 (50 %)
Stomatitis	25 (50 %)

Diaré var den vanligst rapporterte uønskede hendelsen av grad 3 eller over (Tabell 9).

Tabell 9 Bivirkninger av grad 3 eller mer rapportert hos minst 2 pasienter (basert på datakutt 29. mars 2019 etter median 3 års oppfølging, fra innsendt dokumentasjon)

SOC/MedDRA preferred term	Selumetinib (N=50), n (%)
<b>Patients with AE CTCAE Grade <math>\geq</math> 3</b>	31 (62 %)
<b>Gastrointestinal disorders</b>	13 (26 %)
Diarrhoea	8 (16 %)
Vomiting	4 (8 %)
Dental caries	2 (4 %)
Nausea	2 (4 %)
<b>Investigations</b>	11 (22 %)
Weight increased	4 (8 %)
Blood creatine phosphokinase increased	3 (6 %)
Alanine aminotransferase increased	2 (4 %)
Lipase increased	2 (4 %)
<b>Infections and infestations</b>	9 (18 %)
Paronychia	3 (6 %)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorder</b>	6 (12 %)
Dermatitis acneiform	3 (6 %)
Eczema	2 (4 %)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	4 (8 %)
Pyrexia	4 (8 %)
<b>Reparatory, thoracic, and mediastinal disorders</b>	4 (8 %)
Hypoxia	4 (8 %)
<b>Nervous system disorders</b>	3 (6 %)
Syncope	2 (4 %)
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	2 (4 %)
Anaemia	2 (4 %)

### Legemiddelverkets vurdering

EMA oppsummerer i EPAR at så mange som 60 % opplevde uønskede hendelser av  $\geq$  grad 3, som oftest oppkast, diaré, økt kreatin fosfokinase i blod og neglerotbetennelse. Andre hyppige bivirkninger var blant annet eksem og hårforandringer. Det var 12 % som seponerte behandling på grunn av bivirkninger, men de fleste bivirkningene kunne håndteres med dosejusteringer og andre tiltak, og mange sto på behandling over flere år, slik at toleransen over tid framstår som akseptabel. Siden kun 50 pasienter var inkludert i studien, er imidlertid sikkerhetsprofilen til selumetinib ennå usikker. I klinisk praksis forventes det at mange pasienter vil behandles over mange år, hvor sikkerheten ennå er ukjent. Langtidssikkerhet vil belyses i pågående PASS-studie som er del av betingelsene for MT, og resultatene skal sendes inn til EMA innen 2028. Det er av særlig interesse å undersøke eventuelle effekter på barns utvikling da legemidlet skal benyttes av barn over lang tid, samt effekter på hjerte og øye som er kjente bivirkninger av MEK-hemmere (2).

Preparatomtalen angir anbefalte reduserte doser ved bivirkninger av ulik alvorlighetsgrad (11).



## 4 Budsjettberegninger

### 4.1 Antall pasienter aktuelle for behandling med Koselugo

Antall pasienter med NF1 i Norge er usikkert. NF1 antas å ramme 1 av 3 000 personer, men diagnostiseres hos 1 av 4 000-5 000 (4). En dansk studie fra 2023 beregnet en prevalens på 1 av 5 500 med diagnosen NF1 som følges opp av helsevesenet (12). Dette tilsier ca. 1 000 pasienter som følges opp i Norge, som også er et anslag som oppgis av Norsk forening for nevrofibromatose (13). Ifølge den danske kohortstudien, som er basert på søk i journaler hos 1 099 NF1-pasienter, var 27 % av NF1-pasienter barn under 17 år og 38 % av barna hadde PN. PN hos 40 % av barna var inoperable, hvorav 52 % også var symptomatiske. Disse tallene vil tilsa at det finnes 21 norske barn med symptomatisk inoperabel PN.

Alexion har estimert ca. 18 pasienter basert på tall fra den samme danske studien.

Norske medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med synes rundt 20 pasienter høres rimelig ut. Det stemmer overens med at en av fagekspertene anslår at det per i dag er ca. 10 pasienter i Helse Sør-Øst som er aktuelle for behandling med selumetinib. Helse Sør-Øst dekker anslagsvis 56 % av befolkningen. Dette er alvorlig affiserte pasienter. Det vil i tillegg være noen flere pasienter med litt mindre alvorlige symptomer, for eksempel uttalte deformiteter, som man eventuelt også kunne tenke seg å behandle.

Det er knyttet usikkerhet til pasientantallet ettersom det kan påvirkes av eventuelle behandlingskriterier for hvilke pasienter som kan få selumetinib i norsk klinisk praksis. Det er også usikkert hvor lenge pasientene vil stå på behandling, slik at årlig antall behandlede pasienter kan bli lavere. Det må blant annet antas at pasienter som ikke får effekt, samt pasienter med uakseptable bivirkninger avslutter behandlingen etter en tid. I SPRINT sto ca. halvparten av pasientene fortsatt på behandling etter fem år. Dersom mange pasienter fortsetter behandlingen etter fylte 18 år, vil imidlertid dette trekke pasientantallet opp.

### 4.2 Legemiddelkostnader per pasient

Alexion antar en gjennomsnittsdose på 35 mg selumetinib to ganger daglig. Det tilsvarer dosering for en pasient med en kroppsoverflate på 1,30-1,49 m<sup>2</sup> (se Tabell 6 i kapittel 3.2), som er gjennomsnittlig kroppsoverflate for barn i alderen ca. 12-14 år (basert på [vekstkurver](#) for barn og [Mosteller metode for beregning av kroppsoverflate](#)). Alexion har videre trukket fra 7,7 % av dosen basert på dosereduksjoner og doseavbrudd i SPRINT-studien. Basert på dette blir daglig kostnad per pasient 6 822 kr (AUP inkludert mva.), se Tabell 10. Det gir en årlig kostnad per pasient på 2,5 millioner kr. Det foreligger ennå ikke noen godkjent maksimalpris for Koselugo. AUP er derfor beregnet utfra AIP oppgitt av Alexion.



Tabell 10 Daglig legemiddelkostnad for selumetinib for en gjennomsnittspasient

Legemiddel	Pakningsstørrelse og form	Pris per pakning (NOK AUP inkl. mva.)	Kostnad pr kapsel (NOK AUP inkl. mva.)	Daglig dose	Kostnad per dag (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Kostnad pr. dag (med RDI, NOK)
Koselugo 10 mg	60 kapsler	63 367*	1 056	35 mg (10 mg + 25 mg) x 2	7 391	92,3 %	6 822
Koselugo 25 mg	60 kapsler	158 375*	2 640				

\*basert på AIP oppgitt av Alexion

Det er noe usikkert hva som vil være alderen hos en gjennomsnittspasient og dermed hva som er forventet kroppsoverflate, og følgelig beregning av en gjennomsnittsdose. Som beskrevet i kapittel 3.1 Pasientpopulasjon og 3.2 Intervensjon, antas det at pasientene typisk vil være i alderen rundt 8 år ved behandlingsstart, men det er usikkert hvor lenge de fortsetter på behandlingen. Laveste anbefalte dose, til de yngste barna, er 15 mg og høyeste anbefalte dose er 50 mg. Dosen i alderen 8 år er 25 mg, mens dosen for en 14-åring er 40 mg og for en 18-åring 40 eller 45 mg, basert på gjennomsnittlig vekt og høyde hos norske barn. Barn med NF1 er imidlertid noe lavere enn den generelle befolkningen (3). Gjennomsnittsdosen er altså usikker, men Legemiddelverket er enig i at det er rimelig å benytte 35 mg som et anslag for gjennomsnittsdosen. Tabell 11 viser daglig kostnad ved de forskjellige doseringene. Daglig kostnad varierer fra 2 924 kr til 9 747 kr.

Tabell 11 Daglig legemiddelkostnad ved ulike daglige doser (i NOK, AUP inkl. mva.)

Kroppsoverflate	Ca. alder	Anbefalt daglig dose	Kostnad per dag	Kostnad pr. dag med 92,3 % RDI
0,55-0,69 m <sup>2</sup>	3-4 år	30 mg (20 mg + 10 mg)	3 168	2 924
0,70-0,89 m <sup>2</sup>	5-6 år	40 mg (20 mg + 20 mg)	4 224	3 899
0,90-1,09 m <sup>2</sup>	7-9 år	50 mg (25 mg + 25 mg)	5 280	4 873
1,10-1,29 m <sup>2</sup>	10-11 år	60 mg (30 mg + 30 mg)	6 336	5 848
1,30-1,49 m <sup>2</sup>	12-13 år	70 mg (35 mg + 35 mg)	7 392	6 823
1,50-1,69 m <sup>2</sup>	14-15 år	80 mg (40 mg + 40 mg)	8 448	7 798
1,70-1,89 m <sup>2</sup>	16 år	90 mg (45 mg + 45 mg)	9 504	8 772
≥ 1,90 m <sup>2</sup>	17 år	100 mg (50 mg + 50 mg) (maksimal dose)	10 560	9 747

### 4.3 Budsjettkonsekvenser

Alexion antar i sin innsendelse at behandling med Koselugo ikke vil medføre andre kostnader enn legemiddelkostnader, da pasienter med PN uansett er til hyppige konsultasjoner hos helsepersonell. I tillegg er Koselugo formulert som kapsler slik at man kan se bort fra administrasjonskostnader. Alexion har ikke tatt hensyn til mulig reduserte kostnader for komparator (standard støttebehandling). Selumetinib antas først og fremst å bli benyttet i tillegg til dagens symptombehandling, evt. å kunne redusere bruken av for eksempel smertestillende legemidler. Reduserte kostnader som følge av dette vil være minimale.

Legemiddelverket er enig i disse antakelsene fra Alexion. De medisinske fagekspertene nevner imidlertid mulige reduserte kostnader ved prosedyrer og oppfølging i forbindelse med for eksempel utlagt tarm/blære, trakeostomi og hjelpemidler og oppfølging ved lammelser for enkelte pasienter. I tilfeller der behandlingen reduserer svulsten så mye at kirurgi blir mulig, vil kostnader til kirurgi tilkomme, men utgiftene til selumetinib som kan seponeres bortfaller.

Alexion antar at 25 % av populasjonen vil få behandling i år 1, 50 % i år 2 og deretter 10 % årlig økning til 80 % i år 5. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i dette, men oppjustert andel pasienter i år 1 til 50 %, da det er flere pasienter som i dag har et udekket behandlingsbehov, og antar en gradvis økning fram til år 5. Se Tabell 12.

Tabell 12 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten (maksimal AUP inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Aktuelle pasienter</b>	<b>10</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>18</b>	<b>20</b>
Kostnader hvis Koselugo innføres (NOK)	24 903 278	34 865 590	39 845 245	44 825 901	49 806 557
Kostnader hvis Koselugo ikke innføres (NOK)	0	0	0	0	0

Basert på data og antagelsene over anslår Legemiddelverket at å behandle aktuelle pasienter med Koselugo (selumetinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 50 millioner kr (estimert maksimal AUP inkludert mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er forenklete og usikre. Dersom behandlingen begrenses til en mindre pasientgruppe og dersom pasientene ikke behandles helt fram til 18 år blir budsjettkonsekvensene lavere.

## 5 Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

Prioriteringsmeldingen sier at det for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlige tilstander kan aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og en høyere ressursbruk for enkelte tiltak sammenlignet med andre tiltak. Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om et legemiddel kan inngå i denne ordningen etter Legemiddelforskriften §14-5. Disse er:

- 1) **Særskilt liten pasientgruppe:** Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel, mindre enn ca. 50 pasienter i Norge per legemiddel
- 2) **Svært alvorlig tilstand:** Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår
- 3) **Stor forventet nytte av legemidlet:** Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum cirka 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

Legemiddelverket vurderer av kriterium 1 er oppfylt, da antall aktuelle pasienter ifølge de medisinske fagekspertene er estimert til å være rundt 20 i Norge, eller mulig noen flere som inkluderes av godkjent indikasjon.

Basert på tilgjengelig litteratur er forventet levetid hos pasienter med NF1 redusert med 8-13 år. Alvorligheten er trolig høyere hos pasientgruppen som har PN grunnet høyere risiko for utvikling av MPNST. I tillegg lever mange pasienter med redusert livskvalitet grunnet sykdomsbildet ved PN. Alvorlighetsgraden er høy, men basert på innsendt dokumentasjon er det ikke mulig å kvantifisere om kriteriet er oppfylt for pasientgruppen.

Effektdokumentasjonen som foreligger for selumetinib gir ikke grunnlag for å vurdere størrelsen av nytten. Det er tydelig at mange pasienter som vil ha stor nytte av behandlingen, med hensyn til redusert tumorstørrelse og potensielle gevinster dette kan gi. Det er likevel usikkert og ikke kvantifiserbart om forventet nytte på minimum 2 vunnet QALYs er oppfylt for pasientgruppen som omfattes av godkjent indikasjon.

Alle de tre veiledende kriteriene skal være oppfylt for at et legemiddel skal omfattes av ordningen.

Statens legemiddelverk, 01-09-2023

Elisabeth Bryn  
Enhetsleder

Ane Funderud  
Saksutreder

## Referanser

1. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics* 2019;143(5).
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. 2021. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report_en.pdf)
3. UpToDate. Neurofibromatosis type 1 (NF1). 2023. Tilgjengelig fra: [https://www.uptodate.com/contents/neurofibromatosis-type-1-nf1-management-and-prognosis?search=plexiform%20neurofibroma&topicRef=2939&source=see\\_link#H196003699](https://www.uptodate.com/contents/neurofibromatosis-type-1-nf1-management-and-prognosis?search=plexiform%20neurofibroma&topicRef=2939&source=see_link#H196003699)
4. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res* 2017;23(12):e46-e53.
5. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44(2):81-8.
6. legehåndbok Ne. Nevrofibromatose type 1. 2022. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/nevrologi/tilstander-og-sykdommer/arvelige-sykdommer/nevrofibromatose-type-1>
7. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2016;375(26):2550-60.
8. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *New England Journal of Medicine* 2020;382(15):1430-42.
9. 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-Oncology* 2023.
10. Dombi E, Ardern-Holmes SL, Babovic-Vuksanovic D, Barker FG, Connor S, Evans DG, et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology* 2013;81(21 Suppl 1):S33-40.
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Koselugo. 2023. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information_no.pdf)
12. 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.
13. Norsk forening for nevrofibromatose. Tilgjengelig fra: <https://nffnf.no/diagnoser/>

## Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

Alexion har fått mulighet til å levere et 1-2 siders vedlegg som vedlegges rapporten og følger saken. Alexion har imidlertid valgt å ikke gjøre det i denne saken.