TANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Koselugo (selumetinib)

Utvärderad indikation

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

Förslag till beslut

Avslag

Dnr 1228/2022

Översikt

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

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

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

Klinisk expert: Lars Hjorth, överläkare och docent vid Skånes universitetssjukhus, har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1228/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Produkten	
Varumärke	Koselugo
Aktiv substans	selumetinib
ATC-kod	L01EE04
Beredningsform	Kapsel, hård, 10 mg respektive 25 mg
Företag	AstraZeneca
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2022-10-20
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Neurofibromatos typ 1 med symtomatiska, inoperabla plexiforma neurofibrom hos pediatriska patienter i åldern 3 år och uppåt
Sjukdomens svårighetsgrad	Ej bedömd av TLV
Relevant jämförelsealternativ	Bästa understödjande behandling
Antal patienter i Sverige	[----]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Företaget uppskattar försäljningsvärdet 2026 till [----] miljoner kronor (AIP), baserat på uppskattningen [----] patienter är aktuella för behandling (vilket, enligt företaget, motsvarar [----] av patientpopulationen).

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Koselugo kapslar	10 mg	60 kapslar	49 387,76	50 421,77 kr
Koselugo kapslar	25 mg	60 kapslar	123 469,39	124 515,64 kr

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP[1] eller AUP[2]	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

[1] Apotekens inköpspris
[2] Apotekens utförsäljningspris

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Avslag**

- Neurofibromatos typ 1 är en sällsynt genetisk sjukdom orsakad av mutationer i tumörsuppressorgenen neurofibromin 1. En av de mer allvarliga kliniska manifestationerna av NF1 är plexiforma neurofibrom (PN). PN är icke-maligna tumörer i perifera nervhöljet, som kan förekomma var som helst i kroppen och orsaka svåra symtom.
- Koselugo (selumetinib) som monoterapi är avsett för behandling av symtomatiska, inoperabla PN hos pediatriska patienter med neurofibromatos typ 1 (NF1) i åldern 3 år och uppåt.
- Selumetinib är en selektiv hämmare av mitogenaktiverade proteinkinas kinas 1 och 2 (MEK 1/2). Genom att blockera MEK-aktiviteten hämmar selumetinib cancercellernas delning och överlevnad.
- TLV har inte bedömt sjukdomens svårighetsgrad i aktuellt ärende då detta inte påverkar TLV:s bedömning huruvida läkemedlet uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen till det ansökta priset eller ej.
- TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet är bästa understödjande behandling (BSC[3]).
- Basen för den aktuella hälsoekonomiska bedömningen utgörs av den enarmade fas II-studien SPRINT. Resultaten från denna studie har jämförts indirekt med registerdata från den så kallade Natural History-studien av patienter erhöll BSC.
- Det primära effektmåttet (≥20% minskning av PN-volym) uppnåddes hos 68% av patienterna som behandlades med Koselugo, men hos ingen av patienterna som erhöll BSC. Enligt de indirekta jämförelserna genomförda med propensity score-analys förelåg en statistiskt signifikant bättre effekt av Koselugo avseende progressionsfri överlevnad (PFS).
- Resultaten av jämförelser vad gäller klinisk effekt mellan Koselugo och jämförelsealternativet är förknippade med stora osäkerheter eftersom den pivotala studien är en enarmad fas II-studie med omogna data och indirekta jämförelser har använts.
- Behandlingskostnaden med Koselugo är ca 164 000 kronor per månad och patient.
- TLV bedömer att osäkerheten i resultaten i den hälsoekonomiska analysen är mycket hög. Detta beror främst på att resultaten är baserade på en fas II-studie och att den hälsorelaterade livskvaliteten, som QALY-vinsten är baserad på, varken är uppmätt i studien eller patientrapporterad. Vidare innebär det en osäkerhet att sjukdomens heterogenitet inte fångas i den valda modelleringen. Även de anpassningar av modellen som företaget gjort för att fånga effekter av behandling med Koselugo, som skiljer modellen från gängse partitioned survival-modeller, är förknippade med osäkerhet.
- På grund av de höga osäkerheterna och att kostnaden per QALY är mycket hög i företagets grundscenario kommer TLV inte att presentera ett grundscenario. När TLV justerar några osäkra parametrar uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2,9 miljoner kronor jämfört med bästa understödjande behandling.
- Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Koselugo inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan föreslås därför avslås.

[3] BSC = best supportive care

Innehållsförteckning

1 Medicinskt underlag 6

1.1 Neurofibromatos typ 1 6
1.2 Läkemedlet 6
1.3 Behandling och svårighetsgrad 7
1.4 Klinisk effekt och säkerhet 9

2 Hälsoekonomi 25

2.1 Effektmått 26
2.2 Kostnader och resursutnyttjande 29

3 Resultat 31

3.1 Företagets grundscenario 31
3.2 TLV:s analyser 32
3.3 Osäkerhet i resultaten 33
3.4 Budgetpåverkan 33
3.5 Samlad bedömning av resultaten 33

4 Subvention och prisnivåer i andra länder 34

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder 34
4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder 34

5 Regler och praxis 36

5.1 Den etiska plattformen 36
5.2 Författningstext m.m. 36

6 Sammanvägning 36

7 Bilagor 38

7.1 Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 38

1 Medicinskt underlag

1.1 Neurofibromatos typ 1

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

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

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

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

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

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

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

1.2 Läkemedlet

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

Indikation

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

Verkningsmekanism

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

Dosering/administrering

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

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

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

1.3 Behandling och svårighetsgrad

Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns för närvarande inga internationella riktlinjer specifikt för behandling av NF1 PN, vilket återspeglar avsaknaden av effektiva icke-kirurgiska behandlingar. Det rekommenderas att både barn och vuxna med NF1 PN genomgår regelbundna undersökningar på specialistklinik om möjligt. Behandlingsplaner utformas beroende på patientens individuella behov och symtom.

Behandlingsalternativ för patienter med symtomatiska NF1 PN är begränsade, med kirurgi som enda möjlighet att minska PN-volym och associerade morbiditeter. Kirurgi är dock förknippat med ett flertal risker, exempelvis blödningar, försenad sårläkning, smärta och bestående nervskador. Vidare kan det resultera i funktionsbortfall och vanställdhet. Eftersom PN ofta återkommer kan upp till 40% av fallen kräva multipla kirurgiska ingrepp. Hos många patienter är bara partiell tumörresektion möjlig. PN som bara partiellt tagits bort kan ofta återkomma och fortsätta att ge upphov till symtom. Hos pediatriska patienter kan även PN som avlägsnats fullständigt återkomma i upp till 20% av fallen. Av dessa skäl bedöms många PN vara inoperabla. Vidare eliminerar kirurgi inte alltid symtombördan av NF1 PN.

Av ovan nämnda anledningar är riskerna som är associerade med kirurgi, risken för postoperativa komplikationer inklusive nya symtom, risken för återfall och den höga andelen patienter som inte upplever förändring avseende sina symtom, viktiga att ta hänsyn till när kirurgisk behandling övervägs.

Vid sidan av kirurgi är behandlingsalternativen för symtomatiska NF1 PN särskilt begränsade eftersom PN anses icke lämpade för behandling med traditionell cancerbehandling som strålning och kemoterapi, på grund av risken för malign transformation. Det finns för närvarande inga tillgängliga farmakologiska behandlingar för att bota, förebygga eller minska volymen av inoperabla PN. Trots att ett flertal läkemedel har utvärderats i den aktuella populationen har få visat klinisk effekt, och ingen har fått godkännande för att användas i patienter med NF1 PN.

Följaktligen måste patienter med NF1 PN, vid sidan av kirurgi och i avsaknad av sjukdomsmodifierande behandlingar, förlita sig på palliativ vård och symtomatisk behandling, såsom smärtlindring eller interventioner som exempelvis trakeostomi för att hålla luftvägarna öppna. Mellan 33-44% av patienter med NF1 PN erhåller smärtlindrande behandling, inklusive opioider. Trots detta har många patienter kvarstående problem med smärta som leder till inskränkningar i dagliga aktiviteter. I takt med att PN tillväxer krävs ofta tillägg av fler smärtlindrande mediciner, men trots det kan etablerad behandling ofta inte ge tillräcklig kontroll av smärtan orsakad av NF1 PN. Ångest och depression orsakade av NF1 PN kan också kräva farmakologisk behandling.

Det finns för närvarande inga nationella svenska riktlinjer för behandling av NF1 PN. Ågrenska, ett nationellt kompetenscenter för sällsynta hälsotillstånd/diagnoser och andra funktionsnedsättningar, publicerade 2019 information angående behandling av NF1 PN[4].

Behandlingsinformationen publicerad av Ågrenska nämner att kirurgi kan vara en behandlingsmöjlighet. Det framhålls dock att PN är svåra att operera utan risk på grund av deras lokalisation utmed nerver och att de är rikligt försedda med blodkärl.

Dokumentet redovisar forskningsläget och lyfter fram MEK-hämmare, vilka ingår i olika kliniska studier som lovande behandlingar för NF1 PN.

Företaget har konsulterat en svensk klinisk expert som bekräftar att nuvarande ”standard of care” i Sverige för behandling av NF1 PN är bästa understödjande behandling (BSC), bestående av symtomatisk behandling (exempelvis smärtlindring) eller kirurgisk behandling för att avlägsna eller minska storleken av PN.

Jämförelsealternativ

Företagets val av jämförelsealternativ med motivering lyder som följer:

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

TLV:s bedömning:
TLV bedömer liksom företaget att relevant jämförelsealternativ utgörs av bästa understödjande behandling (BSC) eftersom medicinska behandlingsalternativ saknas för NF1 PN och behandlingen utgörs av symtomatisk behandling inklusive symtomreducerande kirurgi.

[4] Ågrenska, *Neurofibromatos typ 1, familjevistelse*. 2019. Tillgänglig via: https://www.agrenska.se/globalassets/dokumentation/585-neurofibromatos-2019.pdf

Svårighetsgrad för tillståndet

TLV har inte bedömt sjukdomens svårighetsgrad i aktuellt ärende då detta inte påverkar TLVs bedömning huruvida läkemedlet uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen till det ansökta priset eller ej.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier

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

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

- Stratum I inkluderade patienter i åldern 2-18 år med NF1 och symtomatiska, inoperabla PN[5].
- Stratum II inkluderade patienter i åldern 2-18 år med NF1 och inoperabla PN med potential att orsaka signifikant morbiditet[6].

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

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

Studiedesign SPRINT

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

<u>Centrala inklusionskriterier</u>

- Ålder 2-18 år
- Kroppsyta ≥0,55 m² om patienten förmår svälja hela kapslar
- Diagnostiserad NF1:
    - Positivt genetiskt test för NF1 eller
    - Åtminstone ett av ”consensus diagnostic criteria additional to PN”
- Inoperabelt, symtomatiskt PN:
    - PN som är mätbar (definierat som en lesion om minst 3 cm i en riktning)

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

[6] Glassberg, B.G., A. ; Dombi, E. ; Baldwin, A. ; Whitcomb, T. ; Fisher, M. et al., *Selumetinib in Children with Clinically Asymptomatic Inoperable NF1 Related Plexiform Neurofibromas. 2020 ASPHO Conference Paper and Poster Index.* Pediatric Blood & Cancer, 2020. **67**(S2): p. e28321.

- Ett PN definierades som inoperabelt om det inte kunde avlägsnas helt med kirurgi utan risk för avsevärd morbiditet på grund av att tumören omgav eller befann sig mycket nära vitala strukturer, var invasiv eller höggradigt vaskulariserad.
    - Patienter som tidigare genomgått kirurgisk behandling av ett PN kunde inkluderas under förutsättning att PN inte hade avlägsnats fullständigt och fortfarande var mätbart.
- Ett PN definierades som symtomatiskt om det orsakade signifikant morbiditet inklusive (men inte begränsat till) deformitet eller vanställdhet, hypertrofi av eller funktionsförlust i arm eller ben, smärta, påverkan på luftvägar eller stora blodkärl, eller nervkompression i regionerna brachial- eller lumbarplexus.

Centrala exklusionskriterier

- Patienter för vilka man förväntade ett behov av kirurgiskt ingrepp mot mål-PN inom de första åtta behandlingscyklerna.
- Användande av något studieläkemedel inom de föregående 30 dagarna.
- Pågående strålbehandling, kemoterapi eller hormonterapi riktad mot tumören, immunterapi eller biologisk terapi.
- Oförmåga att genomgå MRI (magnetkameraundersökning) eller kontraindikation för MRI.
- Föregående behandling med selumetinib eller annan MEK1/MEK2-specifik hämmare.
- Evidens för optikusgliom, malignt gliom, MPNST[7] eller annan cancer som kräver behandling med kemoterapi eller strålning.

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

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

För att estimera den relativa effekten av selumetinib jämfört med etablerad klinisk behandling genomfördes ett antal icke-randomiserade jämförelser med externa kontroller.

En naiv jämförelse mellan SPRINT och en åldersmatchad kohort av barn med symptomatiska inoperabla NF1 PN från Natural History- (NH-) studien genomförd av NCI[8,9,10]. NH-studien är en longitudinell observationsstudie av patienter med NF1 PN och beskriver sjukdomsförloppet i en relativt stor patientkohort. Den åldersmatchade kohorten var en undergrupp av den totala NH-kohorten. Kohorten inkluderade patienter i åldrarna 3-18 år (medianålder 7,8 år) som genomgick minst två tumörvolymbestämningar med MRI, med den första MRI-undersökningen utförd i åldersspannet 3-18 år (denna undersökning användes som baslinje). Detta tillvägagångssätt möjliggjorde ”alignment” med åldern för patienter som inkluderades i SPRINT och tiden för baslinjeevaluering av tumörvolym. För att direkt jämföra data från den åldersmatchade kohorten med data från SPRINT selekterades en kohort bestående av 93 patienter med

[7] Malignant peripheral nerve sheath tumour
[8] National Cancer Institute
[9] Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. N Engl J Med. 2020 Apr 9;382(15):1430-1442. Erratum in: N Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1290.
[10] Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. Neuro Oncol. 2018 Nov 12;20(12):1643-1651.

en maximal uppföljningstid om 3,2 år. Denna uppföljningsperiod motsvarade den maximala uppföljningstiden i SPRINT.

Tillväxtdata för PN från patienter med NF1-relaterade PN i den åldersmatchade kohorten från NH-studien analyserades och användes som extern kontroll för NF-1 relaterad PN-tillväxt och PFS-data i SPRINT. Denna externa jämförelse ingick i studieprotokollet för SPRINT.

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

Effektmått

Primära och sekundära effektmått i SPRINT sammanfattas i nedanstående tabell (tabell 1). Det primära effektmåttet var ORR[11] på selumetinib, definierat som andelen bekräftade PR[12] och CR[13] enligt centralt bedömt volumetrisk MRI. CR definierades som försvinnande av mål-PN; PR definierades som en minskning av tumörvolymen med ≥20% jämfört med baslinjen.

[11] Objective response rate
[12] Partial response
[13] Complete response

Tabell 1. Primära och sekundära effektmått i SPRINT

Priority	Endpoint Description
Type: Tumour volumetric response	
Primary	ORR to selumetinib, defined as the rate of confirmed PR and CR (CR defined as the disappearance of the target PN; PR defined as PN decrease ≥20% compared to baseline) using centrally read volumetric MRI
Secondary	BOR to selumetinib
	Duration of response to selumetinib, in patients with confirmed PR
	Effect of selumetinib on PN growth rate
	TTP and PFS in progressive PN
Type: Clinical outcome measures	
Secondary	Effect of selumetinib on QoL (PedsQL)
	Effect of selumetinib on pain (NRS-11, PII, pain medication survey)
	Effect of selumetinib on physical functioning (6MWT)
	Effect of selumetinib on impairments secondary to PN, and functional outcomes dependent on PN location
	Effect of selumetinib on disfigurement (Photography)
Type: Global impression of change	
Secondary	Global impression of change (GIC) in tumour pain, overall pain, and tumour-related morbidities compared to baseline
Type: Safety and tolerability	
Secondary	Long-term tolerability and safety of selumetinib

6MWT: six-minute walk test; BOR: best objective response; CR: complete response; MRI: magnetic resonance imaging; NRS-11: numerical rating scale 11; ORR: objective response rate; PFS: progression-free survival; PII: pain interference index; PR: partial response; PedsQL: Paediatric Quality of Life Inventory; PN: plexiform neurofibroma; QoL: quality of life; TTP: time to progression

Förändring i tumörvolym

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

År 2020 publicerade Gross *et al* volumetriska data för PN från den senaste kompletta SPRINT databrytpunkten (29 mars 2019)[14]. Den volumetriska bedömningen av MRI-bilderna och den biostatistiska analysen av de data som ingick i publikationen genomfördes av NCI. Dessa publicerade data representerar den längsta tillgängliga uppföljningstiden (tre år) för alla volumetriska effektmått från SPRINT. Dessa data utgör därför basen i företagets ansökan.

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

En uppdaterad analys av vissa tumörvolumetriska effektmått har genomförts av NCI, baserat på databrytpunkten 27 februari 2021, och presenterades av Gross *et al* på konferensen CTF 2021[15]. Data från detta konferensabstract ingår också i företagets ansökan.

Responskriterier

Följande definitioner av tumörrespons och progression användes i SPRINT för utvärdering av primära och sekundära effektmått. De utgår från de s.k. REiNS-kriterierna[16].

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

Dessutom användes följande definitioner av svar:

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

Patientkaraktäristika och tumörkaraktäristika

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

[15] Gross, A.M., et al.,, *Long-term Safety and Efficacy of Selumetinib in Children with Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 2 Study for Inoperable Plexiform Neurofibromas (abstract). Presented at Children's Tumour Foundation 2021 Virtual NF Conference.* 2021

[16] Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis

Tabell 2. Baslinjekaraktäristika för patienter och mål-PN

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

Resultat

Primärt effektmått: objektiv svarsfrekvens (ORR)

Det primära effektmåttet i SPRINT var ORR vid behandling med selumetinib, definierat som andelen bekräftade PR och CR med användning av volumetrisk MRI-analys.

Majoriteten av barnen, 68% (34/50) hade cPR vid selumetinibbehandling, det vill säga en ≥20% minskning i volymen av mål-PN från baslinjen[17]. ORR var oförändrad vid den senaste databrytpunkten (27 februari 2021) och detta resultat var i överensstämmelse med resultaten från SPRINT fas I-studien (cPR 71%) (ref 99). Som jämförelse hade inga av de åldersmatchade patienterna i NCI NH-studien en ≥20% minskning i tumörvolym över motsvarande tidsperiod (3 år).

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

Sekundära effektmått: förändring i tumörvolym

Tillväxttakt av PN

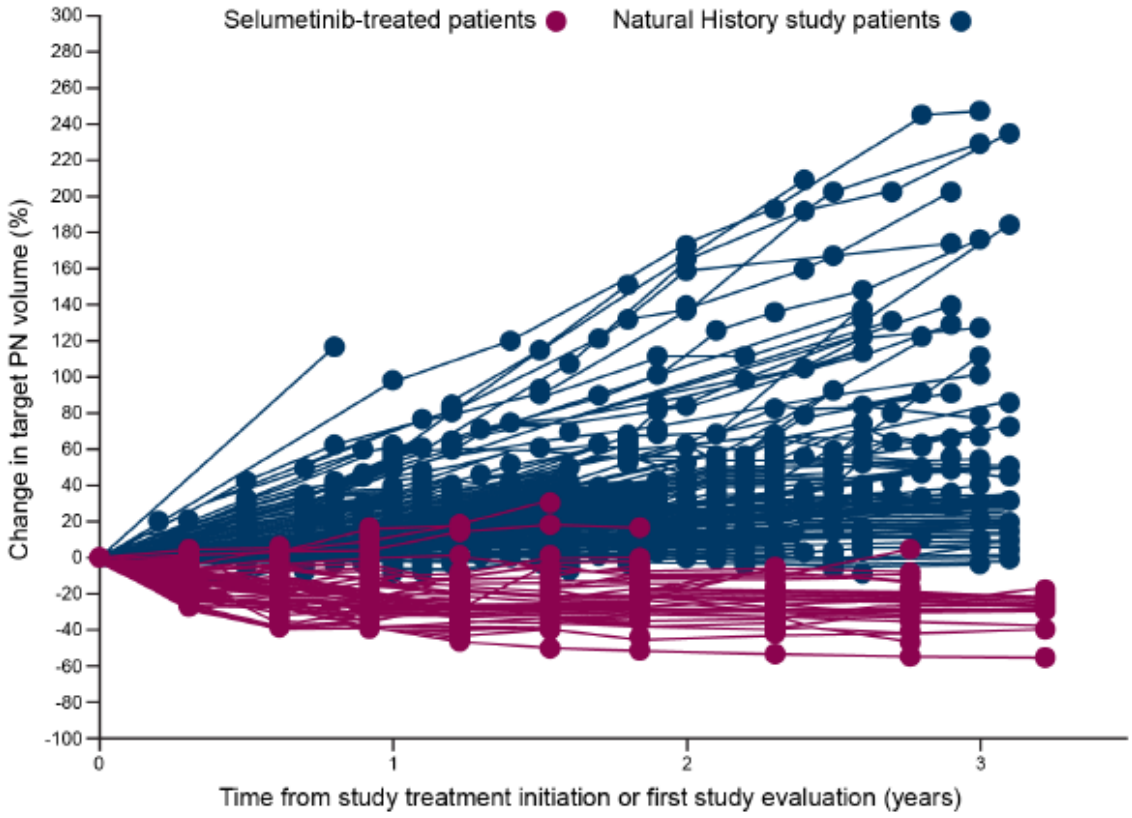
Selumetinib visade effekt vad gäller att reversera eller stabilisera volymtillväxt av PN jämfört med NH-studiens åldersmatchade kohort under den treåriga uppföljningsperioden (tabell 3 och figur 1 nedan). Inga patienter som behandlades med selumetinib hade en tillväxttakt av PN om ≥20% per år (spann -27,0% - 19,8%) jämfört med 43% av patienterna i den åldersmatchade kohorten. Medianförändringen i PN-volym hos patienter behandlade med selumetinib var en 23% minskning, jämfört med en 77% ökning i den åldersmatchade kohorten.

Tabell 3.
Naiv jämförelse mellan SPRINT och NH-studiens åldersmatchade kohort avseende tillväxttakt av PN.

Measure	SPRINT Phase 2 Stratum I (N=50)	Natural History age-matched cohort (N=93)
PN growth rate		
Patients with a PN growth rate ≥20% per year, % (n)	0 (0)	43 (40)
Median change in PN volume, between baseline and most recent MRI, % (range)	-23 (-55.1 – +30)	+77 (-40 – +1,429)

MRI: magnetic resonance imaging, PN: plexiform neurofibromas.
Source: Gross et al. 2020. [51]

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



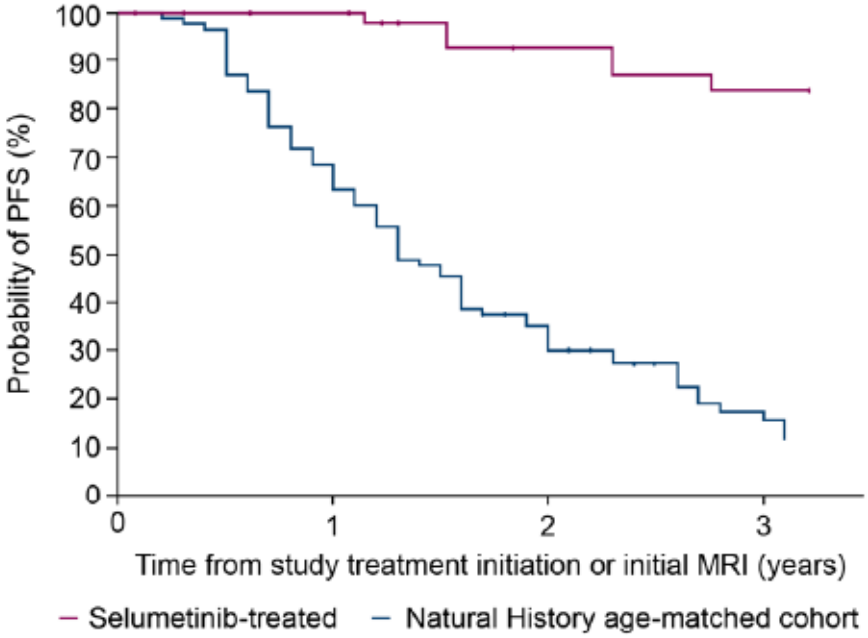
PN: plexiform neurofibromas.
Source: Gross et al. 2020. [51]

Progressionsfri överlevnad (PFS)

Median-PFS i SPRINT hade inte uppnåtts vid databrytpunkten 29 mars 2019. I NH-studiens åldersmatchade kohort var median PFS 1,3 år (95% KI 1,1 – 1,6). Baserat på KM-kurvorna sågs en fortsatt divergens i PFS mellan patienter som behandlades med selumetinib i SPRINT och patienter i NH-studiens åldersmatchade kohort över uppföljningstiden (figur 2 nedan). Efter tre år var 84% av patienterna i SPRINT progressionsfria jämfört med 15% i NH-studiens åldersmatchade kohort. Vid databrytpunkten 27 februari 2021, fem år efter påbörjande av behandling, hade median-PFS i SPRINT ännu inte uppnåtts[18].

[18] Gross, A.M., et al.,, *Long-term Safety and Efficacy of Selumetinib in Children with Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 2 Study for Inoperable Plexiform Neurofibromas (abstract). Presented at Children's Tumour Foundation 2021 Virtual NF Conference.* 2021

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

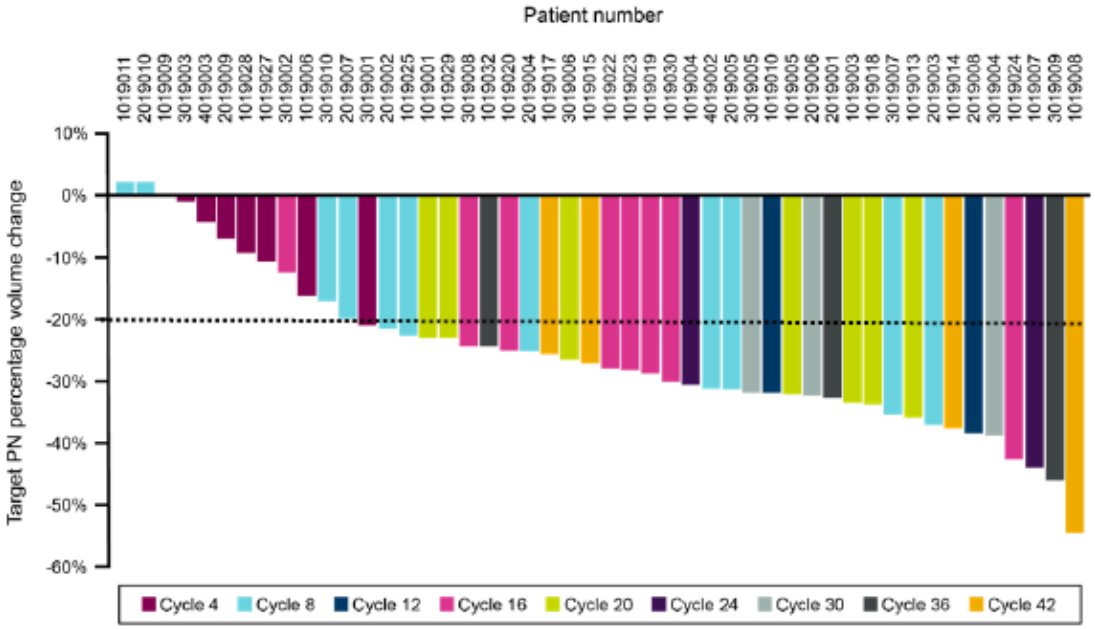


MRI: magnetic resonance imaging; PFS: progression-free survival.
Source: Gross et al. 2020. [51]

Bästa objektiva svar (BOR)

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

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



PN: plexiform neurofibromas.
The cut-off for partial response, a ≥20% reduction in PN volume, is indicated with the dotted line.
Source: Gross et al. 2020. [51]

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

Svarsduration (DOR)

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

Sekundära effektmått: kliniska utfallsmått

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

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen enligt produktresumén

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

I den pediatriska sammanslagna gruppen var medianvärdet för total duration av selumetinibbehandling av pediatriska patienter med NF1 med PN 28 månader (intervall: < 1 till 71 månader), 23 % av patienterna fick selumetinibbehandling i > 48 månader. Patienter i åldrarna ≥ 2 till 11 år (N = 45) hade en högre incidens av följande biverkningar jämfört med patienter i åldrarna 12 till 18 år (N = 29): hypoalbuminemi, torr hud, pyrexi, förändringar i hårfärg.

I den pediatriska sammanslagna gruppen (N = 74; bestående av 50 patienter från det pivotala SPRINT fas II stratum 1 datasetet och 24 patienter från det stödjande SPRINT fas I datasetet) var de vanligaste biverkningarna, oavsett grad (incidens ≥ 45 %): kräkningar (82 %), utslag (80 %), förhöjt blodkreatinfosfokinas (76 %), diarré (77 %), illamående (73 %), asteniska tillstånd (59 %), torr hud (58 %), pyrexi (57 %), acneiforma utslag (54 %), hypoalbuminemi (50 %), förhöjt aspartataminotransferas (50 %) och paronyki (45 %).

Doseringsuppehåll och dosreduktion på grund av biverkningar rapporterades hos 78 % respektive 32 % av patienterna. De vanligast rapporterade biverkningarna som ledde till dosjustering (doseringsuppehåll eller dosreduktion) av selumetinib var kräkningar (26 %), paronyki (16 %), diarré (15 %) och illamående (11 %). Permanent utsättning på grund av biverkningar rapporterades hos 12 % av patienterna. Följande allvarliga biverkningar rapporterades: diarré (3 %), anemi (3 %), pyrexi (3 %), CPK-ökning i blod (3 %), förhöjt blodkreatinin (1 %).

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

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

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

I sin diskussion skriver EMA vidare att det är mycket sannolikt och har tidigare visats att större PN orsakar mer symtom/morbiditet[19] och/eller att ökningar i volymen av PN är associerade med tilltagande symtom/morbiditet[20]. Därför kan det omvända förhållandet anses lika sannolikt enligt EMA, det vill säga att minskningar i volymen av PN är associerade med minskade symtom/morbiditet.

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

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

TLV:s diskussion

Det primära effektmåttet i den pivotala studien SPRINT var ORR (definierat som ≥20% minskning av PN-volym) vilket uppnåddes hos 68% av patienterna som behandlades med selumetinib. Som jämförelse hade ingen patient i en åldersmatchad kohort som erhöll bästa understödjande behandling ett sådant svar.

Svarsfrekvensen bedömdes av EMA som kliniskt relevant. Hur EMA resonerade angående klinisk nytta i relation till svarsfrekvens framgår av ovanstående stycke. EMA:s slutsats är att klinisk effekt anses föreligga hos de patienter som svarar på behandlingen (uppnår ORR enligt studiens kriterier). TLV gör ingen annan bedömning.

TLV bedömer, efter konsultation med TLV:s kliniska expert, att patienterna i SPRINT är representativa för de som kan tänkas bli aktuella för behandling med selumetinib i Sverige givet att vi inte har ett relevant patientregister i landet att jämföra med.

Studiens huvudsakliga svagheter är att den är enarmad, att antalet patienter är begränsat och att uppföljningstiden är relativt kort.

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

Marknadsgodkännandet för Koselugo är villkorat. Företaget skall bland annat komma in med uppföljningsdata från den pivotala studien.

TLV:s bedömning
Responsen bedöms som kliniskt relevant. Studiens huvudsakliga svagheter är avsaknad av kontrollarm, begränsat antal patienter och relativt kort uppföljning.

[19] Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, Kentsch M, Friedrich RE, Mautner VF. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. J Pediatr. 2011 Oct;159(4):652-5.e2.
[20] Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. Neuro Oncol. 2018 Nov 12;20(12):1643-1651.

Indirekta jämförelser

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

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

Kompletta data var tillgängliga för samtliga 50 patienter i SPRINT, varför alla patienter inkluderades i analysen. Ett litet antal patienter i den åldermatchade kohorten i NH-studien inkluderades senare i SPRINT [----] . För att bevara oberoendet mellan de två studierna exkluderades data för [----------] från NH-armen i denna jämförelse. Patienter där data saknades för vikt och längd vid den första MRI-bedömningen av mål-PN [----] exkluderades också. [----------] därför möjliga att inkludera i propensity score-analysen.

Jämförelse av baslinjekaraktäristika före och efter matchning

Baslinjekaraktäristika för de patienter som inkluderades i analysen före matchning/viktning och efter matchning/viktning enligt de tre metoder för propensity score-analys som användes (1:1 matchning, stabiliserad IPTW, 1:2 matchning) visas i nedanstående tabell (tabell 4).

Baslinjekaraktäristika jämfördes mellan SPRINT och NH-studien genom att beräkna standardiserad skillnad, definierad som den absoluta skillnaden i medelvärden (för kontinuerliga variabler) eller andelar (för binära variabler) över den poolade standardavvikelsen (SD) för variabeln.

Före matchning/viktning:

- [----------]
  Standardiserade skillnader som är <0,1 eller <0,2 kan enligt företaget betraktas som små, med hänvisning till Cohen 2013[21]. [----------].

Efter matchning/viktning var baslinjekaraktäristika jämförbara mellan SPRINT och NH-studien, vilket framgår av de minskade standardiserade skillnaderna. Den matchade analysen resulterade dock i en minskning av ”effective sample size”.

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

Tabell 4. Baslinjekaraktäristika för patienter inkluderade i propensity score-analysen före matchning/viktning och efter propensity score-matchning/viktning.

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Resultat

Resultaten av propensity score-analysen som redovisas i nedanstående tabell (tabell 5) visar att selumetinib minskar risken för progression jämfört med etablerad klinisk behandling. Resultaten från de fyra analyserna var konsistenta, vilket visar på en robusthet i relation till valet av metod för jämförelsen.

Tabell 5. Hazardkvoter (HR) för PFS för den naiva jämförelsen och för propensity score-analyserna

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Kaplan-Meierkurvor för en av propensity score-analyserna visas som ett representativt exempel i nedanstående figur 4.

Figur 4. Exempel på Kaplan-Meierkurvor från en av propensity score-analyserna [----------]

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s diskussion

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

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

Det framgår inte av ansökan hur man valde de kovariater (baslinjekaraktäristika) man matchade populationerna för, eller om några kovariater behövde uteslutas från matchningen på grund av att data saknades i någon av studierna. Det kan även finnas prognostiska faktorer och effektmodifierare som inte mätts och som man därför inte har kunnat justera för.

EMA påpekar i sin utvärdering att inklusionskriterierna i NH-studien tillät en mycket bredare patientpopulation att inkluderas än i SPRINT-studien. Även skillnader vid baslinjen avseende patientkaraktäristika och sjukdomskaraktäristika liksom skillnader avseende tidpunkter för MRI-undersökningar försvårar jämförelsen mellan studierna enligt EMA.

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

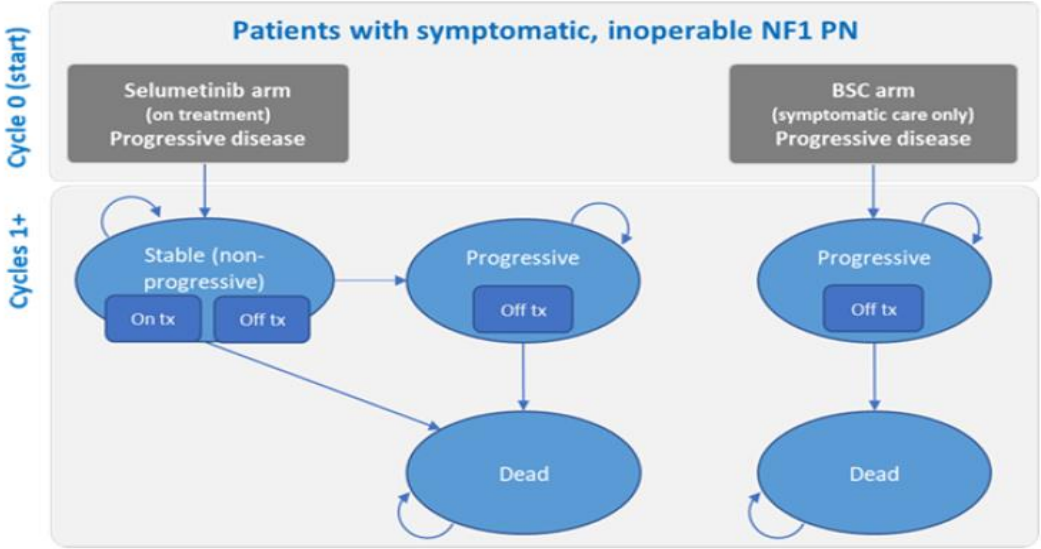
TLV:s bedömning:
Enligt den indirekta jämförelsen har selumetinib en statistiskt signifikant effektfördel över det relevanta jämförelsealternativet (bästa understödjande behandling) vad gäller PFS. Den indirekta jämförelsen är dock behäftad med stora osäkerheter.

2 Hälsoekonomi

Företaget har genomfört en hälsoekonomisk analys med en partitioned survival-modell där Koselugo jämförs med bästa understödjande behandling (*best supportive care, BSC*). Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) är det huvudsakliga utfallsmåttet för kostnadseffektivitetsberäkningen.

Likt vanliga partitioned survival-modeller finns hälsotillstånden progressionsfri överlevnad, progredierad överlevnad och död. Patienterna i båda armarna startar i ett progredierande hälsotillstånd. Modellen har olika antal hälsotillstånd i de två armarna. I jämförelsearmen modelleras endast två hälsotillstånd: progredierande sjukdom och död. I Koselugo-armen modelleras två hälsotillstånd utöver de tre vanliga: ett förbättrande tillstånd där patienterna i Koselugo-armen går från det progredierande tillståndet till det progressionsfria tillståndet under ett år (motsvarande en modellcykel) efter påbörjad behandling, samt ett försämrande tillstånd där patienterna i Koselugo-armen går från det progressionsfria tillståndet till det progredierande tillståndet under fem år (motsvarande fem modellcykler) efter avslutad behandling. En översikt av modellens hälsotillstånd kan ses nedan i figur 5.

Figur 5. Företagets hälsoekonomiska modell



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

Samtliga hälsotillstånd är associerade med specifika livskvalitetsvikter. Endast kostnader för behandling med Koselugo har inkluderats i modelleringen, då grundbehandlingen för sjukdomen antas vara samma i båda armarna.

Patienterna i modellen efterliknar bakgrundskarakteristika i SPRINT-studien. Genomsnittsålder vid behandlingsstart är 10,3 år och den genomsnittliga kroppsytan är då 1,127 m^2. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent och företaget antar en, för patienten, livstidshorisont om som mest 100 år. Längden på en modellcykel motsvarar ett år. Halvcykelkorrigering tillämpas.

TLV:s diskussion

Som beskrivs i avsnitt 1 är NF1 PN en sjukdom behäftad med stor heterogenitet, med manifestationer från en mängd olika organsystem och där svårighetsgraden beror både på tumörens storlek och exakt lokalisation. För att fånga sjukdomsbilden mer precist hade en modellering med flera hälsotillstånd än en partitioned survival-modell krävts. Företaget motiverar modellvalet med att det reducerar antalet antaganden som hade krävts i alternativa modeller givet det progressiva naturalförloppet av NF1 PN, heterogeniteten i sjukdomen och det begränsade

dataunderlaget i SPRINT-studien. Osäkra antaganden hade genererat osäkerhet i modelleringen. Modellvalet är trots detta förknippat med osäkerhet givet heterogeniteten i sjukdomen. Vidare har företaget anpassat partitioned survival-modellen för att bättre reflektera sjukdomen, att alla patienter börjar i ett progressivt hälsotillstånd samt att det modelleras två ytterligare hälsotillstånd i Koselugo-armen för att fånga effekter förknippade med behandling. Anpassningarna är förknippade med osäkerhet, och följaktligen inverkan på resultatet.

TLV:s bedömning:
Den av företaget valda modelleringen, och därmed resultatet som modellen genererar, är förknippad med stor osäkerhet.

2.1 Effektmått

Effektdata är hämtad från studien SPRINT. Brytdatum för data var mars 2019 med en medianuppföljningstid om 3 år.

Klinisk effekt

Effektmåttet i företagets hälsoekonomiska modell är progressionsfri överlevnad (PFS). Progression är i studien definierat som en ökning av tumörvolym (≥ 20 procent) jämfört med baslinjen eller jämfört med volymen vid bästa svar. För mer detaljer om studiens effektmått se avsnitt 1.4. I SPRINT-studien estimerades den kumulativa sannolikheten för progression till 16 procent vid tre år [----------] Företaget utforskade inga andra parametriska extrapoleringsfördelningar med hänvisning till att PFS-data var omogna (cirka 85 procent av patienterna hade inte progredierat vid år tre i SPRINT-studien). . [----------]. Modellerad PFS-kurva för Koselugo-armen visualiseras nedan i figur 6.

Figur 6. Företagets extrapolering av PFS

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Mortalitetsrisken är samma i båda armarna och är något förhöjd relativt normalbefolkningen.

TLV:s bedömning:
Att effektdata kommer från en fas II studie är förknippat med osäkerhet.
TLV har inte bedömt företagets extrapoleringar av PFS-kurvorna, då det inte påverkar TLV:s förslag till beslut. Då PFS-data var omogna föreligger osäkerhet kopplad till extrapoleringen av Koselugo-armens PFS-kurva, och en högre respektive lägre årlig sannolikhet för progression undersöks i TLV:s känslighetsanalyser.

Hälsorelaterad livskvalitet

I SPRINT-studien mättes hälsorelaterad livskvalitet med det pediatriska formuläret PedsQL 4.0. Dessa resultat används dock inte i den hälsoekonomiska modelleringen. Företaget anger att skälet till detta är att det inte finns någon publicerad validerad algoritm som är tillräckligt jämförbar att tillämpa på studiens NF1 PN-patienter.

Nyttovikterna som företaget har valt att använda i den hälsoekonomiska modelleringen är baserade på en vinjettstudie. En vinjett kan beskrivas som en skildring av en situation eller tillstånd, där aspekter som är centrala för situationen eller tillståndet fångas. Vuxna patienter, vårdnadshavare och kliniska experter med god kunskap om sjukdomsbilden för NF 1 PN medverkade i framställningen av vinjetterna. Två vinjetter togs fram, den ena beskriver ett förbättrande hälsotillstånd vid behandling och den andra ett försämrande hälsotillstånd utan behandling (motsvarande BSC). Nyttovikterna har sedan fastställts genom att tillämpa time trade off-metoden där 100 personer från den brittiska allmänheten har fått värdera hälsotillstånden på en skala mellan noll och ett, där noll motsvarar död och ett motsvarar full hälsa. Hälsorelaterad livskvalitet för respektive hälsotillstånd presenteras nedan i tabell 6.

Tabell 6. Hälsorelaterad livskvalitet i företagets hälsoekonomiska analys

Hälsotillstånd	Förbättrande hälsotillstånd på behandling med Koselugo	Försämrande hälsotillstånd med bästa understödjande behandling/BSC
Nyttovikt	0,74	0,51

[----------].

Företaget åldersjusterar nyttovikterna i sitt grundscenario (enligt Burström et. al.[22]). [----------].

TLV:s diskussion

Nyttovikterna
Att den hälsorelaterade livskvaliteten som används i företagets analys varken är uppmätt i den kliniska studien eller baseras på patientrapporterad hälsorelaterad livskvalitet innebär att nyt-

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

tovikterna är förknippade med osäkerhet. Det är en anmärkningsvärt stor skillnad mellan nyttovikterna i armarna. TLV har identifierat en studie där hälsorelaterad livskvalitet för vuxna patienter med NF1 har uppmätts med EQ-5D-5L, Yoshida et al (2022)[23]. I Yoshida klassificerades sjukdomens svårighetsgrad på en femgradig skala, där det allvarligaste stadiet 5 var associerat med allvarliga problem i dagligt liv och sociala aktiviteter. I denna grupp hade 63% av patienterna plexiforma neurofibrom beskrivna som *"allvarliga plexiforma neurofibrom med svåra sekundära problem",* vilket innefattas i den inoperabla och symptomatiska patientpopulationen i SPRINT-studien. För patienterna i stadium 5 var medelvärdet för nyttovikten 0,713 och standardavvikelsen ± 0,178. För att finna patienter med en nyttovikt som motsvarar det progredierande stadiet i företagets vinjettstudie (0,51) skulle alltså patienterna motsvara de patienter med allra sämst hälsorelaterad livskvalitet i det allvarligaste stadiet i Yoshida et al. Diskrepansen mellan studiens resultat och den nyttovikt företaget tillämpar för det progressiva hälsotillståndet, nyttovikten som patienterna i kontrollarmen bibehåller hela modelleringen, är stor. Om den hälsorelaterade livskvaliteten i kontrollarmen, baserad på det försämrande hälsotillståndet, är underskattad är den totala livskvalitetsvinsten av behandling med Koselugo överskattad.

I brist på lämpliga källor med nyttovikter specifikt för barn och ungdomar med NF1 PN tillämpar TLV företagets nyttovikt i kontrollarmen. Då EMA har bedömt att klinisk effekt av behandling med Koselugo föreligger hos de patienter som uppvisar respons enligt REiNS-kriterierna viktar TLV nyttovikten i Koselugo-armen baserat på andelen patienter med respons respektive utan respons, istället för att anta att alla patienter som får behandling med Koselugo har en förbättrande livskvalitet och nyttovikten 0,74. Justeringen innebär att de 68 procent av patienterna med partiell respons kan anses ha ett hälsotillstånd som motsvarar vinjetten med det förbättrande hälsotillståndet och behåller nyttovikten 0,74. För resterande patienter, de utan respons och därmed klinisk effekt enligt EMA:s bedömning, används den andra nyttovikten som företagets vinjettstudie genererade på 0,51.

Konvergeringstid från ett "förbättrande tillstånd" till ett "försämrande" tillstånd vid avbruten behandling

Företaget motiverar antagandet om att det tar fem år för de patienter som avbryter behandling med Koselugo att gå från en nyttovikt motsvarande det förbättrande hälsotillståndet till en nyttovikt motsvarande det försämrande hälsotillståndet med att behandlingen har en förebyggande karaktär. Medan de flesta obehandlade patienter med NF1 PN har en kontinuerlig PN-volymtillväxt, så har de flesta patienter som behandlas med Koselugo en relativt mindre tumörvolymtillväxt eller tumörvolymminskning. Den förväntade skillnaden i PN-volym mellan behandlade och obehandlade patienter skulle därför öka över tid. Denna relativa skillnad framhåller företaget motiverar att patienterna som avbryter behandling har en livskvalitet som är högre än de progressiva patienterna i kontrollarmen i fem år efter behandlingsavbrott.

Givet att patienten haft respons instämmer TLV i att en viss tid med en högre livskvalitet efter behandlingsavbrott skulle kunna antas rimlig, men hur länge en högre livskvalitet föreligger är inte uppmätt i studien och därmed osäkert. Vinjetterna som företaget baserar nyttovikterna på beskriver antingen ett förbättrande eller ett försämrande hälsotillstånd för patienterna, inte olika hälsotillstånd baserat på graden av tumörvolym, tumörtillväxt eller tumörminskning. TLV:s kliniska expert anser att de aspekter som i klinisk praxis avgör om behandlingen avbryts är en ökning av tumörvolymen eller symptomprogress. Detta tillstånd motsvarar i högre utsträckning vinjetten för det försämrande hälsotillståndet än det förbättrande hälsotillståndet i företagets vinjettstudie. Av ovan angivna skäl, samt att företaget inte presenterat hälsorelaterad livskvalitet för flera hälsotillstånd representativa för heterogeniteten i sjukdomen anser TLV att konvergeringstiden är förknippad med osäkerhet och justerar ned konvergeringstiden

[23] Yoshida, Y. Ehara, Y. Koga, M. Imafuku, S. *Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis 1 in Japan: A questionnaire survey using EQ-5D-5L.* J Dermatol. *2022; 00: p. 1– 5*

till ett år för att minska osäkerheten i företagets antagande. Även Storbritanniens HTA-myndigheten NICE gör denna justering i sin hälsoekonomiska utvärdering av Koselugo.[24]

TLV:s bedömning:
TLV justerar nyttovikten i Koselugo-armen till en nyttovikt som är viktad baserat på andelen patienter med respons, för vilka EMA har fastställt att en klinisk effekt föreligger. I brist på andra källor med jämförbar patientkaraktäristika tillämpas företagets nyttovikt i kontrollarmen. För att minska osäkerhet förknippad med konvergeringstiden justeras denna till 1 år.

TLV bedömer att nyttovikterna och konvergeringstiden vid avbruten behandling är förknippade med osäkerhet. Olika antaganden kopplat till dessa undersöks i TLV:s känslighetsanalyser. Även nyttoförluster till följd av biverkningar undersöks i känslighetsanalysen.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Endast direkta kostnader är inkluderade i företagets hälsoekonomiska analys.

Kostnader för läkemedlet

Måldosen för behandling med Koselugo är 25 mg/m^2/dos. Medelvärdet för daglig dos i SPRINT-studien var 70 mg/dag baserat på studiens medelkroppsyta 1,423 m^2. I den hälsoekonomiska analysen har ett doseringsschema baserat på studiepopulationens kroppsyta samt relativ dosintensitet på [----] procent använts för att beräkna kostnad per dag för läkemedlet. Detta innebär att den fulla läkemedelskostnaden enligt måldos per dag inte inkluderas för Koselugo-armen på grund av biverkningar.

I tabell 7 redovisas doseringsschemat med antal kapslar som krävs för daglig dos samt kostnad per dag i företagets grundscenario och tabell 8 redovisas läkemedelskostnad per månad i företagets grundscenario.

Tabell 7. Doseringsschema, antal kapslar som krävs för daglig dos samt kostnad per dag

Kroppsyta (m2)	**0.55-0.69**	**0.70–0.89**	**0.90-1.09**	**1.10-1.29**	**1.30-1.49**	**1.50-1.69**	**1.70–1.89**	**1.90-2.04**
Dos (25 mg/m2/dose)	20 mg (morgon), 10 mg (kväll)	20 mg (BID)	25 mg (BID)	30 mg (BID)	35 mg (BID)	40 mg (BID)	45 mg (BID)	50 mg (BID)
Antal kapslar för daglig dos								
10 mg	2 morgon, 1 kväll	2 BID		3 BID	1 BID	4 BID	2 BID	
25 mg			1 BID		1 BID		1 BID	2 BID
Kostnad per dag (SEK)	2,521	3,361	4,151	5,042	5,831	6,723	7,512	8,301

BID: Två gånger dagligen

Tabell 8. Kostnad för behandling

Behandling	**Daglig dos**	**Relativ dosintensitet**	**Läkemedelskostnad per månad**
Koselugo kapslar	Snitt 70 mg	[----] %	[----] kr
Bästa understödjande behandling	-	-	-

[24] https://www.nice.org.uk/guidance/hst20/resources/selumetinib-for-treating-symptomatic-and-inoperable-plexiform-neurofibromas-associated-with-type-1-neurofibromatosis-in-children-aged-3-and-over-pdf-50216312596165

Behandlingslängd

Behandlingsdurationen i företagets analys baseras på KM-data från SPRINT-studien. Då KM-data om behandlingslängd inte finns att tillgå för hela den modellerade tidshorisonten har företaget extrapolerat sina data. Alla extrapoleringsfördelningar för behandlingslängden hade liknande statistisk passform. Företaget utgick därför från ett utlåtande från sin kliniska expert om att sjukdomens progression avstannar vid 18-årsåldern och behandling därefter sannolikt inte har klinisk effekt. Weibullfördelningen valdes därför då det var den extrapoleringsfördelning som medförde den högsta behandlingsavbrottsfrekvensen. Företagets extrapolering av TTD-kurvan kan ses nedan i figur 7.

Figur 7. Företagets extrapolering av tid till avslutad behandling (TTD)

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Vårdkostnader och resursutnyttjande

Vårdkostnader och resursutnyttjande antas av företaget vara samma i respektive arm och inkluderas därför inte i modellen.

TLV:s bedömning:
TLV har inte bedömt huruvida läkemedelsdosering, behandlingslängd, vårdkostnader och resursutnyttjande är rimliga då de inte påverkar TLV:s förslag till beslut.

3 Resultat

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,77 miljoner kronor för Koselugo vid jämförelse mot bästa understödjande behandling. Företagets grundscenario och känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 3.1.

På grund av de stora osäkerheterna och att kostnaden per QALY är mycket hög i företagets grundscenario kommer TLV inte att presentera ett grundscenario. När TLV justerar några osäkra parametrar uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2,9 miljoner kronor jämfört med bästa understödjande behandling. TLV:s grundanalys och känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 3.2.

3.1 Företagets grundscenario

Antaganden i företagets grundscenario

- Tidshorisont på 100 år.
- Jämförelsealternativet är bästa understödjande behandling.
- Effektdata är hämtad från SPRINT.
- Nyttovikterna som används för hälsotillstånden i modellen kommer från en vinjettstudie med resultatet 0,74 för de patienter som behandlas med Koselugo och 0,51 för patienter utan behandling, motsvarande bästa understödjande behandling.
- Vid behandlingsavbrott med Koselugo antas en förhöjd livskvalitet i 5 år jämfört med om behandling med Koselugo aldrig hade getts.

Resultatet i företagets grundscenario

Företagets resultat uppvisar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid behandling med Koselugo om 1,77 miljoner kronor när jämförelsealternativet utgörs av bästa understödjande behandling. Resultaten återfinns i tabell 9. Skillnader i kostnader uppgår till cirka 7 500 000 kronor medan vunna QALY är 4,21.

Tabell 9. Resultat i företagets grundscenario

	Koselugo	Bästa understödjande behandling	Skillnad
Läkemedelskostnader	7 461 138 kr	0 kr	7 461 138 kr
Kostnader totalt	7 461 138 kr	0 kr	7 461 138 kr
Levnadsår (odiskonterat)	66,22	66,22	-
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	16,86	12,65	4,21
Kostnad per vunnet QALY	**1 770 435 SEK**		

Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser omfattar de tio parametrar som har störst inverkan på kostnadseffektiviteten enligt företaget. Företaget kommer fram till att diskonteringsräntan har störst påverkan på kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. I företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan 1 240 000 kronor och 2 970 000 kronor.

3.2 TLV:s analyser

TLV bedömer att den hälsoekonomiska analysen är mycket osäker och kostnaden per vunnet QALY är hög redan i företagets grundscenario. När TLV justerar två antaganden som är förknippade med hög osäkerhet ökar kostnaden per vunnet QALY till cirka 2,9 miljoner kronor. Till följd av det kommer TLV inte presentera ett grundscenario utan endast en grundanalys där antaganden om nyttovikten i Koselugo-armen och konvergeringstiden mellan hälsotillstånd efter behandlingsavbrott med Koselugo justeras. Utifrån den här analysen kommer ytterligare osäkra variabler att varieras i känslighetsanalyser för att visa hur kostnaden per vunnet QALY påverkas.

Viktiga antaganden i TLV:s grundanalys

- Jämförelsealternativet är bästa understödjande behandling.
- Effektdata är hämtad från SPRINT.
- Nyttovikten i Koselugo-armen justeras till en viktad nyttovikt baserat på andelen patienter med respons respektive utan respons. Nyttovikterna som tillämpas efter justeringen är [----] i Koselugo-armen och 0,51 i kontrollarmen.
- Vid behandlingsavbrott med Koselugo antas en förhöjd livskvalitet i 1 år jämfört med om behandling med Koselugo aldrig hade getts.

Resultat i TLV:s grundanalys

TLV:s grundanalys, där justeringar förknippade med osäkra antaganden gjorts, blir kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid behandling med Koselugo om 2,9 miljoner kronor när jämförelsealternativet utgörs av bästa understödjande behandling. Resultaten återfinns i tabell 10. Skillnader i kostnader uppgår till cirka 7 500 000 kronor medan vunna QALY är 2,57.

Tabell 10. Resultat i TLV:s analys

	Koselugo	Bästa understödjande behandling	Skillnad
Läkemedelskostnader	7 461 138 kr	0 kr	7 461 138 kr
Kostnader totalt	7 461 138 kr	0 kr	7 461 138 kr
Levnadsår (odiskonterat)	66,22	66,22	-
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[----]	[----]	2,57
Kostnad per vunnet QALY	**2 903 946 SEK**		

TLV:s känslighetsanalyser

Utöver grundanalysen har TLV har genomfört känslighetsanalyser för variabler förknippade med osäkerhet, för mer detaljer se tabell 11. Några faktorer som har märkbar inverkan på resultatet är:

- Vilka nyttovikter som används i respektive behandlingsarm
- Tidshorisonten
- Behandlingslängden

I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 1,5–8,35 miljoner kronor vid jämförelse med bästa understödjande behandling.

Tabell 11. TLV:s känslighetsanalyser

	Grund-analys	Känslighetsanalys	Skillnad i total kostnad	Skillnad i QALY	ICER
Grundanalys			7 461 138 kr	2,57	2 903 946 kr
Generella antaganden					
Tidshorisont	100 år	30 år	[----]	[----]	3 954 381 kr
		50 år	[----]	[----]	3 159 821 kr
Diskonterings-ränta	3%	0%	[----]	[----]	1 552 952 kr
		5%	[----]	[----]	3 783 190 kr
Relativ dosintensi-tet	[----] %	[----] %	[----]	[----]	2 832 518 kr
		[----] %	[----]	[----]	3 147 242 kr
Effektantaganden					
PFS extrapolering	[----]	[----]	[----]	[----]	3 334 565 kr
		[----]	[----]	[----]	2 546 271 kr
Behandlingslängd					
Behandlingslängd	TTD: Weibull	[----]	[----]	[----]	3 602 987 kr
		[----]	[----]	[----]	4 490 337 kr
Hälsorelaterad livskvalitet					
Nyttovikter	Koselugo-ar-men: [----] Kontrollar-men: 0,51	Koselugo-armen: [----]	[----]	[----]	2 350 813 kr
		Kontrollarmen: [----]	[----]	[----]	4 310 504 kr
		Kontrollarmen: [----]	[----]	[----]	8 351 601 kr
Konvergeringstid	1 år	5 år	[----]	[----]	2 604 440 kr
Adverse events – kostnader samt nyttoförluster	Inte inklude-rat	Inkluderat	[----]	[----]	2 949 556 kr

**Nyttovikten i Koselugo-armen i denna justering beräknad med* [----------].

3.3 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är mycket hög. Detta beror främst på att resultaten är baserade på en fas II-studie och att den hälsorelaterade livskvaliteten, som QALY-vinsten är baserad på, varken är uppmätt i studien eller patientrapporterad. Vidare innebär det en osäkerhet att sjukdomens heterogenitet inte fångas i den valda modelleringen. Även de anpassningar av modellen som företaget gjort för att fånga effekter av behandling med Koselugo, som skiljer modellen från gängse partitioned survival modeller, är förknippade med osäkerhet. Däremot visar resultatet tydligt att kostnad per vunnet QALY är hög.

3.4 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar [----] patienter och [----] per år är aktuella för behandling med Koselugo ([----] patientpopulationen beräknas ingå i kliniska prövningar). Företaget uppskattar försäljningsvärdet 2026 [----] miljoner kronor, baserat på uppskattningen [----] patienter då är aktuella för behandling.

3.5 Samlad bedömning av resultaten

Resultaten av effektjämförelser mellan Koselugo och jämförelsealternativet är förknippade med stora osäkerheter eftersom den pivotala studien är en enarmad fas II-studie med omogna data och indirekta jämförelser har använts.

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är mycket hög vilket främst på att resultaten är baserade på en fas II-studie och att den hälsorelaterade livskvaliteten, som QALY-vinsten är baserad på, varken är uppmätt i studien eller patientrapporterad. Vidare innebär det en osäkerhet att sjukdomens heterogenitet inte fångas i den valda modelleringen. Även de anpassningar av modellen som företaget gjort för att fånga effekter av behandling med Koselugo, som skiljer modellen från gängse partitioned survival modeller, är förknippade med osäkerhet.

På grund av de stora osäkerheterna och att kostnaden per QALY är mycket hög i företagets grundscenario kommer TLV inte att presentera ett grundscenario. När TLV justerar några osäkra parametrar uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2,9 miljoner kronor jämfört med bästa understödjande behandling.

För att undersöka variabler förknippade med osäkerhet har TLV genomfört känslighetsanalyser där kostnaden per vunnen QALY varierar mellan 1,5–8,35 miljoner kronor. TLV:s känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 3.2. Resultatet visar tydligt att kostnad per vunnet QALY är hög.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Den engelska HTA-myndigheten NICE rekommenderar sjukvården att använda Koselugo om företaget tillhandahåller Koselugo enligt det kommersiella rabattavtalet.[25] NICE har gjort ett antal justeringar av företagets grundscenario. Bland annat har NICE likt TLV justerat konvergeringstiden mellan hälsotillstånden vid avbruten behandling från fem till ett år.

4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolymer och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolymer, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

I tabell 12 listas de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 12. Listpriser för Koselugo i andra länder

Land	Styrka	Förpackningsstorlek	Lokal valuta	AIP	Subventionsstatus
Frankrike	10 mg	60 tabletter	EUR	5 400	Ej subventionerat
	25 mg	60 tabletter	EUR	13 500	Ej subventionerat

[25] https://www.nice.org.uk/guidance/hst20/chapter/1-Recommendations

Storbritannien	10 mg	60 tabletter	GBP	4 223	Subventionerat
	25 mg	60 tabletter	GBP	10 560	Subventionerat
Tyskland	10 mg	60 tabletter	EUR	4 470	Subventionerat
	25 mg	60 tabletter	EUR	11 175	Subventionerat
Österrike	10 mg	60 tabletter	EUR	5 000	Subventionerat
	25 mg	60 tabletter	EUR	12 530	Subventionerat

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

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

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

5.2 Författningstext m.m.

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

6 Sammanvägning

Neurofibromatos typ 1 är en sällsynt genetisk sjukdom orsakad av mutationer i tumörsuppressorgenen neurofibromin 1. En av de mer allvarliga kliniska manifestationerna av NF1 är plexiforma neurofibrom (PN). PN är icke-maligna tumörer i perifera nervhöljet, som kan förekomma var som helst i kroppen och orsaka svåra symtom.

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

Selumetinib är en selektiv hämmare av mitogenaktiverade proteinkinas kinas 1 och 2 (MEK 1/2). Genom att blockera MEK-aktiviteten hämmar selumetinib cancercellernas delning och överlevnad.

TLV har inte bedömt sjukdomens svårighetsgrad i aktuellt ärende då detta inte påverkar TLVs bedömning huruvida läkemedlet uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen till det ansökta priset eller ej.

Företagets hälsoekonomiska analys baseras på den enarmade fas II-studien SPRINT. Resultaten från SPRINT-studien har jämförts indirekt med registerdata från den så kallade Natural History-studien, i vilken patienterna var behandlade med bästa understödjande behandling (best supportive care, BSC). Företaget har angett att relevant jämförelsealternativ till Koselugo är bästa understödjande behandling.

TLV bedömer liksom företaget att relevant jämförelsealternativ utgörs av bästa understödjande behandling (BSC) eftersom medicinska behandlingsalternativ saknas för NF1 PN och behandlingen utgörs av symtomatisk behandling inklusive symtomreducerande kirurgi.

Det primära effektmåttet (≥20% minskning av PN-volym) uppnåddes hos 68% av patienterna som behandlades med Koselugo, men hos ingen av patienterna som erhöll BSC. Enligt de indirekta jämförelserna genomförda med propensity score-analys förelåg en statistiskt signifikant bättre effekt av Koselugo avseende progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med BSC.

Resultaten av jämförelser vad gäller klinisk effekt mellan Koselugo och jämförelsealternativet är förknippade med stora osäkerheter eftersom den pivotala studien är en enarmad fas II-studie med omogna data och indirekta jämförelser har använts.

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten i den hälsoekonomiska analysen är mycket hög. Detta beror främst på att resultaten är baserade på en fas II-studie och att den hälsorelaterade livskvaliteten, som QALY-vinsten är baserad på, varken är uppmätt i studien eller patientrapporterad. Vidare innebär det en osäkerhet att sjukdomens heterogenitet inte fångas i den valda modelleringen. Även de anpassningar av modellen som företaget gjort för att fånga effekter av behandling med Koselugo, som skiljer modellen från gängse partitioned survival modeller, är förknippade med osäkerhet.

På grund av de stora osäkerheterna och att kostnaden per QALY är mycket hög i företagets grundscenario kommer TLV inte att presentera ett grundscenario. När TLV justerar några osäkra parametrar uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2,9 miljoner kronor jämfört med bästa understödjande behandling.

TLV finner mot bakgrund av de redogjorda osäkerheterna i resultaten avseende främst antaganden om Koselugos effekt, att det inte är aktuellt med en utökad betalningsvilja.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Koselugo inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan föreslås därför avslås.

7 Bilagor

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

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

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

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

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

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