



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024012007

Datum 25 april 2024
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel selumetinib (Koselugo®)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. M. de Vries
warcg@zinl.nl

Onze referentie
2024012007

Geachte mevrouw Dijkstra,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van selumetinib (Koselugo®) voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van selumetinib in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Geregistreerde indicatie

Selumetinib als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische, inoperabele PN bij pediatrische patiënten met NF1 van 3 jaar of ouder.

Claim registratiehouder

Selumetinib heeft voor de geregistreerde indicatie een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg alleen.

Pakketadvies

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat selumetinib bij genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. De kosteneffectiviteit is op basis van de beschikbare data echter ongunstig. Het Zorginstituut adviseert u, na advisering van de Adviescommissie Pakket (ACP) om selumetinib voor de genoemde indicatie in het basispakket op te nemen, mits een prijsreductie van ten minste 84% bereikt wordt. Daarnaast wordt ook een weesgeneesmiddelenarrangement noodzakelijk geacht. Hierin dienen afspraken gemaakt te worden over start- en stopcriteria, de rol van expertisecentra, het instellen van een indicatiecommissie, dataverzameling (over tenminste effect op tumorgrootte, complicaties ten gevolge van ziekteprogressie, veiligheid en kwaliteit van leven) en over evaluatiemomenten. De beroepsgroep heeft reeds een start gemaakt met het opstellen hiervan.

Indien er in de nabije toekomst een betere onderbouwing van de effecten beschikbaar komt, zal het Zorginstituut in het kader van cyclisch pakketbeheer kunnen bekijken of deze op dat moment leiden tot andere conclusies.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Datum
25 april 2024

Onze referentie
2024012007

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling (wetenschappelijke weging). Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Hierbij adviseert de Adviescommissie Pakket (ACP) de Raad van Bestuur van het Zorginstituut. Deze appraisal (maatschappelijke weging) resulteert in het pakketadvies. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

Integrale weging pakketcriteria

Wetenschappelijke Weging

Stand van de wetenschap en praktijk

Neurofibromatose type 1 (NF1) is een dominant erfelijke aandoening. Door een mutatie in het NF1-gen wordt niet genoeg of niet goed werkend neurofibromine aangemaakt in de lichaamscellen. Dit kan uiteindelijk leiden tot ongeremde celgroei en daardoor ook tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van benigne en maligne tumoren. Plexiforme neurofibromen (PN), waar selumetinib op aangrijpt, zijn een voorbeeld van benigne tumoren. Dit zijn grotere goedaardige tumoren die ontstaan uit grotere zenuwen of uit zenuwnetwerken. Bij bijna alle mensen met NF1 (>99%) ontstaan vanuit de neurale cellen goedaardige gezwellen in de huid en hersenen, maar ook in andere delen van het lichaam. Deze gezwellen worden neurofibromen genoemd. Deze kunnen complexe en grote vormen aannemen en kenmerken zich door ongecontroleerde en onvoorspelbare groei, met periodes van snelle groei en periodes van inactiviteit. PN groeien het hardst in kinderen, terwijl de groei afvlakt in volwassen patiënten. PN kunnen, naarmate ze groter worden, op weefsel gaan drukken. Dit kan, afhankelijk van de plaats van het PN, verschillende klachten geven, zoals pijn, misvorming van het lichaam of een handicap. PN krimpen slechts in zeldzame gevallen spontaan. Daarom zullen de klachten gedurende het hele leven van patiënten aanwezig blijven. Daarnaast kan de tumor van goedaardig in kwaadaardig veranderen. Dit gebeurt in 8 tot 13% van de gevallen. Deze vorm van kanker heet maligne perifere zenuwschedetumor (MPNST).

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁵ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

NF1 wordt geassocieerd met een verminderde levensverwachting van 8 tot 15 jaar, voornamelijk vanwege maligne neoplasmen en cardiovasculaire oorzaken.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

De effectiviteit van selumetinib is onderzocht in een multicenter, ongecontroleerd, *open-label* Fase 2 onderzoek (SPRINT Fase 2) met een follow-up van 2,8 jaar (eerste data cut-off). 50 patiënten met ten minste één complicatie gerelateerd aan een plexiform neurofibroom werden geïnccludeerd. Selumetinib is vergeleken met best ondersteunende zorg. Voor één uitkomst, progressievrije overleving (PFS), waren gegevens uit een historische controle beschikbaar. Voor de overige uitkomsten vormde de patiënt zijn eigen controle.

Datum
25 april 2024

Onze referentie
2024012007

Omdat de symptomen gerelateerd aan de PN verschillen tussen patiënten, is het lastig om op groepsniveau een klinisch relevante vermindering van symptomen aan te tonen. Het Zorginstituut is daarom in dit specifieke dossier uitgegaan van tumorgrootte als surrogaat voor vermindering of verslechtering van symptomen. Op groepsniveau is aangetoond dat selumetinib leidt tot $\geq 20\%$ krimp van symptomatische, inoperabele PN bij 40 tot 66% van de patiënten. Een situatie die zich bij natuurlijk beloop zelden voordoet, onderschrijven ook de klinisch experts. Ook de groei nam af ten opzichte van een historische controle, aangezien de PFS klinisch relevant verbeterde. Bij patiënten met stabiele of groeiende PN is de trend dat hun symptomen over de tijd stabiel blijven of verslechteren. Het is daarom onwaarschijnlijk dat, zonder volume-afname van het PN, de symptomen zullen verminderen. De tumorkrimp is daarom te beschouwen als een klinisch relevant effect bij deze ernstige, zeldzame en heterogene ziekte waarvoor geen andere geregistreerde behandeloptie beschikbaar is die ingrijpt op de oorzaak van de aandoening. De effecten zijn echter zeer onzeker vanwege de enkelarmige studie opzet, indirectheid van de uitkomstmaten en de voor deze indicatie lastig te interpreteren uitkomstmaat PFS.

De kwaliteit van leven bleef op groepsniveau ten minste gelijk ten opzichte van baseline en bij 38% tot 53% van de patiënten is een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven aangetoond. Ook voor deze uitkomst geldt dat de effecten zeer onzeker zijn. Selumetinib leidt bij vrijwel iedereen tot ongunstige effecten. Twaalf procent van de patiënten uit de studie ervaarde een interventiegerelateerd ernstig ongunstig effect. De meeste ongunstige effecten waren te managen door dosisonderbreking en dosisreductie met of zonder aanvullende interventie om de ongunstige effecten te behandelen. Daardoor zijn patiënten in staat selumetinib langdurig te gebruiken en dat impliceert dat de ongunstige effecten voor de meeste patiënten goed te managen zijn. Bovendien was geen enkel ongunstig effect levensbedreigend of fataal. Tien procent van de patiënten stakte permanent de behandeling vanwege een ongunstig effect.

Vanwege de veelbelovende resultaten in de eerdere SPRINT Fase 1 studie, patiënt en klinische equipoise, klein indicatiegebied en 'rug-tegen-de-muur' situatie is de keuze voor de ongecontroleerde studie-opzet begrijpelijk. Dit geeft echter ernstig risico op bias en dat maakt de effecten bij voorbaat onzeker.

Het Zorginstituut concludeert dat de studieresultaten van selumetinib, zoals tumorkrimp, veelbelovend zijn, maar dat het onzeker blijft of selumetinib op groepsniveau uiteindelijk leidt tot symptoomvermindering. De meerwaarde van selumetinib verschilt per patiënt. Op patiëntniveau zijn reeds klinisch relevante verbeteringen op bijvoorbeeld pijnreductie en kwaliteit van leven op korte termijn aangetoond. Om selumetinib gepast in te kunnen zetten is daarom een belangrijke rol voor de beroepsgroep weggelegd.

Kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder is van voldoende kwaliteit en kan gebruikt worden voor besluitvorming.

Het Zorginstituut vindt het echter niet realistisch om alleen maar van de door de registratiehouder gerapporteerde ICER (€170.774) uit te gaan omdat het niet duidelijk is wat de kwaliteit van leven is van deze patiënten. Daarnaast is er geen bewijs voor het progressievrij blijven van 55% van de met selumetinib behandelde patiënten na de leeftijd van 24 jaar voor de rest van hun leven. Vanwege deze onzekerheden kiest het Zorginstituut ervoor om twee scenario's te presenteren in de eindconclusie van de wetenschappelijke weging. Scenario A zou het meest realistisch zijn wanneer er voldoende bewijs is voor levenslang progressievrije overleving van een groot deel van de behandelde patiënten. Scenario B representeert een conservatiever scenario waarbij een minder optimistische progressievrije ziekte op de lange termijn wordt aangenomen

De kosteneffectiviteitsschatting ligt boven de voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde en selumetinib is daarom geen kosteneffectieve interventie. De ICER loopt van €170.774 per QALY in scenario A tot €332.319 per QALY in scenario B. Bij een referentiewaarde van €50.000 zou de prijs van selumetinib met 70% tot 84% moeten zakken om kosteneffectief te zijn.

Veel onzekerheden worden door middel van deze scenario's onderzocht, echter niet allemaal. Onder andere het progressiepercentage maar ook de stabilisatie van de tumorgroei na de leeftijd van 24 jaar zijn onzeker. Ook bestaat er onzekerheid over de aannames over het verloop van de ziekte bij best ondersteunende zorg en de kwaliteit van leven van patiënten die progressievrij zijn. Het Zorginstituut is echter van mening dat met bovenstaande scenario's voldoende inzichtelijk wordt gemaakt wat de kosteneffectiviteit van selumetinib is bij verandering van invloedrijke aannames.

Budgetimpactanalyse

Op basis van de berekeningen in de budgetimpactanalyse verwacht het Zorginstituut dat in het derde jaar na marktintroductie tussen de 39 en 114 patiënten in aanmerking komen voor de behandeling met selumetinib. De totale kosten per patiënt voor selumetinib zijn afhankelijk van het lichaamsoppervlak van een patiënt en kunnen variëren van €89.129 tot €297.125 per jaar. De totale meerkosten in het derde jaar bedragen tussen de €6,8 en €19,9 miljoen.

Maatschappelijke weging

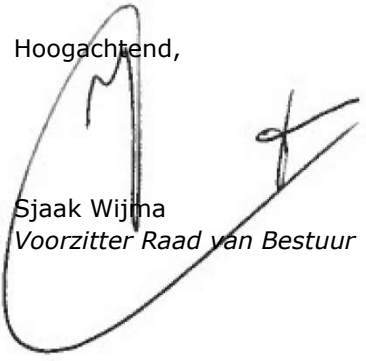
Op basis van de wetenschappelijke weging voldoet selumetinib aan de stand van de wetenschap en praktijk, maar er is grote onzekerheid over de effectiviteit voor de hele groep patiënten. Bovendien is het middel voorwaardelijk toegelaten tot de markt door de EMA vanwege beperkte gegevens over de veiligheid. Er is dus sprake van onzekerheden over zowel de effectiviteit als de veiligheid.

In de ACP is de waarde van selumetinib vanuit maatschappelijk oogpunt gewogen. Er is sprake van grote onzekerheid over de grootte en de duur van effecten op de cruciale uitkomsten 'vermindering van symptomen' en 'kwaliteit van leven'. Doordat de schatting van de gezondheidswinst voornamelijk het resultaat is van

extrapolaties in het farmaco-economisch model, is ook de schatting van de kosteneffectiviteit zeer onzeker. Ook bestaat er onzekerheid over de budgetimpact. Het betreft een innovatieve behandeling voor een patiëntengroep (kinderen vanaf 3 jaar) waarvoor op dit moment nog geen behandeling beschikbaar is die ingrijpt op de onderliggende ziekte. Omdat het hier gaat om kinderen, schetst de berekening van de ziektelast (en de bijbehorende referentiewaarde) wellicht een te rooskleurig beeld. Deze kinderen verliezen ten opzichte van gezonde kinderen een groot aantal QALY's (ruim 35), voornamelijk als gevolg van een slechtere kwaliteit van leven. Er is vertrouwen dat de beroepsgroep dit middel gepast zal gaan inzetten. Door formulering van start- en stopcriteria zal worden gewaarborgd dat dit middel bij de juiste patiënten zal worden ingezet en dat zal worden gestopt wanneer het middel niet (voldoende) effectief blijkt te zijn. Het vastleggen van deze afspraken in een weesgeneesmiddelen-arrangement acht de commissie gezien de grote onzekerheid van belang. Naast start- en stopcriteria en een indicatiecommissie is dataverzameling en evaluatie ook belangrijk. Naast tumorgrootte en complicaties zijn betere data over het effect van selumetinib op de kwaliteit van leven noodzakelijk. De commissie adviseert in het kader van cyclisch pakketbeheer te bekijken of deze toekomstige resultaten (weesgeneesmiddelen-arrangement en aanvullende gegevens van de registratiehouder aan EMA) leiden tot andere conclusies.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport, budgetimpactanalyse, farmaco-economisch rapport).

Hoogachtend,


Sjaak Wijna
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
25 april 2024

Onze referentie
2024012007

2024005639

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over selumetinib (Koselugo®) voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar en ouder.

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Hoge kosten per QALY gaan gepaard met meer verdringing. Verdringing betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 9 februari 2024 gesproken over de vraag of selumetinib bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak

Tijdens de vergadering hebben de patiëntenorganisatie Neurofibromatose Vereniging Nederland (NFVN) en de fabrikant Alexion gebruik gemaakt van de gelegenheid om in te spreken. Hieronder zijn de samenvattingen van beide insprekers opgenomen.

NFVN:

"De inspreker licht toe dat neurofibromatose type 1 (NF1) een licht tot zeer ernstig beperkende progressieve en zeldzame aandoening is. NF1 veroorzaakt het ontstaan van neurofibromen, goedaardige gezwellen/tumoren rondom de zenuwen en kan leiden tot ernstige handicaps of levensbedreigende orgaanschade. Plexiforme neurofibromen (PN) groeien het hardst bij kinderen. De gezwellen zijn vaak ontsierend, wat psychische belasting geeft. Voor deze kinderen is geen behandeling beschikbaar die het gezwel zelf aanpakt. Selumetinib kan leiden tot afname van de grootte van de tumoren en verbeteringen in pijnreductie en kwaliteit van leven, maar draagt ook bij aan het welbevinden op alle vlakken op (pré)volwassenleeftijd. De NFVN is betrokken bij en ondersteunt het landelijk NF1 zorgnetwerk en kan zich vinden in toepassing van selumetinib alleen in het expertisecentrum. Vanwege de ernst van de bijwerkingen verwacht de NFVN dat alleen patiënten die ernstig zijn aangedaan in aanmerking willen komen voor deze behandeling. NFVN roept partijen op om hun uiterste best te doen in de prijsonderhandelingen zodat deze veelbelovende behandeling voor een ernstige en zeldzame aandoening bij kinderen beschikbaar komt vanuit het basispakket."

Alexion:

"De symptomen en klachten van plexiforme neurofibromen (PN) zijn uiteenlopend van pijn, misvormingen, bewegingsbeperkingen tot aan levensbedreigende gevolgen. Met name de behandeling van pijn bij deze kinderen is uitdagend. Tot de komst van selumetinib was er geen zicht op afname of genezing van PN. Met selumetinib krijgen deze kinderen een behandeling, die naast de afname van de tumor ook effect heeft op het verminderen van pijn in het dagelijks leven en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Selumetinib is een effectief middel met een grote impact op het leven van een kleine groep jonge kinderen en hun mantelzorgers. Er is net als bij vrijwel alle weesgeneesmiddelen sprake van onzekerheid,

maar dat kan zowel naar boven als beneden uitpakken. Het hoogste kosteneffectiviteitsscenario van het Zorginstituut is extreem conservatief. Het gaat om 40 patiënten met een budgetimpact van 6,8 miljoen. Alexion hoopt op korte termijn afspraken te kunnen maken, zodat Nederlandse patiëntjes niet langer hoeven te wachten op behandeling.”

Op verzoek van de commissie heeft een arts, die veel NF1 patiënten (inclusief de groep waar het hier om gaat) behandelt, namens de beroepsgroep een aantal vragen van de commissieleden beantwoord tijdens de vergadering. De arts heeft uitgelegd dat vorming van (inoperabele) tumoren niet het enige symptoom is van de aandoening. De ziekte kan zich ook uiten in cognitieve problemen of een combinatie van tumoren en cognitieve problemen. De zorg voor patiënten met PN is georganiseerd in het NF1-zorgnetwerk. Voorlopig zal behandeling plaatsvinden in het expertisecentrum. Sinds juli 2021 hebben zeven kinderen op basis van 'compassionate use' (gefinancierd door Alexion) toegang tot dit geneesmiddel. De arts licht toe dat er momenteel gewerkt wordt aan gepast gebruik afspraken, want er is nog veel onduidelijk rondom de inzet van selumetinib. In de praktijk zal ervaring opgedaan moeten worden in een gecontroleerde setting: wanneer te starten met de behandeling (startcriteria), hoe lang door te behandelen, ook na het bereiken van de volwassen leeftijd (stopcriteria), en of het mogelijk is de behandeling te pauzeren dan wel de dosering aan te passen (doelmatige inzet). De praktijk wijst uit dat na ongeveer 9 maanden het effect op tumorkrimp meetbaar is. Als voortijdig duidelijk is dat de tumor blijft groeien of als er sprake is van ernstige bijwerkingen die niet opwegen tegen de voordelen, dan ligt het voor de hand de behandeling te staken. De arts benadrukt dat vanwege de kleine aantallen van symptomatische, inoperabele PN bij kinderen met NF1 internationale samenwerking van belang is ten behoeve van doelmatige inzet. Wat betreft de inschatting van het aantal patiënten verwacht de arts dat dit aantal aan de lage kant van de opgegeven range ligt. Op de vraag of in de toekomst ook operabele kinderen behandeld gaan worden, antwoordt de arts dat zij zich kan voorstellen dat kinderen waarbij een operatie mogelijk tot schade gaat leiden ook behandeld zullen gaan worden met selumetinib.

Vertrekpunt voor de gedachtevorming in de commissie:

- Het betreft een weesgeneesmiddel voor een aandoening met een heterogeen ziektebeeld, waarvoor geen andere behandeling beschikbaar is die aangrijpt op de onderliggende ziekte. De gemiddelde ziektelast bedraagt 0,54. De fair-inningsmethode laat een QALY verlies van 35,15 zien.
- Selumetinib voldoet aan stand van de wetenschap en praktijk, maar er is grote onzekerheid over de effectiviteit voor de hele groep patiënten. Bovendien is het middel voorwaardelijk toegelaten tot de markt door de EMA vanwege beperkte gegevens over de veiligheid. Er is dus sprake van onzekerheden over zowel de effectiviteit als de veiligheid.
- De budgetimpact is geschat op 6,8 miljoen euro in het derde jaar als een selecte groep patiënten wordt behandeld waar de beroepsgroep in Nederland nu een plaats voor ziet en 19,9 miljoen euro als de hele groep wordt behandeld waarvoor het middel is geregistreerd.
- De behandelkosten per patiënt zijn hoog en liggen tussen de 90.000 en 300.000 euro per patiënt per jaar.
- De kosteneffectiviteit is ongunstig bij een referentiewaarde van 50.000 euro per QALY die hoort bij deze ziektelast (0,54 proportional shortfall):
 - Range van de ICER bedraagt 170.000 (scenario A) tot 330.000 (scenario B) euro per QALY. Scenario B is een meer conservatief scenario dat door het Zorginstituut is opgesteld en als het meest waarschijnlijk wordt gezien.

Overwegingen van de commissie:

- Het betreft een innovatieve behandeling voor een patiëntengroep (kinderen vanaf 3 jaar) waarvoor op dit moment nog geen behandeling beschikbaar is die ingrijpt op de onderliggende ziekte.
- Er is sprake van grote onzekerheid over de grootte en de duur van effecten op de cruciale uitkomsten 'vermindering van symptomen' en 'kwaliteit van leven'. Doordat de schatting van de gezondheidswinst voornamelijk het resultaat is van extrapolaties in het farmaco-

economisch model, is ook de schatting van de kosteneffectiviteit zeer onzeker. Ook bestaat er onzekerheid over de budgetimpact.

- Selumetinib is door de EMA voorwaardelijk ('conditional') toegelaten tot de markt, vanwege onzekerheden over de veiligheid. In maart 2028 dient de fabrikant aanvullende gegevens over de veiligheid bij de EMA aan te leveren.
- Omdat het hier gaat om kinderen, schetst de berekening van de ziektelast volgens de gebruikelijke proportional shortfall methode (PS) wellicht een te rooskleurig beeld van de ziektelast. Deze kinderen verliezen ten opzichte van gezonde kinderen een groot aantal QALY's (ruim 35), voornamelijk als gevolg van een slechtere kwaliteit van leven.
- De commissie acht de schatting van de kosteneffectiviteit in het door het Zorginstituut gepresenteerde meer conservatieve scenario B nog steeds te optimistisch. Hierin is voor het grootste deel van de patiënten gerekend met een behandelduur van 4,3 jaar (mediane behandelduur in de studie), maar dit zou in de praktijk weleens aanzienlijk langer kunnen zijn.
- Selumetinib wordt inmiddels ook bij andere indicaties onderzocht. Het is echter op dit moment onzeker of die tot de markt toegelaten zullen gaan worden. Er zijn ook nog vergelijkbare middelen (MEK-remmers) in onderzoek voor dezelfde indicatie (PN). Dat zou in de toekomst voor concurrentie kunnen gaan zorgen.
- Er is vertrouwen dat de beroepsgroep dit middel gepast zal gaan inzetten. Het vastleggen van deze afspraken in een weesgeneesmiddelen-arrangement acht de commissie gezien de grote onzekerheid van belang. Naast start- en stopcriteria en een indicatiecommissie is dataverzameling en evaluatie ook belangrijk. Naast tumorgrootte en complicaties zijn betere data over het effect van selumetinib op de kwaliteit van leven noodzakelijk. De commissie adviseert in het kader van cyclisch pakketbeheer te bekijken of deze toekomstige resultaten (weesgeneesmiddelen-arrangement en aanvullende gegevens van de fabrikant aan EMA) leiden tot andere conclusies.
- Steeds meer middelen worden met een lagere bewijslast toegelaten tot de markt. Ook bij selumetinib is dit het geval.
- Probleem is dat nu een zeer hoge prijs gevraagd wordt voor selumetinib. De kans op verdringing van zorg die meer gezondheidswinst oplevert, is aanzienlijk. Ook nieuwe middelen voor dit ziektebeeld zullen in de toekomst tegen dit middel afgezet gaan worden, terwijl we nu al zoveel onzekerheden kennen.

De commissie uit hierover haar zorgen. Het Zorginstituut heeft met behulp van de Wetenschappelijk Adviesraad wel geprobeerd een scenario voor de kosteneffectiviteit te beschrijven waarbij conservatievere aannames zijn gedaan die aan een aantal onzekerheden tegemoetkomen.

Advies

De commissie komt alles afwegende tot een negatief advies, tenzij een prijsreductie van ten minste 84% bereikt wordt, conform het meest waarschijnlijk scenario zoals uitgerekend door het Zorginstituut. Ondanks dat het gaat om een zeldzame aandoening bij kinderen, waarbij veel QALY's verloren gaan en er geen behandeling beschikbaar is die de oorzaak aanpakt acht de commissie de onzekerheden over de (kosten)effectiviteit, de kwaliteit van leven metingen en veiligheid dermate groot dat een prijsreductie van minder dan 84% maatschappelijk niet uitlegbaar is. De commissie spreekt van minstens 84% prijsreductie omdat zij niet uitsluit dat de kosteneffectiviteit in de praktijk nog ongunstiger zal zijn.

Ook als zo'n grote prijsreductie wordt gerealiseerd, acht de commissie vanwege de grote onzekerheid een weesgeneesmiddelen-arrangement noodzakelijk. Daarin kunnen afspraken gemaakt worden over start- en stopcriteria, het instellen van een indicatiecommissie, dataverzameling (over tenminste effect op tumorgrootte, complicaties ten gevolge van ziekte progressie, veiligheid en kwaliteit van leven) en over evaluatiemomenten. De commissie complimenteert de beroepsgroep dat hiermee reeds een start is gemaakt en gaat ervan uit dat deze afspraken op korte termijn vastgelegd kunnen worden in een weesgeneesmiddelen-arrangement. Indien er in de nabije toekomst een betere onderbouwing van de effecten (zowel veiligheid (in maart 2028), tumorgrootte, kwaliteit van leven, als kosteneffectiviteit) beschikbaar komt, adviseert de commissie het Zorginstituut om in het kader van cyclisch

pakketbeheer te bekijken of deze op dat moment leiden tot andere conclusies.



Farmacotherapeutisch rapport selumetinib
(Koselugo®) voor de behandeling van
symptomatische, inoperabele plexiforme
neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten
met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar
of ouder

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 25 januari 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021050758
Volgnummer	2022021669
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. van Heesch
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 11

1.1 Aanleiding 11

1.2 Achtergronden 12

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 18

2.3 Selectiecriteria 19

3 Resultaten 21

3.1 Resultaten literatuursearch 21

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 21

3.3 Gunstige effecten interventie 23

3.4 Ongunstige effecten 27

3.5 Ervaring 29

3.6 Toepasbaarheid 30

3.7 Gebruiksgemak 31

4 Eindbeoordeling 33

4.1 Bespreking relevante aspecten 33

4.2 Eindconclusie 35

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 37

5.1 Oud advies 37

5.2 Nieuw advies 37

Bijlage 1: Zoekstrategie 39

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 40

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 41

Bijlage 4: Baseline tabel 42

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias 44

Bijlage 6: GRADE evidence profiel 47

Bijlage 7: Resultaten van patiënt-gerapporteerde en observer-gerapporteerd uitkomsten^[15] 51

Literatuur 53

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BSA	<i>body surface area</i> , lichaamsoppervlak
CR	Complete respons
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DoR	Duur van de respons
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NF1	Neurofibromatose type 1
NRS-11	<i>Numerical rating scale-11</i>
ORR	Objectieve responsratio
PFS	Progressievrije overleving
PII	<i>Pain interference index</i>
PN	Plexiform neurofibroom
PR	Partiële respons
PRO	<i>Patient-reported outcome</i>
PROMIS	<i>Patiënt-Reported Outcomes Measurement Information System</i>
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van selumetinib (Koselugo®) voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder. Selumetinib is daarbij vergeleken met best ondersteunende zorg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

PN zijn grotere goedaardige tumoren die ontstaan uit grotere zenuwen of zenuwnetwerken. Ze kunnen complexe en grote vormen aannemen en kenmerken zich door ongecontroleerde en onvoorspelbare groei, met periodes van snelle groei en periodes van inactiviteit. PN groeien het hardst bij kinderen, terwijl de groei afvlakt wanneer patiënten volwassen zijn. PN kunnen, naarmate ze groter worden, op weefsel gaan drukken. Dit kan, afhankelijk van de plaats van het PN, verschillende klachten geven, zoals pijn, misvorming van het lichaam of een handicap. In de meest ernstige gevallen kunnen PN leiden tot ernstige handicap of levensbedreigende orgaanschade, bijvoorbeeld door compressie van het ruggenmerg, de grote bloedvaten of de luchtwegen. PN krimpen slechts in zeldzame gevallen spontaan. Daarom zullen de klachten gedurende het hele leven van patiënten aanwezig blijven. Een lastig punt bij de beoordeling van behandelingen voor deze indicatie is dat PN op verschillende locaties voorkomen. Hierdoor is er een brede variëteit aan PN-gerelateerde symptomen en zijn er weinig gevalideerde patiënt-gerapporteerde of functionele uitkomstmaten voor NF1 beschikbaar.

Selumetinib remt de proliferatie en overleving van kankercellen waarin de RAF-MEK-ERK-route is geactiveerd. De hypothese is dat selumetinib via dit werkingsmechanisme de grootte van het PN kan verkleinen en op die manier de PN-gerelateerde symptomen kan verminderen.

De effectiviteit van selumetinib is onderzocht in een enkelarmige Fase 2 studie. Vanwege de veelbelovende resultaten uit de SPRINT Fase 1 studie, patiënt en klinische equipoise, klein indicatiegebied en 'rug-tegen-de-muur' situatie, is de keuze voor deze enkelarmige studie-opzet begrijpelijk. Dit geeft echter ernstig risico op bias en dat maakt de effecten bij voorbaat onzeker.

Selumetinib is in dit rapport vergeleken met best ondersteunende zorg. Voor één uitkomst, progressievrije overleving (PFS), waren gegevens uit een historische controle beschikbaar. Voor de overige uitkomsten vormde de patiënt zijn eigen controle.

Zoals hierboven beschreven verschillen de PN-gerelateerde symptomen tussen patiënten. Dit maakt het lastig om op groepsniveau een klinisch relevante vermindering van symptomen aan te tonen. In deze beoordeling is daarom uitgegaan van tumorgrootte als surrogaat voor vermindering of verslechtering van symptomen. Op groepsniveau is aangetoond dat selumetinib leidt tot $\geq 20\%$ krimp van symptomatische, inoperabele PN bij 40,0 tot 66,0% van de patiënten (95%-BI: 26,4–78,8) (objectieve responsratio (ORR)). Een situatie die zich bij natuurlijk beloop zelden voordoet. Ook de groei nam af ten opzichte van een historische controle, aangezien de PFS klinisch relevant verbeterde (HR=0,08; 95%-BI:0,02–

0,29). Bij patiënten met stabiele of groeiende PN is de trend dat hun symptomen over de tijd stabiel blijven of verslechteren. Het is onwaarschijnlijk dat zonder volume-afname van het PN symptomen zullen verminderen. De tumorkrimp bepaald middels ORR is daarom te beschouwen als een klinisch relevant effect bij deze ernstige, zeldzame en heterogene ziekte met een hoge *unmet medical need*. De effecten zijn echter zeer onzeker, vanwege de enkelarmige studie opzet (ernstig risico op bias), indirectheid van de uitkomstmaten en de voor deze indicatie lastig te interpreteren uitkomstmaat PFS.

De kwaliteit van leven bleef op groepsniveau ten minste gelijk ten opzichte van baseline en bij 38% tot 53% van de patiënten is een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven aangetoond. Ook voor deze uitkomst geldt dat de effecten zeer onzeker zijn vanwege de enkelarmige studieopzet (ernstig risico op bias), het ontbreken van een historische controle en onnauwkeurigheid. De kwaliteit van leven na een behandelduur langer dan 12 maanden is (nog) niet gerapporteerd.

Selumetinib leidt bij vrijwel iedereen tot ongunstige effecten. Twaalf procent van de patiënten uit de studie ervaarde een interventiegerelateerd ernstig ongunstig effect. De meeste ongunstige effecten waren te managen door dosisonderbreking en dosisreductie met of zonder aanvullende interventie. Daardoor zijn patiënten in staat selumetinib langdurig te gebruiken en dat impliceert dat de ongunstige effecten voor de meeste patiënten goed te managen zijn. Bovendien was geen enkel ongunstig effect levensbedreigend of fataal. Tien procent van de patiënten staakte permanent de behandeling vanwege een ongunstig effect. Bij een mediane behandelduur van ongeveer 4,3 jaar blijken de eerder aangetoonde ongunstige effecten van selumetinib behouden te blijven en werden geen extra veiligheidsrisico's gevonden ten opzichte van de eerste data *cut-off* (mediane follow-up 2,8 jaar). Maar ook voor de ongunstige effecten geldt dat de uitkomsten zeer onzeker zijn.

In de Europese richtlijn (2023) hebben MEK-remmers (selumetinib) reeds een plaats bij patiënten met NF1 die kampen met symptomatische, inoperabele PN. Het Zorginstituut concludeert dat de studieresultaten van selumetinib, zoals tumorkrimp, veelbelovend zijn, maar dat het onzeker blijft of selumetinib op groepsniveau uiteindelijk leidt tot symptoomvermindering, o.a. vanwege de enkelarmige studieopzet (ernstig risico op bias) en de indirectheid van de uitkomstmaten tumorrespons en progressievrije overleving. De meerwaarde van selumetinib verschilt per patiënt. Op patiëntniveau zijn reeds klinisch relevante verbeteringen op bijvoorbeeld pijnreductie en kwaliteit van leven aangetoond. Het Zorginstituut concludeert daarom dat een belangrijke rol voor de beroepsgroep is weggelegd om ervoor te zorgen dat selumetinib gepast wordt ingezet. Er zouden onder anderen afspraken gemaakt kunnen worden over:

- Het instellen van een indicatiecommissie;
- Start- en stopcriteria;
- Dataverzameling;
- Evaluatie en monitoring.

De beroepsgroep heeft aangegeven het van belang te vinden de gepaste inzet van selumetinib nader te onderzoeken. Dit heeft het Zorginstituut, naast de ernst van de aandoening, de onvervulde behandelbehoefte en de onmogelijkheid van het opzetten van een ideale studie, meegewogen in zijn eindoordeel.

Het Zorginstituut concludeert dat selumetinib voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 22 januari 2024.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van selumetinib voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Selumetinib(Koselugo®) harde capsules, 10 en 25 mg</i>	
<i>Geregistreerde indicatie:</i> Als monotherapie voor de behandeling van symptomatische, inoperabele PN bij pediatrische patiënten met NF1 van 3 jaar of ouder. ^[1]	
<i>Claim van de registratiehouder:</i> Bij de behandeling van symptomatische, inoperabele PN bij pediatrische patiënten met NF1 van 3 jaar of ouder heeft selumetinib toegevoegd aan best ondersteunende zorg een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg alleen.	
<i>Doseringsadvies:</i> De aanbevolen dosis selumetinib is 25 mg/m ² lichaamsoppervlak, tweemaal daags oraal (ongeveer elke 12 uur). De dosering wordt individueel vastgesteld op basis van het lichaamsoppervlak (mg/m ²) en afgerond naar de dichtstbijzijnde haalbare dosis van 5 mg of 10 mg tot een maximale enkele dosis van 50 mg (zie tabel 1). De behandeling moet worden voortgezet zolang er een klinisch voordeel wordt waargenomen, of tot progressie van het PN of de ontwikkeling van onaanvaardbare toxiciteit. ^[1]	
Tabel 1: Aanbevolen dosis op basis van het lichaamsoppervlak	
Lichaamsoppervlak (BSA)*	Aanbevolen dosis
0,55 – 0,69 m ²	20 mg 's ochtends en 10 mg 's avonds
0,70 – 0,89 m ²	20 mg tweemaal daags
0,90 – 1,09 m ²	25 mg tweemaal daags
1,10 – 1,29 m ²	30 mg tweemaal daags
1,30 – 1,49 m ²	35 mg tweemaal daags
1,50 – 1,69 m ²	40 mg tweemaal daags
1,70 – 1,89 m ²	45 mg tweemaal daags
≥ 1,90 m ²	50 mg tweemaal daags
* De aanbevolen dosis voor patiënten met een BSA minder dan 0,55 m ² is niet vastgesteld.	
<i>Samenstelling:</i> Elke harde capsule bevat 10 mg of 25 mg selumetinib (als waterstofsulfaat).	
<i>Werkingsmechanisme:</i> Selumetinib is een selectieve remmer van mitogeengeactiveerd proteïnekinase 1 en 2 (MEK1/2). Selumetinib blokkeert de MEK-activiteit en de RAF-MEK-ERK-route. Daarom kan MEK-inhibitie de proliferatie en overleving blokkeren van kankercellen waarin de RAF-MEK-ERK-route is geactiveerd. ^[1]	
<i>Bijzonderheden:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • De EMA heeft selumetinib aangewezen als weesgeneesmiddel. • De EMA heeft selumetinib onder de voorwaarde van aanvullend onderzoek toegelaten tot de markt (<i>conditional</i>). • De registratie-uitbreiding van selumetinib voor de behandeling van <i>differentiated thyroid cancer – first-line with radioactive iodine</i> is teruggetrokken omdat de primaire eindpunten (complete respons na 18 maanden) in de ASTRA-trial niet werden behaald.^[2] 	

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Bij neurofibromatose type 1 (NF1) ontstaan vanuit de neurale cellen goedaardige gezwellen in de huid en hersenen, maar ook in andere delen van het lichaam.^[3]

NF1 is een dominant erfelijke aandoening. De oorzaak is een mutatie in het NF1-gen. Dit gen zorgt voor de aanmaak van het eiwit neurofibromine. Neurofibromine remt normaal de celdeling. Door de mutatie in het NF1-gen wordt niet genoeg of niet goed werkend neurofibromine aangemaakt in de lichaamscellen. Dit kan uiteindelijk leiden tot ongeremde celgroei en daardoor tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van benigne en maligne tumoren.^[3, 4]

Er zijn inmiddels talloze mutaties aangetoond, die verspreid liggen over het NF1-gen. Bij ongeveer 50% tot 70% van de patiënten is sprake van een nieuwe mutatie, de rest is familiair. De penetrantie van NF1 is vrijwel 100%. De mate van expressie is echter zeer variabel, ook binnen families.^[3]

1.2.2 Symptomen en ernst

NF1 is een zeer variabel ziektebeeld met een breed scala aan symptomen en complicaties in verschillende orgaansystemen. Bovendien is niet te voorspellen welke klachten een patiënt zal krijgen en wanneer deze zullen optreden.^[3] NF1 kent een aantal klinische criteria en kan worden bevestigd door mutatie-analyse van het NF1-gen.

In 1987 zijn door *the National Institutes of Health* (NIH) diagnostische criteria opgesteld voor NF1. De klinische diagnose NF1 wordt gesteld bij aanwezigheid van 2 of meer van de criteria die worden genoemd in **tabel 2**.^[3]

Tabel 2: Klinisch diagnostische criteria NF1^[3]

criterium	Beginleeftijd
Zes of meer café au lait maculae van 0,5 diameter vóór de puberteit en 1,5 cm diameter na de pubertijd; dit zijn onschuldige, oppervlakkige, donkere vlekken op de huid	Geboorte tot 12 jaar
Twee of meer (sub)cutane neurofibromen of één of meer plexiforme neurofibromen (PN) (zie 1.2.2.1 <i>Neurofibromen</i> voor toelichting)	Cutane neurofibromen: >7 jaar (meestal late adolescentie) PN: Geboorte tot 18 jaar
Sproeten (melanotic freckling) in de oksels en/of liezen	3 jaar tot adolescentie
Optic pathway glioma ; glioom van de visuele banen	Geboorte tot 7 jaar
Twee of meer Lisch noduli ; ophopingen van pigment in de iris	>3 jaar
Specifieke botlaesie zoals: <ul style="list-style-type: none"> • Sphenoïde dysplasie: (een deel van) het bot aan de achterkant van de oogkas is afwezig. Hierdoor is het gezicht scheef en kunnen afwijkingen aan het oog ontstaan; • Cortex verdunning van de lange pijpbeenderen met of zonder pseudo-arthrose: door een botafwijking is er kans op een breuk. Na de breuk groeit het bot niet goed aan elkaar. 	Spenoïde dysplasie: congenitaal Pseudoarthrose tibia: geboorte tot 3 jaar

Daardoor kan er een vals gewricht ontstaan. Op de breuklijn bewegen de delen van het bot tegen elkaar, wat onstabiel en pijnlijk is	
Eerstegraads familielid met NF1 volgens bovenstaande criteria (geldt niet van kind naar ouder)	

Voorbeelden van frequent voorkomende niet specifieke kenmerken van mensen met NF1 zijn kleine gestalte, macrocephalie, hypertelorisme (wijd uit elkaar staan van de ogen), thoraxafwijkingen en motorische leer-, spraak- en gedragsproblemen. Deze niet specifieke kenmerken bevestigen de diagnose van NF1 bij een klinische onvolledige presentatie niet, maar kunnen wel bijdragen aan het bepalen van het vervolgbeleid.^[3]

1.2.2.1

Neurofibromen

Bijna alle mensen met NF1 hebben neurofibromen (>99%). Dit zijn goedaardige tumoren die beginnen in de zenuwen. Ze kunnen overal beginnen, maar ze zitten vaak op of onder de huid (**dermale neurofibromen**). Meestal gebeurt dit vanaf de pubertijd. Daarnaast kan iemand grotere goedaardige tumoren krijgen (**plexiforme neurofibromen (PN)**) (30% zichtbaar – 50% op beeldvorming). Die tumoren ontstaan uit grotere zenuwen of uit zenuwnetwerken. Ze kunnen complexe en grote vormen aannemen en kenmerken zich door ongecontroleerde en onvoorspelbare groei, met periodes van snelle groei en periodes van inactiviteit. Plexiforme neurofibromen groeien het hardst in pediatrische patiënten, terwijl de groei afvlakt in volwassen patiënten.^[5-7] PN kunnen op ander weefsel gaan drukken, wat pijn kan gaan doen, misvorming van het lichaam kan geven en tot handicap kan leiden. Complicaties zijn locatie-afhankelijk en omvatten neurologische uitval, blaas- en darmklachten, obstructief slaapapnoe syndroom (OSAS), restrictieve longafwijkingen, bloedingen en vertraagde wondgenezing. In de meest ernstige gevallen kunnen PN leiden tot ernstige handicap of levensbedreigende orgaanschade, bijvoorbeeld door compressie van het ruggenmerg, de grote bloedvaten of de luchtwegen.^[8] Spontane krimp van PN is beschreven, maar is nooit sneller dan -20% per jaar.^[5-7] Aangezien PN slechts in zeldzame gevallen spontaan krimpen, zullen de klachten gedurende het leven van patiënten aanwezig blijven.^[9] Daarnaast kan de tumor van goedaardig in kwaadaardig veranderen. Dit gebeurt in 8 tot 13% van de gevallen. Deze vorm van kanker heet **maligne perifere zenuwschedetumor (MPNST)**. Snelle groei, pijn, veranderde consistentie van neurofibromen en uitvalsverschijnselen bij neurofibromen kunnen duiden op maligne ontaarding van neurofibromen.^[3, 10]

NF1 wordt geassocieerd met een verminderde levensverwachting van 8 tot 15 jaar, voornamelijk vanwege maligne neoplasmen en cardiovasculaire oorzaken.^[11, 12]

1.2.3

Prevalentie en incidentie

De incidentie van NF1 bij het aantal levendgeborenen is 1 op de 2.500-3.000. Als dit doorberekend wordt naar de populatie van 2-18 jaar, dan komt dit neer op ongeveer 1.100 kinderen in Nederland. PN komen in ongeveer de helft van deze patiënten voor (500 patiënten). De helft van deze kinderen is symptomatisch (250). Daarvan is de helft inoperabel door diffuse groei van het fibroom of een locatie die niet met chirurgie kan worden bereikt (125 patiënten).^[13]

1.2.4

Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De Sectie Erfelijke & Aangeboren Aandoeningen (EAA) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) beschrijft de behandeling van PN bij NF1 in de *Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen en volwassenen met*

neurofibromatosis type 1 (2017).^[3]

Het therapeutische doel bij de behandeling van symptomatische PN is de grootte van PN verkleinen, of op z'n minst de groei te vertragen of de grootte te stabiliseren. Voor de behandeling van PN zijn er twee opties: expectatief beleid en chirurgie.

- Bij **expectatief beleid** van PN is monitoring van de groei essentieel, gezien de mogelijkheid van maligne ontaarding. Verandering van het aspect, pijnklachten of forse groei indiceert beeldvorming (MRI) en soms een FDG-PET-CG scan. Een PET-CT scan geeft echter behoorlijke stralingsbelasting en vereist daarnaast grote expertise voor de juiste interpretatie zodat het onderzoek thuishoort in een expertisecentrum.
- **Chirurgische verwijdering** van PN is complex wegens groei in aangrenzende structuren en vraagt vrijwel altijd om multidisciplinair overleg. Een chirurgische interventie is zelden volledig of zonder ernstige verminking of functieverlies, en er blijft kans op recidief uit restweefsel.

Daarnaast is de behandeling van symptomatische PN gericht op symptoombestrijding (best ondersteunende zorg). Aangezien niet iedere patiënt dezelfde klachten ervaart, verschilt best ondersteunende zorg per patiënt. Het kan bestaan uit pijnbehandeling, fysiotherapie, psychologische hulp en soms procedures zoals een tracheostomie om ernstige luchtwegproblemen te verlichten. Vanwege het variabele ziektebeeld met een breed scala aan symptomen en complicaties van verschillende orgaansystemen, waarbij bovendien het onmogelijk is om te voorspellen welke klachten een patiënt zal krijgen en wanneer deze op zullen treden is een multidisciplinaire benadering vereist.

In 2023 is de *ERN GENTURIS tumour surveillance guideline for individuals with neurofibromatosis type 1* gepubliceerd.^[14] Deze Europese richtlijn noemt MEK-remmers (bijvoorbeeld selumetinib) als behandeloptie indien patiënten met NF1 kampen met symptomatische, inoperabele PN.

Vergelijkende behandeling

Selumetinib is geregistreerd voor de behandeling van symptomatische, inoperabele PN bij pediatrische patiënten met NF1 van 3 jaar of ouder. Aangezien selumetinib enkel is geregistreerd voor de behandeling van symptomatische inoperabele PN, is best ondersteunende zorg (bv. pijnmedicatie, fysiotherapie) de vergelijkende behandeling. Hoe deze best ondersteunende zorg er voor de patiënt uitziet, is afhankelijk van de locatie van het PN en de symptomen die dit bij de patiënt veroorzaakt.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet selumetinib (Koselugo®) voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 3: PICO

Patiëntenpopulatie	Pediatrische patiënten van 3 jaar of ouder met neurofibromatose type 1 (NF1) en symptomatische, inoperabele PN
Interventie	Selumetinib toegevoegd aan best ondersteunende zorg*
Controle-interventie	Best ondersteunende zorg*
Cruciale uitkomsten	Plexiform neurofibroom (PN)-gerelateerde symptomen Kwaliteit van leven Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Tumorprogressie en respons verlopen traag. Daardoor duren klinische studies bij patiënten met neurofibromatosis type 1 eerder jaren dan maanden. In verschillende studies is beschreven dat de groeisnelheid van PN bij jonge kinderen sneller is dan bij oudere kinderen of volwassenen. ^[9] Het Zorginstituut concludeert dat een periode van meerdere jaren nodig is om een effect op ziekteprogressie, invaliditeit, kwaliteit van leven, pijn en andere symptomen aan te tonen.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat randomisatie en het toepassen van een controlegroep niet mogelijk is vanwege patiënt en klinisch equipoise, het kleine indicatiegebied en de 'rug-tegen-de-muur' situatie die van toepassing is bij deze indicatie. Daarnaast kent de behandeling in de controlegroep veel varianten, aangezien er vanwege de heterogeniteit van de aandoening geen aangewezen behandeling is voor patiënten met NF1 en symptomatische, inoperabele PN. Blindering van de patiënten en behandelaars is moeilijk vanwege langdurigheid van de uitkomsten en klinische equipoise. Blindering van de effectbeoordelaar is wel mogelijk.

* Best ondersteunende zorg is afhankelijk van de locatie en symptomen van het inoperabele PN.

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

PN-gerelateerde symptomen

Een lastig punt in deze beoordeling is dat PN op verschillende locaties voorkomen. Hierdoor is er een brede variëteit aan PN-gerelateerde symptomen en zijn er weinig gevalideerde patiënt-gerapporteerde of functionele uitkomstmaten voor NF1 beschikbaar.^[15] De REiNS-werkgroep (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*)^A beveelt de volgende *patient-reported outcome* (PRO) instrumenten aan om pijn en fysiek functioneren te meten in neurofibromatose klinische studies:

- De *Numerical rating scale-11* (NRS-11) voor de beoordeling van pijnintensiteit in patiënten ≥ 8 jaar met neurofibromatose (zelfrapportage). Deze schaal loopt van 0 tot 10, waarbij 0 staat voor geen enkele pijn en 10 voor de meest denkbare pijn. De patiënt dient het getal te omcirkelen dat het best de ervaren ernst van zijn/haar pijn weergeeft in de afgelopen week^[16];
- Het *Pain Interference Index* (PII) instrument voor de beoordeling van de invloed van pijn op dagelijkse activiteiten in neurofibromatose patiënten 6-24 jaar (zelfrapportage) en neurofibromatose patiënten 6-18 jaar (ouderrapportage). Met deze 6-item schaal is te bepalen in hoeverre pijn de dagelijkse activiteiten van een individu beïnvloedt over de afgelopen 7 dagen. De items worden gescoord op een 7-punt Likert schaal en de totale score is het gemiddelde van de afgenomen items. De PII is bruikbaar voor klinische trials naar neurofibromatose omdat het toepasbaar is in een brede leeftijdsgroep, gebieden beoordeelt die relevant zijn voor neurofibromatose, en er zowel een zelfrapportage als ouderrapportage mogelijk is.^[9];
- Het *Patient-reported outcomes measurement information system* (PROMIS) instrument voor de meting van 1) de functie van de bovenste extremiteiten en 2) de mobiliteit (zelfrapportage bij kinderen 8-18 jaar en ouderrapportage bij kinderen 5-18 jaar).^[17] De PROMIS itembank *Lichamelijk functioneren bij kinderen – bovenste extremiteit* meet activiteiten waarbij het gebruik van de bovenste extremiteit nodig is, inclusief schouder-, arm- en handactiviteiten. Voorbeelden zijn: schrijven, een overhemd/bloes of broek dichtknopen, of een potje openmaken. De PROMIS itembank *Lichamelijk functioneren bij kinderen – mobiliteit* meet activiteiten met betrekking tot lichamelijke mobiliteit, variërend van uit bed komen of opstaan uit een stoel tot activiteiten zoals hardlopen. De meeste PROMIS items hebben vijf antwoordcategorieën (5=helemaal niet erg, 1=heel erg).^[18, 19] https://www.dutchflemishpromis.nl/lichamelijke-gezondheid_16_9.html De PROMIS schalen zijn toepasbaar bij klinische studies naar neurofibromatose omdat ze relevante domeinen beoordelen in een brede leeftijdsgroep, goede psychometrische kenmerken hebben en vertaalt zijn in verschillende talen.^[9]

Aangezien niet iedere patiënt dezelfde klachten ervaart, zijn de verschillende vragenlijsten alleen in te vullen indien dit relevant is voor de patiënt. Dit maakt het lastig om een klinisch relevant effect op groepsniveau aan te tonen. De symptomen die patiënten met NF1 kunnen ervaren hebben echter als overeenkomst dat ze worden veroorzaakt door het PN dat, naarmate het groter wordt, op ander weefsel kan gaan drukken, wat kan leiden tot morbiditeit zoals bedreiging van vitale functies, motorische uitval, pijn en misvorming. Het therapeutische doel bij de behandeling van symptomatische PN is daarom de grootte van PN verkleinen, of op z'n minst de groei te vertragen of de grootte te stabiliseren. Dit gebeurt volgens de huidige richtlijnen middels chirurgische verwijdering. Een chirurgische interventie is

^A REiNS (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*) is een internationale samenwerking tussen instituten en medische specialisaties, waaronder NF-experts, onderzoekers en patiëntvertegenwoordigers. De samenwerking bestaat sinds 2011.

echter niet altijd mogelijk zonder ernstige verminking of functieverlies en zelden volledig.^[3] Selumetinib remt de proliferatie en overleving van kankercellen waarin de RAF-MEK-ERK-route is geactiveerd.^[1] De hypothese is dat selumetinib op die manier de grootte van PN kan verkleinen en op die manier de symptomen die worden veroorzaakt door het PN kan verminderen. Het Zorginstituut kiest er daarom voor om in dit farmacotherapeutisch rapport zowel groei als krimp van het PN mee te nemen als surrogaat voor respectievelijk verergering en vermindering van PN-gerelateerde symptomen.

(Progressievrije) overleving en objectieve responsratio (ORR)

Vanwege de complexe vormen die neurofibromen kunnen aannemen worden volumetrische MRI-analyses uitgevoerd om de respons van PN op een geneesmiddel te meten. Volgens de *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis* (REINS-criteria) is een complete respons gedefinieerd als verdwijning van de target laesie. Een partiële respons is gedefinieerd als een volumevermindering van de target laesie van $\geq 20\%$ vergeleken met het volume bij baseline. Bij de eerste detectie is de partiële respons *onbevestigd*. Wanneer een partiële respons binnen 3 tot 6 maanden opnieuw wordt gedetecteerd dan is de partiële respons *bevestigd*. Is er na 6 maanden of langer nog steeds sprake van een partiële respons, dan is er sprake van een *behouden* partiële respons.

Progressieve ziekte is gedefinieerd als een volumetoename van de target laesie van $\geq 20\%$ vergeleken met baseline of, als de patiënt eerder een partiële respons had, een toename van $\geq 20\%$ ten opzichte van de beste respons. Het verschijnen van nieuwe PN of onmiskenbare progressie van *non-target* PN wordt ook beschouwd als progressieve ziekte. Tumorprogressie bij neurofibromatose duurt eerder jaren dan maanden. **Progressievrije overleving (PFS)** is gedefinieerd als de tijd vanaf start van de behandeling tot de pre-cyclus volumetrische MRI bepaling van objectieve ziekteprogressie of dood ongeacht oorzaak. PFS als studie-eindpunt maakt een controle-populatie noodzakelijk. Een controle-populatie is alleen valide voor trials met identieke in- en exclusiecriteria en identieke studiedesigns, aangezien tijd tot progressie wordt beïnvloedt door leeftijd, snelheid van de tumorgroei, tumorgrootte en *restaging* intervallen.^[9]

Omdat verkleinen van PN een therapeutische doel is bij de behandeling van symptomatische PN, neemt het Zorginstituut ook de **objectieve responsratio (ORR)** en **duur van de respons (DoR)** mee als (indirecte) cruciale uitkomstmaat. De ORR is het percentage patiënten dat gedurende de studie als *best overall response* een complete respons of bevestigde partiële respons heeft. De ORR heeft als voordeel dat het effect bij patiënten zonder een eerdere geschiedenis van progressie direct toegeschreven kan worden aan het geneesmiddel, aangezien spontane regressie van neurofibromen $\geq 20\%$ per jaar zeldzaam is.^[9] Deze redenering houdt geen stand bij de PFS. Deze uitkomstmaat is namelijk afhankelijk van prognostische factoren en het natuurlijk beloop van de ziekte. Bij de ORR kan men ervan uitgaan dat deze 0% zou zijn zonder behandeling (causaliteitsaannname), aangezien nooit spontane krimp van PN is waargenomen die sneller is dan -20% per jaar.^[5-7] De ORR is derhalve een indirecte uitkomstmaat voor het bepalen van de relatieve werkzaamheid (vermindering van symptomen). Om het behoud van effect te kunnen beoordelen rapporteert het Zorginstituut eveneens de DoR.

Klinische relevantiegrens: Vermindering van symptomen op groepsniveau meet het Zorginstituut indirect aan de hand van PFS, ORR en DoR. De responscriteria zijn opgesteld om tumoren te differentiëren die krimpen, stabiel zijn of groeien. Het *Tumor Measurement Working Group of the REINS committee* stelt dat een volumevermindering of -toename van $\geq 20\%$ respectievelijk krimp of groei (progressie) van de tumor aantoonbaar is.^[9] Dit is gebaseerd op de waarneming dat de

interwaarnemingsvariatie <10% is en de intrawaarnemingsvariatie kleiner of gelijk is aan 5%.^[20]

Omdat de correlatie tussen PFS/tumorrespons en verbetering van symptomen niet is vastgesteld^[9], geeft het Zorginstituut daarnaast – ter ondersteuning van het groepsresultaat op PFS, ORR en DoR – een overzicht van de subgroepsresultaten die zijn behaald op de drie *patient reported outcomes* NRS-11, PII en PROMIS (**bijlage 8**).

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven beschouwen we tevens als cruciale uitkomstmaat. Zowel generieke als ziekte-specifieke meetinstrumenten zijn relevant voor het meten van de kwaliteit van leven. Een instrument specifiek voor (ouders van) kinderen met NF1 bestaat niet. Een veelgebruikt generiek instrument bij kinderen is de *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL). Met deze vragenlijst is de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven te meten bij gezonde en chronisch zieke kinderen van 2 tot en met 18 jaar. Er zijn per leeftijdscategorie vragenlijsten beschikbaar voor zowel kinderen (van 5 t/m 18 jaar) als ouders van kinderen (van 2 t/m 18 jaar). De PedsQL meet de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven op vier domeinen: fysiek, emotioneel, sociaal en schools functioneren. Alle versies bevatten 23 items die op een vijfpuntsschaal van 'nooit' tot en met 'bijna altijd' worden ingevuld. De score loopt van 0 tot 100, waarbij hogere scores een betere gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven indiceren.^[21]

Klinische relevantiegrens: In een enkelarmige studie zonder valide indirecte vergelijking kan alleen worden gekeken naar een klinische relevante verslechtering/verbetering ten opzichte van baseline. Een verbetering $\geq 10,33$ punten op de totale score kinderrapportage en een verbetering $\geq 11,90$ punten op de totale score ouderrapportage wordt beschouwd als een *clinical meaningful threshold*.^[17]

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten beschouwt het Zorginstituut als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast geeft het Zorginstituut een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij selumetinib.

Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten neemt het Zorginstituut mee als cruciale uitkomstmaat in de Grade-beoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de *default* grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in augustus 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over selumetinib en best ondersteunende zorg voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder. De exacte zoekstrategie is weergegeven in **bijlage 1**.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC)^[11] van het registratiedossier en de European Public

Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA)^[17].

2.3

Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- 1) Richtlijnen van vakverenigingen;
- 2) Klinische studies (fase 2 of 3) met selumetinib en best ondersteunde zorg voor de behandeling van symptomatische, inoperabele PN bij pediatrische patiënten met NF1 van 3 jaar of ouder.

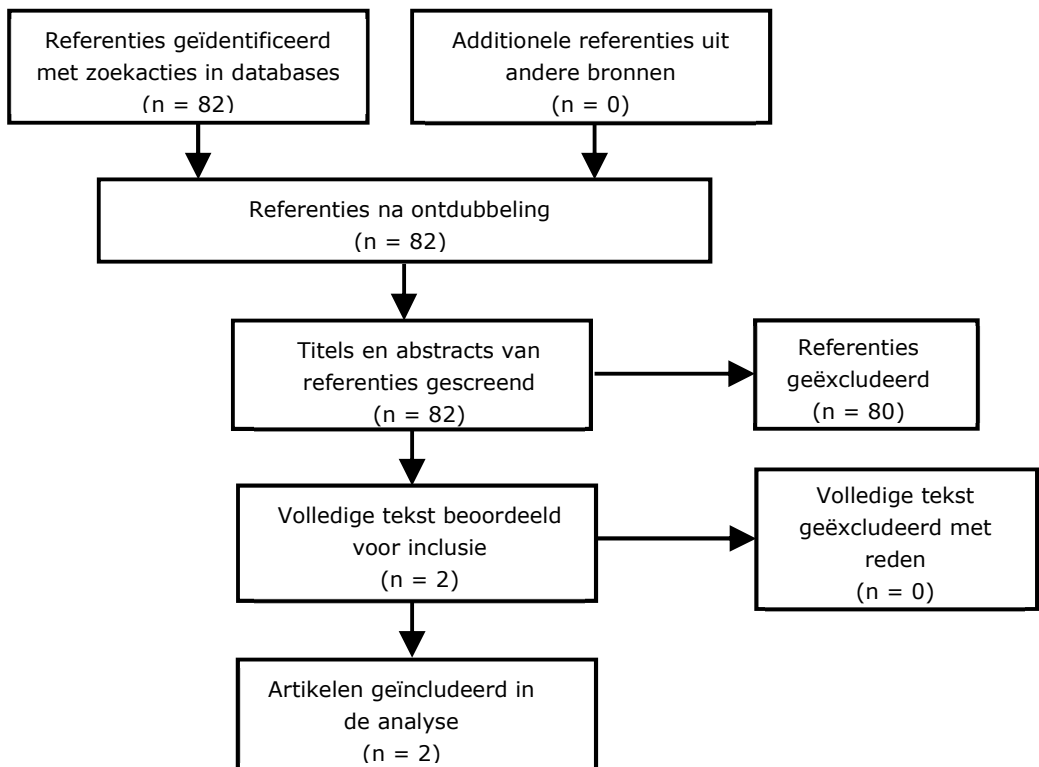
Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- 1) Congresbijdragen;
- 2) Beschouwende artikelen.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 82 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hiernavolgende PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 3**. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 4**.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

SPRINT Fase 2 (Gross *et al.* (2020)^[15], Gross *et al.* (2023)^[22])

De werkzaamheid van selumetinib is geëvalueerd in een multicenter, twee-armig, ongecontroleerd, *open-label*, fase 2 onderzoek (SPRINT Fase 2). Kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met een klinische diagnose van NF1 en meetbare, inoperabele PN, die in staat zijn intacte capsules door te slikken werden geïncludeerd. Een inoperabel PN werd gedefinieerd als een PN dat chirurgisch niet compleet kan worden verwijderd zonder risico op aanzienlijke morbiditeit als gevolg van inkapseling van of de nabijheid van vitale structuren, invasiviteit, of hoge vasculariteit van het PN.^[1, 15] Patiënten met ten minste één PN-gerelateerde complicatie werden geïncludeerd in stratum 1 (n=50) (Gross *et al.*, 2020^[15]: de studieresultaten die we in dit rapport beschrijven en beoordelen) en patiënten zonder klinisch significante PN-gerelateerde complicaties maar met de potentie om een PN-gerelateerde complicatie te ontwikkelen werden geïncludeerd in stratum 2 (n=25) (Gross *et al.*, 2022^[23]: deze patiëntpopulatie valt buiten de scope van dit rapport, aangezien het gaat om patiënten met niet-symptomatische plexiforme

neurofibromen). Patiënten werden uitgesloten van de studie vanwege de volgende oogtoxiciteiten: een huidige of eerdere geschiedenis van centrale sereuze retinopathie (CSR), huidige of eerdere geschiedenis van retinale veneuze occlusie (RVO), bekende intraoculaire druk >21 mmHg (of bovengrens van normaal aangepast naar leeftijd) of ongecontroleerd glaucoom.^[1]

Patiënten kregen selumetinib in een dosering van 25 mg/m² lichaamsoppervlak, tweemaal daags (ongeveer elke 12 uur), gedurende 28 dagen (1 behandelingscyclus), in een continu doseringsschema. De behandeling werd gestaakt als een patiënt geen klinisch voordeel meer had, onaanvaardbare toxiciteit ervaarde, PN-progressie ervaarde, of naar het oordeel van de onderzoeker.^[1, 15]

Het target PN – het PN dat leidde tot relevante klinische symptomen of complicaties – werd geëvalueerd op respons met behulp van een centraal afgelezen analyse met behulp van volumetrische MRI volgens de criteria voor respons bij neurofibromatose en schwannomatose (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*, REiNS). De tumorrespons werd geëvalueerd bij baseline en tijdens de behandeling na 4 cycli gedurende 2 jaar, en daarna om de 6 cycli. Het klinisch meest relevante PN, dat ontvankelijk is voor volumetrische MRI analyse, werd gekozen als target laesie. Tot twee aanvullende plexiforme neurofibromen konden worden gevolgd als non-target laesies met 3D-analyse. Alle 3D-MRI analyses werden centraal uitgevoerd door een enkele niet-geblindeerde expert van het *National Cancer Institute- Pediatric Branch Oncology* (NCI POB).^[15] Daarnaast werd een *Independent Central Review* (ICR) van volumetrische MRIs uitgevoerd (op enkel het target PN), volgens de REiNS-criteria (sensitiviteitsanalyse).^[17] De ORR was het primaire werkzaamheidseindpunt, gedefinieerd als het percentage patiënten met een CR (gedefinieerd als verdwijning van het target PN) of bevestigde PR (gedefinieerd als ≥20% vermindering in PN-volume, bevestigd op een latere evaluatie van de tumor binnen 3-6 maanden), op basis van gecentraliseerde evaluatie van het *National Cancer Institute* (NCI) per REiNS-criteria. Progressieve ziekte is gedefinieerd als ≥20% toename in PN-volume ten opzichte van baseline of ten opzichte van de beste response als eerder sprake was van een PR. Daarnaast werden o.a. klinische uitkomsten beoordeeld, waaronder functionele beoordeling en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten, zoals pijn.^[1, 15]

De mediane leeftijd van patiënten in stratum 1 was 10,2 jaar (bereik: 3,5 tot 17,4 jaar), 60% was man en 84% was wit. Het mediane volume van het target PN bij baseline was 487,5 ml (bereik: 5,6 tot 3820 ml). 21 patiënten (42%) hadden progressieve neurofibromen bij inclusie. Patiënten hadden mediaan 3 PN-gerelateerde complicaties (bereik: 1 tot 5). PN-gerelateerde morbiditeiten die aanwezig waren bij ≥20% van de patiënten zijn onder meer misvorming (44%), motorische stoornis (33%), pijn (26%), luchtwegdisfunctie, visuele beperkingen en blaas/darmdysfunctie.^[1, 15] Tijdens de eerste data *cut-off* (maart 2019) was de mediane behandelduur 36 behandelcycli^B (bereik: 0 tot 47).^[15] Tijdens de tweede data *cut-off* (februari 2021) bedroeg de mediane follow-up 55,5 cycli (bereik: 1–73 cycli).^[22] Dat is 19,5 cycli meer ten opzichte van de eerste data *cut-off*.

Indirecte vergelijking met natuurhistorische controle

Om te bepalen of selumetinib het natuurlijk beloop van de groei van neurofibromen beïnvloedt, is de verandering in grootte van de neurofibromen in patiënten die werden behandeld met selumetinib in stratum 1 van de SPRINT Fase 2-trial vergeleken met de groei van neurofibromen in leeftijd-gematchte patiënten in de *NCI natural-history studie* van NF1 (NCT00924196). De scope van de *NCI natural-*

^B Eén behandelingscyclus is 28 dagen.

history studie (NCT00924196) is groter aangezien zowel pediatrische als volwassen patiënten ≤35 jaar oud met een klinische diagnose van NF1 of een bevestigde NF1-mutatie werden geïncludeerd. Patiënten mochten bij start van deelname aan de *NCI natural-history studie* geen PN-gerelateerde morbiditeit hebben. Er waren geen restricties wat betreft eerdere behandeling (bv. chirurgie, radiotherapie, of behandelingen in onderzoek zoals selumetinib). Het doel van de *NCI natural-history studie* is om tot 250 patiënten te includeren en te volgen tot 10 jaar nadat de laatste patiënt is geïncludeerd. Inclusie startte in 2008 en is inmiddels gestopt. De studie loopt nog steeds. Om een vergelijking te kunnen maken tussen patiënten in SPRINT Fase 2 stratum 1 die werden behandeld met selumetinib en patiënten uit het NF1 historisch cohort die geen selumetinib ontvingen werden patiënten gematcht op leeftijd. Patiënten van ≥3 tot 18 jaar met minimaal 1 volumetrische MRI terwijl ze binnen deze leeftijdsgrenzen vielen, en minimaal 1 daaropvolgende volumetrische MRI, werden geïncludeerd. Om een indirecte vergelijking te maken tussen de primaire uitkomstdata uit het NF1 historisch cohort gematcht op leeftijd en SPRINT Fase 2 stratum 1 is een evaluatie periode van 3,2 jaar gehanteerd uit het NF1 historisch cohort, aangezien 3,2 jaar de langste duur van behandeling met selumetinib was in SPRINT Fase 2 stratum 1 ten tijde van de eerste data *cut-off* op 29 maart 2019 (mediaan=2,8 jaar (bereik: 0–3,2 jaar)).^[15] Bij de tweede data *cut-off* (27 februari 2021), waarvan de data werd gepubliceerd in Gross *et al.* (2023) ná publicatie van de indirecte vergelijking tussen de eerste data *cut-off* van SPRINT Fase 2 stratum 1 en het NF1 historisch cohort in Gross *et al.* (2020) en de EPAR (2021), was de langste follow-up van een selumetinib behandelde patiënt ruim 5 jaar (mediaan ~4,3 jaar).^[22]

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studie.

3.3

Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de tool voor *case series* gebruikt (Joanna Brigs).

De beoordeling van het risico op bias staat in **bijlage 5**. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de *evidence* zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (**bijlage 7**). De kwaliteit van de *evidence* is beoordeeld aan de hand van de *GRADE*-methode. Bij *GRADE* wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

PN-gerelateerde symptomen

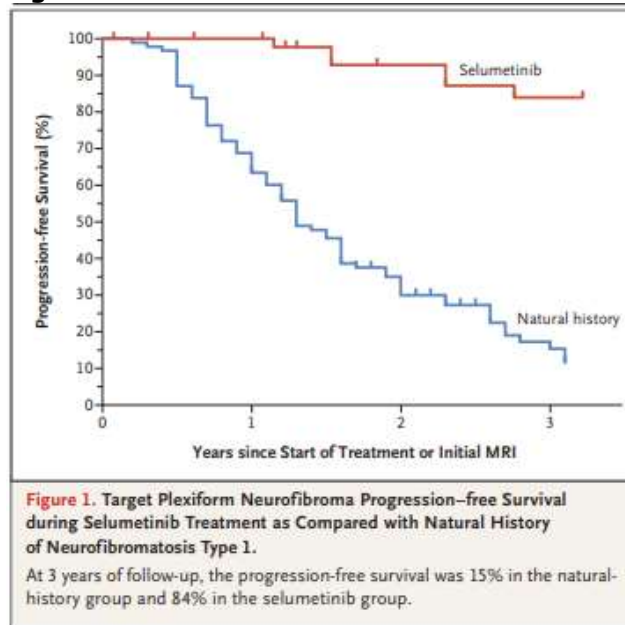
PN-gerelateerde symptomen gemeten met PFS: Zes van de 50 patiënten in stratum 1 van de SPRINT Fase 2-studie hadden progressie van de tumor (12%).^[15] De mediane PFS werd niet bereikt.^[15, 17] In de *NCI natural-history study* was de mediane PFS 1,3 jaar (95%-BI: 1,1–1,6 jaar).^[15, 17]

De 2-jaars PFS is 94,7% (95%-BI: 80,6–98,7) bij patiënten behandeld met selumetinib in SPRINT Fase 2 stratum 1. De 2-jaars PFS in de *NCI natural-history study* is 30,4% (95%-BI: 21,0–40,3). De *hazard ratio* is 0,08 (95%-BI: 0,02–0,29).^[17]

Grade-conclusie: Het effect van selumetinib toegevoegd aan best ondersteunende zorg ten opzichte van best ondersteunende zorg op PN-gerelateerde symptomen is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege **risico op bias** [indirecte

vergelijking met een historische controle waarbij de baselinekarakteristieken verschillen die een prognostische waarde hebben voor de groei van het PN, niet geblindeerd] en **indirect bewijs** [de correlatie tussen PFS en verbetering van symptomen is niet vastgesteld.^[9]]).

Figuur 1:



PN-gerelateerde symptomen gemeten met ORR en DoR: Volgens de NCI POB centrale analyse hadden in stratum 1 van de SPRINT Fase 2 studie 34 van de 50 patiënten (68%) een bevestigde partiële respons. Geen van de patiënten had een complete respons. De ORR voor selumetinib is daarmee 68% (95%-BI: 53,3–80,5).^[15]

De mediane DoR was nog niet bereikt. Bij 28 van de 34 bevestigde responders bleef de respons langer dan een jaar aanhouden (82%). Daarmee is de mediane DoR ten minste 12 maanden.^[15]

De *Independent Central Review* (ICR) (2 reviewers i.p.v. 1) uitgevoerd in opdracht van de EMA rapporteerde een bevestigde partiële respons in 22 van de 50 patiënten (44%) en eveneens geen enkele patiënt met een complete respons. De ORR voor selumetinib is daarmee 44% (95%-BI: 30,0–58,7).^[17] Van de 22 patiënten met een bevestigde partiële respons, hadden 7 patiënten uiteindelijk ziekteprogressie. De mediane DoR was 32,0 cycli (95%-BI: 18,0–32,0, 1 cyclus=4 weken).^[17] Dit komt overeen met ~2,5 jaar.

Grade-conclusie: Het is zeer onzeker of selumetinib resulteert in vermindering van symptomen bij pediatrische patiënten met NF1 en symptomatische, inoperabele PN (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege **risico op bias** [niet geblindeerde, observationele studie met risico op selectiebias en *confounding*.] en **indirect bewijs** [de correlatie tussen respons op MRI en vermindering van symptomen is niet vastgesteld^[9]]).

Vermindering van symptomen: De effecten van selumetinib behaald op de *patient reported outcomes* NRS-11, PII en PROMIS zijn weergegeven in **bijlage 8**. Over het algemeen laten patiënten na een jaar behandeling met selumetinib een verbetering zien op deze *patient reported outcomes*.

Kwaliteit van leven

Van 29 patiënten en 45 ouders (van de in totaal 50 patiënten) was evalueerbare data beschikbaar over de kwaliteit van leven (PedsQL). Na 12 maanden was de gemiddelde verandering in de patiënt-gerapporteerde totale PedsQL-score +6,7 punten (95%-BI: 0,1 tot 13,3).^[15] De *effect size* is 0,39 (0,01–0,77). Ouders rapporteerden over diezelfde periode een gemiddelde verandering van de totale PedsQL-score van +13,0 punten (95%-BI: 8,1–17,8).^[15] De *effect size* is 0,81 (0,50–1,10). Bij 11 van de 29 (37,9% [95%-BI:20,66–57,71%]) patiënten en 24 van 45 (53,3% [95%-BI:37,84–68,31%]) ouders van patiënten namen de totale PedsQL-scores meer toe dan de *clinically meaningful thresholds* van respectievelijk 10,33 en 11,90 punten.^[17]

Gradeconclusie: Het is zeer onzeker of selumetinib resulteert in een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven bij pediatrische patiënten met NF1 en symptomatische, inoperabele PN (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege **risico op bias** [niet-geblindeerde observationele studie], **indirect bewijs** [(historische) controlegroep ontbreekt] en **onnauwkeurigheid** [van toepassing indien de vragenlijst werd afgenomen bij patiënten met NF1, niet wanneer de vragenlijst werd afgenomen bij ouders van patiënten met NF1]).

3.3.1

Overige overwegingen

De effectiviteit van selumetinib is onderzocht in een enkelarmige Fase 2 studie.^[15] Vanwege het gebrek aan een behandeling voor symptomatische, inoperabele PN bij patiënten met NF1 in combinatie met de ernst van de aandoening en de veelbelovende resultaten uit de SPRINT Fase 1 studie, achtte de registratiehouder het onethisch om een placebo-gecontroleerde Fase 2 studie uit te voeren.^[17] In de SPRINT Fase 1 studie werd, bij een mediane follow-up van 30 cycli (range: 6–56), bij geen van de 24 patiënten behandeld met selumetinib progressie van het PN aangetoond. De ORR was 71%.^[24] Alhoewel een relatief grote placebo-gecontroleerde studie bij kinderen met NF1 mogelijk is^[25], is de keuze voor een enkelarmige Fase 2 studie vanwege patiënt en klinische equipoise, klein indicatiegebied en 'rug-tegen-de-muur' situatie (*unmet medical need*) begrijpelijk. Dit beïnvloedt echter wel de kwaliteit van de *evidence*.^[17] Vanwege de enkelarmige-studie-opzet is sprake van ernstig risico op bias. Dat maakt de effecten bij voorbaat zeer onzeker.

Het effect van selumetinib op PFS is indirect vergeleken met een historische controle cohort.^[15] PFS is een lastig te interpreteren eindpunt bij deze indicatie. Ten eerste omdat bij een follow-up duur van mediaan 2,8 jaar van sterfte geen sprake is. Het Zorginstituut beschouwt PFS in dit rapport daarom als een indirecte uitkomstmaat voor de uitkomst 'PN-gerelateerde symptomen'. Ten tweede is PFS bij deze indicatie een lastig te interpreteren eindpunt omdat de groei van PN niet constant is. Daardoor is niet goed te beoordelen of de sterke afname in PFS in de controlegroep ten opzichte van de selumetinibgroep veroorzaakt wordt door een verschil in behandeling of een verschil in patiëntpopulaties in beide cohorten. Ten derde is een correlatie tussen PFS en PN-gerelateerde symptomen niet vastgesteld^[9]. Dit bij elkaar genomen maakt een vergelijking met een historische controle zeer lastig en het aangetoonde effect zeer onzeker. Desalniettemin zijn de effecten die worden behaald op PFS met selumetinib t.o.v. de historische controle groot (HR=0,08 [95%-BI:0,02–0,29]; mediane PFS selumetinib-cohort: nog niet bereikt; mediane PFS historische controle: 1,3 jaar [95%-BI:1,1–1,6 jaar]).^[17]

Aanvullend is in 2023 de mediane PFS van een gecombineerd selumetinib cohort van de SPRINT Fase 1 studie (N=24) en de SPRINT Fase 2 stratum 1 studie (N=50)

gepubliceerd.^[22] Deze bedroeg 6,7 jaar. Alhoewel niet al deze patiënten gematcht^C zijn met de eerdergenoemde historische controle, is het verschil t.o.v. de mediane PFS in de historische controle groot: 6,7 jaar vs. 1,3 jaar [95%-BI: 1,1–1,6 jaar]). In tegenstelling tot de historische controle werd progressieve ziekte in de SPRINT-studies gedefinieerd als $\geq 20\%$ groei ten opzichte van baseline óf $\geq 20\%$ groei ten opzichte van de best behaalde respons. De meerderheid van de patiënten in het gecombineerde selumetinibcohort, inclusief degenen met progressieve ziekte, behielden een tumorvolume dat *lager* was dan het baseline tumorvolume. Na een mediane behandelduur van ongeveer 4,4 jaar hadden 4 van de 74 patiënten (5,4%) behandeld met selumetinib tumorgroei van meer dan 20% boven baseline. Daarnaast werd gezien dat bij stoppen van de behandeling met selumetinib het PN opnieuw begon te groeien.^[22] Aangezien bij groei van PN de symptomen nooit minder zullen worden, maar eerder gelijk blijven of toenemen, valt te redeneren dat selumetinib het risico op verergering van PN-gerelateerde symptomen kan verkleinen.

Selumetinib remt de proliferatie en overleving van kankercellen waarin de RAF-MEK-ERK-route is geactiveerd.^[1] De hypothese is dat selumetinib via dit werkingsmechanisme de grootte van PN kan verkleinen en op die manier de PN-gerelateerde symptomen kan verminderen. Het Zorginstituut koos er daarom voor om in dit farmacotherapeutisch rapport ook ORR mee te nemen als cruciale uitkomstmaat. ORR is in dit geval een surrogaat-uitkomstmaat voor de uitkomst 'vermindering van PN-gerelateerde symptomen'. Zowel de analyse uitgevoerd volgens het protocol van de SPRINT Fase 2 stratum 1 studie (1 beoordelaar)^[15] als de analyse uitgevoerd door de onafhankelijke centrale review (ICR) in opdracht van de EMA (2 beoordelaars)^[17] laat zien dat selumetinib na een mediane behandelduur van 2,8 jaar in staat is om het target PN $\geq 20\%$ te laten krimpen. De puntschatter van de ORR ligt ergens tussen de 40,0% en 66,0% (95%-BI: 26,4–78,8).^[17] De DoR in de SPRINT Fase 2 stratum 1 studie was 32,0 cycli (95%-BI: 18,0–32,0).^[17] Bij een mediane behandelduur van $\sim 4,3$ jaar (55,5 behandelcycli; data *cut-off* 2 van de SPRINT Fase 2 stratum 1 studie) bleven de effecten op ORR en DoR behouden.^[22] Ook voor deze uitkomstmaat geldt dat zeer onzeker is of dit zich uit in een klinisch relevante vermindering van PN-gerelateerde symptomen.

Of krimp van PN leidt tot minder PN-gerelateerde symptomen is vanwege de heterogeniteit van de aandoening op groepsniveau lastig aan te tonen. Daarnaast maakt de *open-label* studieopzet, zonder een vergelijkende behandelarm en met een klein aantal patiënten (N=50) de interpretatie van de klinische eindpunten lastig en zeer onzeker. Niet alle klinische uitkomstmaten die werden gebruikt in de SPRINT Fase 2 studie zijn gevalideerde of betrouwbare maten voor de populatie kinderen met NF1 en symptomatische, inoperabele PN.^[17] De NRS-11, PII en PROMIS, die worden aanbevolen door de *REiNS International Collaboration*^[9], tonen aan dat pijn niet verergerde en mobiliteit niet afnam, maar gelijk bleef of beter werd na een mediane behandelduur van 2,8 jaar (data *cut-off* 1). Daarnaast tonen ook de andere uitkomstmaten gericht op symptomen een trend richting verbetering in een aantal patiënten, ook al is er geen statistische correlatie tussen vermindering van de tumor en klinische verbetering op populatieniveau. Op individueel niveau is deze verbetering wel waargenomen (zie ook **bijlage 8**).^[17] Bovendien is voor de *patient reported outcome* pijn aangetoond dat de verbetering die werd waargenomen na een mediane behandelduur van ongeveer 2,8 jaar, behouden blijft na een mediane behandelduur van ongeveer 4,3 jaar.^[22] Bij patiënten met stabiele of groeiende PN is de overweldigende trend dat hun symptomen over de tijd stabiel blijven of

^C De patiëntkarakteristieken tussen SPRINT Fase 1 en SPRINT Fase 2 stratum 1 komen grotendeels overeen. Het mediaan baseline volume van het target PN lag in SPRINT Fase 1 echter hoger dan in SPRINT Fase 2 stratum 1: 1205 ml (29-8744) vs. 487 ml (bereik: 5-3820 ml).

verslechteren.^[17] Het is dus onwaarschijnlijk dat zonder volume-afname van het PN symptomen zullen verminderen. De tumorkrimp is daarom te beschouwen als een klinisch relevant effect bij deze ernstige, zeldzame en heterogene ziekte met een hoge *unmet medical need*.

De kwaliteit van leven, gemeten met PedsQL, blijft na 12 maanden gelijk ten opzichte van baseline. Bij 37,9% (95%-BI: 20,66–57,71%; patiëntrapportage) tot 53,3% (95%-BI:37,84–68,31%; ouderrapportage) van de patiënten werd een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven aangetoond.^[15, 17] Opvallend is dat de vragenlijst van 5 van de 50 ouders van patiënten met symptomatische PN (10%) niet evalueerbaar was. De reden daarvoor is onbekend. Dit maakt de interpretatie van het effect (naast risico op bias vanwege de enkelarmige studieopzet, het niet beschikbaar zijn van historische controle-gegevens en onnauwkeurigheid) extra onzeker. De kwaliteit van leven na een behandelduur langer dan 12 maanden is (nog) niet gerapporteerd.

3.4 Ongunstige effecten

In de pediatrische pool (N=74, Fase 2 stratum 1 en Fase 1, 20-30 mg/m² selumetinib tweemaal daags) waren de meest voorkomende ongunstige effecten van elke graad (incidentie ≥45%): braken (86%), diarree (81%), verhoogde creatinefosfokinasewaarden in het bloed (77%),droge huid (65%), koorts (61%), acneïforme uitslag (61%), gevallen van asthenie (59%), paronchya (57%), stomatitis (55%), hemoglobine verlaagd (54%), non-acneïforme huiduitslag (53%), hypoalbuminemie (51%), verhoogde aspartaataminotransferase (50%) (**tabel 5**).^[1]

Dosisonderbrekingen en dosisverlagingen als gevolg van ongunstige effecten werden gemeld bij respectievelijk 82% en 39% van de patiënten. De meest gemelde ongunstige effecten die leiden tot dosisaanpassing (toediening onderbroken of dosis verlaagd) van selumetinib waren: braken (32%), nagelriemontsteking (23%), misselijkheid (19%), diarree (15%) en koorts (11%). Permanente stopzetting als gevolg van ongunstige effecten is gemeld bij 12% van de patiënten. De volgende ernstige ongunstige effecten werden gemeld: diarree (3%), anemie (3%), koorts (3%), CPK in bloed verhoogd (3%), verhoogd bloedcreatinine (1%), oedeem perifeer (1%) en braken (1%).^[1]

Patiënten van ≥2 tot 11 jaar (N=45) hadden een hogere incidentie van de volgende ongewenste ongunstige effecten vergeleken met patiënten van 12 tot 18 jaar (N=29): hypoalbuminemie, droge huid, koorts, haarverkleuringen, maculopapulaire uitslag en nagelriemontsteking.^[1]

Tabel 5: Ongunstige effecten van Selumetinib bij pediatrische patiënten van 3 jaar of ouder met NF1 en voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder

selumetinib	
meest frequent	
<i>Oogaandoeningen</i>	<i>Vaak:</i> Gezichtsvermogen wazig
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	<i>Vaak:</i> Dyspneu
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	<i>Zeer vaak:</i> Braken, diarree, misselijkheid, stomatitis <i>Vaak:</i> Droge mond

<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	<i>Zeer vaak:</i> Droge huid, acneïforme uitslag, nagelriemontsteking, huiduitslag (non-acneïforme), haarveranderingen
<i>Algemene aandoeningen</i>	<i>Zeer vaak:</i> Koorts, gevallen van asthenie, perifeer oedeem <i>Vaak:</i> Faciaal oedeem
<i>Onderzoeken</i>	<i>Zeer vaak:</i> Creatinefosfokinase in bloed verhoogd, hemoglobine verlaagd, hypoalbuminemie, ASAT verhoogd, ALAT verhoogd, bloed creatinine verhoogd, ejection fractie verlaagd, verhoogde bloeddruk
<i>ernstig</i>	Diarree (3%), anemie (3%), koorts (3%), creatinefosfokinase in bloed verhoogd (3%), verhoogd bloedcreatinine (1%), oedeem perifeer (1%), braken (1%)

Drie graad 4 ongunstige effecten werden mogelijk gerelateerd aan selumetinib: creatinefosfokinase verhoogd, hyperuricemie en huid ulceration.^[22]

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Data cut-off 1 (median follow-up=2,8 jaar): Bij 8 patiënten (16,0%) leidde een ongunstig effect tot ziekenhuisopname. Het risico voor ziekenhuisopname was het hoogst voor de jongste patiënten (2–11 jaar). Het is onduidelijk of de ongunstige effecten die leidden tot ziekenhuisopname gerelateerd zijn aan selumetinib. Zes van de 50 patiënten in Sprint fase II stratum 1 hadden een interventiegerelateerd ernstig ongunstig effect (12,0% [95%-BI:4,53–24,31%]).^[17]

Data cut-off 2 (median follow-up~4,3 jaar): De incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten na een mediane follow-up van ~4,3 jaar zijn niet gerapporteerd.^[22]

Gradeconclusie: Selumetinib resulteert weliswaar in een statistisch significante verhoging van de kans op interventiegerelateerde ongunstige effecten, maar er zijn geen aanwijzingen dat dit een klinisch relevant effect (>25% verhoogd) is (bewijs van lage kwaliteit vanwege **risico op bias** [niet-geblindeerde, observationele studieopzet met risico op selectiebias en *confounding*]).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Data cut-off 1 (median follow-up=2,8 jaar): In totaal hadden 14 van de 50 patiënten (28%) een dosisreductie vanwege toxische effecten. Vijf van de 50 patiënten (10% [95%-BI:3,33–21,81%]) stakten de behandeling met selumetinib vanwege toxische effecten die volgens de onderzoeker mogelijk gerelateerd waren aan selumetinib. Het ging om graad 3 diarree (cyclus 3), graad 3 gewichtstoename (cyclus 9), graad 3 nagelriemontsteking (cyclus 15), graad 4 huid ulcus (cyclus 19) en graad 4 verhoogde creatinine waarden (cyclus 8).^[15]

Data cut-off 2 (median follow-up~4,3 jaar): In totaal hadden 16 van de 50 patiënten (32%) één of meer dosisreducties vanwege toxische effecten. Vijf van hen hadden twee dosisreducties vanwege toxische effecten. De incidentie stakers vanwege ongunstige effecten veranderde niet (5/50 (10%) [95%-BI:3,33–21,81%]).^[22]

Gradeconclusie: Selumetinib resulteert weliswaar in een statistisch significant verhoging van de kans op staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten, maar er zijn geen aanwijzingen dat dit een klinisch relevant effect (>25% verhoogd) is (bewijs van lage kwaliteit vanwege **risico op bias** [niet-geblindeerde, observationele studieopzet met risico op selectiebias en *confounding*]).

3.4.1

Overige overwegingen

Bijna alle patiënten ervoeren een interventiegerelateerd ongunstig effect. De

meeste ongunstige effecten waren mild of matig in ernst. Bij 16,0% van de patiënten in SPRINT Fase 2 Stratum 1 leidde een ongunstig effect tot ziekenhuisopname. Onduidelijk is of deze ongunstige effecten gerelateerde waren aan selumetinib. Bij 12,0% van de patiënten in SPRINT Fase 2 Stratum 1 betrof het een interventiegerelateerd ernstig ongunstig effect. Tien procent van de patiënten staakten de behandeling met selumetinib permanent vanwege toxische effecten.^[15] Het risico op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten lijkt met name aanwezig bij aanvang van de behandeling, aangezien de incidentie stakers vanwege ongunstige effecten niet was toegenomen bij data *cut-off* 2 van de SPRINT Fase 2 Stratum 1 studie. Alhoewel selumetinib resulteert in een statistisch significante verhoging van de kans op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten en staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten, zijn er geen aanwijzingen dat dit klinisch relevante effecten zijn.

De meeste ongunstige effecten waren te managen door dosisonderbreking (78%) en dosisreductie (32%) met of zonder additionele interventie (symptomatische en/of ondersteunende behandeling), waardoor patiënten in staat zijn selumetinib langdurig te gebruiken. Dit impliceert dat de ongunstige effecten voor de meeste patiënten goed te managen zijn. Geen enkel ongunstig effect was levensbedreigend of fataal.^[17]

Een verlaagde linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) is aangemerkt als een belangrijk geïdentificeerd risico.^[17] In de SmPC is opgenomen dat de LVEF moet worden beoordeeld aan de hand van een echocardiogram voor aanvang van de behandeling om de baselinewaarden te bepalen. Deze moet boven de vastgestelde LLN (*Lower Limits of Normal*) zijn om selumetinib te kunnen starten. Daarnaast moet de LVEF tijdens de behandeling worden beoordeeld met intervallen van ongeveer 3 maanden, of vaker indien klinisch geïndiceerd. LVEF-reductie kan beheerst worden door onderbreking van de behandeling, dosisverlaging of stopzetting van de behandeling.^[1]

Belangrijke potentiële risico's zijn groeischijfdysplasie (epifysaire dysplasie), oculaire toxiciteit, myopathie, hepatotoxiciteit en verstikkingsgevaar. Vanwege de grootte van de capsule is er een risico op verstikking, met name bij kinderen jonger dan zes jaar oud. Selumetinib mag daarom alleen worden gebruikt door patiënten die in staat zijn de capsule in zijn geheel door te slikken. De registratiehouder werkt aan een formule die geschikt is voor jongere kinderen.^[1, 17]

De langetermijn veiligheid van selumetinib, een langdurige behandeling, is nog onvoldoende bekend. Een van de voorwaarden die de EMA aan deze marktregistratie heeft gesteld is indiening van resultaten na een langere follow-up van patiënten uit de onderzoeken SPRINT Fase 2 Stratum 1 en SPRINT Fase 1 (data *cut-off* 2 SPRINT Fase 2 Stratum 1 (27 februari 2021), beiden uiterste aanleverdatum bij de EMA 10 mei 2022). Daarnaast is uitvoering van een *non-interventional* PASS verplicht gesteld ter bevestiging van de veiligheid van selumetinib op lange termijn (uiterste datum 31 maart 2028).^[1] De langere termijnresultaten (data *cut-off* 2 van SPRINT Fase 2 Stratum 1 (27 februari 2021)) laten vooralsnog geen ander beeld zien. Ten opzichte van data *cut-off* 1 (29 maart 2019) nam het aantal stakers vanwege ongunstige effecten niet toe. Omdat ongunstige effecten veelvuldig optreden en ook na langdurig gebruik voor het eerst kunnen optreden^[22], is regelmatige controle van patiënten die worden behandeld met selumetinib noodzakelijk.

3.5 Ervaring

Selumetinib is sinds 2021 beschikbaar op de Europese markt. In 2022 zijn vier

Nederlandse patiënten gestart met selumetinib onder het *Free of Charge* programma van Alexion/AstraZeneca. De ervaring met Selumetinib is weergegeven in **tabel 6**.

Tabel 6: Ervaring met selumetinib

	<i>selumetinib</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2021 ^[1])
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.^[1] In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C).^[1]

Specifieke groepen

De aanvangsdosis moet worden verlaagd bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) tot 20 mg/m² lichaamsoppervlak (*body surface area*, BSA), tweemaal daags.^[1]

Vanwege een verhoogde systemische blootstelling die is waargenomen bij volwassen Aziatische proefpersonen, moeten Aziatische patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op ongunstige effecten.^[1]

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten ouder dan 18, daarom moet voortzetting van de behandeling tijdens de volwassen leeftijd gebaseerd zijn op de voordelen en risico's voor de individuele patiënt naar het oordeel van de arts.^[1]

Interacties

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die sterke of matige CYP3A4-remmers of CYP2C19-remmers zijn, moet worden vermeden. Als gelijktijdige toediening onvermijdelijk is, moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op ongunstige effecten en moet de dosis selumetinib worden verlaagd.^[1]

Gelijktijdig gebruik van sterke of matige CYP3A4-inductoren moet worden vermeden.^[1]

Selumetinib is *in vitro* een remmer van OAT3.^[1]

Selumetinib-capsules bevatten vitamine E als de hulpstof TPGS. Hoge doses vitamine E kunnen het risico van bloedingen verhogen bij patiënten die gelijktijdig anticoagulantia of trombocytenaggregatieremmers nemen. Daarom dient het nemen van extra vitamine E te worden vermeden en moeten beoordelingen van antistollingsmiddelen vaker worden uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig anticoagulantia of trombocytenaggregatieremmers gebruiken. De hulpstof TPGS is

een P-gp-remmer.^[1]

Waarschuwingen en voorzorgen

Voorafgaand aan de behandeling met selumetinib moeten patiënten een linkerventrieklejectiefractie (LVEF) boven de vastgestelde LLN hebben. De LVEF moet tijdens de behandeling worden beoordeeld met intervallen van ongeveer 3 maanden, of vaker indien klinisch geïndiceerd. LVEF-reductie kan beheerst worden door onderbreking van de behandeling, dosisverlaging of stopzetting van de behandeling.^[1]

Een oftalmologische evaluatie is aanbevolen vóór de start van de behandeling en op elk moment wanneer een patiënt nieuwe visuele stoornissen meldt. Bij patiënten met een diagnose loslating van het retinale pigmentepitheel (RPED) of centrale sereuze retinopathie (CSR) zonder verminderde gezichtsscherpte moet oogheelkundige beoordeling elke 3 weken worden uitgevoerd tot dit verdwenen is. Als RPED of CSR is gediagnosticeerd en de gezichtsscherpte wordt aangetast, moet de behandeling met selumetinib worden onderbroken en de dosis gereduceerd worden wanneer de behandeling wordt hervat. Als retinale veneuze occlusie (RVO) wordt gediagnosticeerd moet de behandeling met selumetinib permanent worden stopgezet.^[1]

De laboratoriumwaarden van de leverfunctie moeten worden gecontroleerd vóór de start met selumetinib, ten minste maandelijks tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling, en daarna zoals klinisch geïndiceerd. Bij afwijkende laboratoriumwaarden van de leverfunctie moet de toediening tijdelijk onderbroken worden, de dosis verminderd worden of dient de behandeling worden stopgezet.^[1]

Selumetinibcapsules moeten in zijn geheel worden doorgeslikt. Sommige patiënten, met name kinderen <6 jaar ouder, lopen mogelijk het risico op verstikking bij het nemen van een capsuleformulering vanwege ontwikkelings- anatomische of psychologische redenen.^[1]

3.7

Gebruiksgemak

Selumetinib is voor oraal gebruik. De aanbevolen dosis selumetinib is 25 mg/m² lichaamsoppervlak, tweemaal daags (ongeveer elke 12 uur). De harde capsules, maat 4 (ongeveer 14 mm x 5 mm), moeten worden ingenomen op een lege maag en in hun geheel met water worden doorgeslikt. Er mag behalve water geen eten of drinken bij worden genomen, vanaf 2 uur vóór de toediening tot 1 uur na de toediening. Patiënten moeten, vanwege het risico op verstikkingsgevaar, worden beoordeeld op hun vermogen een capsule door te kunnen slikken vóór het begin van de behandeling.^[1] Het gebruiksgemak van Selumetinib is weergegeven in **tabel 7**.

Tabel 7: Gebruiksgemak van selumetinib

	<i>selumetinib</i>
Toedieningswijze	Oraal
Toedieningsfrequentie	Tweemaal daags

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit van selumetinib is onderzocht in een enkelarmige Fase 2 studie.^[15] Vanwege de veelbelovende resultaten uit de SPRINT Fase 1 studie, patiënt en klinische equipoise, klein indicatiegebied en 'rug-tegen-de-muur' situatie (*unmet medical need*) is de keuze voor deze enkelarmige studie-opzet begrijpelijk. Dit beïnvloedt echter wel de kwaliteit van de *evidence*.^[17] Vanwege de enkelarmige-studie-opzet is sprake van ernstig risico op bias. Dat maakt de effecten bij voorbaat zeer onzeker.

Het effect van selumetinib op PFS is indirect vergeleken met een historische controle.^[15] PFS is een lastig te interpreteren eindpunt bij deze indicatie. Ten eerste omdat bij een follow-up duur van mediaan 2,8 jaar van sterfte geen sprake is. Het Zorginstituut beschouwt PFS in dit rapport daarom als een indirecte uitkomstmaat voor de uitkomst 'PN-gerelateerde symptomen'. Ten tweede is PFS een lastig te interpreteren eindpunt bij deze indicatie omdat de groei van PN niet constant is. Daardoor is niet goed te beoordelen of de sterke afname in PFS in de controlegroep ten opzichte van de selumetinibgroep veroorzaakt wordt door een verschil in behandeling of bijvoorbeeld *informative censoring* of een verschil in patiëntpopulaties in beide cohorten vanwege de onvoorspelbaarheid van het natuurlijk beloop van de groei van PN. Ten derde is een correlatie tussen PFS en PN-gerelateerde symptomen niet vastgesteld^[9]. Dit bij elkaar genomen maakt een vergelijking met een historische controle zeer lastig en het aangetoonde effect zeer onzeker. Alhoewel een *hazard ratio* van 0,08 (95%-BI:0,02–0,29) is aangetoond, is het dus zeer onzeker of dit zich ook uit in een klinisch relevante vermindering van PN-gerelateerde symptomen. Omdat in een gecombineerd selumetinibcohort (SPRINT Fase 1 en SPRINT Fase 2 stratum 1) na een mediane follow-up van 57,5 cycli (bereik: 1-100 cycli; ~4,4 jaar) slechts bij 5,4% van de patiënten behandeld met selumetinib tumorgroei $\geq 20\%$ boven baseline werd gezien én bij stoppen van de behandeling met selumetinib het PN opnieuw begon te groeien, valt te redeneren dat selumetinib het risico op verergering van PN-gerelateerde symptomen kan verkleinen.

Vanwege de heterogeniteit en zeldzaamheid van de aandoening is het lastig om vermindering van symptomen op groepsniveau aan te tonen. Op individueel niveau zijn verminderde pijnintensiteit en verbetering van mobiliteit aangetoond (zie **bijlage 8**). Daarnaast is op groepsniveau aangetoond dat selumetinib leidt tot krimp van symptomatische, inoperabele PN (ORR). Bij patiënten met stabiele of groeiende PN is de overweldigende trend dat hun symptomen over de tijd stabiel blijven of verslechteren.^[17] Het is dus onwaarschijnlijk dat zonder volume-afname van het PN symptomen zullen verminderen. De tumorkrimp is daarom te beschouwen als een klinisch relevant effect bij deze ernstige, zeldzame en heterogene ziekte met een hoge *unmet medical need*. Dit werd bevestigd tijdens een *ad hoc expert group meeting* (AHEG) die werd georganiseerd door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) van de EMA. Alhoewel een tumorrepons volgens de AHEG onvoldoende is om te stellen dat de patiënt hier baat bij heeft, wordt erkend dat de grootte van de tumor directe implicaties heeft op de symptomen en manifestaties van PN bij NF1 en dat daarom de reductie van tumorgrootte een cruciale uitkomst is voor de behandeling. Gebaseerd op deze aanname en het feit dat bij een aantal individuen voordelen zijn gerapporteerd (verminderde pijnintensiteit, verbeterde motorische functie) is effectiviteit van

selumetinib volgens de AHEG aangetoond. Wel is het zo dat lange termijn effectiviteit in de studie en de praktijk zorgvuldig moet worden gemonitord.^[17]

De kwaliteit van leven, gemeten met PedsQL, blijft na 12 maanden in ieder geval gelijk ten opzichte van baseline. Bij 37,9% (95%-BI: 20,66–57,71%; patiëntrapportage) tot 53,3% (95%-BI: 37,84–68,31%; ouderrapportage) van de patiënten werd een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven aangetoond.^[15, 17] Ook voor deze uitkomst geldt dat de effecten zeer onzeker zijn. De kwaliteit van leven na een behandelduur langer dan 12 maanden is (nog) niet gerapporteerd.

Selumetinib leidt bij vrijwel iedereen tot ongunstige effecten. Twaalf procent van de patiënten ervaarde een interventiegerelateerd ernstig ongunstig effect.^[15] De meeste ongunstige effecten waren te managen door dosisonderbreking (78%) en dosisreductie (32%) met of zonder additionele interventie (symptomatische en/of ondersteunende behandeling), waardoor patiënten in staat zijn selumetinib langdurig te gebruiken. Dit impliceert dat de ongunstige effecten voor de meeste patiënten goed te managen zijn. Geen enkel ongunstig effect was levensbedreigend of fataal. Tien procent van de patiënten staakte permanent de behandeling vanwege een ongunstig effect.^[15] Bij een mediane behandelduur van ongeveer 4,3 jaar blijken de eerder aangetoonde ongunstige effecten van selumetinib behouden te blijven en werden geen extra veiligheidsrisico's gevonden ten opzichte van de eerste data *cut-off* (mediane follow-up 2,8 jaar).^[22] De AHEG geeft aan dat het toxiciteitsprofiel van selumetinib, gelet op de geobserveerde blootstellingsduur, goed te managen is. Voorzichtigheid is echter geboden in deze jonge groep patiënten, in het bijzonder voor cardiale toxiciteit en lange termijn veiligheid. Alhoewel er geen specifieke aanwijzingen zijn op basis van de beschikbare data, adviseert de AHEG om de ongunstige effecten van selumetinib en de mogelijk gevolgen voor de ontwikkeling van deze jonge groep patiënten goed te vervolgen.^[17]

In de Europese richtlijn (2023)^[14] hebben MEK-remmers (bijvoorbeeld selumetinib) reeds een plaats bij patiënten met NF1 die kampen met symptomatische, inoperabele PN. Een Nederlandse arts, aangesloten bij het ENCORE-NF1 Expertise Centrum in het ErasmusMC Sophia Kinderziekenhuis, is een van de auteurs van deze Europese richtlijn. In de EPAR^[17], maar ook vanuit de beroepsgroep, kwam naar voren dat er nog verschillende vragen zijn over de gepaste inzet van selumetinib:

- Het optimale moment van starten van de behandeling is onduidelijk;
- Onduidelijk is *of*, en zo ja, *wanneer* het mogelijk is selumetinib te stoppen, lager te doseren of intermitterend te gebruiken als de vermindering in tumorvolume is gestabiliseerd. Het natuurlijke beloop van PN is namelijk dat groei het snelst is bij jonge kinderen.^[7] Bij pediatrische patiënten die tot nu toe de behandeling stopten, werd opnieuw tumorgroei gezien.^[22] Het is onbekend of deze groei na staken van de selumetinibbehandeling ook optreedt bij patiënten die op latere (volwassen) leeftijd de behandeling stoppen, selumetinib lager gedoseerd krijgen of intermitterend gebruiken;
- Er ontbreekt informatie over potentiële mechanismen van primaire en secundaire resistentie;
- Onbekend is of selumetinib progressie naar een kwaadaardige tumor verhindert.

Om deze vragen te kunnen beantwoorden dienen meer patiënten te worden behandeld met selumetinib en langer te worden gevolgd in de tijd.

Selumetinib is een veelbelovend geneesmiddel voor een ernstige, zeldzame en zeer heterogene aandoening bij kinderen. De studieresultaten van de SPRINT Fase 2 stratum 1 studie zijn veelbelovend, maar het blijft onzeker of selumetinib op groepsniveau uiteindelijk leidt tot symptoomvermindering. Op patiëntniveau zijn reeds klinisch relevante verbeteringen op bijvoorbeeld pijnreductie en kwaliteit van leven aangetoond. Om selumetinib gepast in te kunnen zetten is daarom een belangrijke rol voor de beroepsgroep weggelegd. Er zouden onder anderen afspraken gemaakt kunnen worden over:

- Het instellen van een indicatiecommissie die advies geeft over het starten (en stoppen) van een behandeling met selumetinib bij een individuele patiënt;
- Start- en stopcriteria, zodat alleen patiënten de behandeling krijgen waarbij selumetinib werkt;
- Dataverzameling, bijvoorbeeld door het opzetten van of aansluiten bij een onafhankelijk (internationaal) register, zodat onderzoek in de praktijk kan worden gedaan naar de inzet van selumetinib, bijvoorbeeld door te kijken of na het behalen van een stabiele partiële respons een lagere dosering of stoppen tot de mogelijkheden behoort;
- Evaluatie en monitoring.

4.2 Eindconclusie

Selumetinib voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

N.v.t.

5.2 Nieuw advies

Bij pediatrische patiënten met NF1 van 3 jaar of ouder leidt selumetinib tot krimp van symptomatische, inoperabele PN. Daarnaast is aangetoond dat selumetinib op patiëntniveau pijnintensiteit kan verminderen en mobiliteit en kwaliteit van leven kan verbeteren.

Vanwege beperkingen in de studieopzet (enkelarmige studie) en de zeldzaamheid en heterogeniteit van de aandoening bestaat er grote onzekerheid over de grootte van het effect op symptoomvermindering (zoals pijn en mobiliteit).

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in augustus 2023 met de volgende zoektermen:

("selumetinib" OR "Koselugo") AND "neurofibromatosis"

De search leverde 82 *hits* op, waarvan 2 publicaties voldeden aan de inclusiecriteria:

- Gross *et al.* Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *Engl J Med.* 2020 Apr 9;382(15):1430-1442.^[15]
- Gross *et al.* Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase ½ trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol.* 2023 Apr 28:noad086. doi: 10.1093/neuonc/noad086. Online ahead of print.^[22]

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Gross <i>et al.</i> (2020) ^[15]	<p><i>Open-label</i>, multicenter (4 sites), ongecontroleerde, fase 2 studie met een mediane follow-up duur van 2,8 jaar (bereik: 0–3,2 jaar)</p> <p>In de publicatie is een indirecte vergelijking met een historische controle gemaakt.</p>	<p>N=75</p> <p>Stratum 1: n=50</p> <p>Stratum 2: n=25 (Gross <i>et al.</i>, 2022^[23])</p>	<p>Kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met een klinische diagnose van NF1 en meetbare, inoperabele PN, die in staat zijn intacte capsules door te slikken.</p> <p>Stratum 1: Patiënten met ten minste één neurofibroma-gerelateerde complicatie.</p> <p>Stratum 2: Patiënten zonder klinisch significante neurofibroma-gerelateerde complicaties, maar met de potentie om een neurofibroma-gerelateerde complicatie te ontwikkelen (Gross <i>et al.</i>, 2022^[23]).</p>	<p>Stratum 1: n=50</p> <p>Stratum 2: n=25 (Gross <i>et al.</i>, 2022^[23])</p> <p>Selumetinib: 25 mg/m² lichaamsoppervlak, tweemaal daags (ongeveer elke 12 uur), gedurende 28 dagen (1 behandelingscyclus), in een continu doseringsschema.</p>	<p>Tumorrepons van het meest klinisch relevante PN (target laesie, bij baseline bepaald).</p> <p>Klinisch voordeel: Patiënt-gerapporteerde uitkomsten bij kinderen, ouders of beiden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NRS-11 (pijnintensiteit) - Pain Interference Index - PedsQL - Global Impression of Change scale - PROMIS T (bij patiënten met neurofibroma-gerelateerde motorische complicaties)

NRS-11: 11-point Numerical Rating Scale; **PedsQL:** Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales; **PROMIS T:** Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Mobility and Upper Extremity short forms.

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[1]	2021	Samenvatting van de productkenmerken selumetinib
EMA ^[17]	2021	European Public Assessment Report (EPAR) selumetinib
Sectie EAA van de NVK ^[3]	2017	Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen en volwassenen met neurofibromatosis type 1
ERN GENTURIS NF1 Tumour Management Guideline Group ^[14]	2022	ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1

Bijlage 4: Baseline tabel

Variabele	Selumetinib – Fase 2 stratum 1 (N=50) ^[15]	Natuurhistorische controle – gematcht op leeftijd (N=93) ^[15]
Gemiddelde leeftijd (SD)	10,3 (3,92)	8,6 (4,5)
Mediane leeftijd (range) – jaar	10,2 (3,5 – 17,4)	7,8 (3,0 – 17,0)
Geslacht – aantal (%)		
Man	30 (60%)	57 (61,3%)
Vrouw	20 (40%)	36 (38,7%)
Ras – aantal (%)		
Wit	42 (84,0%)	72 (77,4%)
Zwart of Afrikaans-Amerikaans	4 (8,0%)	7 (7,5%)
Aziatisch	1 (2,0%)	1 (1,1%)
Onbekend/anders	3 (6,0%)	13 (14,0%)
Gemiddeld volume (SD)	837,11 (925,0)	605,2 (834,7)
Mediane volume van target neurofibroom (range) – ml	487,50 (5,6 – 3820,0)	354,0 (3,7 – 4895,0)
Progressiestatus van target neurofibroom bij trial entry – aantal (%)		
Progressief	21 (42%)	
Niet-progressief	15 (30%)	
Onvoldoende data	14 (28%)	
Locatie van het target neurofibroom – aantal (%)		
Nek en torso	12 (24%)	13 (14,0%)
Torso en ledematen	12 (24%)	17 (18,3%)
Ledematen alleen	4 (8%)	8 (8,6%)
Hoofd alleen	9 (18%)	13 (14,0%)
Hoofd en nek	8 (16%)	5 (5,4%)
Torso alleen	5 (10%)	36 (38,7%)
Aantal neurofibroom-gerelateerde complicaties per patiënt (range)	3 (1-5)	
Type van neurofibroom-gerelateerde complicatie – aantal (%)		
Misvorming	44 (88%)	
Motordysfunctie	33 (66%)	
Pijn	26 (52%)	

Luchtwegen	16 (32%)	
Zicht	10 (20%)	
Darm of blaas dysfunctie	10 (20%)	
Anders	11 (22%)	
Patiënten die eerder ziektegerelateerde behandelingen ontvingen – aantal (%)	39 (78,0%)	72 (64,9%) (experimenteel of <i>off-label</i>) ^[17]
Medicamenteuze therapie, zoals interferonen en imatinib	31 (62,0%)	
Chirurgie	28 (56,0%)	
Radiotherapie	1 (2,0%)	

De baseline mediane leeftijd en de baseline volume van het target PN waren hoger in de SPRINT Fase II Stratum 1 dan in het op leeftijd gematchte cohort van de natuurhistorische studie. N.B. progressie van PN wordt o.a. beïnvloedt door leeftijd van de patiënt en tumorgrootte.

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

Tool voor beoordelen risico op bias in case series		
Domain	Leading explanatory questions	Results
Selection	1. Does the patient(s) represent(s) the whole experience of the investigator (centre) or is the selection method unclear to the extent that other patients with similar presentation may not have been reported?	<ul style="list-style-type: none"> • Kinderen van 2 tot 18 jaar met een klinische diagnose van NF1 en inoperabele, meetbare PN, die in staat zijn een intacte capsule door te slikken konden deelnemen aan de SPRINT Fase 2 studie. Patiënten met symptomatische PN werden geïnccludeerd in SPRINT Fase 2 stratum 1. Er waren geen specifieke exclusiecriteria. • In fase 2 studies met de ORR als primaire uitkomstmaat moet volgens de REINS-criteria de respons worden bevestigd middels een responsmeting 3 tot 6 maanden later. Dit betekent de responders deze tijd minstens moeten overbruggen. Er is sprake van een <i>guarantee-time bias</i>.^[17] De mediane DoR is dus best lang vergeleken met de 3 tot 6 maanden <i>guarantee-time bias</i>.^[17]
Ascertainment	2. Was the exposure adequately ascertained?	<ul style="list-style-type: none"> • Ja, selumetinib werd in vaste doseringen/frequenties gegeven. Er waren duidelijke regels om selumetinib lager/minder frequent te doseren of de behandeling tijdelijk of volledig te staken.
	3. Was the outcome adequately ascertained?	<ul style="list-style-type: none"> • ORR werd bepaald aan de hand van de REINS-criteria.^[1] De <i>outcome assessor</i> was niet geblindeerd.^[15] De meting werd gedaan door een enkele lezer, dit is subjectief. Daarom werd tijdens <i>protocol assistance</i> door de EMA aanbevolen dat de primaire uitkomst werd bepaald door ≥ 2 lezers, welke onafhankelijk zijn en blind zijn voor patiëntblootstelling en tijdstip en dat sequentiële presentatie van beelden van dezelfde patiënt wordt vermeden (via <i>random</i> presentatie). Een <i>random</i> presentatie van beelden werd uiteindelijk niet uitgevoerd. De rest van de onafhankelijke meting wel.^[17] • De PedsQL 4.0 Generic Core Scale is een veelgebruikt generiek instrument bij kinderen. Met deze vragenlijst is de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven te meten bij gezonde en chronisch zieke kinderen van 2 tot en met 18 jaar.^[21] • Toxiciteit wordt gemeten volgens de NCI CTCAE v4.0 criteria.
Causality	4. Were other alternative causes that may explain the observation ruled out?	<ul style="list-style-type: none"> • Tumorrespons: Ja. Gelijktijdige behandeling met radiotherapie, chemotherapie, tumorgerichte hormoontherapie, immunotherapie of <i>biologicals</i> was niet

		<p>toegestaan.</p> <ul style="list-style-type: none"> Kwaliteit van leven: Nee. De behandeling van NF1 verschilt tussen landen en verschillende instellingen.^[14] Best ondersteunde zorg, zoals pijnmedicatie, was toegestaan. De studie werd uitgevoerd in de Verenigde Staten. De best ondersteunende zorg in de Verenigde Staten is mogelijk anders.
	5. Was there a challenge/rechallenge phenomenon?	<ul style="list-style-type: none"> Nee.
	6. Was there a dose-respons effect?	<ul style="list-style-type: none"> Nee.
	7. Was follow-up long enough for outcomes to occur?	<ul style="list-style-type: none"> Nee, de mediane duur van de respons in de selumetinib-arm is nog niet bereikt.
Reporting	8. Is the case(s) described with sufficient details to allow other investigators to replicate the research or to allow practitioners make interferences related to their own practice? (demographics, clinical information, statistical analyses?)	<ul style="list-style-type: none"> Voldoende. De voorspellende waarde is echter onduidelijk. Het betreft een heterogene aandoening. De symptomen die de patiënt kan ervaren zijn subjectief en afhankelijk van verschillende prognostische factoren, zoals de locatie en grootte van de tumor.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport selumetinib (Koselugo®) voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder | 25 januari 2024

Bijlage 6: GRADE evidence profiel

Indirecte vergelijking selumetinib versus best ondersteunende zorg bij voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Selumetinib (95%-BI) SPRINT-studie: N=50	Best ondersteunende zorg (95%-BI) Natuurhistorische controle: N=93	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Vermindering van symptomen												

Vermindering van symptomen (follow up: mediaan 2,8 jaar; vastgesteld met: PFS met MRI (REINS-criteria); MCID HR: 0,70)

1	Enkelarmige studie Indirecte vergelijking met een natuurhistorische controle	zeer ernstig ^q	n.v.t.	ernstig ^{b,c}	niet ernstig	niet gevonden	N=50 Mediane PFS Niet bereikt 2-jaars PFS 94,7% (80,6–98,7) ^[17]	N=93 Mediane PFS 1,3 jaar (1,1–1,6) 2-jaars PFS 30,4% (21,0–40,3) ^[17]	HR 0,08 (0,02–0,29) ^[17]	Δ Mediane PFS Onbekend Δ 2-jaars PFS 64,3%	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	---	---------------------------	--------	------------------------	--------------	---------------	---	---	---	---	-------------------	----------

Vermindering van symptomen (follow up: mediaan 2,8 jaar; vastgesteld met: objectieve responsratio (ORR) en duur van de respons (DoR) MRI (REINS-criteria); default grenswaarde: 25%)

1	Enkelarmige studie	zeer ernstig ^d	n.v.t.	ernstig ^{e,f}	niet ernstig	niet gevonden	N=50 ORR 34/50 (68,0%) ICR: 22/50 (44% (30,0–58,7))^[17] Mediane DoR Ten minste 12 maanden * ICR: 32,0 cycli (18,0–32,0)^[17]	Niet van toepassing ORR 0% (assumptie) ICR: 0% (assumptie) Mediane DoR onbekend ICR: onbekend	Niet te berekenen Niet te berekenen Niet te berekenen Niet te berekenen	Δ ORR 40,0-66,0% (26,4-78,8%) ^[17] Δ Mediane DoR Onbekend Onbekend	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	--------------------	---------------------------	--------	------------------------	--------------	---------------	---	---	--	--	-------------------	----------

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Selumetinib (95%-BI) SPRINT-studie: N=50	Best ondersteunende zorg (95%-BI) Natuurhistorische controle: N=93	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Kwaliteit van leven												

Kwaliteit van leven (follow up: 1 jaar; vastgesteld met: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Total Kind) (follow-up: 12 maanden; default grenswaarde effect size: 0,50; default grenswaarde proportie: 25%)

1	Enkelarmige studie	zeer ernstig ^d	n.v.t.	ernstig ^{a,h}	ernstig ⁱ	niet gevonden	n=29 Verandering t.o.v. baseline 6,7 (0,1–13,3) ≥10,33 t.o.v. baseline 11/29 (37,9%) ^[17]	Niet van toepassing Verandering t.o.v. baseline ≤0 (assumptie) ≥10,33 t.o.v. baseline 0% (assumptie)	Effect size 0,39 (0,01–0,77)** Niet te berekenen	Δ Verandering t.o.v. baseline 6,7 punten Δ ≥10,33: verschil t.o.v. hypothetische controle-arm 37,9% (20,66–57,71****)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	--------------------	---------------------------	--------	------------------------	----------------------	---------------	--	--	--	--	-------------------	----------

Kwaliteit van leven (follow up: 1 jaar; vastgesteld met: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Total Ouder) (follow-up: 12 maanden; default grenswaarde effect size: 0,50; default grenswaarde proportie: 25%)

1	Enkelarmige studie	zeer ernstig ^d	n.v.t.	ernstig ^{a,h}	niet ernstig	niet gevonden	n=45 Verandering t.o.v. baseline 13,0 (8,1–17,8) ≥11,90 t.o.v. baseline 24/45 (53,3%) ^[17]	Niet van toepassing Verandering t.o.v. baseline ≤0 (assumptie) ≥11,90 t.o.v. baseline 0% (assumptie)	Effect size 0,81 (0,50–1,10)** Niet te berekenen	Δ Verandering t.o.v. baseline 13,0 punten Δ ≥10,33: verschil t.o.v. hypothetische controle-arm 53,3% (37,84–68,31****)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	--------------------	---------------------------	--------	------------------------	--------------	---------------	---	--	--	---	-------------------	----------

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Selumetinib (95%-BI) SPRINT-studie: N=50	Best ondersteunende zorg (95%-BI) Natuurhistorische controle: N=93	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Ongunstige effecten												

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (follow up: mediaan 2,8 jaar; default grenswaarde: 25%)

1	Enkelarmige studie	zeer ernstig ^d	n.v.t.	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	N=50 incidentie 6/50 (12,0%)	Niet van toepassing incidentie 0% (assumptie)	Niet te berekenen	Δ verandering t.o.v. hypothetische controle- arm 12,0% (4,53–24,31 ^{***})	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	--------------------	---------------------------	--------	----------------------	--------------	---------------	------------------------------------	---	-------------------	--	-------------------	----------

Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: mediaan 4,3 jaar; default grenswaarde: 25%)

1	Enkelarmige studie	zeer ernstig ^d	n.v.t.	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	N=50 incidentie 5/50 (10,0%)	Niet van toepassing incidentie 0% (assumptie)	Niet te berekenen	Δ verandering t.o.v. hypothetische controle- arm 10,0% (3,33–21,81 ^{***})	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	--------------------	---------------------------	--------	----------------------	--------------	---------------	------------------------------------	---	-------------------	--	-------------------	----------

* De mediane DoR is niet gerapporteerd. Aangezien in de selumetinib-studie bij 28 van de 34 bevestigde responders de respons langer dan een jaar aanhield (82%), is de mediane DoR ten minste 12 maanden.

** De effect size is berekend door het Zorginstituut. Imprecisie is bepaald door de gemiddelde verschillscore ('het effect') en zijn 95%-betrouwbaarheidsinterval als veelvoud van de natuurlijke variatie tussen de proefpersonen uit te drukken (de standaarddeviatie op baseline niet gerapporteerd is, is aangenomen dat de standaarddeviatie van de prescore vergelijkbaar is met die van de verschillscore. De standaarddeviatie van de verschillscore is berekend aan de hand van de gemiddelde verschillscore, zijn 95%-betrouwbaarheidsinterval en het aantal patiënten met behulp van Review Manager 5.4.1.

Bij de GRADE bepaling van imprecisie van 1-armige studies kan je de SD van de prescores als uitgangspunt nemen; je drukt dan de gemiddelde verschillscore ('het effect') en zijn 95%CI uit als veelvoud van de natuurlijke variatie tussen de proefpersonen, en dat is de SD op baseline.

Aan de hand van de verschillscore en het bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsinterval is de standaarddeviatie berekend die is

*** Het 95%-betrouwbaarheidsinterval is door het Zorginstituut berekend met behulp van https://www.medcalc.org/calc/test_one_proportion.php. Bij 'Null hypothesis value' is 0,000001 ingevuld.

CI: Confidence interval; ICR: Independent Central Review (uitgevoerd in opdracht van de EMA door twee in plaats van één beoordelaar); MCID: Minimum clinically important difference; RR: Risk ratio

Explanations

a. Het betreft een natuurhistorisch-controle met patiënten uit Amerika. De zorg in Noord-Amerika is anders geregeld. Het is aannemelijk dat de prognose van deze patiënten ongunstiger is dan die van Nederlandse patiënten. Het risico bestaat dat het gevonden verschil ten opzichte van bestondersteunende zorg in de Nederlandse klinische praktijk minder groot uitvalt.

b. De correlatie tussen PFS en klinische verbetering is niet vastgesteld.^[9]

c. Omdat de implicatie van de indirecte vergelijking op de kwaliteit van het bewijs reeds is verwerkt in het risico op bias domein is er niet nogmaals afgewaardeerd voor indirect bewijs.

d. Er is sprake van een observationele studieopzet. Er is daarom sprake van een zeer ernstig risico op bias vanwege risico op selectiebias en confounding. De tool voor case series uit Bijlage 6 gaf geen verder verzwarende risico's op bias.

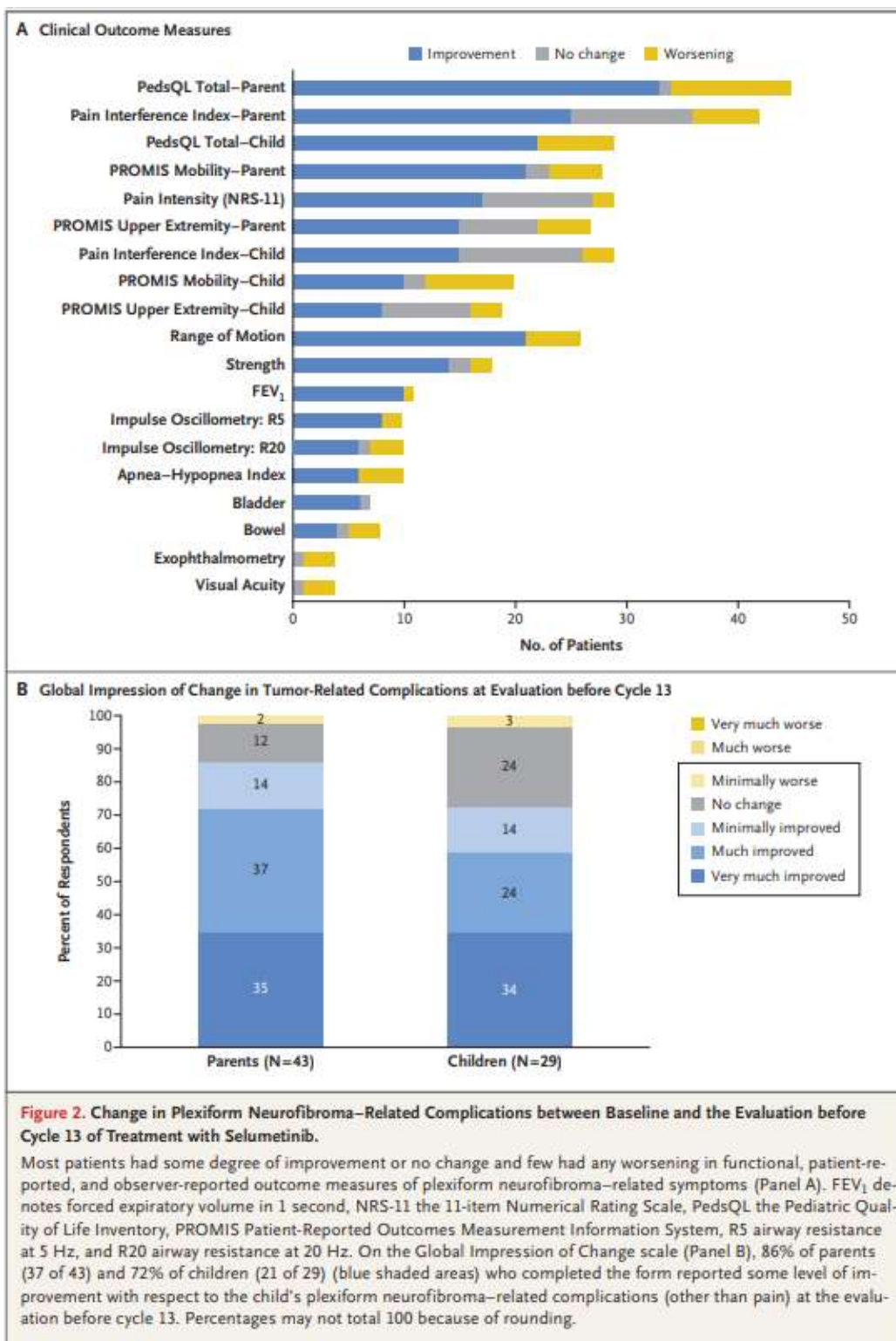
e. De correlatie tussen respons op MRI en klinische verbetering is niet vastgesteld.^[9]

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport selumetinib (Koselugo®) voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder | 25 januari 2024

- f. Omdat spontane krimp van PN sneller dan -20% per jaar nooit is beschreven⁵⁻⁷⁾ schat het Zorginstituut in dat de kans dat het effect van selumetinib op ORR wordt overschat laag is. Er wordt daarom niet afgewaardeerd voor indirect bewijs vanwege het ontbreken van een (historisch) controle cohort.
- g. Vanwege het ontbreken van een (historisch) controle cohort is de kans aanwezig dat het effect van selumetinib wordt overschat
- h. De vragenlijst is niet afgenomen/evalueerbaar bij alle (ouders van) patiënten die deelnamen aan de SPRINT-studie, omdat niet alle patiënten voor dit onderzoek in aanmerking kwamen. Het is onbekend of dit enkel patiënten zijn waarbij een PR werd waargenomen.
- i. De puntschatter suggereert geen klinisch relevant effect. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt één van de twee klinische relevantiegrenzen waardoor het effect mogelijk toch klinisch relevant is.

Bijlage 7: Resultaten van patiënt-gerapporteerde en observer-gerapporteerde uitkomsten^[15]

PN Related Morbidity & Outcome Measures		Baseline		Pre-Cycle 13		Pre-cycle 13-Baseline	
		Mean (Min, Max)		Mean (Min, Max)		Mean Diff ^a (95% Confidence Interval) ^a	
<i>Pain Intensity</i>							
Numeric Rating Scale-11 (NRS-11)		Self ^b n=33 2.88 (0, 10)		Self ^b n=29 0.93 (0, 7)		Self ^b n=29 -2.14 (-3.14 to -1.14)	
<i>Pain Interference</i>							
Pain Interference Index (PII)		Self ^b n=33 1.22 (0, 5.5)	Parent ^c n=47 1.50 (0, 4.83)	Self ^b n=29 0.56 (0, 3.17)	Parent ^c n=43 0.67 (0, 6.00)	Self ^b n=29 -0.62 (-1.02 to -0.21)	Parent ^c n=42 -0.81 (-1.32 to -0.31)
<i>Quality of Life</i>							
PedsQL Generic QOL Scale	Domain	Self ^b n=33	Parent ^b n=50	Self ^b n=29	Parent ^b n=45	Self ^b n=29	Parent ^b n=45
	Total	73.9 (13.0, 96.7)	60.8 (20.7, 98.9)	79.6 (30.4, 100.0)	73.3 (39.1, 98.9)	6.7 (0.1 to 13.3)	13.0 (8.1 to 17.8)
	Physical	75.4 (15.6, 100.0)	60.6 (9.4, 100.0)	80.9 (21.9, 100.0)	73.2 (18.8, 100.0)	6.7 (0.0 to 15.6)	13.8 (7.8 to 19.8)
	Emotional	75.9 (5.0, 100.0)	64.9 (15.0, 100.0)	83.3 (45.0, 100.0)	82.2 (40.0, 100.0)	7.4 (-2.7 to 17.5)	17.4 (11.1 to 23.8)
	Social	75.9 (0, 100.0)	57.9 (10.0, 100.0)	80.5 (15.0, 100.0)	69.7 (20.0, 100.0)	5.2 (-3.5 to 13.9)	11.7 (5.0 to 18.5)
	School ^d	n=28 66.3 (10.0, 100.0)	n=44 60.8 (8.3, 95.0)	n=25 70.6 (0, 100.0)	n=40 67.1 (20.0, 100.0)	n=23 5.0 (-2.2 to 12.2)	n=37 6.0 (-0.5 to 12.6)
<i>Physical Function</i>							
PROMIS Physical Function	Domain	Self ^b	Parent ^b	Self ^b	Parent ^b	Self ^b	Parent ^b
	Mobility ^e	n=23 46.6 (32.3, 58.5)	n=32 37.4 (19.8, 56.5)	n=20 48.0 (38.3, 58.5)	n=29 41.1 (21.1, 56.5)	n=20 1.8 (-1.4 to 5.1)	n=28 3.0 (1.3 to 4.7)
	Upper Extremity ^f	n=22 46.0 (20.4, 56.7)	n=31 38.1 (14.0, 54.8)	n=20 47.4 (25.5, 56.7)	n=29 40.6 (14.0, 54.8)	n=19 1.6 (-1.7 to 4.9)	n=27 1.8 (-0.7 to 4.4)



Literatuur

1. EMA. SmPC selumetinib (Koselugo) 2021.
2. Zorginstituut Nederland (2023). Horizonscan Geneesmiddelen selumetinib voor de indicatie 'differentiated thyroid cancer - first-line with radioactive iodine'. from <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/selumetinib-oncologie-en-hematologie-schildklierkanker/versie1>.
3. Sectie Erfelijke & Aangeboren Aandoeningen (EAA) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen en volwassenen met neurofibromatosis type 1 2017.
4. KWF Kankerbestrijding NFvKN, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) (2023). Neurofibromatose type 1. from <https://www.kanker.nl/erfelijkheid-en-kanker/neurofibromatose/algemeen/neurofibromatose-type-1>.
5. Dombi E, Solomon J, Gillespie AJ, et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. *Neurology* 2007; 68: 643-7.
6. Nguyen R, Dombi E, Widemann BC, et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 75.
7. Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ, et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol* 2020; 22: 1368-78.
8. Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2012; 160: 461-7.
9. Dombi E, Ardern-Holmes SL, Babovic-Vuksanovic D, et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology* 2013; 81: S33-40.
10. Erfocentrum (2023). Neurofibromatose type 1 (NF1). from <https://erfelijkheid.nl/ziektes/neurofibromatose-type-1-nf1>.
11. Evans DG, O'Hara C, Wilding A, et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 1187-91.
12. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 904-6.
13. Zorginstituut Nederland (2023). Horizonscan Geneesmiddelen selumetinib (Koselugo®) voor de indicatie 'Koselugo as monotherapy is indicated for the treatment of symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN) in paediatric patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) aged 3 years and above. Koselugo should be prescribed by physicians experienced in the diagnosis and the treatment of patients with NF1 related tumours.'. from https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/selumetinib-oncologie-neuro-endocriene_kanker/versie10.
14. Carton C, Evans DG, Blanco I, et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* 2023; 56: 101818.
15. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2020; 382: 1430-42.
16. E. van Engelen RVH, M. Bokhorst, . Uitgebreide toelichting van het meetinstrument Numeric (Pain) Rating Scale (NRS/NPRS) 2021.
17. EMA. EPAR selumetinib (Koselugo®) 2021.
18. E. van Engelen MB. Uitgebreide toelichting van het meetinstrument Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) 2019.
19. Dutch-Flemish PROMIS National Center (2023). PROMIS itembanken - Definities van de concepten (domeinen). from https://www.dutchflemishpromis.nl/lichamelijke-gezondheid_16_9.html.
20. Solomon J, Warren K, Dombi E, et al. Automated detection and volume measurement of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1 using magnetic resonance imaging. *Comput Med Imaging Graph* 2004; 28: 257-65.
21. Nederlands Jeugdinstituut (NJI) (2023). Instrumenten: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL). from <https://www.nji.nl/instrumenten/pediatric-quality-of-life-inventory->

pedsql.

22. Gross AM, Dombi E, Wolters PL, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Selumetinib in Children with Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 1/2 Trial for Inoperable Plexiform Neurofibromas. *Neuro Oncol* 2023.
23. Gross AM, Glassberg B, Wolters PL, et al. Selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 and asymptomatic inoperable plexiform neurofibroma at risk for developing tumor-related morbidity. *Neuro Oncol* 2022; 24: 1978-88.
24. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2016; 375: 2550-60.
25. Payne JM, Barton B, Ullrich NJ, et al. Randomized placebo-controlled study of lovastatin in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2016; 87: 2575-84.



Budgetimpactanalyse van selumetinib
(Koselugo®) voor de behandeling van
symptomatische, inoperabele plexiforme
neurofibromen bij pediatrische patiënten met
neurofibromatose type 1 van 3 jaar of ouder.

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer
specialistische geneesmiddelen

Datum 25 januari 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021050758
Volgnummer	2023037928
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. S. Vijgen
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Alexion

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—9
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—10
3	Budgetimpactanalyse—13
4	Conclusie—17
5	Referenties—19

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor selumetinib (Koselugo®) voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 van 3 jaar of ouder.

Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde of meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Selumetinib (Koselugo®) is geregistreerd voor:

Als monotherapie voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 van 3 jaar of ouder.^[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met best ondersteunende zorg (BSC). Hoe deze BSC er voor de patiënt uit ziet, is afhankelijk van de locatie van het plexiforme neurofibroom en de symptomen die dit bij de patiënt veroorzaakt. Voor deze patiënten bestaat de standaardbehandeling uit een expectatief beleid met enkel zo nodig behandeling van de symptomen, zoals pijnbestrijding.^[2]

De Sectie Erfelijke & Aangeboren Aandoeningen (EAA) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) beschrijft de behandeling van plexiforme neurofibromen (PN) bij neurofibromatose type 1 (NF1) in de Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen en volwassenen met neurofibromatosis type 1 (2017).^[2] Het therapeutische doel bij de behandeling van symptomatische PN is de grootte van PN verkleinen, of op z'n minst de groei te vertragen of de grootte te stabiliseren. Voor de behandeling van PN zijn er twee opties: expectatief beleid en chirurgie.

- Bij expectatief beleid van PN is monitoring van de groei essentieel, gezien de mogelijkheid van maligne ontanding. Verandering van het aspect, pijnklachten of forse groei indiceert beeldvorming (MRI) en soms een FDG-PET-CG scan. Een PET-CT scan geeft echter behoorlijke stralingsbelasting en vereist daarnaast grote expertise voor de juiste interpretatie zodat het onderzoek thuishoort in een expertisecentrum.
- Chirurgische verwijdering van PN is complex wegens groei in aangrenzende structuren en vraagt vrijwel altijd om multidisciplinair overleg. Een chirurgische interventie is zelden volledig of zonder ernstige verminking of functieverlies, en er blijft kans op recidief uit restweefsel.

In 2023 is de ERN GENTURIS tumour surveillance guideline for individuals with neurofibromatosis type 1 gepubliceerd.^[3] Deze Europese richtlijn noemt MEK-remmers (bijvoorbeeld selumetinib) als behandeloptie indien patiënten met NF1 kampen met symptomatische, inoperabele PN.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Prevalentie en incidentie

De incidentie van NF1 bij het aantal levendgeborenen is 1 op de 2.500-3.000. Als dit doorberekend wordt naar de populatie van 3-18 jaar, dan komt dit neer op 1.015 kinderen in Nederland. Plexiforme neurofibromen komen in ongeveer de helft van deze patiënten voor (508 patiënten). De helft van deze kinderen is symptomatisch (254). Daarvan is de helft inoperabel door diffuse groei van het fibroom of een locatie die niet met chirurgie kan worden bereikt (127 patiënten). Volgens de geregistreerde indicatie zouden dus 127 patiënten voor behandeling in aanmerking kunnen komen. Echter geeft de beroepsgroep ook aan dat volgens hen niet iedere patiënt een progressief groeiend neurofibroom of een hoge ziektelast heeft.^[4,5] De inschatting van de werkgroep van de Horizonscan Geneesmiddelen en de beroepsgroep is dat volgens hen in de klinische praktijk uiteindelijk ongeveer een derde van de 127 patiënten in aanmerking zal komen voor een behandeling met selumetinib (42 patiënten).^[4,5] Met dit laatste patiëntenaantal wordt gerekend in scenario 2. Het hoofdscenario (scenario 1) gaat echter uit van alle 127 patiënten die volgens de geregistreerde indicatie (en waarvoor selumetinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk) voor behandeling in aanmerking kunnen komen. De beroepsgroep heeft aangegeven dat het optimale moment van starten met behandelen onduidelijk is. Maar dat dit wel op een moment van hevige groei zal zijn. Omdat het moment van starten met behandelen nog erg onzeker is, kiest het Zorginstituut ervoor om dus twee scenario's te laten zien, als er toch eerder gestart wordt met selumetinib (scenario 1) en als er later gestart wordt met behandelen, dus bij hevige groei (scenario 2).

De registratiehouder heeft het aantal patiënten dat in aanmerking kan komen voor behandeling met selumetinib gebaseerd op de Horizonscan Geneesmiddelen (HS), data van het Centraal Bureau voor de Statistiek en op input van een geconsulteerde Nederlandse klinische expert uit het NF1 expertisecentrum in Nederland (Erasmus MC).^[4-6] In 2021 heeft de registratiehouder aan IQVIA de opdracht gegeven om verschillende aspecten uit het vergoedingsdossier voor te leggen aan een Nederlandse klinisch expert. Het resultaat daarvan is als IQVIA rapport aan het dossier toegevoegd. Er is toen ook uitgevraagd of de geschatte patiëntenaantallen overeen zullen komen met de verwachtingen van de arts. Omdat dit onderzoek alweer meer dan twee jaar geleden is uitgevoerd is op verzoek van het Zorginstituut zeer recent aan de arts gevraagd of ze zich nog steeds in de antwoorden kan vinden. De eerder geschatte patiëntenaantallen werden bevestigd. In tabel 1 staan de schattingen van de patiëntenaantallen weergegeven die dus recent nog door de Nederlandse arts zijn bevestigd.

Zoals hierboven ook al aangegeven is de incidentie van NF1 bij het aantal levendgeborenen 1 op de 2.500-3.000. CBS geeft aan dat er op 1 januari 2023, 167.629 0-jarigen waren in Nederland.^[6] Uitgaande van de incidentie zoals hierboven aangegeven zouden er dan per jaar ongeveer 61 nieuwe patiënten met NF1 bij komen. In tabel 2 staat aangegeven hoeveel incidentie patiënten dan vervolgens in aanmerking zouden kunnen komen voor selumetinib. De schatting van het Zorginstituut is dat er in scenario 1 jaarlijks 8 nieuwe patiënten in aanmerking kunnen komen voor behandeling met selumetinib. In scenario 2 komen er 3 nieuwe patiënten per jaar bij.

Zoals in Tabel 1 en Tabel 2 weergegeven zijn er naar verwachting in totaal 42 tot 127 prevalentie patiënten en zijn er jaarlijks naar verwachting 3 tot 8 incidentie patiënten die voor behandeling met selumetinib in aanmerking komen.

Tabel 1: geschatte aantal prevalentie patiënten in 2023

Parameter	%	#
Aantal inwoners in Nederland op 1 januari 2023 met leeftijd van 3 tot 18 jaar (CBS)	N/A	2.792.415
NF1 prevalentie (1 per 2.500-3.000)(HS en klinisch expert)	0,04%	1.015
% hiervan met PN (HS en klinisch expert)	50%	508
% hiervan inoperabel (HS en klinisch expert)	50%	254
% hiervan symptomatisch (HS en klinisch expert) (scenario 1)	50%	127
% hiervan met progressief groeiend plexiforme neurofibroom en hoge ziektelast (HS en klinisch expert)	33,3%	42
Totaal aantal prevalentie patiënten die voor selumetinib in aanmerking komen (scenario 2)	N/A	42

Tabel 2: geschatte aantal incidentie patiënten in 2023

Parameter	%	#
Aantal inwoners in Nederland op 1 januari 2023 met leeftijd van 0 jaar (CBS)	N/A	167.629
NF1 incidentie (1 per 2.500-3.000)	0,04%	61
% hiervan met PN	50%	30
% hiervan inoperabel	50%	15
% hiervan symptomatisch (scenario 1)	50%	8
% hiervan met progressief groeiend plexiforme neurofibroom en hoge ziektelast	33,3%	3
Totaal aantal incidentie patiënten die jaarlijks voor selumetinib in aanmerking komen (scenario 2)	N/A	3

De patiëntenvereniging heeft aangegeven dat ze niet verwachten dat alle patiënten die in aanmerking komen voor dit geneesmiddel gebruik willen maken van dit geneesmiddel. Omdat bekend is dat er bijwerkingen zijn, zullen volgens hen vooral de meer ernstig aangedane patiënten zich hiervoor melden. Zij achten de inschatting dat 1/3 van de mogelijke patiënten gebruik zal maken van selumetinib, realistisch.

De beroepsgroep geeft aan het in principe eens te zijn met deze patiënten-aantallen. Wel merken ze op dat sinds de 2 jaar dat zij als expertise centrum toegang hebben tot selumetinib voor de behandeling van NF1 kinderen tussen 3-18 jaar met PN middels het *compassionate use programma*, dit geleid heeft tot de daadwerkelijke behandeling van 5 kinderen tot nu toe. Ze geven aan dat de schattingen van scenario 2 (42 patiënten) volgens hen meer in lijn liggen met de werkelijkheid dan de schattingen in scenario 1 (142 patiënten).

Ondanks deze toevoegingen van de patiëntenvereniging en beroepsgroep blijft het onzeker hoeveel patiënten in de toekomst daadwerkelijk met selumetinib behandeld zullen gaan worden. Daarom kiest het Zorginstituut ervoor om uit te blijven gaan van twee scenario's, om zo deze onzekerheid inzichtelijk te maken. De geregistreerde indicatie betreft immers de behandeling van *alle symptomatische*, inoperabele plexiforme neurofibromen bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 van 3 jaar of ouder.

Marktpenetratie

De door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse klinische expert heeft aangegeven dat naar verwachting 30% in jaar 1, 55% in jaar 2 en 80% in jaar 3 van de in aanmerking komende patiënten daadwerkelijk met selumetinib behandeld zullen gaan worden.^[5] De marktpenetratie zal volgens de klinisch expert geleidelijk oplopen naar een maximum van 80% in jaar 3, aangezien deze patiënten maar éénmaal per één tot twee jaar gezien worden ter controle, vanwege het veiligheidsprofiel van selumetinib in SPRINT stratum 1 en omdat niet alle patiënten behandeling met medicatie zullen willen.^[5] Naast de reden die de beroepsgroep noemt om patiënten pas later te gaan behandelen met selumetinib (alleen starten als de fibromen snelle groei vertonen, scenario 2), spelen dus ook nog andere aspecten mee bij de snelheid van markttoetreding van dit middel. Uitgaande van de aantallen patiënten zoals geschat in tabel 1 en 2, komt dit neer op een totale prevalentie populatie voor scenario 1: van 38 tot 102 patiënten en 2 tot 6 incidentie patiënten per jaar (Tabel 4 en 5). Voor scenario 2 komt dit neer op een prevalentie populatie van 13 tot 34 patiënten en 1 tot 2 incidentie patiënten per jaar die daadwerkelijk met selumetinib behandeld zullen gaan worden.

2.2 Substitutie

Zoals ook al aangegeven in paragraaf 1.2 zijn er op basis van de huidige Nederlandse richtlijn voor pediatrische patiënten met NF1 van 3 jaar of ouder met symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen momenteel geen doelgerichte behandelopties beschikbaar. Voor deze patiënten bestaat de standaardbehandeling uit een expectatief beleid met enkel zo nodig behandeling van de symptomen, zoals pijnbestrijding (i.e. best ondersteunende zorg).^[2] De voorgestelde plaats in de behandeling van selumetinib is toegevoegd aan de huidige standaardbehandeling van best ondersteunende zorg, waarbij selumetinib deze huidige standaardbehandeling (deels) zal vervangen. Patiënten zullen naar verwachting tijdens behandeling met selumetinib echter ook nog enige behandeling van symptomen, zoals pijnbestrijding, nodig blijven hebben. In deze BIA wordt daarom geen substitutie toegepast.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Selumetinib is beschikbaar als 10 mg en 25 mg harde capsules. De apotheekinkooprijzen (AIP's) van een fles met 60 harde capsules van 10 mg en een fles met 60 harde capsules van 25 mg zijn vastgesteld op respectievelijk €4.908,50 en €12.272,43. De lijstprijs van de 10 mg tablet is dus €81,81 per tablet en van de 25 mg is dat €204,54 per tablet.

De aanbevolen dosis selumetinib is 25 mg/m² lichaamsoppervlak, tweemaal daags oraal (ongeveer elke 12 uur). De dosering wordt individueel vastgesteld op basis van het lichaamsoppervlak (mg/m²) en afgerond naar de dichtstbijzijnde haalbare dosis van 5 mg of 10 mg tot een maximale enkele dosis van 50 mg (zie tabel 3). De registratiehouder gaat in de BIA berekening uit van de gemiddelde body surface area (BSA) op baseline in de SPRINT studie, 1,127 m². Daarom wordt in de BIA gerekend met een dosering van 30 mg tweemaal daags conform de aanbevolen dosis (Tabel 3).^[1]

De behandeling moet worden voortgezet zolang er een klinisch voordeel wordt waargenomen, of tot progressie van het plexiforme neurofibroom of de ontwikkeling van onaanvaardbare toxiciteit.^[1]

Tabel 3: Aanbevolen dosis op basis van het lichaamsoppervlak en gerelateerde kosten per dag en per jaar

Lichaamsoppervlak (BSA)	Aanbevolen dosis	Aantal tabletten per dag	Kosten per dag	Kosten per jaar
0,55 – 0,69 m ²	20 mg 's ochtends en 10 mg 's avonds	3 van 10 mg	€245	€ 89.129
0,70 – 0,89 m ²	20 mg tweemaal daags	4 van 10 mg	€327	€ 118.838
0,90 – 1,09 m ²	25 mg tweemaal daags	2 van 25 mg	€409	€ 148.563
1,10 – 1,29 m²	30 mg tweemaal daags	6 van 10 mg	€491	€ 178.259
1,30 – 1,49 m ²	35 mg tweemaal daags	2 van 25 mg + 2 van 10 mg	€573	€ 207.982
1,50 – 1,69 m ²	40 mg tweemaal daags	2 van 25 mg + 3 van 10 mg	€654	€ 237.678
1,70 – 1,89 m ²	45 mg tweemaal daags	2 van 25 mg + 4 van 10 mg	€736	€ 267.402
≥ 1,90 m ²	50 mg tweemaal daags	4 van 25 mg	€818	€ 297.125

Uit de SPRINT studie komt naar voren dat selumetinib bij vrijwel iedereen leidt tot ongunstige effecten. Twaalf procent van de patiënten ervaarde een interventie gerelateerd ernstig ongunstig effect. De meeste ongunstige effecten waren te managen door dosisonderbreking en dosisreductie met of zonder additionele interventie (symptomatische en/of ondersteunende behandeling), waardoor patiënten in staat zijn selumetinib langdurig te gebruiken. Dit impliceert dat de ongunstige effecten voor de meeste patiënten goed te managen zijn. Geen enkel ongunstig effect was levensbedreigend of fataal. Tien procent van de patiënten staaakte permanent de behandeling vanwege een ongunstig effect. Uit de resultaten van de tweede data cutt-off (27 februari 2021) resulteerde een mediane behandelduur van 55,5 cycli van 28 dagen, wat overeenkomt met 4,3 jaar behandeling.^[7,8] In deze BIA wordt uitgegaan van deze behandelduur, wat ook in lijn is met de behandelduur zoals aangenomen in het gerelateerde FE-rapport. Er wordt een therapietrouw van 100% aangenomen.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Voor het bepalen van het aantal prevalentie en incidentie patiënten wat voor behandeling met selumetinib in aanmerking komt wordt conform de Horizonscan Geneesmiddelen en de geconsulteerde Nederlandse klinische expert uitgegaan van een NF1 incidentie/prevalentie van 0,04% (i.e. gemiddelde van 1/2.500 en 1/3.000), waarvan 50% met plexiforme neurofibromen, waarvan 50% inoperabel, waarvan 50% symptomatisch en in scenario 2 wordt daarvan 33% geselecteerd met progressief groeiende plexiforme neurofibromen en hoge ziektelast.^[4,5]
- Op basis van de inschatting van de geconsulteerde Nederlandse klinische expert zal naar verwachting 30%, 55% en 80% in jaar 1, 2 en 3 van de in aanmerking komende patiënten daadwerkelijk met selumetinib behandeld worden.^[5]
- Er wordt gerekend met een selumetinib dosering van 30 mg tweemaal daags conform de aanbevolen dosis op basis van de baseline gemiddelde BSA van 1,127 in SPRINT stratum 1.^[1,9]

- Er wordt gerekend met de mediane behandelduur met selumetinib van 55,5 cycli van 28 dagen, wat overeenkomt met 4,3 jaar. Dit is gebaseerd op de resultaten met data cut-off van 21 februari 2021 van de SPRINT studie.^[7,8]
- Er wordt uitgegaan van een therapietrouw van 100% voor selumetinib.
- Alle incidentie patiënten stromen halfjaarlijks in.

3 Budgetimpactanalyse

In tabel 4 en 5 staan achtereenvolgens de kosten per jaar bij incidente patiënten en bij prevalentie patiënten voor scenario 1. Tabel 6 en 7 tonen deze resultaten voor scenario 2. In Tabel 8 en 9 staat vervolgens een overzicht van de totale budgetimpact wanneer selumetinib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie PN met NF type 1 volgens scenario 1 en scenario 2. In de tabellen zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidszorgbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 4: Kosten door introductie van selumetinib bij incidente patiënten (scenario 1: alle symptomatische patiënten worden behandeld)

Jaar 1				
	Patiënten	Behandel duur	Kosten per dag	Totale kosten selumetinib
Patiënten gestart in jaar 1	2 (30% \times 8)	183 dagen	€491	€ 179.706
Totaal	2			€ 179.706
Jaar 2				
Patiënten gestart in jaar 2	4 (55% \times 8)	183 dagen	€491	€ 359.412
Patiënten gestart in jaar 1	2	365 dagen	€491	€ 358.430
Totaal	6			€ 717.842
Jaar 3				
Patiënten gestart in jaar 3	6 (80% \times 8)	183 dagen	€491	€ 539.118
Patiënten gestart in jaar 2	4	365 dagen	€491	€ 716.860
Patiënten gestart in jaar 1	2	365 dagen	€491	€ 358.430
Totaal	12			€ 1.614.408

Tabel 5: Kosten door introductie van selumetinib bij de prevalentie patiënten (scenario 1: alle symptomatische patiënten worden behandeld)

Jaar 1				
	Patiënten	Behandel duur	Kosten per dag	Totale kosten selumetinib
Patiënten gestart in jaar 1	38 (30% \times 127)	365 dagen	€491	€ 6.810.170
Totaal	38			€ 6.810.170
Jaar 2				
Patiënten gestart in jaar 2	32 ((55% \times 127)-38)	365 dagen	€491	€ 5.734.880
Patiënten gestart in jaar 1	38	365 dagen	€491	€ 6.810.170
Totaal	70			€ 12.545.050
Jaar 3				

Patiënten gestart in jaar 3	32 ((80% \times 127)-70)	365 dagen	€491	€ 5.734.880
Patiënten gestart in jaar 2	32	365 dagen	€491	€ 5.734.880
Patiënten gestart in jaar 1	38	365 dagen	€491	€ 6.810.170
Totaal	102			€ 18.279.930

Tabel 6: Kosten door introductie van selumetinib bij incidente patiënten (scenario 2: alleen patiënten met progressief groeiende plexiforme neurofibromen en hoge ziektelast worden behandeld)

Jaar 1				
	Patiënten	Behandel duur	Kosten per dag	Totale kosten selumetinib
Patiënten gestart in jaar 1	1 (30% \times 3)	183 dagen	€491	€ 89.853
Totaal	1			€ 89.853
Jaar 2				
Patiënten gestart in jaar 2	2 (55% \times 3)	183 dagen	€491	€ 179.706
Patiënten gestart in jaar 1	1	365 dagen	€491	€ 179.706
Totaal	3			€ 359.412
Jaar 3				
Patiënten gestart in jaar 3	2 (80% \times 3)	183 dagen	€491	€ 179.706
Patiënten gestart in jaar 2	2	365 dagen	€491	€ 358.430
Patiënten gestart in jaar 1	1	365 dagen	€491	€ 179.215
Totaal	5			€ 717.351

Tabel 7: Kosten door introductie van selumetinib bij de prevalentie patiënten (scenario 2: alleen patiënten met progressief groeiende plexiforme neurofibromen en hoge ziektelast worden behandeld)

Jaar 1				
	Patiënten	Behandel duur	Kosten per dag	Totale kosten selumetinib
Patiënten gestart in jaar 1	13 (30% \times 42)	365 dagen	€491	€ 2.329.795
Totaal	13			€ 2.329.795
Jaar 2				
Patiënten gestart in jaar 2	10 ((55% \times 42)-13)	365 dagen	€491	€ 1.792.150
Patiënten gestart in jaar 1	13	365 dagen	€491	€ 2.329.795
Totaal	23			€ 4.121.945
Jaar 3				
Patiënten gestart in jaar 3	11 ((80% \times 42)-23)	365 dagen	€491	€ 1.971.365

Patiënten gestart in jaar 2	10	365 dagen	€491	€ 1.792.150
Patiënten gestart in jaar 1	13	365 dagen	€491	€ 2.329.795
Totaal	34			€ 6.093.310

Tabel 8: Raming van de totale kosten van de toevoeging van selumetinib aan het behandelarsenaal voor PN met NF type 1 (incident en prevalent scenario 1)

	Patiënten	Totale kosten
Jaar 1	40	€ 6.989.876
Jaar 2	76	€ 13.262.892
Jaar 3	114	€ 19.894.338

Tabel 9: Raming van de totale kosten van de toevoeging van selumetinib aan het behandelarsenaal voor PN met NF type 1 (incident en prevalent scenario 2)

	Patiënten	Totale kosten
Jaar 1	14	€ 2.419.648
Jaar 2	26	€ 4.481.357
Jaar 3	39	€ 6.810.661

4 Conclusie

De verwachting is dat er in het derde jaar na toelating van selumetinib (Koselugo®) tot het basispakket, tussen de 39 en 114 patiënten behandeld worden. De kosten per patiënt zijn afhankelijk van het lichaamsoppervlak van een patiënt en kunnen variëren van €89.129 tot €297.125 per jaar. Toepassing van selumetinib (Koselugo®) bij de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 van 3 jaar of ouder zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden tussen de €6,8 en €19,9 miljoen in het derde jaar.

Hierbij bestaat o.a. onzekerheid over 1) de BSA (gerelateerd aan leeftijd van patiënten bij starten), 2) het startmoment (symptomatisch vs. progressief groeiend en hoge ziektelast) en 3) behandelduur. Er is nu uitgegaan van de gemiddelde BSA uit de klinische studie en de dosering die daarbij hoort. De geconsulteerde Nederlandse arts heeft aangegeven dat de gemiddelde BSA uit de klinische studie representatief is voor de Nederlandse patiënten. De budgetimpact is echter wel sterk afhankelijk van de werkelijke BSA van Nederlandse patiënten die behandeld gaan worden in de klinische praktijk. Als er in Nederland straks bijvoorbeeld toch meer oudere patiënten zijn, met een hogere BSA dan moet met hogere kosten per dag gerekend worden. Dit kan wel oplopen tot €818 per dag (in plaats van de €491 waar nu mee gerekend is). Aan de andere kant kunnen er in Nederland misschien ook wel meer jongere patiënten zijn, met dus een lagere BSA en lagere dosering (tot wel €245 per dag). De verwachting is dat over tijd de budgetimpact wel oploopt. Er is continue behandeling nodig, dus zullen er steeds meer oudere (en dus zwaardere) patiënten met een hogere dosis zijn in de toekomst.

Om de onzekerheid over het werkelijk aantal patiënten dat voor selumetinib in aanmerking zal komen en met dit geneesmiddel behandeld zal gaan worden, in kaart te brengen zijn er twee scenario's doorgerekend. In scenario 1 wordt uitgegaan van alle symptomatische NF1 patiënten met een inoperabele PN volgens de geregistreerde indicatie en waarvoor een therapeutische meerwaarde is aangetoond. In scenario 2 daarentegen is op basis van de verwachting van een Nederlandse klinisch expert ervan uitgegaan dat slechts een derde van de symptomatische niet-operabele patiënten voor behandeling in aanmerking zal komen. Er is echter nog onduidelijkheid over het startmoment van behandelen, dus beide scenario's kunnen realiteit worden.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 januari 2024.

5 Referenties

1. Europees Medicijn Agentschap. Samenvatting van de productkenmerken Koselugo® (selumetinib). 13 oktober 2021.
2. Expertisecentrum Erfelijke Neuro-Cognitieve Ontwikkelingsstoornissen Rotterdam Erasmus-MC (ENCORE). NVK sectie EAA-leidraad voor de medische begeleiding van kinderen en volwassenen met neurofibromatosis type 1. 12 juli 2017.
3. Carton C, Evans DG, Blanco I, et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* 2023; 56: 101818.
4. Zorginstituut Nederland. Horizonscan Geneesmiddelen Versie 7 - Selumetinib (Koselugo®) 8 juni 2021 [cited 3 November 2021. Available from: https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/selumetinib-oncologie-en-hematologie-neuro-endocriene_kanker/versie7?lang=nl.
5. IQVIA. SELUMETINIB FOR THE TREATMENT OF SYMPTOMATIC, INOPERABLE PLEXIFORM NEUROFIBROMAS IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 AGED 3 YEARS AND ABOVE. Meeting minutes. 2021 and 2023.
6. Centraal Bureau voor de Statistiek. Bevolking op 1 januari en gemiddeld; geslacht, leeftijd en regio 2021 [cited 7 september 2021. Available from: <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/03759ned/table?dl=58541>.
7. EMA. EPAR selumetinib (Koselugo®) 2021.
8. Gross AM, Dombi E, Wolters PL, Baldwin A, Dufek A, Herrera K, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Selumetinib in Children with Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 1/2 Trial for Inoperable Plexiform Neurofibromas. *Neuro-oncology*. 2023.
9. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1430-42.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor selumetinib
(Koselugo®) bij de behandeling van
symptomatische, inoperabele plexiforme
neurofibromen (PN) bij pediatrie patiënten
(≥3 jaar) met neurofibromatose type 1 (NP1)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 25 januari 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021050758
Volgnummer	2023035321
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. S. Vijgen
Afdeling	Sector Zorg, Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Alexion

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—11

- 1.1 Geregistreerde indicatie—11
- 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—11
- 1.3 Epidemiologie—11
- 1.4 Onderzoeksvraag—11
- 1.5 Literatuurstudie—12

2 Methoden—13

- 2.1 PICO—13
- 2.2 Modelsettings—18
- 2.3 Inputgegevens—21
 - 2.3.1 Extrapolatie PFS en TTD—21
 - 2.3.2 Mortaliteit—27
 - 2.3.3 Niet gebruikte klinische uitkomsten in het model—28
 - 2.3.4 Bijwerkingen—28
 - 2.3.5 Utiliteiten—29
 - 2.3.6 Kosten—35
 - 2.3.7 Modelaannames—38
- 2.4 Validatie—42
 - 2.4.1 Validatie van het conceptuele model—42
 - 2.4.2 Validatie van de input data—42
 - 2.4.3 Technische validatie—42
 - 2.4.4 Output validatie—42
- 2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses—43
 - 2.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)—43
 - 2.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—43
 - 2.5.3 Scenarioanalyses—43
 - 2.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—43

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse—45

- 3.1 Ziektelast—45
- 3.2 Incrementele en totale effecten—45
- 3.3 Incrementele en totale kosten—46
- 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—47
- 3.5 Gevoeligheidsanalyses—47
 - 3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses—47
 - 3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—48
 - 3.5.3 Scenarioanalyses—49
 - 3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—51

4 Discussie en Conclusies—53

5 Referenties—55

Bijlage 1: Klinische studies—57

Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse—58

Bijlage 3: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses—60

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van selumetinib (Koselugo®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat Zorginstituut Nederland zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (quality adjusted life year): een extra levensjaar met optimale kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Selumetinib (Koselugo®) is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten (≥3 jaar) met neurofibromatose type 1 (NP1). Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor selumetinib bij de genoemde indicatie.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen met betrekking tot de kosteneffectiviteitsbeoordeling van selumetinib.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd. Daarbij is gebruik gemaakt van een partitioned survival model. De studieresultaten gemeten over een periode van 3 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 90 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief, echter zijn er geen productiviteitskosten meegenomen. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de kostenutiliteitsanalyse is selumetinib vergeleken met best ondersteunende zorg (BSC).

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 24,11 QALYs per patiënt door inzet van selumetinib. Bij BSC is dit 19,35 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 4,76 QALYs per patiënt ten opzichte van BSC. De winst in QALYs wordt met name gedreven door de tijd dat de met selumetinib behandelde patiënten in de progressievrije toestand verblijven, met een hogere kwaliteit van leven.

Voor wat betreft gewonnen levensjaren laat het model geen verschil zien tussen beide behandelingen. Omdat de behandeling geen levensverlengend effect beoogt, maar slechts een invloed heeft op de vermindering of stabilisatie van de grootte van het neurofibroom. De gewonnen gezondheidswinst wordt dus alleen veroorzaakt door een toename in kwaliteit van leven door behandeling met selumetinib.

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De kosten als gevolg van productiviteitsverlies zijn echter niet door de registratiehouder meegenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen ongeveer €959.000 voor selumetinib en €146.000 voor BSC. De incrementele kosten per patiënt bedragen €813.000. Deze incrementele kosten worden met name gedreven door de behandelkosten met selumetinib.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouder rapporteert een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van €170.774 per gewonnen QALY ten opzichte van BSC.

De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de hoogte van de utiliteiten, de gekozen extrapolatie curve voor PFS en waarschijnlijk ook de hoogte van het progressiepercentage tussen de 18 en 24 jaar (echter lijkt deze parameter niet door de registratiehouder meegenomen te worden in de gevoeligheidsanalyses). Zo leidt een verhoging van de utiliteiten (van 0,51 naar 0,58) voor niet onder behandeling zijnde patiënten (de progressieve gezondheidstoestand) tot een ICER van circa €245.000 per QALY. Ook de leeftijdsafhankelijke utiliteit en de utiliteit van de progressievrije toestand hebben relatief veel invloed op de hoogte van de ICER.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat selumetinib kosteneffectief is ten opzichte van BSC bij een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY 0% is. De ICER van de 1.000 simulaties die de registratiehouder deed was €168.295 per gewonnen QALY.

De volgende scenarioanalyses, met een grote invloed op de ICER, zijn uitgevoerd:

- Andere (minder optimistische) curves zijn onderzocht voor zowel PFS als time to treatment discontinuation (TTD). De ICER stijgt aanzienlijk (tot wel 54,7%) als er andere curves worden gebruikt.
- De ICER daalt met circa 22% als er ook utiliteiten van mantelzorgers worden meegenomen in het model.
- De ICER stijgt tussen de 6% tot 20% als patiënten op jongere leeftijd (dan 10 jaar in de base case) starten met behandelen in het model.
- De ICER daalt met circa 21,4% als ervan uitgegaan wordt dat patiënten na hun 18^e stoppen met de behandeling of dat maar een klein deel doorbehandeld wordt en er vanuit gegaan wordt dat het stoppen van de behandeling geen invloed heeft op progressie van ziekte.

Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

- Het blijft onzeker hoe bij de patiënten die met selumetinib behandeld worden, tussen hun 18^e en 24^e levensjaar en na hun 24^e de ziekte zich ontwikkeld voor de rest van hun leven en of en in hoeverre er progressie optreedt. Het Zorginstituut vindt de aanname van jaarlijkse kans op progressie van 1,35% tussen de 18 en 24 jaar meer aannemelijk dan de aanname in het initiële model (geen progressie van ziekte na het 18^e jaar). Omdat de *Natural History Study* laat zien dat er ook nog na de leeftijd van 18 jaar progressie kan optreden en dit ook door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse klinisch expert is aangegeven. Het progressiepercentage van 1,35 is echter wel te matig onderbouwd door de registratiehouder en heeft een grote impact op de ICER. Het lijkt erop dat deze wellicht te laag is ingeschat. Ook de aanname dat er na het 24^e jaar geen progressie meer optreedt blijft onzeker en hiermee moet rekening worden gehouden bij de interpretatie van de resultaten.
- De registratiehouder kiest een erg optimistische PFS-curve als base-case voor de selumetinib arm. Voor de BSC-arm wordt een meer pessimistische curve aangenomen. Op basis van een visuele toets kiest de registratiehouder voor de selumetinib arm de exponentiele curve (waarbij na het 18^e jaar nog steeds 60% van de patiënten progressievrij is). Het Zorginstituut blijft dit een zeer onzekere factor vinden, ook omdat de klinisch expert aangaf het lastig te vinden hier een uitspraak over te kunnen doen. De registratiehouder heeft de base-case analyse hier niet op aangepast omdat het volgens hen aannemelijk lijkt dat naarmate patiënten ouder worden, de tumorgroei vertraagt en het risico op progressie dus lager is. Daarom lijkt volgens de registratiehouder een plotselinge daling van de PFS die zou plaatsvinden met de door het Zorginstituut voorgestelde Weibull-curve bij oudere patiënten klinisch niet plausibel. Op basis hiervan blijft de registratiehouder voor het basisscenario uitgaan van de exponentiële verdeling voor de extrapolatie van de PFS in de selumetinib arm. Bij de PFS van BSC wordt juist een van de meest pessimistische curves gekozen, terwijl de klinische expert hier heeft aangegeven alle curves klinisch plausibel te vinden. Bij de interpretatie van de resultaten moet dus rekening worden gehouden met de onzekerheid over de extrapolatie van PFS. Door zowel een zeer optimistische PFS-curve te kiezen als een laag progressiepercentage tussen de 18 en 24 jaar, lijkt de invloed van selumetinib op het verloop van de ziekte te positief ingeschat.
- Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de manier waarop de utiliteiten zijn meegenomen in het model. Het Zorginstituut vindt dat de utiliteiten uit de vignettenstudie niet voldoende betrouwbaar zijn omdat deze zijn gemeten bij de algemene UK populatie. De utiliteiten zijn niet direct gemeten bij Nederlandse patiënten en verzorgers waar het om gaat. Dit wordt ook door de door de registratiehouder geconsulteerde klinische expert als knelpunt aangegeven, kwaliteit van leven vragen kunnen beter niet aan een gezonde populatie gevraagd worden zoals nu gedaan is in de vignettenstudie. Het Zorginstituut vindt het onjuist dat er geen EQ-5D data meegenomen zijn in de klinische studie. EQ-5D data zouden altijd en frequent moeten worden meegenomen in klinische studies. Het is ook de geprefereerde aanpak volgens

de richtlijn voor economische evaluaties van het Zorginstituut. Het is daarom een tekortkoming van de ingediende kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder. Zoals blijkt uit de resultaten van de gevoeligheidsanalyses is de impact van de hoogte van de gebruikte utiliteiten aanzienlijk. Het effect in de kosteneffectiviteitsanalyses is met name gebaseerd op kwaliteit van leven (en niet op levensverlenging) en daarom is het belangrijk dat er voldoende vertrouwen is in de utiliteiten die nu in het model gebruikt worden. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om voor het in kaart brengen van de utiliteiten, gebruik te maken van de empirisch gemeten PedsQol data uit de SPRINT studie. Hoe dit gedaan moest worden staat uitgebreid beschreven in de hoofdtekst van dit rapport. Uit de uiteenzetting van de registratiehouder blijkt dat dit ook waarschijnlijk niet tot valide en betrouwbare utiliteitswaarden leidt.

- Disutiliteiten voor interventiegerelateerde ongunstige effecten hadden toegevoegd moeten worden aan het model. Uit het FT-rapport blijkt namelijk dat er wel degelijk statistisch significante verschillen zijn in deze bijwerkingen door behandeling met selumetinib. Dit heeft impact op de kwaliteit van leven van behandelde patiënten, dus dat had meegenomen moeten worden als disutiliteiten. Zeker omdat er ook kosten van bijwerkingen worden meegenomen in het model.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de methodologische kwaliteit van de kosteneffectiviteitsanalyse, in de context van dit ziektebeeld, gezien kan worden als voldoende om de resultaten te kunnen gebruiken voor besluitvorming. De ICER die de registratiehouder heeft berekend is €170.774 per QALY. Het Zorginstituut is echter van mening dat er te veel onzekerheid bestaat over de kwaliteit van leven van deze patiënten, het verloop van de ziekte na het 18^e jaar en de invloed van selumetinib behandeling daarop. Om deze onzekerheid inzichtelijk te maken kiest het Zorginstituut ervoor om een range van ICERs te presenteren. Als ondergrens van die range wordt de base case ICER van de registratiehouder aangenomen en de bovengrens van de range is door het Zorginstituut berekend met de bovengrens van het 95% BI van de utiliteitswaarde voor progressieve ziekte (0,58) en het gebruik van de Weibull curve als PFS bij selumetinib behandeling. De utiliteitswaarde voor progressievrije ziekte wordt gelijk gehouden aan de base-case waarde van de registratiehouder (0.74) omdat het grootste knelpunt van een vignettenstudie is dat er gemeten wordt bij gezonde mensen en dat dus vooral voor de progressieve patiënten het minst betrouwbaar lijkt. Ook het progressiepercentage van 1,35% wordt gehandhaafd omdat aanpassing van de PFS curve al impact heeft op het verloop van de ziekte na het 18^e jaar. De ICER bevindt zich dan ergens tussen de €170.774 per QALY en €332.319 per QALY.

Bij een voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde van €50.000 per QALY is er 0% kans dat selumetinib een kosteneffectieve behandeling is ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Wanneer wordt uitgegaan van een deterministische ICER tussen de €170.774 per QALY en €332.319 per QALY dan zou de prijs met 70% tot 84% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €50.000 per QALY te vallen. Bij deze berekeningen is uitgegaan van de lijstprijzen van de geneesmiddelen die vermeld staan in het rapport.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 januari 2024.

Afkortingen

Afkorting	Beschrijving
AE	Adverse events
AIC	Akaike information criterion
AUC	Area under the curve
BIC	Bayesian information criterion
BID	Twice daily
BSA	Body surface area
BSC	Best supportive care/best ondersteunende zorg
CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek
CE	Cost-effectiveness
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CI	Confidence interval
cPR	Confirmed partial response
CR	Complete response
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUA	Cost-utility analysis
DCO	Data cut-off
DSU	Decision support unit
ED	Emergency department
EVPI	Expected value of perfect information
EVSI	Expected value of sampling information
HRQoL	Health-related quality of life
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
LY	Life years
M/F	Male/Female
MEK	Mitogen activated protein kinase kinase
MPNST	Malignant peripheral nerve sheath tumours
MRI	Magnetic resonance imaging
N	Number
NCI	National Cancer Institute
<i>NF1</i>	<i>Neurofibromin 1</i>
NF1	Neurofibromatosis type 1
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta analyses
NRS-11	11-point Numerical Rating Scale
ORR	Objective response rate
OWSA	One-way sensitivity analysis
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PEVPI	Population expected value of perfect information
PFS	Progression-free survival
PN	Plexiform neurofibroma
PSA	Probabilistic sensitivity analysis

Afkorting	Beschrijving
QALY	Quality adjusted life years
QoL	Quality of life
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SLR	Systematic literature review
SmPC	Summary of product characteristics
SMR	Standardized mortality rates
TBD	To be determined
TTD	Time to discontinuation
TTO	Time trade-off
UK	United Kingdom
VAS	Visual analogue scale
VOI	Value of information
WTP	Willingness-to-pay
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van selumetinib (Koselugo®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van selumetinib (Koselugo®) voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten (≥3 jaar) met neurofibromatose type 1 (NP1). Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 Geregistreerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor selumetinib (Koselugo®). De geregistreerde indicatie luidt als volgt:

Als monotherapie voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 van 3 jaar of ouder.^[1]

Bijzonderheden:

- De EMA heeft selumetinib aangewezen als weesgeneesmiddel.
- De EMA heeft selumetinib onder de voorwaarde van aanvullend onderzoek toegelaten tot de markt (conditional).
- De registratie-uitbreiding van selumetinib voor de behandeling van differentiated thyroid cancer – first-line with radioactive iodine is teruggetrokken omdat de primaire eindpunten (complete respons na 18 maanden) in de ASTRA-trial niet werden behaald.^[2]

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Zie voor meer informatie over de aandoening en het verloop daarvan paragraaf 1.2 van het gerelateerde farmacotherapeutisch rapport.

1.3 Epidemiologie

Zie voor meer informatie over de epidemiologie hoofdstuk 2 van de gerelateerde budgetimpactanalyse.

1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van selumetinib in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat

wil zeggen dat de investering in selumetinib in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van selumetinib ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

1.5 Literatuurstudie

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van Medline, Embase, Cochrane en DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effect) in 2021, welke werd geüpdatet in september 2022. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

In bijlage 1 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de klinische studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag. De SPRINT studie is als uitgangspunt genomen voor het opstellen van het model.^[3,4] Dit is een multicenter, ongecontroleerd, *open-label*, fase 2 studie uit de Verenigde Staten. In deze studie werden kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met een klinische diagnose van neurofibromatose type 1 en meetbare, inoperabele plexiforme neurofibromen geïnccludeerd. In de studie werden twee strata geïnccludeerd: stratum 1 - patiënten met ten minste één neurofibroom-gerelateerde complicatie (n=50) en stratum 2 - patiënten zonder klinisch significante neurofibroom-gerelateerde complicaties maar met de potentie om een neurofibroom-gerelateerde complicatie te ontwikkelen (n=25). Alleen stratum 1 is relevant voor deze beoordeling. Patiënten werden behandeld met selumetinib. De belangrijkste klinische uitkomsten uit deze studie die zijn gebruikt voor het bepalen van de effectiviteit van de behandeling in het model zijn: progressievrije overleving (PFS) en de tijd tot gestopt wordt met de behandeling (TTD).

Om te bepalen of selumetinib het natuurlijk beloop van de groei van neurofibromen beïnvloedt, is de verandering in grootte van de neurofibromen in patiënten die werden behandeld met selumetinib in stratum 1 van de SPRINT Fase 2-trial vergeleken met de groei van neurofibromen in leeftijd-gematchte patiënten in de *NCI natural-history studie* van neurofibromatose type 1 (NCT00924196).^[3]

In de literatuurstudie is door de registratiehouder ook gezocht naar gepubliceerde kosteneffectiviteitsstudies van selumetinib. Deze werden niet gevonden. Wel heeft de NICE in UK al een beoordeling afgerond van selumetinib bij deze indicatie op 5 mei 2022. Zij adviseerden om selumetinib in te zetten bij deze indicatie, mits de registratiehouder een prijskorting zou bewerkstelligen.^[5]

2 Methoden

2.1 PICO

In tabel 1 staat de PICO beschreven. De patiëntkenmerken en de effectiviteit worden in tabel 2 en 3 weergegeven.

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Pediatrische patiënten van 3 jaar of ouder met neurofibromatose type 1 en symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen
Interventie	Selumetinib toegevoegd aan best ondersteunende zorg*
Controle-interventie	Best ondersteunende zorg*
Uitkomsten	<p><u>Klinische uitkomstmaten FT-beoordeling:</u> Vermindering van neurofibroom-gerelateerde symptomen (gemeten als PFS en ORR) Kwaliteit van leven Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten Stakers als gevolg van ongunstige effecten</p> <p><u>Uitkomstmaten FE-model:</u> Progressievrije overleving (PFS) Kwaliteit van leven Mortaliteit</p>

* Best ondersteunende zorg is afhankelijk van de locatie en symptomen van het inoperabele plexiforme neurofibroom.

Patiëntenpopulatie (P)

In tabel 2 staan de baseline kenmerken van de patiëntenpopulatie uit de (stratum I) SPRINT studie.^[3] In het model worden deze kenmerken ook gebruikt want een door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse klinische expert heeft aangegeven dat de kenmerken overeenkomen met die van de Nederlandse patiënten. De door de klinisch expert ingevulde en geaccordeerde vragenlijst is aan het dossier van de registratiehouder toegevoegd. Wel merkt deze arts op dat naarmate de artsen meer gewend zijn aan de behandeling met het geneesmiddel, dat ze het waarschijnlijk op een jongere leeftijd zullen gaan inzetten. De PN groeien het hardst op jonge leeftijd, echter zal dit niet voor het 3^e levensjaar zijn omdat de omvang van de PN dan nog te klein is.^[6] Er zijn daarom door de registratiehouder 3 extra scenario's uitgevoerd: startleeftijd = 3 jaar, 5 jaar en 8 jaar (in plaats van 10 jaar in de base case analyse). Ook in het FT rapport wordt al gesteld dat door de beroepsgroep is aangegeven dat er nog verschillende vragen zijn over de gepaste inzet van selumetinib. Waaronder de onduidelijkheid over het optimale moment van starten van de behandeling. Dit blijft dus een punt van onzekerheid in deze FE-analyse.

Tabel 2 Patiëntkenmerken bij behandeling met selumetinib en BSC

Parameter	Patiëntpopulatie (model en SPRINT ^[3])
Geslacht, % (M/V)	60/40
Gemiddelde leeftijd, jaren (SD)	10,3 (3,9)
Gemiddeld BSA, m ² (SD)	1,127 (0,3)

De nieuwe interventie (I)

Selumetinib is een selectieve remmer van mitogeengeactiveerd proteïne-kinase 1 en 2 (MEK1/2). Selumetinib blokkeert de MEK-activiteit en de RAF-MEK-ERK-route. Daarom kan MEK-inhibitie de proliferatie en overleving blokkeren van kankercellen waarin de RAF-MEK-ERK-route is geactiveerd.^[1]

Elke harde capsule bevat 10 mg of 25 mg selumetinib (als waterstofsulfaat). De resultaten van de enkelarmige SPRINT studie zijn in het model gebruikt voor deze nieuwe interventie.

Vergelijkende behandeling (C):

Aangezien selumetinib enkel is geregistreerd voor de behandeling van symptomatische inoperabele plexiforme neurofibromen, is best ondersteunende zorg de vergelijkende behandeling. Hoe deze best ondersteunende zorg er voor de patiënt uitziet, is afhankelijk van de locatie van het plexiforme neurofibroom en de symptomen die dit bij de patiënt veroorzaakt. Het kan bestaan uit pijnbehandeling, fysiotherapie, psychologische hulp en soms procedures zoals een tracheostomie om ernstige luchtwegproblemen te verlichten.

Voor de vergelijkende behandeling (en dus het natuurlijk beloop van de groei van neurofibromen) is gebruik gemaakt van (aan de SPRINT stratum 1) leeftijd-gematchte patiënten in de NCI natural-history studie van NF1 (NCT00924196). Deze studie wordt in het gerelateerde FT-rapport als volgt beschreven: "Het doel van de NCI natural-history studie is om tot 250 patiënten te includeren en te volgen tot 10 jaar nadat de laatste patiënt is geïnccludeerd. Inclusie startte in 2008 en is inmiddels gestopt. De studie loopt nog steeds. Om een vergelijking te kunnen maken tussen patiënten in SPRINT Fase 2 stratum 1 die werden behandeld met selumetinib en patiënten uit het NF1 historisch cohort die geen selumetinib ontvingen werden patiënten gematcht op leeftijd. Patiënten van ≥3 tot 18 jaar met minimaal 1 volumetrische MRI terwijl ze binnen deze leeftijdsgrenzen vielen, en minimaal 1 daaropvolgende volumetrische MRI, werden geïnccludeerd. Om een indirecte vergelijking te maken tussen de primaire uitkomstdata uit het NF1 historisch cohort gematcht op leeftijd en SPRINT Fase 2 stratum 1 is een evaluatie periode van 3,2 jaar gehanteerd uit het NF1 historisch cohort, aangezien 3,2 jaar de langste duur van behandeling met selumetinib was in SPRINT Fase 2 stratum 1 ten tijde van de eerste data cut-off op 29 maart 2019 (mediaan=2,8 jaar (bereik: 0–3,2 jaar)).^[3] Bij de tweede data cut-off (27 februari 2021), waarvan de data werd gepubliceerd in Gross et al. (2023) ná publicatie van de indirecte vergelijking tussen de eerste data cut-off van SPRINT Fase 2 stratum 1 en het NF1 historisch cohort in Gross et al. (2020) en de EPAR (2021), was de langste follow-up van een selumetinib behandelde patiënt ruim 5 jaar (mediaan ~4,3 jaar)".^[4] Deze controle studie is uitgevoerd door dezelfde onderzoeksgroep als de SPRINT studie (the National Cancer Institute Paediatric Oncology Branch). Daarom zijn de gebruikte methoden hetzelfde en vergelijkbaar.

Klinische uitkomstmaten (O):

Verminderen van neurofibroom-gerelateerde symptomen: Het therapeutische doel bij de behandeling van symptomatische plexiforme neurofibromen is de grootte van plexiforme neurofibromen verkleinen, of op z'n minst de groei te vertragen of

de grootte te stabiliseren.^[7] Selumetinib remt de proliferatie en overleving van kankercellen waarin de RAF-MEK-ERK-route is geactiveerd.^[1] De hypothese is dat selumetinib op die manier de grootte van plexiforme neurofibromen kan verkleinen en op die manier de symptomen die worden veroorzaakt door het plexiforme neurofibroom kan verminderen. In de beoordeling is daarom groei/krimp van het plexiforme neurofibroom meegenomen als surrogaat voor vermindering van symptomen (zie tabel 3).

Vanwege de complexe vormen die neurofibromen kunnen aannemen worden volumetrische MRI-analyses uitgevoerd om de respons van plexiforme neurofibromen op een geneesmiddel te meten. Volgens de *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis* (REiNS-criteria) is een complete respons gedefinieerd als verdwijning van de target laesie. Een partiële respons is gedefinieerd als een volumevermindering van de target laesie van $\geq 20\%$ vergeleken met het volume bij baseline. Bij de eerste detectie is de partiële respons *onbevestigd*. Wanneer een partiële respons binnen 3 tot 6 maanden opnieuw wordt gedetecteerd dan is de partiële respons *bevestigd*. Is er na 6 maanden of langer nog steeds sprake van een partiële respons, dan is er sprake van een *behouden* partiële respons.

Progressieve ziekte is in de FT en in de FE beoordeling gedefinieerd als een volumetoename van de target laesie van $\geq 20\%$ vergeleken met baseline of, als de patiënt eerder een partiële respons had, een toename van $\geq 20\%$ ten opzichte van de beste respons. Het verschijnen van nieuwe plexiforme neurofibromen of onmiskenbare progressie van *non-target* plexiforme neurofibromen wordt ook beschouwd als progressieve ziekte. Tumorprogressie bij neurofibromatose duurt eerder jaren dan maanden.

Progressievrije overleving (PFS) is in het FT en dit FE rapport een indirecte uitkomstmaat voor de uitkomst 'neurofibroom-gerelateerde symptomen'. Het is gedefinieerd als de tijd vanaf start van de behandeling tot de pre-cyclus volumetrische MRI bepaling van objectieve ziekteprogressie of dood ongeacht oorzaak. Progressievrije overleving is gebruikt als uitkomstmaat in het model om te bepalen of de patiënten in de selumetinib groep klinisch voordeel hebben door de behandeling (gemodelleerd als blijvende verbetering van kwaliteit van leven), ongeacht of de (met selumetinib behandelde) patiënt nog steeds onder behandeling is of niet meer.

De incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten beschouwt het Zorginstituut in haar FT beoordeling ook als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast geeft het Zorginstituut een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij selumetinib. Deze worden in het FE-model ook meegenomen.

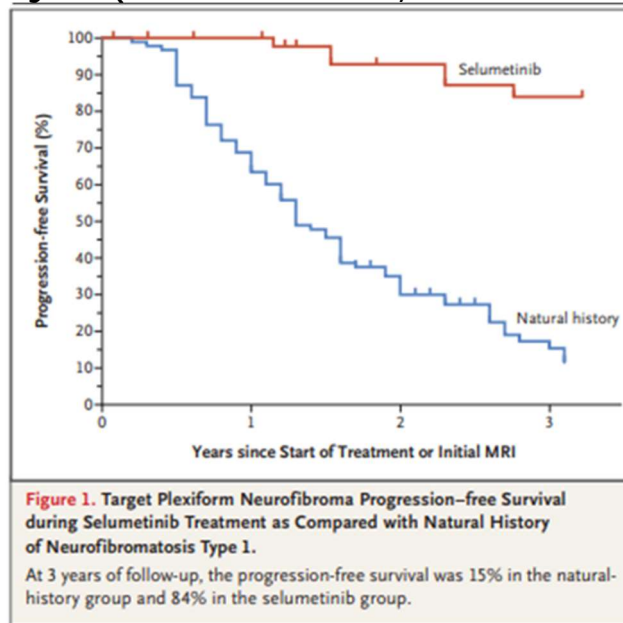
De incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten neemt het Zorginstituut in de FT beoordeling ook mee als cruciale uitkomstmaat. In het FE-model wordt er vanuit gegaan dat de stakers al zijn verwerkt in de geëxtrapoleerde TTD-curves.

Het model is voor de selumetinib en de BSC-arm gebaseerd op de meest recente gepubliceerde data die beschikbaar zijn uit de studie van Gross et al. (2023)^[4], met een data cut-off van februari 2021. De meerderheid van de patiënten die met selumetinib behandeld werden (69,7%) vertoonden nog geen progressie na 5 jaar SPRINT studie (zie figuur 2). Voor de best ondersteunende zorg arm is het voor het Zorginstituut niet duidelijk hoeveel patiënten na 5 jaar nog progressievrij zijn. De registratiehouder geeft aan de duur van de controle-arm gelijk te hebben getrokken met de met selumetinib behandelde patiënten (follow-up van 5 jaar) op basis van Gross et al. (2023), maar 5-jaarsgegevens voor BSC zijn niet af te leiden uit figuur 2. In het model lijkt het erop dat na 5 jaar nog circa 19% van de patiënten progressievrij is.

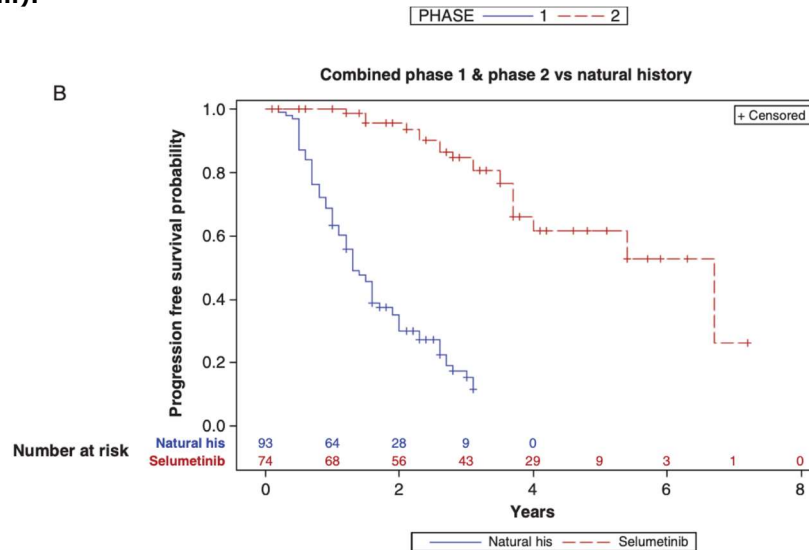
Tabel 3: Effectiviteit van selumetinib en BSC

<i>Klinische uitkomstmaat</i>	<i>selumetinib o.b.v. SPRINT stratum 1</i>	<i>BSC o.b.v. NCI natural history studie n (%)</i>	<i>Verskil Hazard Ratio</i>
2-jaars progressievrije overleving (zie ook figuur 1) (Gross et. al. 2020) ^[3]	94,7% ((95%-BI: 80,6–98,7)	30,4% (95%-BI: 21,0–40,3).	0,08 (95%-BI: 0,02–0,29).(EPAR) ^[8]
Overall Respons Rate (ORR) ^[3]	68%	0%	
3-jaars progressievrije overleving (zie ook figuur 1) ^[3]	84%	15%	
5-jaars progressievrije overleving (zie ook figuur 2) ^[4]	69,7%	NA	

Figuur 1 (bron: Gross et al. 2020, data cutt-off 29 maart 2019):



Figuur 2 (bron: Gross et al. 2023, data cutt-off 21 februari 2021 voor selumetinib-arm):



re 3. Progression-free survival (PFS) on selumetinib: Individual phase 1 and phase 2 (stratum 1) PFS curves (3A) and combined curve (3B). Median PFS for phase 2, stratum 1 not reached. Median PFS for phase 1 was approximately 4 years (52 cycles of treatment). Median PFS for the binned phase 1 and 2 cohort was approximately 6.7 years (88 cycles of treatment), significantly longer than the previously published age-matched natural history cohort with median PFS of 1.3 years.

Discussie PICO

De patiënten uit de VS-studie lijken vergelijkbaar met de Nederlandse patiëntenpopulatie. Dit is bevestigd door een door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse arts.^[6]

Door de heterogeniteit van de ziekte kent de behandeling in de controlegroep veel varianten, aangezien er vanwege de heterogeniteit van de aandoening geen aangewezen behandeling is voor patiënten met NF1 en symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen. Dit is ook erg afhankelijk van locatie en grootte van het neurofibroom. Het is voor het Zorginstituut nu nog niet duidelijk in hoeverre deze bias van invloed kan zijn op de resultaten.

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat randomisatie en het toepassen van een controlegroep niet mogelijk is vanwege patiënt en klinisch equipoise, het kleine indicatiegebied en de 'rug-tegen-de-muur' situatie die van toepassing is bij deze indicatie. Blinding van de patiënten en behandelaars is moeilijk vanwege langdurigheid van de uitkomsten en klinische equipoise. Blinding van de effectbeoordelaar is wel mogelijk. Het gebruik van een (door dezelfde onderzoeksgroep van de SPRINT trial uitgevoerde) historisch cohort-onderzoek lijkt hier dan ook te rechtvaardigen maar zorgt wel voor bias. Andere uitkomstmaten die zijn gemeten in de SPRINT studie zijn ziektespecifieke kwaliteit van leven (PedsQoL) en klinische uitkomstmaten zoals pijn, motorisch functioneren, luchtwegfunctie, visueel functioneren en fysiek functioneren. Deze uitkomstmaten zijn echter niet statistisch vergeleken met een controle-arm, alleen trends zijn geanalyseerd. De verwachting is dat vooral pijn de meest belangrijke uitkomst is voor patiënten met PN. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om (indien mogelijk) ook andere klinische uitkomstmaten mee te nemen in het model. Volgens de registratiehouder maakte pijn deel uit van het TTO-onderzoek en daarom van de uitkomsten die in de utiliteitsscores zijn opgenomen. Daarnaast zou volgens hen het opnemen van utiliteitseffecten gerelateerd aan pijn mogelijk leiden tot dubbeltellingen.

Progressievrije overleving als studie-eindpunt maakt een controle-populatie noodzakelijk. Een controle-populatie is alleen valide voor trials met identieke in- en

exclusiecriteria en identieke studiedesigns, aangezien tijd tot progressie wordt beïnvloedt door leeftijd, snelheid van de tumorgroei, tumorgrootte en restaging intervallen.^[9] Een correlatie tussen PFS en neurofibroom-gerelateerde symptomen is niet vastgesteld.^[9] Dit maakt het aangetoonde effect zeer onzeker. Hier staat tegenover dat de effecten die worden behaald op PFS met selumetinib t.o.v. de historische controle groot zijn (tabel 3).

Het Zorginstituut vindt het merkwaardig dat er in de studies censoring heeft plaatsgevonden in de selumetinib groep. Als je data uit twee verschillende groepen combineert in een indirecte vergelijking en er ontstaat voor het nieuwe middel een plateau is het uitermate belangrijk om hier kritisch op te zijn. Het eerste jaar lijkt er bij geen van de patiënten progressie te ontstaan (zie figuur 1 en 2), dit zou kunnen maar dan is de vraag wel waarom er patiënten gecensureerd worden. In Gross et al. (2023) is progressievrije overleving als volgt gedefinieerd: het aantal behandelcycli tot aan ziekteprogressie of censoring op het moment dat er met behandeling gestopt wordt of de meest recente restaging evaluatie. De registratiehouder geeft aan dat in de klinische SPRINT studie patiënten worden gecensureerd wanneer ze de studie verlaten zonder progressie van de ziekte en ze worden geregistreerd als een gebeurtenis wanneer ze progressie van de ziekte ervaren. Het is een correcte observatie dat censuur niet gebeurde in het natuurlijke historische cohort tijdens het eerste jaar en vijf patiënten in SPRINT werden gecensureerd tijdens het eerste jaar. Twee patiënten hadden geen geplande volumetrische MRI-scans na de baseline, dus de werkzaamheid was bij hen niet te bepalen. Twee andere patiënten stakten de behandeling als gevolg van bijwerkingen en de laatste patiënt stakte de behandeling naar goeddunken van de onderzoeker zonder progressie van de ziekte te ervaren. Daarom werden deze patiënten volgens de registratiehouder gecensureerd in de PFS-berekening en levert volgens hen geen voordeel of nadeel op voor met selumetinib behandelde patiënten in SPRINT of onbehandelde patiënten in het Natural History onderzoek. Het Zorginstituut blijft dit opmerkelijk vinden. Want een voorwaarde voor censoren is dat het plausibel is dat de geobserveerde data representatief zijn voor het beloop van de patiënten die je censored. De vraag is of dat bij stakeholders het geval is, want het lijkt niet aannemelijk dat er zomaar vanuit gegaan kan worden dat voor die gestopte patiënten de PFS goed te schatten is met patiënten die voornamelijk de behandeling continueren. Omdat de PFS curves echter al vanaf het begin een daling laten zien, ziet het Zorginstituut dit niet als een cruciaal kritiekpunt in de KEA.

2.2 Modelsettings

In tabel 4 staan de belangrijkste modelsettings. In figuur 3 is de modelstructuur weergegeven.

De registratiehouder maakt gebruik van een area under the curve model, oftewel een partitioned survival model. Het is volgens hen niet mogelijk om traditionele modelleringsmethoden te gebruiken zoals een Markov model of een patiënt-level simulatiemodel. Dit omdat NF1 PN patiënten een progressief natuurlijk beloop laten zien (gedefinieerd als een toenemende groei van het neurofibroom), de ziekte heel heterogeen is en omdat er heel weinig data beschikbaar zijn. De registratiehouder meent dat een eenvoudig health state model benadering het meest geschikt is om de kosteneffectiviteit te bepalen van selumetinib ten opzichte van de huidige klinische praktijk. Het Zorginstituut ziet geen reden waarom een Markov model niet gebruikt zou kunnen worden.

In het model, zijn de volgende gezondheidstoestanden te onderscheiden: "progressievrij", "progressief" (zoals in de SPRINT trial gedefinieerd als $\geq 20\%$

toename van PN ten opzichte van baseline, of bij een partiele respons een toename van tenminste 20% van de beste respons door MRI analyse), of "dood". De utiliteiten zijn afhankelijk van leeftijd en of een patiënt progressievrij of progressief is. De kosten worden bepaald door wel of geen behandeling met selumetinib. De duur dat een patiënt progressievrij is en de duur dat een patiënt behandeld wordt, worden onafhankelijk van elkaar gemodelleerd. Zie paragraaf 2.3.2. voor een beschrijving over de manier waarop mortaliteit is meegenomen in het model.

Tabel 4: Modelsettings

Modelsettings	
Type model	Area under the curve model/partitioned survival model
Gezondheidstoestanden	Progressievrij, progressie en dood
Cyclusduur	1 jaar
Cohortgrootte	n.v.t.
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	Alle patiënten (zowel best ondersteunende zorg als selumetinib) starten in de progressievrije toestand; Ze verplaatsen naar de progressieve toestand als het PN >20% in volume toeneemt ten opzichte van baseline.
Tijdshorizon	Levenslang
Perspectief	Maatschappelijk (exclusief productiviteitskosten)
Discontering	1,5% effecten en 4% kosten
Analysetechniek	Kosten utiliteitsanalyse (KUA)

Het model bestaat dus uit de volgende 'gezondheidstoestanden' en 'behandeltoestanden' (figuur 3):

Gezondheidstoestanden:

- Progressievrij
- Progressie
- Dood

Behandeltoestanden:

- Selumetinib: On-treatment
- Selumetinib: Off treatment
- Best ondersteunende zorg: No treatment

Het model gaat er vanuit dat alle patiënten, zowel in de selumetinib als in de BSC-arm, starten in de progressievrije gezondheidstoestand. Pas na het starten van het model, op basis van een tumortoename van ten minste 20% ten opzichte van de uitgangswaarde, zoals gedefinieerd in SPRINT, kunnen patiënten overgaan naar progressieve ziekte. In het SPRINT-onderzoek had geen enkele patiënt progressie van de ziekte als beste objectieve respons en geen enkele patiënt had progressie van de ziekte tijdens het eerste jaar. Daarom wordt voor patiënten die selumetinib ontvangen gemodelleerd dat ze binnen het eerste jaar van behandeling ziektestabilisatie doormaken en in het model in de progressievrije toestand blijven tot progressie van de ziekte. Hetzelfde geldt voor de BSC-arm, hoewel het minder

waarschijnlijk is dat patiënten in de progressievrije toestand blijven op basis van de gegevens over de natuurlijke historie. Uit de natural history studie bleek echter dat bij 8,8% van de patiënten (10/113) de tumor wel in grootte afnam op een bepaald moment in het leven (Akshintala et al, (2020)).^[18] De registratiehouder argumenteert echter dat de definitie van respons in deze studie anders was dan in de SPRINT studie en dat veel patiënten al in de volwassen fase zaten. De registratiehouder ging er daarom in eerste instantie vanuit dat alle best ondersteunende zorg patiënten alleen in de progressieve toestand starten en blijven en de (voor leeftijd gecorrigeerde) baseline kwaliteit van leven voor deze patiënten aan te houden gedurende de hele tijdshorizon tot aan hun overlijden. Op verzoek van het Zorginstituut is de modelstructuur dus aangepast zoals nu staat gepresenteerd in figuur 3. Het Zorginstituut vindt dit een correcte aanpak omdat in de leeftijd-gematchte groep van de NCI studie te zien is dat in de best ondersteunende zorg groep na 3 jaar nog 15% van de patiënten progressievrij was (zie figuur 1 en 2 en tabel 3).

Verder geeft de registratiehouder aan dat de selumetinib patiënten in de PFS toestand blijven totdat er progressie optreedt (ongeacht of ze nog onder behandeling zijn of niet). Het modelleren van PFS en TTD wordt in paragraaf 2.3.1. beschreven. Bij de modellering van TTD wordt ervan uitgegaan dat er een kans bestaat dat het klinische voordeel van selumetinib (reductie van PN volume, of vermindering van groei) aanhoudt als de behandeling al gestopt is, als dit zich voordoet in een periode van het leven dat het PN niet meer zo snel in volume toeneemt (tijdens de volwassenheid). De registratiehouder heeft deze aanname gevalideerd bij klinische UK experts. Het verslag van deze interviews met UK experts is als referentie aan het dossier van de registratiehouder toegevoegd. Dit verslag is echter niet door de bevroegde artsen geaccordeerd dus het is voor het Zorginstituut niet te verifiëren of de informatie in het verslag ook is waar de artsen achter staan.

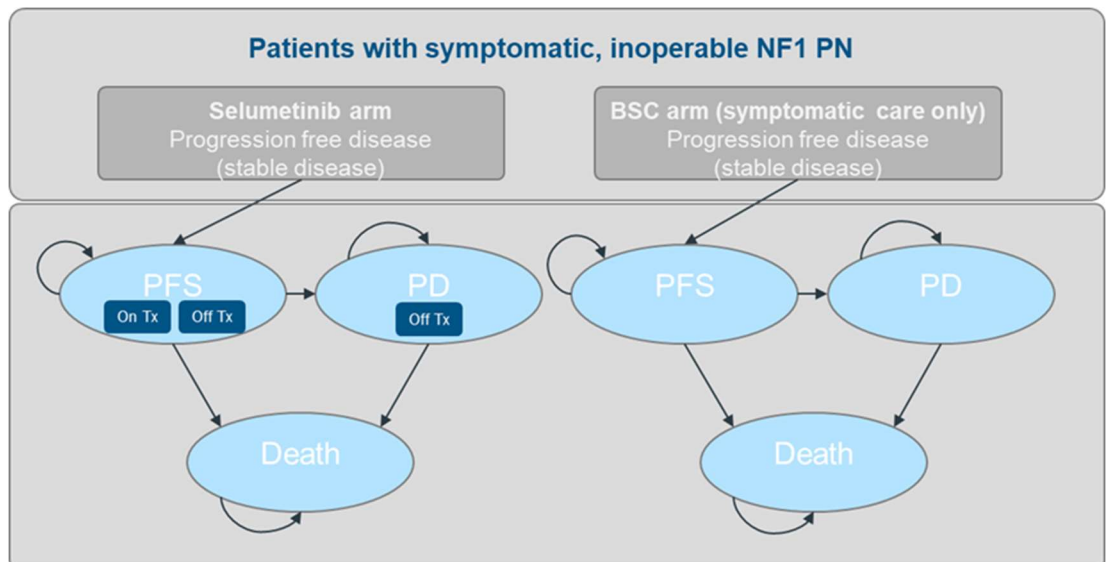
De proportie patiënten in elke gezondheidstoestand en behandeltoestand worden geplotted in een curve. De area under the curve (AUC) voor elke gezondheidstoestand wordt vermenigvuldigd met health-state-specifieke kosten en quality-adjusted life years (QALYs) op dezelfde manier als in een Markov model.

De voordelen in kwaliteit van leven zijn afhankelijk van de gezondheidstoestand waarin de patiënt zich bevindt. De behandelkosten die gemaakt worden zijn uiteraard afhankelijk van de behandeling, patiënten in de best ondersteunende zorg arm maken geen behandelkosten.

Het model is van oorsprong een UK model, maar is op verschillende punten aangepast aan de Nederlandse situatie. De kosten zijn aangepast naar Nederland evenals de leeftijdsspecifieke mortaliteit.

De registratiehouder kan zich niet vinden in de aanpassingen aan het model die op verzoek van het Zorginstituut zijn gedaan omdat volgens hen de huidige conservatieve aannames waarop het gherstructureerde model is gebaseerd, niet worden ondersteund door bewijs.

Figuur 3 : Modelstructuur van het partitioned survivalmodel voor selumetinib bij symptomatische neurofibromen bij NP1



Discussie modelsettings

Het Zorginstituut had twijfels of het type model dat gebruikt wordt correct is voor een heterogene aandoening als PN bij NF1. De modelstructuur lijkt het verloop van de aandoening en de heterogeniteit niet voldoende te modelleren, noch het effect van verschillende behandelingseffectmodifiërs zoals leeftijd, PN grootte en locatie en het aantal PNs en tenslotte niet de uitkomstmaten mee te nemen die belangrijk zijn (zoals pijn en functioneren). Een patiënt-level model waarin de heterogeniteit en behandelingseffecten meegenomen zouden worden, zou dan meer aangewezen zijn, wat ook ter discussie stond tijdens de UK beoordeling door NICE. Een patiënt-level model bleek volgens NICE niet haalbaar vanwege een gebrek aan voldoende data (te weinig patiënten). De registratiehouder kiest (voor zowel de UK als nu in Nederland) voor een pragmatische benadering van modelleren. Het Zorginstituut begrijpt de problemen betreffende het gebrek aan data bij deze zeldzame aandoening en kan zich vinden in het type model dat nu gebruikt is.

2.3 Inputgegevens

2.3.1 Extrapolatie PFS en TTD

Kaplan-Meier curves uit de SPRINT studie en de *NCI natural-history* studie zijn gebruikt om de patiënt level data te schatten voor PFS en TTD. Vervolgens zijn parametrische survival analyses gedaan om deze klinische trialdata te extrapoleren naar de lange termijn.

De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode van 3 jaar. Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van selumetinib en BSC. In grote lijnen bestond de aanpak uit de volgende stappen: Progressie-vrije overleving (PFS) werd geschat door parametrische extrapolatie van patiënt-level data van de SPRINT fase 2 stratum I (selumetinib) en de *NCI natural-history* studie (BSC). Zeven verschillende parametrische survival modellen (Weibull, exponentieel, lognormaal, log-logistisch, Gompertz, Generalised Gamma en Gamma) werden statistisch (AIC/BIC), klinisch en visueel getoetst op hun fit op de

Kaplan Meier curves (tabel 5 en 6 en figuur 4 en 5). De beste fit werd door de registratiehouder gekozen voor de base case.

Tabel 5: Progressievrije overleving (PFS) goodness-of-fit statistieken selumetinib

Distribution	AIC	BIC
Exponential	120,63	124,45
Gamma	125,56	127,48
Generalised gamma	120,09	125,82
Gompertz	121,23	125,04
Log-logistic	120,48	124,30
Lognormal	123,71	127,53
Weibull	119,56	123,39

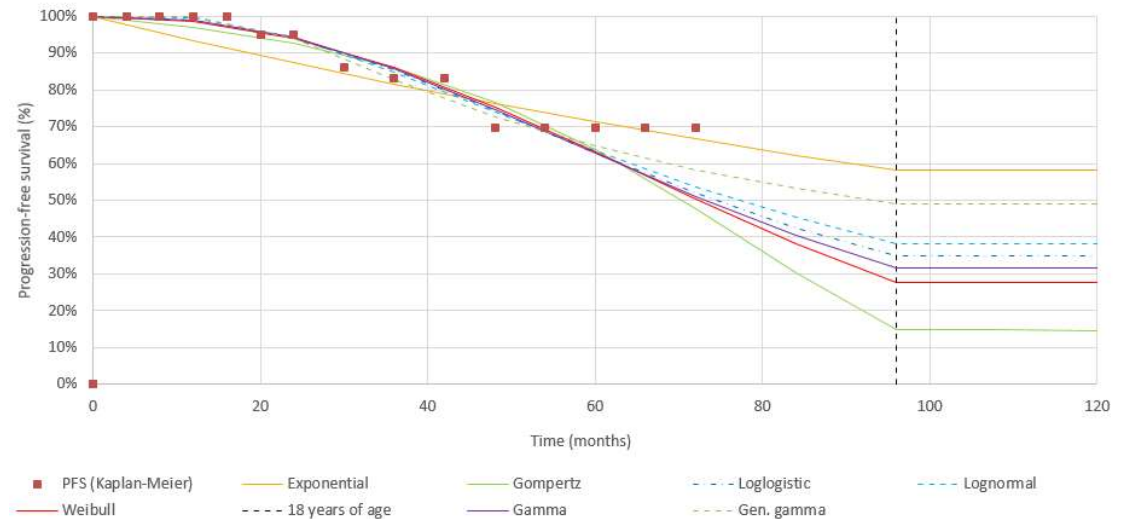
Tabel 6. Progressievrije overleving (PFS) goodness-of-fit statistieken BSC

Distribution	AIC	BIC
Exponential	788,06	792,5
Generalised gamma	752,50	765,80
Gompertz	784,48	793,35
Log-logistic	762,88	771,75
Lognormal	761,19	770,05
Weibull	785,15	794,01

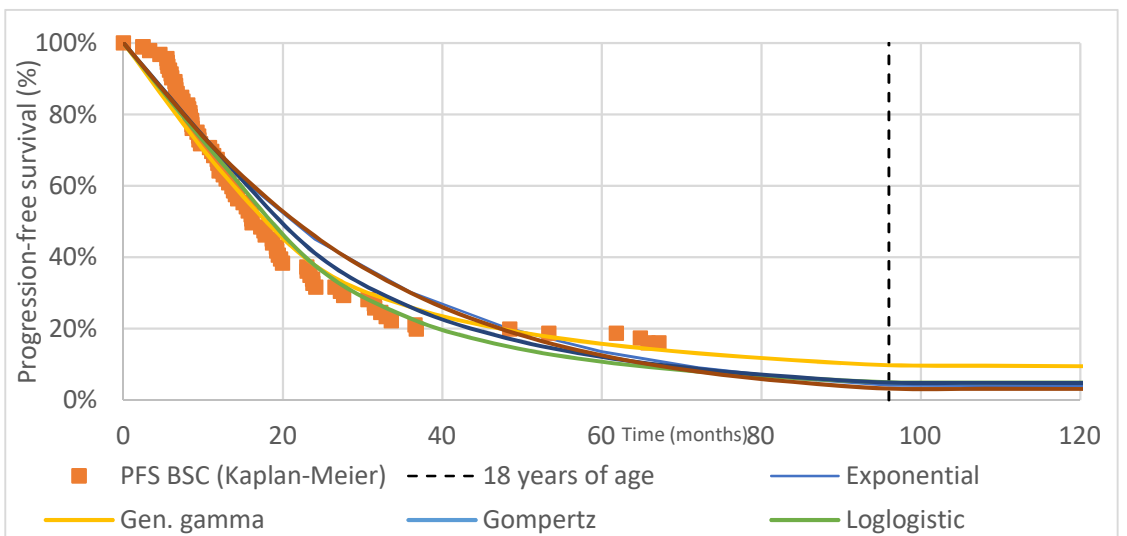
PFS selumetinib

De AIC en BIC scores van de verschillende distributies liggen dichtbij elkaar (tabel 5). De Weibull functie heeft de laagste score. De registratiehouder geeft echter aan bij de visuele inspectie van figuur 4, de Weibull curve niet realistisch te vinden. De verwachting is volgens hen namelijk dat patiënten na de leeftijd van 18 jaar niet veel progressie van de neurofibromen meer zullen laten zien, de groei van de tumoren zal stabiliseren en nauwelijks nog toenemen.^[18,19] Britse validatie heeft volgens de registratiehouder aangetoond dat de exponentiële curve de beste klinische plausibiliteit heeft. Ook heeft de registratiehouder met betrekking tot de validiteit van de extrapolatiemethoden van PFS voor selumetinib een Nederlandse klinische expert geraadpleegd. Curven gebaseerd op de verschillende extrapolatiemethoden werden gepresenteerd en de klinische plausibiliteit werd beoordeeld. De expert gaf aan dat het moeilijk is om schattingen te maken van het effect op lange termijn. De extrapolatiecurven die hoger zijn op 18-jarige leeftijd lijken logischer. Welke van de bovenste twee curven (exponentieel en gegeneraliseerd gamma) klinisch het meest plausibel is, kon door de expert niet worden ingeschat. Op latere leeftijden neemt de progressiesnelheid over het algemeen af en daarom lijken volgens de registratiehouder de onderste drie extrapolaties (d.w.z. Gompertz, Weibull en gamma) het aantal patiënten met progressie te overschatten. De extrapolaties met de lognormale en loglogistische verdelingen zouden volgens de expert ook nog steeds mogelijk zijn bij een pessimistisch scenario. De registratiehouder vindt daarom de exponentiele functie het meest realistisch voor de extrapolatie van PFS en daarom gebruiken zij deze functie in de base case analyse voor de met selumetinib behandelde patiënten. De invloed van het gebruik van de andere distributies worden onderzocht in scenario-analyses.

Figuur 4: Parametrische extrapolaties van progressie vrije overleving (PFS) bij selumetinib. The 0-point on the x-axis reference to the average starting age of 10 (i.e., 120 months).



Figuur 5: Parametrische extrapolaties van progressie vrije overleving (PFS) bij BSC. The 0-point on the x-axis reference to the average starting age of 10 (i.e., 120 months).



De PFS van de BSC arm is gebaseerd op de data van de *NCI natural-history* studie arm van Gross et al. (2023). De meerderheid van de patiënten die BSC kregen vertoonden progressie na 3 jaar, want 21% was toen nog progressievrij. Ook hier werden zeven parametrische curves onderzocht (zie figuur 5). Op basis van *goodness-of-fit statistics* en visuele inspectie van de geëxtrapoleerde curves ten opzichte van de natural history data (Gross et al (2023)) werd de meest plausibele curve gekozen. De generalized gamma curve had de laagste AIC/BIC score gevolgd door de lognormale en log-logistische distributie. De generalized gamma liet echter de hoogste proportie zien van patiënten die progressievrij zijn van 9,8% als ze 18 jaar oud zijn. De registratiehouder vindt dat niet plausibel. Daarom kiezen zij de lognormale curve waarbij nog 4,9% van de patiënten progressievrij is op hun 18e. De Nederlandse klinische expert heeft aangegeven dat alle gefitte curves klinisch plausibel lijken.

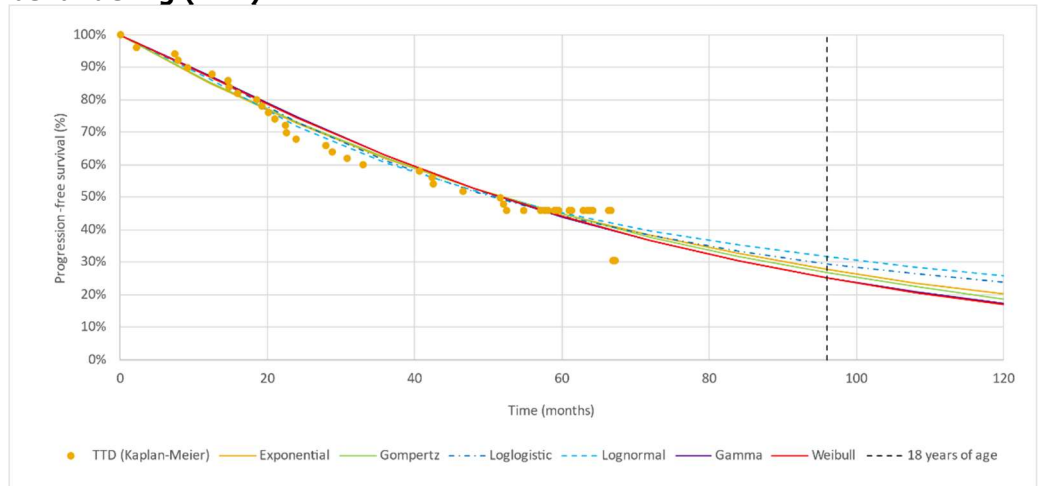
De extrapolatie wordt toegepast tot de leeftijd van 18 jaar, daarna wordt tussen de 18 en 24 jaar een jaarlijkse progressie aangenomen van 1,35% (voor beide armen). Er wordt verder aangenomen dat na het 24^e jaar geen progressie meer plaatsvindt.

Dezelfde aanpak is gedaan voor de extrapolatie van de tijd tot stoppen met behandeling, de behandelduur (TTD). Onderzocht werd welke parametrische functie de beste fit liet zien met de korte termijn data uit de SPRINT studie. In tabel 6 staan de AIC/BIC scores, waaruit blijkt dat de exponentiele functie het beste lijkt te fitten. In figuur 5 staan de verschillende geëxtrapoleerde TTD-curves weergegeven. Uit tabel 6 is op te maken dat de AIC/BIC waardes vrij dicht bij elkaar liggen. De registratiehouder heeft aan de Nederlandse arts gevraagd of de tumoren bij volwassenen niet meer erg zullen groeien, en zullen stabiliseren (ongeacht behandeling) en of het aannemelijk is dat patiënten vanaf hun 18^e levensjaar de behandeling zullen stoppen. De Nederlandse arts gaf aan dat het niet aannemelijk is dat als patiënten voldoende reageren op selumetinib, ze vanaf hun 18^e jaar zullen stoppen met de behandeling. Op basis daarvan neemt de registratiehouder aan dat er wel nog patiënten doorbehandeld worden na hun 18^e. Ze nemen de Weibull curve als TTD in de base case analyse. Bij die curve gaat de kleinste groep door met de behandeling (25,1% van de patiënten vervolgt de behandeling). In scenario-analyses wordt de invloed van de andere curves onderzocht. Ook wordt in een scenario-analyse onderzocht wat de invloed is als alle patiënten met selumetinib stoppen als ze 18 jaar worden. De door de registratiehouder geconsulteerde klinisch expert kon geen voorkeur uitspreken voor de best fittende curve omdat het onmogelijk is om een lange termijn voorspelling te doen hierover.

Tabel 6: Discontinuering (TTD) goodness-of-fit statistieken

Distribution	AIC	BIC
Exponential	299,62	301,53
Gamma	301,09	304,92
Generalised gamma	302,45	308,19
Gompertz	301,6	305,43
Log-logistic	300,48	304,3
Lognormal	300,63	304,46
Weibull	301,24	305,06

Figuur 5. Parametrische extrapolatie van tijd tot stoppen met de behandeling (TTD)



In tabel 7 staat weergegeven hoeveel procent van de patiënten nog onder behandeling is per tijdshorizon en per TTD curve. Hieruit is ook af te leiden dat de mediane behandelduur rond de 51 maanden ligt, dat is 4,25 jaar. In de tabel is ook te zien dat na een tijdshorizon van 15 jaar (patiënten zijn dan ongeveer 25 jaar aannemende dat de startleeftijd gemiddeld 10 jaar is), bij gebruik van de Weibull curve nog circa 6,2% van de patiënten behandeld wordt. Dit is het laagste aantal en dus volgens de registratiehouder de meest realistische curve.

Tabel 7: Proportie patiënten in behandeling na 38 maanden, 5 jaar, 8 jaar, 10 jaar, en 15 jaar na het starten van de behandeling voor de verschillende parametrische distributies.

Distributie	Mediane behandel-duur (maanden)	Proportie patiënten in behandeling				
		Na 3 jaar	Na 5 jaar	Na 8 jaar	Na 10 jaar	Na 15 jaar
Weibull (base case)	51,6	62,9%	44,0%	25,1%	17,0%	6,2%
Exponential	51,8	61,8%	44,8%	27,7%	20,1%	9,0%
Generalized gamma	50,9	61,1%	44,6%	29,5%	23,1%	13,5%
Gompertz	51,9	62,1%	44,7%	26,7%	18,7%	7,4%
Log logistic	50,3	61,1%	44,1%	29,5%	23,7%	15,2%
Log normal	51,0	60,4%	45,1%	31,6%	25,8%	17,0%
Gamma	51,4	62,7%	43,9%	25,2%	17,2%	6,6%

Volgens de SmPC moeten patiënten met selumetinib behandeld worden zolang als er klinisch voordeel is, of totdat PN groter wordt of er toxiciteit optreedt.^[1] Er zijn geen data beschikbaar over de effecten na de leeftijd van 18 jaar. De beslissing om door te behandelen als de patiënt 18 jaar wordt is aan de arts. Starten met selumetinib vanaf de leeftijd van 18 jaar wordt door de registratiehouder als onacceptabel gezien. De registratiehouder heeft ook een Nederlandse arts gevraagd of het aannemelijk is dat een patiënt die al behandeld wordt ook na zijn 18^e jaar doorbehandeld wordt. De arts gaf het volgende aan: "Als er klinisch voordeel

geobserveerd wordt bij patiënten jonger dan 18 jaar, dan is de verwachting dat de behandeling wordt voortgezet na het 18e jaar. Het is onwaarschijnlijk dat behandeling met selumetinib gestopt wordt omdat er niet verwacht wordt dat de PN zich anders zal gedragen na het 18e jaar dan ervoor. Er lopen al klinische studies naar het effect van selumetinib bij volwassenen. Het is de verwachting dat uit die studies zal blijken (over een paar jaar) dat selumetinib ook voordelen heeft bij volwassenen." Wel denkt deze arts dat er misschien op termijn lagere doseringen gegeven zouden kunnen worden. De registratiehouder neemt in het model aan dat voor zowel de selumetinib als de BSC arm zich progressie van de ziekte na de leeftijd van 18 jaar kan voordoen. De progressie na deze leeftijd wordt echter aanzienlijk lager verondersteld dan voorafgaand aan de leeftijd van 18 jaar.

In de Akshintala et al. 2020 analyse van de *NCI natural-history* studie was de mediane PN-groeisnelheid die werd waargenomen bij patiënten van ≥ 18 jaar 0,7% per jaar; dit is aanzienlijk lager dan een mediane tumorgroeisnelheid van 14,6% per jaar die werd waargenomen bij patiënten van <18 jaar, en lager dan een toename van $\geq 20\%$ die wordt gebruikt om progressieve ziekte te definiëren. Om de langzame groeisnelheid van PN na de leeftijd van 18 jaar te weerspiegelen, heeft de registratiehouder een jaarlijks progressiepercentage van 1,35% toegepast voor zowel de selumetinib-arm als de BSC-arm na de leeftijd van 18 jaar. In het pediatrische *NCI natural-history* studie cohort met gematchte leeftijd had 85% van de patiënten gedurende drie jaar progressie van de tumor; dit komt overeen met een progressiesnelheid van 28,3%/jaar. Aangezien pediatrische patiënten een tumorgroeipercentage ervaren welke ~ 21 keer hoger ligt dan bij volwassen patiënten (14,6%/jaar versus 0,7%/jaar), wordt de eenvoudige berekening van $28,3\%/21$ gedaan om een progressiepercentage van 1,35% per jaar af te leiden voor patiënten ouder dan 18 jaar. De tumorgroeisnelheid lijkt zelfs nog lager bij oudere volwassen patiënten en daarom heeft de registratiehouder aangenomen dat verdere PN-progressie zou stoppen op de leeftijd van 24 jaar, zowel in de selumetinib- als in de BSC-armen. De registratiehouder heeft aan de geconsulteerde Nederlandse klinisch deskundige gevraagd of het aannemelijk is dat patiënten progressie hebben van 18 tot 24 jaar en er na het 24e levensjaar geen progressie meer is. De deskundige gaf aan dat deze aannames niet plausibel zijn. Een studie van Nguyen et al. (2012) laat zien dat patiënten in sommige gevallen ook op oudere leeftijd nog progressie kunnen hebben. De tumorgroei neemt echter wel af naarmate patiënten ouder worden, maar stopt niet volledig. Ook is de plotselinge afname in progressie die initieel door de registratiehouder werd gemodelleerd op de leeftijd van 18 jaar volgens de klinisch expert niet realistisch, het is waarschijnlijker dat dit geleidelijk gaat. Een extra aanwijzing dat progressie ook bij volwassenen optreedt is het feit dat er ook onderzoeken lopen met selumetinib en vergelijkbare medicijnen bij volwassen patiënten om de tumor te laten krimpen. Op basis van de opvattingen van de experts, heeft de registratiehouder in het model een volgens hen conservatievere parameterwaarde gebruikt (1,35% per jaar in plaats van 1% per jaar als progressiesnelheid voor patiënten ouder dan 18 jaar). De enkele patiënt die later progressie (en dus $>20\%$ tumorgroei) kan hebben op een leeftijd ouder dan 24 jaar wordt door de registratiehouder buiten beschouwing gelaten, omdat dit volgens hen het model te gecompliceerd maakt en betrekking heeft op een verwaarloosbaar deel van de patiënten.

Discussie extrapolatie

Het blijft onzeker hoe bij de patiënten die met selumetinib behandeld worden, tussen hun 18^e en 24^e levensjaar en na hun 24^e de ziekte zich ontwikkelt voor de rest van hun leven. Het blijft onzeker of en in hoeverre er progressie optreedt. Het Zorginstituut vindt de aanname die nu door de registratiehouder is gedaan (jaarlijkse kans op progressie van 1,35% tussen de 18 en 24 jaar) meer

aannemelijk dan in het initiële model (geen progressie van ziekte na het 18^e jaar), want de *NCI natural-history* studie laat zien dat er ook nog na de leeftijd van 18 jaar progressie kan optreden. Het progressiepercentage van 1,35 is echter te matig onderbouwd door de registratiehouder en heeft een grote impact op de ICER. Het lijkt erop dat deze wellicht te laag is ingeschat. Ook de aanname dat er na het 24^e jaar geen progressie meer optreedt blijft echter wel nog onzeker. Ook kiest de registratiehouder een erg optimistische PFS-curve als base-case voor de selumetinib arm. Voor de BSC-arm wordt een meer pessimistische curve aangenomen. Op basis van een visuele toets kiezen zij voor de selumetinib arm de exponentiële curve (waarbij na het 18^e jaar nog steeds 60% van de patiënten progressievrij is). Het Zorginstituut blijft het een zeer onzekere factor vinden, ook omdat de klinisch expert aangaf het lastig te vinden hier een uitspraak over te kunnen doen. De registratiehouder heeft de base-case hier niet op aangepast omdat het volgens hen aannemelijk lijkt dat naarmate patiënten ouder worden, hun tumorgroei vertraagt en het risico op progressie dus lager is. Daarom lijkt volgens de registratiehouder een plotselinge daling van de PFS die zou plaatsvinden met Weibull bij oudere patiënten klinisch niet plausibel. Dit is echter geen valide onderbouwing omdat in het model slechts 2 jaar van de PFS-curve wordt uitgegaan (immers bij een leeftijd van 10 jaar tot circa 16 jaar gelden de KM data, dus de PFS curve geldt slechts van 16 tot 18 jaar). Daarna wordt uitgegaan van het lage progressiepercentage van 1,35%. In het model lijkt er dus op twee punten te optimistisch gerekend te worden:

1. de exponentiële curve wat betekent dat van de patiënten die met selumetinib zijn behandeld op hun 18^e nog 60% progressievrij is.
2. Vanaf dat (optimistische) punt zullen jaarlijks nog maar 1,35% progressie vertonen gedurende 6 jaar (18-24 jaar). Hieruit resulteert dat in het model vanaf het 24^e jaar nog een heel hoog percentage patiënten progressievrij zal zijn gedurende de rest van hun leven.

Dit lijkt het Zorginstituut niet realistisch en onvoldoende onderbouwd. Of de PFS curve moet dus aangepast worden naar een meer realistisch verloop of het progressiepercentage moet hoger worden.

De registratiehouder blijft voor het basisscenario uitgaan van de exponentiële verdeling voor de extrapolatie van de PFS in de selumetinib arm. Bij de PFS van BSC wordt juist een van de meest pessimistische curves gekozen, terwijl de klinische expert hier heeft aangegeven alle curves klinische plausibel te vinden. Bij de interpretatie van de resultaten moet dus rekening worden gehouden met de onzekerheid over de geëxtrapoleerde PFS-curves en het jaarlijkse progressiepercentage tussen de leeftijd van 18 tot 24 jaar.

2.3.2 *Mortaliteit*

Volgens de registratiehouder moeten er twee mortaliteit gerelateerde effecten worden meegenomen in het model: 1) mortaliteit gerelateerd aan NF1 en 2) mortaliteit als gevolg van selumetinib behandeling.

Uit de literatuur blijkt dat patiënten met NF1 8 tot 15 jaar korter leven dan mensen zonder deze aandoening.^[10-12] Deze afname in levensverwachting komt voornamelijk door maligniteiten. NF1 patiënten hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van sommige typen kanker zoals maligne perifere zenuwschede tumor (MPNST), die leiden tot een verhoogde kans om te overlijden.^[13,14] De behandelmogelijkheden voor MPNSTs zijn beperkt en daarom hebben deze patiënten lage overlevingskansen.^[15,16] Om deze gereduceerde levensverwachting van NF1 patiënten met PN mee te nemen in het model is gebruik gemaakt van een gestandaardiseerde mortaliteitsratio (SMR) gebaseerd op een literatuurreview van Duong et al. (2011)^[14] Hieruit volgde een SMR van 2,02 (95% BI: 1,6, 2,6). Deze werd toegepast op de Nederlandse algemene mortaliteitsdata om zo te corrigeren voor de kortere levensverwachting van NF1 patiënten met PN.^[17]

In het model is deze SMR voor alle patiënten gelijk, ongeacht het stadium waarin ze zitten en of ze behandeld worden of niet. Wel is de mortaliteit uiteraard leeftijdsafhankelijk.

De registratiehouder heeft geen mortaliteit als gevolg van de behandeling meegenomen in het model omdat er geen data voorhanden zijn. Ze denken dat selumetinib een positieve impact zal hebben op het overlijdensrisico van NF1 patiënten met PN. Hun aanname om dit niet mee te nemen is dus conservatief. Er wordt in het model dus geen onderscheid gemaakt in kans op overlijden tussen de twee behandelingen.

Discussiepunt mortaliteit:

De studies waar de SMR op gebaseerd is en de studies die aangeven dat patiënten met NF1 veel korter leven zijn verouderd. Het Zorginstituut ziet graag meer recente data hierover toegevoegd. Het cohort uit de studie van Duong et al. is al van lang geleden (1980-2006) en in die tijd kan er door wellicht meer behandelmogelijkheden wel wat veranderd zijn in overlijdensrisico. Het Zorginstituut kan zich vinden in de manier waarop mortaliteit is meegenomen in het model.

2.3.3 *Niet gebruikte klinische uitkomsten in het model*

De primaire uitkomstmaat zoals gemeten in de SPRINT studie was de ORR, gedefinieerd als PN volume verandering ten opzichte van baseline. Deze uitkomstmaat bleek echter niet bruikbaar om te modelleren vanwege de grote verscheidenheid in absolute PN grootte op baseline. De SPRINT trial includeerde 50 patiënten, met een brede range van PN groottes (range, 5.6 tot 3,820.0 ml) op veel verschillende locaties (romp, hoofd, nek, extremiteit). In eerste instantie was het de bedoeling van de registratiehouder om een regressie-based patiënt-level model te maken met PN locatie, baseline PN volume, PN growth rates, en leeftijd als potentiële co-variaten. Echter, de enige beschikbare data zijn de individuele patiëntendata van de SPRINT Fase II Stratum I (slechts 50 patiënten). Vanwege het heterogene karakter van de aandoening konden er geen robuuste statistische analyses gedaan worden. Ook zijn er geen patiënt-level HRQoL data beschikbaar van de Natural history studie om zo'n analyses te ondersteunen.

Volgens de registratiehouder kunnen PN locatie, PN volume, PN growth rate, etc., als input voor kwaliteit van leven schattingen dus niet op een valide manier gemodelleerd worden. Daarom heeft de registratiehouder ervoor gekozen om een eenvoudiger health state model te gebruiken om de kosteneffectiviteit te schatten. NICE heeft hier in eerste instantie ook veel commentaar op gehad en gegeven, maar kon zich uiteindelijk (na enkele aanpassingen) vinden in het model.

2.3.4 *Bijwerkingen*

De bijwerkingen als gevolg van behandeling met selumetinib waren volgens de registratiehouder niet ernstig (zie tabel 8). Gezien de ernst van de aandoening en daarmee gepaard gaande complicaties, lijken de milde bijwerkingen van selumetinib volgens de registratiehouder niet noemenswaardig. De behandeling stoppen als gevolg van de bijwerkingen wordt daarom door de registratiehouder ook niet specifiek meegenomen in het model.

Tabel 8. Overzicht van ongunstige effecten met graad ≥3* die optraden tijdens de SPRINT pivotal klinische studie in ≥5% van de patiënten

Ongunstig effect	N (%) [†]
Diarree	7 (14)
Uitslag	3 (6)
Paronychia/nagelriemontsteking	4 (8)
Toename van lichaamsgewicht	3 (6)

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

† Referentie: supplement S uit de publicatie van Gross et al. (1).

Wel bleek in de SPRINT studie, dat de bijwerkingen verholpen konden worden door een tijdelijke doseringsonderbreking. In de studie bleek het gemiddelde aantal werkelijke behandeldagen 825,3 dagen te zijn ten opzichte van een gemiddeld totaal aantal van 892,7 dagen behandeling. Dus zou per jaar de dosis selumetinib met ongeveer 7,7% verlaagd moeten worden om te corrigeren voor doseringsonderbrekingen en reducties.^[20] In het model wordt daarom door de registratiehouder gerekend met een gewicht van 92,3% om te corrigeren voor deze doseringsonderbreking. In een gevoeligheidsanalyse wordt onderzocht wat de invloed is op de kosteneffectiviteit als de dosering gewoon 100% is. Deze aanname van dosisvermindering werd door de registratiehouder aan de Nederlands klinische deskundige voorgelegd. De deskundige gaf aan dat het gebruikte percentage van 92,3% op basis van SPRINT als gevolg van dosisverminderingen en onderbrekingen van de behandeling klinisch plausibel wordt geacht.

Discussiepunt bijwerkingen:

Het Zorginstituut is het niet eens met de registratiehouder dat de bijwerkingen van selumetinib mild zijn. Zoals in het FT rapport beschreven stoppen veel patiënten met behandeling vanwege bijwerkingen (10% staakt helemaal).

2.3.5

Utiliteiten

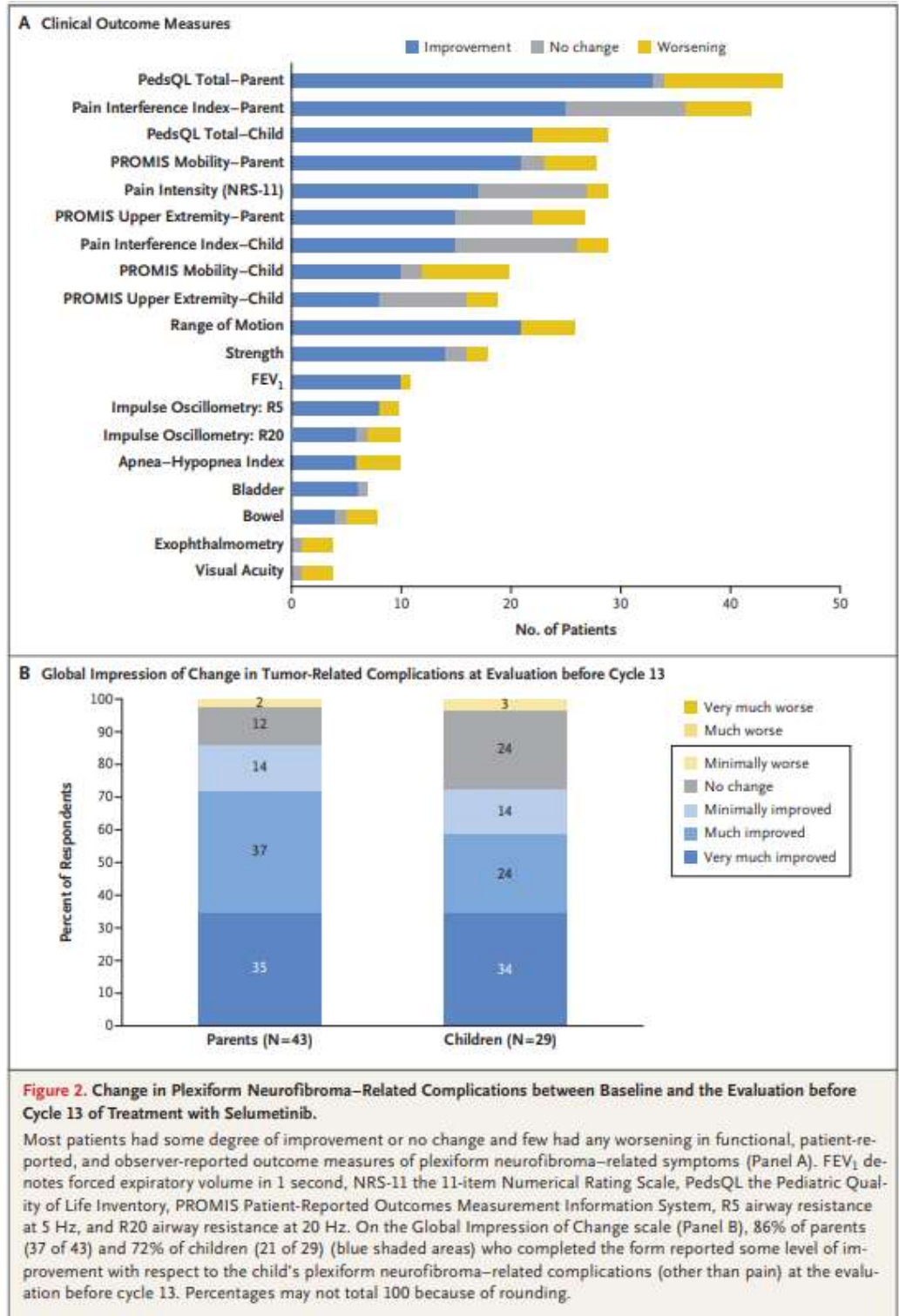
Een instrument specifiek voor (ouders van) kinderen met neurofibromatose type 1 bestaat niet. Een veelgebruikt generiek instrument bij kinderen is de *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL). Met deze vragenlijst is de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven te meten bij gezonde en chronisch zieke kinderen van 2 tot en met 18 jaar. In de SPRINT studie is deze ziektespecifieke kwaliteit van leven maat gemeten. In het FT-rapport zijn de resultaten daarvan te lezen. De conclusie in het FT-rapport is als volgt: "Van 29 patiënten en 45 ouders (van de in totaal 50 patiënten) was evalueerbare data beschikbaar over de kwaliteit van leven (PedsQL). Na 12 maanden was de gemiddelde verandering in de patiënt-gerapporteerde totale PedsQL-score +6,7 punten (95%-BI: 0,1 tot 13,3). De effect size is 0,39 (0,01–0,77). Ouders rapporteerden over diezelfde periode een gemiddelde verandering van de totale PedsQL-score van +13,0 punten (95%-BI: 8,1–17,8). De effect size is 0,81 (0,50–1,10). Bij 11 van de 29 (37,9% [95%-BI:20,66–57,71%]) patiënten en 24 van 45 (53,3% [95%-BI:37,84–68,31%]) ouders van patiënten namen de totale PedsQL-scores meer toe dan de clinically meaningful thresholds van respectievelijk 10,33 en 11,90 punten. De kwaliteit van leven, gemeten met PedsQL, blijft na 12 maanden in ieder geval gelijk ten opzichte van baseline.^[3,8] De kwaliteit van leven na een behandelduur langer dan 12 maanden is (nog) niet gerapporteerd in een publicatie." Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder op basis van (nog) niet gepubliceerde data inzichtelijk gemaakt wat de PedsQL-gegevens waren voor langere termijn follow-up van patiënten met selumetinib-behandeling. Ten tijde van de eerste data cut-off (maart 2019, mediane follow-up 2,8 jaar) was er verbetering in zelf- en oudergerapporteerde HRQoL in de loop van de tijd op basis van de gemiddelde

verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de PedsQL totaalscore en domeinscores. Ten tijde van de tweede data cut-off (februari 2021, ongeveer 4 jaar follow-up), toonden Mixed Models for Repeated Measures (MMRM) aan dat patiënten en ouders een verbetering in HRQoL rapporteerden voor patiënten vóór cyclus 13 op basis van de PedsQL totaalscore, die gehandhaafd bleef tot en met cyclus 49. Er is aangetoond dat selumetinib op patiëntniveau pijnintensiteit kan verminderen en mobiliteit en kwaliteit van leven kan verbeteren. In tabel 9 en figuur 6 staan de PedsQoL resultaten weergegeven zoals ook uiteengezet in bijlage 7 van het FT-rapport. In figuur 6 is ook te zien dat er naast verbeteringen ook verslechtering van kwaliteit van leven is waargenomen, en dat er een kleine groep met geen effect werd gezien.

Tabel 9: Resultaten van patiënt-gerapporteerde en observer-gerapporteerde uitkomsten

PN Related Morbidity & Outcome Measures		Baseline		Pre-Cycle 13		Pre-cycle 13-Baseline	
		Mean (Min, Max)		Mean (Min, Max)		Mean Diff ^a (95% Confidence Interval) ^a	
<i>Pain Intensity</i>							
Numeric Rating Scale-11 (NRS-11)		Self ^b n=33 2.88 (0, 10)		Self ^b n=29 0.93 (0, 7)		Self ^b n=29 -2.14 (-3.14 to -1.14)	
<i>Pain Interference</i>							
Pain Interference Index (PII)		Self ^d n=33 1.22 (0, 5.5)	Parent ^d n=47 1.50 (0, 4.83)	Self ^d n=29 0.56 (0, 3.17)	Parent ^d n=43 0.67 (0, 6.00)	Self ^d n=29 -0.62 (-1.02 to -0.21)	Parent ^d n=42 -0.81 (-1.32 to -0.31)
<i>Quality of Life</i>							
PedsQL Generic QOL Scale	Domain	Self ^b n=33	Parent ^b n=50	Self ^b n=29	Parent ^b n=45	Self ^b n=29	Parent ^b n=45
	Total	73.9 (13.0, 96.7)	60.8 (20.7, 98.9)	79.6 (30.4, 100.0)	73.3 (39.1, 98.9)	6.7 (0.1 to 13.3)	13.0 (8.1 to 17.8)
	Physical	75.4 (15.6, 100.0)	60.6 (9.4, 100.0)	80.9 (21.9, 100.0)	73.2 (18.8, 100.0)	6.7 (0.0 to 15.6)	13.8 (7.8 to 19.8)
	Emotional	75.9 (5.0, 100.0)	64.9 (15.0, 100.0)	83.3 (45.0, 100.0)	82.2 (40.0, 100.0)	7.4 (-2.7 to 17.5)	17.4 (11.1 to 23.8)
	Social	75.9 (0, 100.0)	57.9 (10.0, 100.0)	80.5 (15.0, 100.0)	69.7 (20.0, 100.0)	5.2 (-3.5 to 13.9)	11.7 (5.0 to 18.5)
	School ^e	n=28 66.3 (10.0, 100.0)	n=44 60.8 (8.3, 95.0)	n=25 70.6 (0, 100.0)	n=40 67.1 (20.0, 100.0)	n=23 5.0 (-2.2 to 12.2)	n=37 6.0 (-0.5 to 12.6)
<i>Physical Function</i>							
PROMIS Physical Function	Domain	Self ^b	Parent ^b	Self ^b	Parent ^b	Self ^b	Parent ^b
	Mobility ^f	n=23 46.6 (32.3, 58.5)	n=32 37.4 (19.8, 56.5)	n=20 48.0 (38.3, 58.5)	n=29 41.1 (21.1, 56.5)	n=20 1.8 (-1.4 to 5.1)	n=28 3.0 (1.3 to 4.7)
	Upper Extremity ^f	n=22 46.0 (20.4, 56.7)	n=31 38.1 (14.0, 54.8)	n=20 47.4 (25.5, 56.7)	n=29 40.6 (14.0, 54.8)	n=19 1.6 (-1.7 to 4.9)	n=27 1.8 (-0.7 to 4.4)

Figuur 6: Resultaten van patiënt-gerapporteerde en observer-gerapporteerde uitkomsten



In de SPRINT studie is dus de kwaliteit van leven gemeten op basis van de PedsQL vragenlijst. Er zijn echter geen EQ-5D data voorhanden blijkt uit literatuurstudie van de registratiehouder. De registratiehouder heeft ook zelf geen EQ-5D data verzameld en dat ziet het Zorginstituut als een groot kritiekpunt op deze

kosteneffectiviteitsanalyse. De registratiehouder heeft wel een vignetten time trade-off (TTO) studie uit laten voeren in de UK door een consultancy bureau. Zo werden utiliteiten vastgesteld voor verschillende gezondheidstoestanden van NF1 patiënten met PN.

In Tabel 10 zijn de UK utiliteiten gerapporteerd zoals ze volgens de registratiehouder in het model zijn verwerkt. De registratiehouder heeft een consultancybureau gevraagd om de UK waarden om te zetten naar Nederlandse waarden, deze staan ook gepresenteerd in tabel 10. Beargumenteerd wordt door de registratiehouder dat deze Nederlandse waarden te onzeker zijn omdat er volgens het consultancybureau methodologische knelpunten bestaan aan het omzetten van TTO waarden tussen verschillende landen. Het Zorginstituut begrijpt dat deze knelpunten bestaan maar geeft (ondanks de onzekerheden) toch de voorkeur aan Nederlandse waarden.

De registratiehouder heeft ook bij een Nederlandse arts nagevraagd of de kwaliteit van leven van patiënten die met selumetinib behandeld worden, meteen afneemt als progressie optreedt. De arts gaf aan dat ervan uitgegaan kan worden dat de kwaliteit van leven bij progressieve ziekte zal afnemen naar de kwaliteit van leven zoals ervaren door de best ondersteunende zorg patiënten. De registratiehouder laat dit pas 1 jaar na start van de behandeling ingaan, omdat 1 jaar de cyclusduur is. IQVIA adviseerde de registratiehouder in hun rapport echter dat de patiënten die progressie vertonen in het model meteen (na 0,1 jaar) terug moeten gaan naar de kwaliteit van leven van best ondersteunende zorg, als ze stoppen met selumetinib behandeling. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om dit aan te passen in het model. De registratiehouder heeft dit niet aangepast omdat zij van mening is dat na het staken van de behandeling met selumetinib, het belangrijk is om nog steeds rekening te houden met het preventieve karakter van de behandeling met selumetinib. Terwijl onbehandelde patiënten met NF1 PN een continue groei van de PN doormaken, ervaren de meeste patiënten die met selumetinib worden behandeld, volgens de registratiehouder, een zekere mate van vermindering van het PN-volume. Daarom zal het verschil in PN-volume in vergelijking met onbehandelde patiënten naar verwachting gestaag toenemen gedurende de gehele periode dat een patiënt met selumetinib wordt behandeld. Propensity score analyses toonden een gemiddeld verschil in jaarlijkse PN groeisnelheid tussen onbehandelde patiënten uit de NH studie en behandelde patiënten uit SPRINT fase 2 stratum 1 van 35,3% tot 38,6%. Het is dus volgens de registratiehouder onwaarschijnlijk dat de levenskwaliteit van patiënten bij progressie onmiddellijk zou terugvallen naar de uitgangswaarde - hun PN zou aanzienlijk kleiner zijn en minder belastend zijn dan wanneer ze aanvankelijk niet waren behandeld. Dit overblijvende voordeel voor de levenskwaliteit van de patiënt zal volgens de registratiehouder naar verwachting ook op de lange termijn aanhouden, aangezien het PN-volume en de daarmee gepaard gaande last bij patiënten met behandeling relatief kleiner blijven dan bij onbehandelde patiënten van dezelfde leeftijd.

Tabel 10: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

Ziektestadium	Utiliteitwaarde UK (95% BI)	Utiliteitwaarde omgezet naar NL.
Progressievrij	0,740 (0,70-0,78)	0,752
Gevorderde ziekte (progressie)	0,510 (0,438-0,582)	0,560

In de base-case analyse worden geen disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast, omdat de registratiehouder aangeeft dat de bijwerkingen erg mild zijn. In een scenario-analyse wordt wel onderzocht wat de invloed is van het meenemen

van disutiliteiten voor zorgverleners (ook familie). Gegevens hierover komen uit Lai et al. (2019) en Vranceanu et al. (2015).^[21,22]

Discussie utiliteiten

Het Zorginstituut vindt dat uit de vignetten-studie geen betrouwbare utiliteiten resulteren omdat dit is gemeten bij de algemene UK populatie. De utiliteiten zijn niet direct gemeten bij de patiënten en verzorgers waar het om gaat. De UK utiliteiten zijn door een consultancybureau omgezet naar Nederlandse utiliteiten en deze verdienen de voorkeur in een scenario-analyse.

Het Zorginstituut vindt het onjuist dat er geen EQ-5D data meegenomen zijn in de klinische studie. EQ-5D data zouden altijd en frequent moeten worden meegenomen in klinische studies. Het is ook de geprefereerde aanpak volgens de richtlijn voor economische evaluaties van het Zorginstituut. Het is daarom een erg grote tekortkoming van de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder. Zoals blijkt uit de resultaten van de gevoeligheidsanalyses is de impact van de hoogte van de gebruikte utiliteiten aanzienlijk. Het effect in de kosteneffectiviteitsanalyses is vooral gebaseerd op kwaliteit van leven (en niet op levensverlenging) en daarom is het zeer belangrijk dat er voldoende vertrouwen is in de utiliteiten die nu in het model gebruikt worden. Dat vertrouwen heeft het Zorginstituut nu niet op basis van de vignettenstudie die door de registratiehouder is uitgevoerd. Vignettenstudies zijn zelden een goede bron, zeer gevoelig voor framing en conceptuele beschrijving van de gezondheidstoestand (generieke kwaliteit van leven) en de waarderingsmethodes zijn meestal niet reference case. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om voor het in kaart brengen van de utiliteiten, gebruik te maken van de empirisch gemeten PedsQol data. Daarbij moest de registratiehouder als volgt te werk gaan:

- De registratiehouder moest meer inzicht geven in de gemeten PedsQoL data: spreiding; relatie tot progressie, tumor shrinking, baseline score, etc. Met welke frequentie gemeten is, elke 3 maanden, 12 maanden etc. Tot hoe lang de PedsQol gemeten is. Er wordt nu aangegeven dat de kwaliteit van leven na een behandelduur langer dan 12 maanden (nog) niet gerapporteerd is. Dit heeft de registratiehouder nu meer inzichtelijk gemaakt.
- Om tot utiliteiten te komen die gebruikt kunnen worden voor de verschillende gezondheidstoestanden van het model, moest de registratiehouder de PedsQol data met behulp van beschikbare en gepubliceerde mapping algoritmes omzetten. Voorbeelden van deze algoritmes die gebruikt zouden kunnen worden zijn:
 - Mapping EQ-5D utility scores from the PedsQL™ generic core scales van Kahn et al. 2014; de studie van Kahn over mapping naar EQ-5D had een steekproef met weinig kinderen in heel ernstige gezondheidstoestand. Maar dat zou ook voor de populatie in dit dossier kunnen gelden (range in PEDSQL scores was breed). De registratiehouder geeft enkele beperkingen van deze studie waardoor deze niet bruikbaar zou zijn voor deze KEA. 1) gegevens waarop deze mappingstudie was gebaseerd, waren afkomstig van kinderen van 11-15 jaar oud en het is dus mogelijk dat dit de toepasbaarheid van de mappingfunctie beperkt wanneer deze wordt gebruikt voor jongere kinderen. 2) De PedsQL bevat leeftijdsspecifieke formulieren en in de SPRINT-studie werden zes verschillende versies voor verschillende leeftijdsgroepen en responders gebruikt: Kinderen (8-12 jaar), Tieners (13-18 jaar), Ouders rapporteren voor kinderen (8-12 jaar), Ouders rapporteren voor tieners (13-18 jaar), Ouders rapporteren voor peuters (2-4 jaar), Ouders rapporteren voor jonge kinderen (5-7 jaar). 3) Daarnaast is de studie van Khan et al. bekritiseerd omdat de steekproef van kinderen die de vragenlijsten invulden allemaal kinderen van de middelbare school waren en niet waren geworven op basis van het hebben van gezondheidsproblemen. Dit betekende dat het

scorebereik van de gegevens zeer beperkt was, wat een beperkend effect heeft op de mogelijkheid om de twee maten in kaart te brengen.

- Mapping PedsQL™ Generic Core Scales to EQ-5D-3L utility scores in transfusion-dependent thalassemia patients - PubMed (nih.gov) van Shafi et al. 2021. Volgens de registratiehouder heeft deze studie vergelijkbare beperkingen en de auteurs van de studie stelden dat voorzichtigheid geboden is bij het gebruik van dit algoritme bij patiënten met een slechte kwaliteit van leven. Daarom vindt de registratiehouder deze studie ook niet geschikt voor de ernstig aangedane NF1 PN patiënten.

Er zijn ook mapping algorithms naar de CHU9D. Dat zou ook een alternatief kunnen zijn:

- Mapping PedsQL™ scores onto CHU9D utility scores: estimation, validation and a comparison of alternative instrument versions - PubMed van Sweeney et al. 2020. De registratiehouder heeft verschillende mapping studies bekeken maar concludeerde dat er vergelijkbare beperkingen naar voren kwamen met betrekking tot de ontwikkeling en/of validatie van dergelijke algoritmen, zoals de slechte prestaties voor bepaalde leeftijdsgroepen of voor patiënten met een ernstige ziekte en een lage kwaliteit van leven. De registratiehouder heeft een studie van Lambe et al. voor het schatten van CHU9D-indexscores uit PedsQL-gegevens gebruikt, maar de resulterende algehele waarde voor de utiliteit voor patiënten met NF1 PN was onrealistisch hoog, met een mediane score van 0,915 (bereik 0,791-0,992). Dit komt met name omdat het leeftijdsbereik van de geïncludeerde patiënten relatief smal met 5-12 jaar was en een aanzienlijk aantal kinderen een (bijna) perfecte gezondheid hadden; Lambe et al. concludeerden in hun studie al voor het resulterende mapping-algoritme dat "voorzichtigheid geboden is bij gebruik bij kinderen jonger dan vijf jaar, oudere adolescenten (>13 jaar) of patiëntengroepen met een bijzonder slechte kwaliteit van leven". De registratiehouder heeft ook twee andere mapping-algoritmen van Mpundu-Kaambwa et al. en Sweeney et al. toegepast op de PedsQoL scores, en ook toen waren de resulterende mediane utiliteitscores onrealistisch hoog en worden ze dus niet beschouwd als een weerspiegeling van de werkelijke HRQoL die wordt ervaren door patiënten met NF1 PN.

Het Zorginstituut beseft dat het toepassen van mapping van ziektespecifieke kwaliteit van leven gegevens naar utiliteiten, ook niet de methodologische voorkeur heeft. Echter omdat de registratiehouder in gebreke is gebleven met het verzamelen van in kosteneffectiviteitsanalyse geprefereerde EQ-5D data, is het gebruik maken van gemapte empirische data nog altijd beter dan een vignettenstudie. Echter blijkt uit bovenstaande uiteenzetting van de registratiehouder dat ook dit waarschijnlijk niet tot valide en betrouwbare utiliteitswaarden leidt. Ook de door de registratiehouder geconsulteerde klinische expert geeft aan dat kwaliteit van leven vragen beter niet aan een gezonde populatie gesteld kunnen worden zoals nu gedaan is in de vignettenstudie.

Verder is het ook aannemelijk dat grootte en/of locatie van de PN iets uitmaakt voor de kwaliteit van leven. Dit blijkt ook uit de resultaten van het TTO onderzoek. De kwaliteit van leven na behandeling van een patiënt met een neurofibroom in het gezicht lijkt namelijk veel lager (0.581) dan een behandelde patiënt met een neurofibroom in het been (0.739). Hetzelfde geldt voor onbehandelde patiënten (0.358 PN in gezicht, 0.506 in been). Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht deze verscheidenheid in utiliteiten mee te nemen in het model. Ze zagen dat niet als een mogelijkheid maar hebben hier wel achtergrondinformatie uit het TTO onderzoek over toegevoegd. De registratiehouder concludeert op basis van door hen uitgevoerde regressieanalyses de locatie van de PN en de betrokkenheid

van de romp, het hoofd, de nek of extremiteiten de PedsQL-score niet voorspelt. Dit is waarschijnlijk te wijten aan de extreem heterogene aard van PN en het complexe samenspel van precieze PN-locatie en -volume bij het bepalen van de omvang en ernst van PN-geassocieerde morbiditeiten.

Het Zorginstituut wilde ook disutiliteiten voor interventiegerelateerde ongunstige effecten toegevoegd zien aan het model, tenzij die al worden meegenomen in de op basis van de PedsQol data gemapte utiliteiten. Uit het FT-rapport blijkt namelijk dat er wel degelijk statistisch significante verschillen zijn in deze bijwerkingen door selumetinib. Dit heeft impact op de kwaliteit van leven van behandelde patiënten, dus dat moet meegenomen worden als disutiliteiten. Zeker omdat er ook kosten van bijwerkingen worden meegenomen in het model. De registratiehouder heeft dit niet aangepast in de base-case analyse. Als reden geven ze dat in SPRINT de bijwerkingen van de behandeling met selumetinib goed beheerst werden en de meeste van korte duur (minder dan een week) waren en werden daarom niet significant genoeg geacht om te resulteren in een blijvende afname van de kwaliteit van leven. Bovendien bevatten de vignetten die de met selumetinib behandelde patiënten in het TTO-onderzoek beschreven, een beschrijving van de aan de behandeling gerelateerde 'adverse events' (AE). Daarom weerspiegelen de utiliteitscores van het TTO-onderzoek ook al de potentiële nadelen van de behandeling met selumetinib. Daarom werden ongewenste voorvallen (AE's) niet meegenomen in de disutiliteiten en werden AE-gerelateerde kosten verwaarloosbaar geacht. De registratiehouder blijft daarom van mening dat de AE-gerelateerde disutiliteiten van selumetinib niet moeten worden opgenomen om dubbeltelling in het model te voorkomen.

2.3.6 *Kosten*

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft alleen kosten binnen de gezondheidszorg en patiënt en familiekosten meegenomen in het model.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2023.

Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten zijn meegenomen in een scenarioanalyse.

Medicijnkosten:

Selumetinib is beschikbaar als 10 mg tablet en als 25 mg tablet. De lijstprijs van de 10 mg tablet is €81,81 per tablet en van de 25 mg is dat €204,54 per tablet.

De aanbevolen dosis selumetinib is 25 mg/m² lichaamsoppervlak, tweemaal daags oraal (ongeveer elke 12 uur). De dosering wordt individueel vastgesteld op basis van het lichaamsoppervlak (mg/m²) en afgerond naar de dichtstbijzijnde haalbare

dosis van 5 mg of 10 mg tot een maximale enkele dosis van 50 mg (zie tabel 11). De patiënten starten in het model als ze een gemiddelde BSA van 1,127 m² hebben (SPRINT studie). Vervolgens stijgt de BSA (en dus de kosten van selumetinib) per jaar gebaseerd op de SPRINT data en de BSA calculator.^[23] Er wordt aangenomen dat de BSA stabiliseert op de leeftijd van 18 jaar.

De behandeling moet worden voortgezet zolang er een klinisch voordeel wordt waargenomen, of tot progressie van het plexiforme neurofibroom of de ontwikkeling van onaanvaardbare toxiciteit.^[1]

Zoals ook al aangegeven in paragraaf 2.3.4. wordt in het model door de registratiehouder gerekend met een gewicht van 92,3% om te corrigeren voor potentiële doseringsonderbrekingen. Volgens een door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse arts zullen patiënten vaak niet meteen stoppen met behandeling maar eerder tijdelijk een lagere dosering gebruiken.

Tabel 11: Aanbevolen dosis op basis van het lichaamsoppervlak

Lichaamsoppervlak (BSA)*	Aanbevolen dosis	Aantal tabletten per dag	Kosten per dag	Kosten per jaar (92,4% doserings-interruptie)
0,55 – 0,69 m ²	20 mg 's ochtends en 10 mg 's avonds	3 van 10 mg	€245	€82.712
0,70 – 0,89 m ²	20 mg tweemaal daags	4 van 10 mg	€327	€110.282
0,90 – 1,09 m ²	25 mg tweemaal daags	2 van 25 mg	€409	€137.866
1,10 – 1,29 m ²	30 mg tweemaal daags	6 van 10 mg	€491	€165.424
1,30 – 1,49 m ²	35 mg tweemaal daags	2 van 25 mg + 2 van 10 mg	€573	€193.007
1,50 – 1,69 m ²	40 mg tweemaal daags	2 van 25 mg + 3 van 10 mg	€654	€220.565
1,70 – 1,89 m ²	45 mg tweemaal daags	2 van 25 mg + 4 van 10 mg	€736	€248.149
≥ 1,90 m ²	50 mg tweemaal daags	4 van 25 mg	€818	€275.732

Patiënten die behandeld worden met selumetinib zullen gemonitord moeten worden met behulp van MRI. Op basis van de SPRINT studie en na consultatie van een Nederlandse klinische arts gaat de registratiehouder in de base case uit van 1,5 MRI per jaar. De kosten van een MRI (€267,34) zijn gebaseerd op de kostenhandleiding, daarbij is het gemiddelde genomen van de MRI van de lage extremiteiten, de hoge extremiteiten en van de hersenen.^[24]

Kosten van bijwerkingen:

De kosten van bijwerkingen van graad 3 of hoger worden ook meegenomen in het model als ze bij ≥5% van de patiënten voorkomen. Deze zijn gebaseerd op de SPRINT data.^[3] Aangenomen wordt dat de bijwerkingen thuis (€0) behandeld worden, of op de polikliniek (€201,12), de spoedeisende hulp (€319,57) of in het ziekenhuis (€792,14). De kosten hiervan zijn gebaseerd op de kostenhandleiding.^[24] De registratiehouder heeft de Nederlandse arts gevraagd waar de bijwerkingen behandeld zullen worden en welke proportie patiënten dit betreft. Aangenomen wordt dat de bijwerkingen een keer per jaar voorkomen zolang patiënten met selumetinib behandeld worden.

Tabel 12. Zorggebruik gerelateerd aan de behandeling van ongunstige effecten en de proportie patiënten die dat zorggebruik nodig hadden.

	Diarree	Uitslag	Paronychia	Toename van lichaamsgewicht
Frequentie (≥5%)(Gross et al. 2020)	14,0%	6,0%	8,0%	6,0%
Zorggebruik (NL arts)	Polikliniek bezoek / thuis	Polikliniek bezoek	Polikliniek bezoek / SEH	Home
Proportie (%) (NL arts)	50% / 50%	100%	80% / 20%	100%

Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. In het model zijn de mantelzorgkosten en de reiskosten meegenomen.

De registratiehouder gaat ervan uit dat er weinig verschil zal zijn in de mantelzorguren die nodig zijn voor patiënten die met selumetinib worden behandeld en die best ondersteunende zorg krijgen. De door hen geconsulteerde Nederlandse arts geeft aan dat de met selumetinib behandelde patiënt ongeveer 1 uur per dag mantelzorg zal krijgen ten opzichte van 2 uur per dag voor de best ondersteunende zorg patiënt. De arts geeft wel aan dat dit nog gevalideerd moet worden door een patiëntenorganisatie. De gemiddelde kosten per uur informele zorg zijn €17,27 (gecorrigeerd naar 2023) gebaseerd op de kostenhandleiding van het Zorginstituut. De kosten worden meegenomen in het model gedurende het gehele leven van de patiënt.

Reiskosten worden alleen meegerekend voor de patiënten die met selumetinib behandeld worden omdat zij voor MRI scans naar het ziekenhuis moeten. Zoals hierboven ook al aangegeven zijn dit 1,5 MRI per jaar, dus 1,5 keer per jaar moet de patiënt naar het ziekenhuis reizen. Deze kosten worden gebaseerd op de volgende schattingen uit de kostenhandleiding: een ziekenhuisbezoek is 14 km, kosten per kilometer met de auto zijn €0,23 en parkeerkosten per ziekenhuisbezoek zijn €3,70.

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

De registratiehouder heeft de productiviteitskosten buiten beschouwing gelaten vanwege gebrek aan data hierover. De door de registratiehouder geconsulteerde klinische expert bevestigt dat impact van ziekte en behandeling op productiviteit onzeker is. Op basis van ervaren behandeling (n=4) wordt m.n. hervatting van activiteiten (school in dit geval, aangezien het kinderen betreffen) gezien, en weinig extra verzuim. Er zijn wel een aantal studies die rapporteren over de arbeidsparticipatie van NF1 patiënten. Zo laat een studie van Klabbers et al. (2014) en CBS data zien dat de arbeidsparticipatie van Nederlandse NF1 patiënten vergelijkbaar is met de algemene bevolking (76,3% versus 68,9%).^[25,26] Schattingen over arbeidsparticipatie van NF1 patiënten met PN zijn er niet, maar de complicaties die met PNs gepaard gaan zullen naar verwachting de

arbeidsparticipatie negatief beïnvloeden. Echter kan de exacte afname in arbeidsparticipatie niet geschat worden vanwege een gebrek aan data. Ook is het onzeker wat het verschil is in productiviteit tussen selumetinib behandelde patiënten en patiënten die best ondersteunende zorg krijgen. De behandelde patiënten hebben waarschijnlijk kleinere tumoren dat ervoor zorgt dat de patiënten mobieler zijn en minder moe. Dus er zou aangenomen kunnen worden dat behandeling de arbeidsproductiviteit verhoogt. Echter is dit allemaal onbekend en onzeker.

Discussie kosten

Het Zorginstituut wil in de base-case analyse altijd de productiviteitskosten geïncorporeerd zien omdat de analyse vanuit een maatschappelijk perspectief moet zijn uitgevoerd. De registratiehouder geeft aan dat er geen data voorhanden zijn en er is daarom ook geen scenario-analyse uitgevoerd om de invloed ervan te onderzoeken. Het model heeft immers wel de mogelijkheid om productiviteitskosten mee te nemen. Als die optie wordt aangevinkt dan resulteren dezelfde kosten voor beide behandelarmen. Onduidelijk is waar die achterliggende data op gebaseerd zijn en de registratiehouder heeft dit niet verduidelijkt.

2.3.7

Modelaannames

In Tabel 13 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder, ook staat er aangegeven of deze aannames zijn onderzocht in scenarioanalyses.

Tabel 13: Overzicht van gedane aannames

#	Aanname (inclusief bron)	Scenario (inclusief bron)
1	De startleeftijd van patiënten in het model is 10,3 jaar (gemiddelde leeftijd in de SPRINT studie)	Scenario's worden gedaan met de volgende startleeftijd: - 3 jaar - 5 jaar - 8 jaar
2	Voor de extrapolatie van PFS bij selumetinib wordt de exponentiele curve gebruikt Voor de extrapolatie van PFS bij BSC wordt de lognormale curve gebruikt	Scenario's worden gedaan met de volgende PFS curves: - Gompertz - Log-logistic - Log-normal (selumetinib) - Weibull - Gamma - Generalized gamma - Exponentieel (BSC)
3	Voor de extrapolatie van TTD wordt de Weibull curve gebruikt	Scenario's worden gedaan met de volgende TTD curves: - Exponential - Generalized gamma - Gompertz - Log-logistic - Log-normal - Gamma
4	UK utiliteiten worden gebruikt die gebaseerd zijn op een UK vignettenstudie. De achtergrond leeftijd gerelateerde disutiliteiten zijn met het	Scenario's worden gedaan met de volgende utiliteiten die zijn geschat

#	Aanname (inclusief bron)	Scenario (inclusief bron)
	Ara & Brazier algoritme gecorrigeerd gebaseerd op de algemene UK populatie.	door een Nederlands consultancy bureau: - Dutch age-related disutilities - Dutch health state utilities - Combined
5	Het wordt aangenomen dat HRQoL uitsluitend afhankelijk is van het ziektestadium. De behandelstatus, die wordt bepaald door de TTD, heeft geen invloed op de kwaliteit van leven. (geen bron)	
6	Alle patiënten in de selumetinib-arm zijn in behandeling in de eerste cyclus. (geen bron)	
7	Patiënten ouder dan 18 jaar oud hebben een lagere progressie van 1,35% per jaar en geen progressie meer vanaf 24 jaar oud	Nguyen et al. (2012) Akshintala et al. (2020)
8	Er wordt aangenomen dat er geen leeftijdsafhankelijke limiet is voor de behandelduur met selumetinib (bv. geen behandeling meer vanaf 18 jaar). De behandeling wordt voortgezet totdat de (gemodelleerde) behandeling wordt stopgezet op basis van de TTD. (klinische expert opinie)	De impact van deze aanname wordt onderzocht in twee scenario analyses waarbij de behandeling gestopt wordt vanaf 18 jaar; - Er wordt een <i>treatment duration cap</i> ingesteld op basis van leeftijd. - er wordt een <i>treatment duration cap</i> ingesteld op basis van leeftijd en 10% van de patiënten blijft tijdelijk wel nog onder behandeling. Zij stoppen lineair tussen de 18 en 24 jaar of tot de 30 jaar.
9	De dosis selumetinib is gebaseerd op de toenemende leeftijd van patiënten en het leeftijdsafhankelijke lichaamsoppervlak (BSA) en dit neemt in de loop van de tijd toe. Na de leeftijd van 18 jaar blijft de dosis constant. (geen bron)	Het Zorginstituut vindt dit geen realistische aanname. Lichaamsoppervlakte neemt toe na het 18e levensjaar, dus de dosering ook. (zie ook aanname 16)
10	Er wordt aangenomen dat het overlijdensrisico (SMR) gelijk is voor selumetinib en best ondersteunende zorg (geen bron).	Scenario's worden gedaan van lagere overlijdensrisico door behandeling: - 5% (1,92 SMR) minder kans te overlijden t.o.v. best ondersteunende zorg (2,02 SMR) - 10% (1,82 SMR) minder kans te overlijden t.o.v. best ondersteunende zorg (2,02 SMR)
11	Utiliteitswaarden voor patiënten met een niet-gespecificeerde PN-locatie worden verondersteld representatief te zijn voor de gemiddelde utiliteit die wordt ervaren door een typische NF-1 patiënt met NP, gezien de diversiteit aan PN-locaties die patiënten ervaren. (geen bron)	

#	Aanname (inclusief bron)	Scenario (inclusief bron)
12	In het model starten de selumetinib patiënten meteen in het PFS stadium. Patiënten die met selumetinib behandeld zijn en stoppen keren na een cyclusduur van 1 jaar terug naar de kwaliteit van leven (utiliteit) die hoort bij een gevorderd ziektestadium.	
13	Disutiliteiten geassocieerd met bijwerkingen en ongunstige effecten zijn niet meegenomen; het wordt aangenomen dat bijwerkingen en ongunstige effecten een minimale impact hebben op de HRQoL. (geen bron)	
14	Utiliteiten van mantelzorgers worden niet meegenomen in de base-case analyse	Inclusie van utiliteiten voor mantelzorgers
15	Het lichaamsoppervlakte (BSA) neemt jaarlijks toe volgens een lineair regressie-algoritme dat het BSA schat op basis van leeftijd en geslacht. ^[23]	
16	Aangenomen wordt dat het lichaamsoppervlakte stabiliseert vanaf de leeftijd van 18 jaar. (geen bron)	Het Zorginstituut vindt dit geen realistische aanname. Lichaamsoppervlakte neemt toe na het 18 ^e levensjaar. (zie ook aanname 9)
17	Selumetinib wordt oraal toegediend; er worden dus geen toedieningskosten meegenomen.	
18	Het zorggebruik gedurende het leven van een patiënt blijft gelijk in beide behandelarmen en heffen elkaar op. Het zorggebruik wordt daarom niet meegenomen.	
19	Een patiënt die selumetinib gebruikt heeft gemiddeld 1,5 keer per jaar een MRI scan nodig. (klinische expert opinie)	De impact van deze aanname wordt onderzocht in twee scenarioanalyses: - 1 MRI per jaar - 2 MRI's per jaar
20	Patiënten in de best ondersteunende zorg arm maken geen kosten anders dan mantelzorgkosten.	In een scenarioanalyse wordt ook het effect van pijnmedicatie meegenomen. De kosten zijn gebaseerd op de G-Standaard van Z-Index. ^[27] De hoeveelheid pijnmedicatie bij selumetinib is gebaseerd op SPRINT clinical trial data. ^[28] Paracetamol (68%), ibuprofen (52%), en gabapentine (28%), andere soorten pijnmedicatie (naproxen, pregabaline, lidocaïne, oxycodone, hydromorphone, morphine,

#	Aanname (inclusief bron)	Scenario (inclusief bron)
		<p>diazepam, celecoxib, ketamine, lidocaine, methadone, tramadol, amitriptyline)(10%). Overall average cost of pain medication for patients receiving selumetinib: € 283,87 per jaar.</p> <p>Bij best ondersteunende zorg patiënten werd de hoeveelheid pijnmedicatie gebaseerd op Gross et al. (2018): 67,5% (27 out of 40) meer pijnmedicatie dan selumetinib patiënten.^[29] In de best ondersteunende zorg arm zijn de kosten 67,5% hoger: € 475,48.</p>
21	De kosten voor de behandeling van bijwerkingen en ongunstige effecten zijn geassocieerd met het type zorggebruik (i.e., thuis, poliklinisch, of klinisch).	
22	Kosten voor de behandeling van bijwerkingen worden elk jaar gemaakt; een patiënt ervaart dus één jaar dezelfde bijwerkingen.	
23	Patiënten die met selumetinib worden behandeld hebben een kleinere tumor. Dit zal naar verwachting de mobiliteit vergroten en vermoeidheid verminderen, de meest voorkomende oorzaken van verminderde arbeidsparticipatie. Behandeling met selumetinib zou dus de productiviteit kunnen verhogen. De impact van deze aspecten op de productiviteit is echter onzeker. Gezien de gelijke levensverwachting voor patiënten die met selumetinib en best ondersteunende zorg worden behandeld, worden productiviteitsverliezen niet meegenomen in deze analyse. (klinische expert opinie)	
24	Informeel zorg wordt verondersteld levenslang aan patiënten te worden verleend. (klinische expert opinie) De patiënt die met selumetinib wordt behandeld krijgt 1 uur per dag mantelzorg en de best ondersteunende zorg patiënt 2 uur per dag.	<p>In scenario's worden de volgende alternatieve aantallen uren informeel zorg onderzocht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - de helft van het aantal uren - het dubbele van het aantal uren per dag
25	Verschillen in reiskosten komen naar verwachting alleen voort uit het verschil in het aantal MRI scans, waarvan is uitgegaan dat een selumetinib patiënt 1,5 keer per jaar een MRI scan nodig heeft.	

#	Aanname (inclusief bron)	Scenario (inclusief bron)
26	Indirecte medische kosten worden niet meegenomen	Inclusie van indirecte medische kosten

Discussie scenario's:

Zoals al eerder gerapporteerd kan het Zorginstituut zich niet in alle aannames van de base-case analyse vinden. De UK utiliteiten zijn niet representatief genoeg voor Nederland.

Verder kan het Zorginstituut zich niet vinden in aanname 9 en 16. *Alle patiënten blijven na hun 18^e jaar dezelfde dosis gebruiken tot discontinuering van de behandeling.* Patiënten veranderen ook na hun 18^e jaar nog van dosering op basis van hun leeftijd en gerelateerde BSA. De registratiehouder had dit moeten aanpassen want lichaamsoppervlakte zal nog toenemen na het 18^e levensjaar.

2.4 Validatie

2.4.1 *Validatie van het conceptuele model*

Er zijn geen (klinische) experts gevraagd om het conceptuele model te beoordelen (e.g. zijn de gezondheidstoestanden geschikt en is dit een goede reflectie van het verloop van de ziekte). De registratiehouder heeft het *conceptuele model* niet vergeleken met andere gepubliceerde modellen noch met de modellen die zijn gebruikt in de beoordelingen van selumetinib in andere landen.

2.4.2 *Validatie van de input data*

De registratiehouder geeft aan dat de parameters en aannames gevalideerd zijn bij een Nederlandse klinisch expert. Het verslag daarvan is als bijlage toegevoegd aan het dossier.

De inputdata zijn statistisch getoetst (AIC, BIC, alternatieve distributies van PFS curves getest). Zie ook de paragraaf 2.3.1. over de lange termijn extrapolatie.

2.4.3 *Technische validatie*

Er zijn door de registratiehouder kwaliteitschecks gedaan om te onderzoeken of het model betrouwbare en accurate output genereert. Dit is gedaan door een externe health economist die geen deel uitmaakt van het project team. De kwaliteitschecks betroffen het volgende:

- Nauwkeurigheid (e.g., verifiëren van de survival analyse resultaten die uit het model komen)
- Consistentie (e.g., het testen van verschillende OWSA, PSA en scenario's)
- Functionaliteit (e.g., testen van het gebruik van extreme waarden)
- Helderheid (e.g., checken van correct gebruik kleurcodering)

De resultaten van de technische validatie zijn als bijlage toegevoegd aan het dossier van de registratiehouder.

2.4.4 *Output validatie*

Het is niet duidelijk of klinische experts de uitkomsten hebben beoordeeld en wat hun oordeel was. De modeluitkomsten zijn niet vergeleken met andere gepubliceerde modellen.

Discussie validatie

Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om een validatie van het conceptuele model toe te voegen door het model aan klinische experts voor te leggen en het model te vergelijken met andere voor deze aandoening gebruikte

modellen (in publicaties en bij beoordelingen van selumetinib in andere landen). Ook moest er dan een outputvalidatie plaatsvinden. Dus wat vinden de klinische experts van de uitkomsten van het model en leg de uitkomsten naast die van de andere beschikbare (buitenlandse) modellen. Dit is niet door de registratiehouder aangeleverd.

Het Zorginstituut vindt het ingediende model niet op alle vlakken transparant. Er moet veel gezocht en doorgeklikt worden om te zien waar een uitkomst precies vandaan komt. Om een voorbeeld te noemen was het Zorginstituut in het resultaten tabblad op zoek naar de totale medicijnkosten, omdat de in het dossier vermelde totale medicijnkosten (in hoofdstuk 3 Resultaten incrementele totale kosten) niet kloppen. In het model word je helemaal doorgeleid naar het tabblad *Engine*, waar na lang zoeken uiteindelijk alleen de totale kosten worden gevonden maar niet de specifieke totale medicijnkosten.

2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)*

De deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Model parameters zijn gevarieerd naar de waarden zoals weergegeven in bijlage 2. Indien beschikbaar zijn de parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Indien het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar was werd $\pm 20\%$ van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout, wat voor veruit de meeste parameters het geval was.

2.5.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

De registratiehouder geeft aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in bijlage 3. Voor de PSA heeft de registratiehouder 1.000 simulaties gerund.

2.5.3 *Scenarioanalyses*

In de tabel met de aannames (paragraaf 2.3.7) staan alle scenarioanalyses beschreven.

2.5.4 *Value Of Information (VOI) analyse*

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van selumetinib. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. De consequentie van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.

Discussie gevoeligheidsanalyses:

In de DSA en PSA ontbreekt de analyse van het progressiepercentage van 1,35%. Dit lijkt een invloedrijke parameter in het model en had in onzekerheidsanalyses onderzocht moeten worden.

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

3.1 Ziektebelasting

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektebelasting (Tabel 14) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziektebelasting tussen de 0,41 en 0,7 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 14: Berekening ziektebelasting van symptomatische neurofibromen bij NP1

Resterende QALYs met standaard behandeling	29,79
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	64,94
Absoluut QALY verlies (fair innings)	35,15
Proportional shortfall	0,54

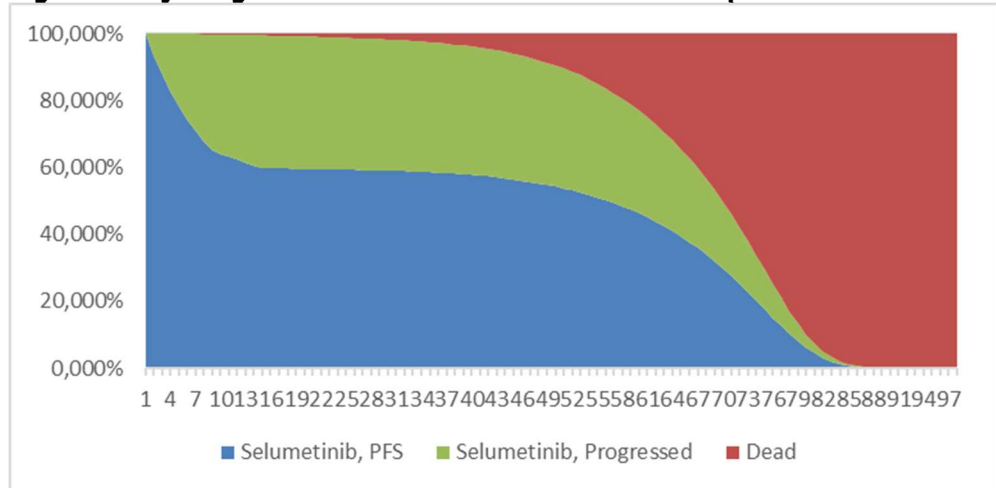
3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met selumetinib resulteert in een winst in QALYs ten opzichte van BSC (zie tabel 15). In figuur 5 en 6 is te zien hoe lang de patiënten in het model in de verschillende toestanden zitten. Zoals al eerder gesteld acht het Zorginstituut het enerzijds niet realistisch dat de ziekte bij alle met selumetinib behandelde patiënten na hun 18^e jaar stabiliseert en dat ze zo lang progressievrij blijven. In figuur 5 is dit duidelijk zichtbaar, want hier is uit af te leiden dat op hun 55^e jaar nog steeds 60% van alle patiënten in de PFS fase zitten. Dit lijkt een te optimistisch en klinisch niet realistisch resultaat. Aan de andere kant (figuur 7) is het volgens het Zorginstituut ook niet realistisch dat alle best ondersteunende zorg patiënten alleen maar in de progressie fase zitten. Er is altijd een deel van de (natuurlijk beloop) patiënten die ook enige mate van stabilisatie laten zien. Dit moet ook in het model meegenomen worden.

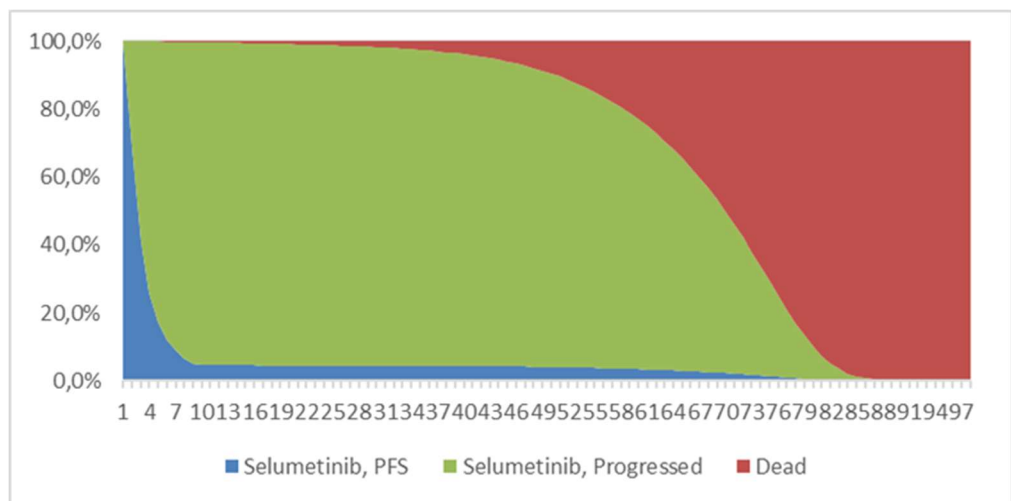
Tabel 15: Incrementele effecten van behandeling met selumetinib versus BSC (met en zonder discontering)

Effect	Verdisconteerd (1.5%)			Niet verdisconteerd (0%)		
	Selumetinib	BSC	Δ	Selumetinib	BSC	Δ
LYs	N/A	N/A	0	66,62	66,62	0
QALYs	24,11	19,35	4,76	37,12	29,79	7,33

Figuur 7. Tijd in gezondheidstoestanden selumetinib patiënten



Figuur 8. Tijd in gezondheidstoestanden BSC patiënten



3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met selumetinib resulteert in €813.000 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 16 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. In het dossier van de registratiehouder stonden verkeerde (te lage behandelkosten) in de resultatentabel. De totale kosten kloppen wel in hun dossier. In het model zijn de behandelkosten van selumetinib echter niet goed terug te vinden dus het Zorginstituut heeft dit zelf berekend zodat het overeenkomt met de totale kosten. Zoals al eerder aangegeven moet de registratiehouder zorgen voor een meer transparant model waarin o.a. de resultaten goed terug te vinden zijn en nagerekend kunnen worden.

Tabel 16: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van selumetinib versus BSC, discontering 4%

Categorie	Verdisconteerd (4.0%)			Niet verdisconteerd (0%)		
	Selumetinib	BSC	Δ	Selumetinib	BSC	Δ
Behandelkosten	€ 825.252	€0	€ 447.855	€1.179.546	€0	€ 1.179.546
Reiskosten	€42	€0	€42	€50	€0	€50
Informele zorgkosten	€133.605	€146.252	-€12.647	€395.708	€410.893	-€15.186
Totale kosten	958.900	€146.252	€ 812.648	€1.575.254	€410.893	€1.164.361

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio (ICER): € 141.329 per gewonnen QALY ten opzichte van BSC (zie tabel 16).

Tabel 17: Incrementele kosteneffectiviteit van selumetinib versus BSC

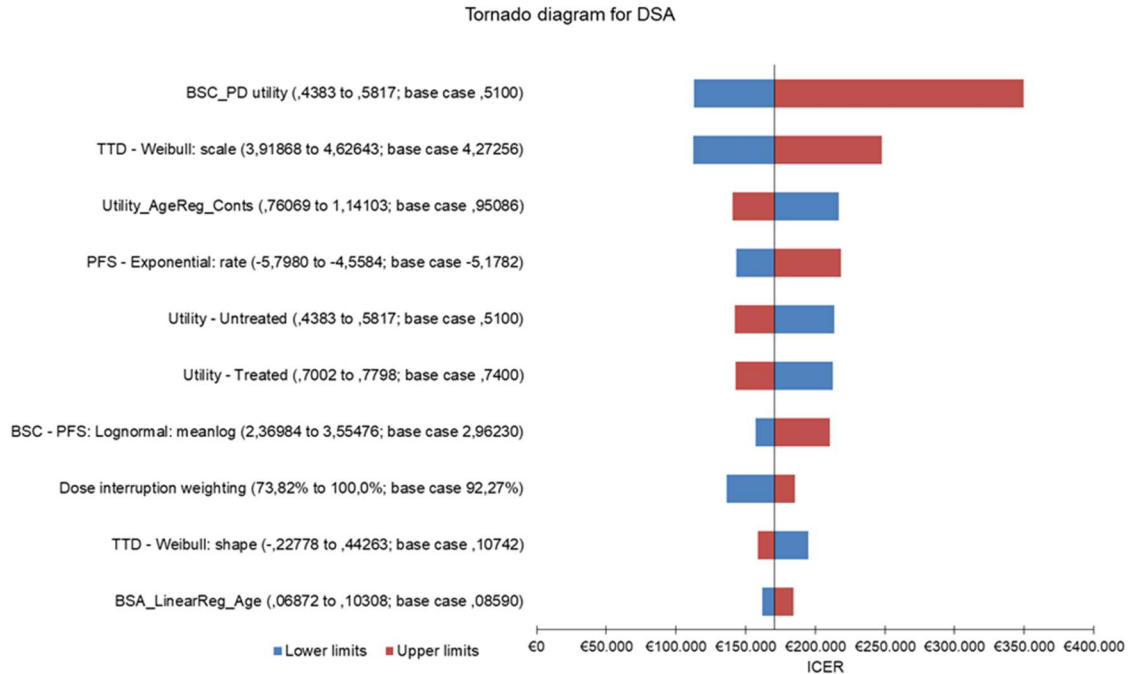
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	NVT
Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€170.774/gewonnen QALY

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses*

Figuur 9 geeft de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Variatie in de utiliteiten lijken de grootste invloed op de ICER te hebben. En kleine verhoging van de utiliteit voor de niet behandelde patiënten van 0,51 naar 0,58 leidt al tot een flinke verhoging van de ICER naar ongeveer €245.000 per QALY. Ook van invloed zijn de verlaging van de constante in de regressie voor leeftijd gerelateerde utiliteit en een verlaging van de utiliteit voor de behandelde patiënten.

Figuur 9: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

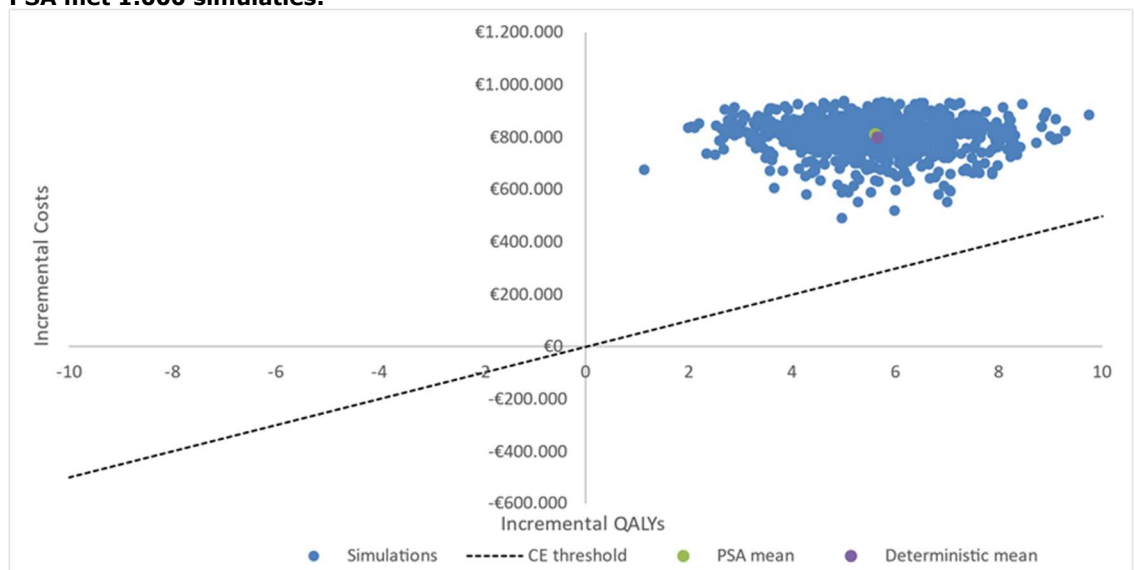


3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

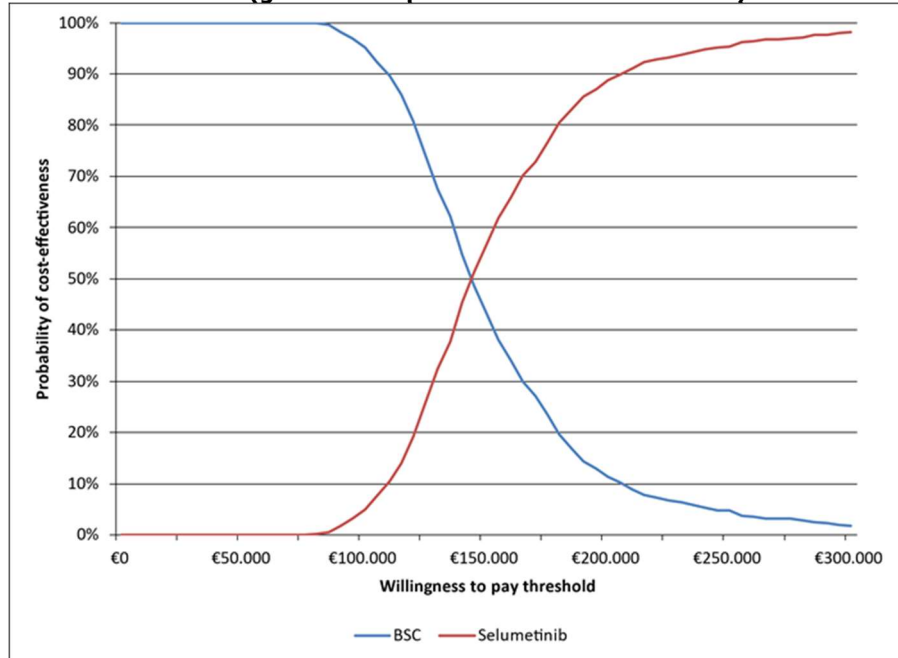
De ICER op basis van 1.000 simulaties bedraagt circa €143.000 per QALY.

Figuur 10 en 11 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van BSC weer. Bij een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY is de kans dat selumetinib kosteneffectief is 0%.

Figuur 10: Incrementele kosten en effecten van selumetinib ten opzichte van BSC: PSA met 1.000 simulaties.



Figuur 11: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen selumetinib en BSC (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties).



3.5.3

Scenarioanalyses

In Tabel 18 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. In de base-case analyse wordt uitgegaan van een startleeftijd met behandelen van 10 jaar (gebaseerd op de gemiddelde leeftijd uit de studie). Er kan echter al op jongere leeftijd met behandelen worden gestart, wat op basis van de reactie van de Nederlandse arts best realistisch is (want als de artsen straks bekend zijn met dit geneesmiddel gaan ze volgens de geconsulteerde arts wellicht al eerder dan 10 jaar met behandelen starten). In dat geval wordt selumetinib minder kosteneffectief (de ICER stijgt tussen de 6 tot 12%). Ook gebruik van alle andere (minder optimistische) TTD curves zorgen ervoor dat selumetinib minder kosteneffectief is (met stijgingen van de ICER tussen de 1% en 41%). Ditzelfde geldt voor het gebruik van andere (minder optimistische) PFS-curves, de ICER stijgt dan tussen de 8% tot 47%. De ICER komt dan dicht bij de €200.000 per QALY te liggen. Als er namelijk puur naar de statistische toetsing wordt gekeken van de beste fit (AIC/BIC) dan zou als TTD-curve de exponentiele curve gekozen moeten worden (incrementele kosten: € 867.479) en voor de PFS zou de Weibull-curve gekozen worden (QALY winst is 4,32). Als dan simpelweg een ICER wordt berekend zou dat ook resulteren in ongeveer €200.000 per QALY. Een ander punt van aandacht zijn (zoals ook al gesignaleerd bij de deterministische gevoeligheidsanalyses) de utiliteiten. Als gebruik gemaakt wordt van de naar Nederlands omgezette utiliteiten daalt de QALY winst en stijgt de ICER ook naar de €200.000 per QALY.

Aan de andere kant is te zien dat als er utiliteiten voor mantelzorgers worden meegenomen in het model, dat de QALY winst toeneemt en de ICER daalt met circa 20%. Verder wordt in het model nu (terecht) aangenomen dat niet alle patiënten vanaf hun 18^e jaar zullen stoppen met de behandeling, ze zullen de geëxtrapoleerde TTD-curve blijven volgen. Als er echter vanuit gegaan wordt dat wel alle patiënten op hun 18^e stoppen, of er een kleine proportie nog doorgaat dan zullen de incrementele kosten dalen en zal de ICER in beide gevallen met ongeveer 20% dalen. Dus dan wordt selumetinib meer kosteneffectief.

Alle andere aannames lijken niet veel invloed op de ICER te hebben.

Tabel 18: Resultaten scenarioanalyses

Scenario	Incrementele QALYs	Incrementele kosten	ICER (Verdisconteerde rd – €/QLAY)	% verschil t.o.v. base case
Base case analyse	4,76	€ 812.648	€ 170.774	N/A
Lagere leeftijd bij start van de behandeling				
Start bij leeftijd 3 jaar	4,05	€ 831.999	€ 205.541	+20,4%
Start bij leeftijd 5 jaar	4,25	€ 831.999	€ 195.781	+14,6%
Start bij leeftijd 8 jaar	4,60	€ 832.000	€ 180.779	+5,9%
Alternatieve parametrische distributie voor behandeldiscontinuering (TTD)				
Exponential	4,76	€ 880.974	€ 185.132	+8,4%
Generalized gamma	4,76	€ 1.016.639	€ 213.641	+25,1%
Gompertz	4,76	€ 841.278	€ 176.790	+3,5%
Log logistic	4,76	€ 1.106.377	€ 232.499	+36,1%
Log normal	4,76	€ 1.148.388	€ 241.328	+41,3%
Gamma	4,76	€ 820.489	€ 172.421	+1,0%
Alternatieve parametrische distributie voor progressievrij overleving (PFS) selumetinib				
Generalized gamma	4,34	€ 812.648	€ 187.340	+9,7%
Gompertz	3,08	€ 812.648	€ 264.125	+54,7%*
Log-logistic	3,77	€ 812.648	€ 215.493	+26,2%
Log-normal	3,91	€ 812.648	€ 208.064	+21,8%
Weibull	3,52	€ 812.648	€ 231.179	+35,4%*
Gamma	3,66	€ 812.648	€ 222.292	+30,2%*
Alternatieve parametrische distributie voor progressievrij overleving BSC (PFS)				
Exponential	4,79	€ 812.648	€ 169.828	-0,6%
Generalized gamma	4,42	€ 812.648	€ 183.734	+7,6%
Gompertz	4,40	€ 812.648	€ 184.612	+8,1%
Log logistic	4,78	€ 812.648	€ 170.083	-0,4%
Log normal	4,76	€ 812.648	€ 170.774	0,0%
Gamma	4,85	€ 812.648	€ 167.616	-1,8%
Variatie op SMR (overlijdensrisico)				
5% reductie SMR	4,78	€ 812.648	€ 170.116	-0,4%
10% reductie SMR	4,80	€ 812.647	€ 169.438	-0,8%
Omzetten van VK utiliteiten naar Nederlandse utiliteiten				
Achtergrond utiliteit	3,97	€ 812.648	€ 204.479	+19,7%
Ziektestadium utiliteiten	3,97	€ 812.648	€ 204.572	+19,8%
Gecombineerd	3,32	€ 812.648	€ 244.948	+43,4%
Inclusie van mantelzorg utiliteiten	6,08	€ 812.648	€ 133.573	-21,8%
Alternatieve frequentie van het aantal MRI's per jaar				
Gebruik van 1 MRI per jaar	4,76	€ 812.112	€ 170.661	-0,1%

Scenario	Incrementele QALYs	Incrementele kosten	ICER (Verdisconteerde – €/QALY)	% verschil t.o.v. base case
Base case analyse	4,76	€ 812.648	€ 170.774	N/A
Gebruik van 2 MRI's per jaar	4,76	€ 813.184	€ 170.886	+0,1%
Inclusie van pijn medicatie kosten	4,76	€ 811.052	€ 170.438	-0,2%
Alternatief aantal mantelzorg uren				
Half het aantal uren	4,76	€ 818.971	€ 172.102	+0,8%
Dubbel het aantal uren	4,76	€ 812.648	€ 170.774	+0,0%
Inclusie van indirect medische kosten	4,76	€ 812.648	€ 170.774	0,0%
Inclusie van afkappmoment van de selumetinib behandeling	4,76	€ 638.537	€ 134.185	-21,4%
Inclusie van afkappmoment met rest aantal patiënten die niet direct stoppen tot 24 jaar	4,76	€ 653.207	€ 137.268	-19,6%
Inclusie van afkappmoment met rest aantal patiënten die niet direct stoppen tot 30 jaar	4,76	€ 698.118	€ 146.706	-14,1%
Geen progressie na leeftijd van 18 jaar	5,06	€ 812.648	€ 160.683	-5,9%

3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse

De kans dat selumetinib bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY kosteneffectief is is 0% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor selumetinib bedraagt de PEVPI €518.698 (tabel 19). Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY naar verwachting een substantieel risico om een beslissing te nemen die niet kosteneffectief zal zijn. Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is er namelijk veel onzekerheid over de kosteneffectiviteit van selumetinib. Het is belangrijk om te realiseren dat niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheid, de shape en scale van de PFS-curve zitten niet in de PSA), en dat de PEVPI de impact van deze onzekerheden dus niet reflecteert. Daarnaast dient vermeld te worden dat deze PEVPI conditioneel is op de huidige prijs van selumetinib in het model.

Tabel 19: Resultaten van de VOI analyse, populatie EVPI curve

Jaren	PEVPI
1	€ 61.491
2	€ 120.617
3	€ 177.469
4	€ 232.135
5	€ 284.698
6	€ 335.239
7	€ 383.836
8	€ 430.564
9	€ 475.495
10	€ 518.698

4 Discussie en Conclusies

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

- Het blijft onzeker hoe bij de patiënten die met selumetinib behandeld worden, tussen hun 18^e en 24^e levensjaar en na hun 24^e de ziekte zich ontwikkelt voor de rest van hun leven en of en in hoeverre er progressie optreedt. Het Zorginstituut vindt de aanname van jaarlijkse kans op progressie van 1,35% in de leeftijd tussen de 18 en 24 jaar meer aannemelijk dan de aanname in het initiële model (geen progressie van ziekte na het 18^e jaar). Omdat de Natural History Study laat zien dat er ook nog na de leeftijd van 18 jaar progressie kan optreden en dit ook door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse klinisch expert is aangegeven. Het progressiepercentage van 1,35 is echter wel te matig onderbouwd door de registratiehouder en heeft een grote impact op de ICER. Het lijkt erop dat deze wellicht te laag is ingeschat. Ook de aanname dat er na het 24^e levensjaar geen progressie meer optreedt blijft onzeker en hiermee moet rekening worden gehouden bij de interpretatie van de resultaten.
- De registratiehouder kiest een erg optimistische PFS-curve als base-case voor de selumetinib arm. Voor de BSC-arm wordt een meer pessimistische curve aangenomen. Op basis van een visuele toets kiest de registratiehouder voor de selumetinib arm de exponentiele curve (waarbij na het 18^e jaar nog steeds 60% van de patiënten progressievrij is). Het Zorginstituut blijft dit een zeer onzekere factor vinden, ook omdat de klinisch expert aangaf het lastig te vinden hier een uitspraak over te kunnen doen. De registratiehouder heeft de base-case analyse hier niet op aangepast omdat het volgens hen aannemelijk lijkt dat naarmate patiënten ouder worden, de tumorgroei vertraagt en het risico op progressie dus lager is. Daarom lijkt volgens de registratiehouder een plotselinge daling van de PFS die zou plaatsvinden met de door het Zorginstituut voorgestelde Weibull-curve bij oudere patiënten klinisch niet plausibel. Op basis hiervan blijft de registratiehouder voor het basisscenario uitgaan van de exponentiële verdeling voor de extrapolatie van de PFS in de selumetinib arm. Bij de PFS van BSC wordt juist een van de meest pessimistische curves gekozen, terwijl de klinische expert hier heeft aangegeven alle curves klinisch plausibel te vinden. Bij de interpretatie van de resultaten moet dus rekening worden gehouden met de onzekerheid over de extrapolatie van PFS. Door zowel een zeer optimistische PFS-curve te kiezen als een laag progressiepercentage tussen de 18 en 24 jaar, lijkt de invloed van selumetinib op het verloop van de ziekte te positief ingeschat.
- Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de manier waarop de utiliteiten zijn meegenomen in het model. Het Zorginstituut vindt dat de utiliteiten uit de vignettenstudie niet voldoende betrouwbaar zijn omdat deze zijn gemeten bij de algemene UK populatie. De utiliteiten zijn niet direct gemeten bij Nederlandse patiënten en verzorgers waar het om gaat. Dit wordt ook door de door de registratiehouder geconsulteerde klinische expert als knelpunt aangegeven, kwaliteit van leven vragen kunnen beter niet aan een gezonde populatie gevraagd worden zoals nu gedaan is in de vignettenstudie. Het Zorginstituut vindt het onjuist dat er geen EQ-5D data meegenomen zijn in de klinische studie.

- EQ-5D data zouden altijd en frequent moeten worden meegenomen in klinische studies. Het is ook de geprefereerde aanpak volgens de richtlijn voor economische evaluaties van het Zorginstituut. Het is daarom een tekortkoming van de ingediende kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder. Zoals blijkt uit de resultaten van de gevoeligheidsanalyses is de impact van de hoogte van de gebruikte utiliteiten aanzienlijk. Het effect in de kosteneffectiviteitsanalyses is met name gebaseerd op kwaliteit van leven (en niet op levensverlenging) en daarom is het belangrijk dat er voldoende vertrouwen is in de utiliteiten die nu in het model gebruikt worden. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om voor het in kaart brengen van de utiliteiten, gebruik te maken van de empirisch gemeten PedsQol data uit de SPRINT studie. Hoe dit gedaan moest worden staat uitgebreid beschreven in de hoofdtekst van dit rapport. Uit de uiteenzetting van de registratiehouder blijkt dat dit ook waarschijnlijk niet tot valide en betrouwbare utiliteitswaarden leidt.
- Disutiliteiten voor interventiegerelateerde ongunstige effecten hadden toegevoegd moeten worden aan het model. Uit het FT-rapport blijkt namelijk dat er wel degelijk statistisch significante verschillen zijn in deze bijwerkingen door behandeling met selumetinib. Dit heeft impact op de kwaliteit van leven van behandelde patiënten, dus dat had meegenomen moeten worden als disutiliteiten. Zeker omdat er ook kosten van bijwerkingen worden meegenomen in het model.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de methodologische kwaliteit van de kosteneffectiviteitsanalyse, in de context van dit ziektebeeld, gezien kan worden als voldoende om de resultaten te kunnen gebruiken voor besluitvorming. De ICER die de registratiehouder heeft berekend is €170.774 per QALY. Het Zorginstituut is echter van mening dat er te veel onzekerheid bestaat over de kwaliteit van leven van deze patiënten, het verloop van de ziekte na het 18^e levensjaar en de invloed van selumetinib behandeling daarop. Om deze onzekerheid inzichtelijk te maken kiest het Zorginstituut ervoor om een range van ICERs te presenteren. Als ondergrens van die range wordt de base case ICER van de registratiehouder aangenomen en de bovengrens van de range is door het Zorginstituut berekend met de bovengrens van het 95% BI van de utiliteitswaarde voor progressieve ziekte (0,58) en het gebruik van de Weibull curve als PFS bij selumetinib behandeling. De utiliteitswaarde voor progressievrije ziekte wordt gelijk gehouden aan de base-case waarde van de registratiehouder (0.74) omdat het grootste knelpunt van een vignettenstudie is dat er gemeten wordt bij gezonde mensen en dat dus vooral voor de progressieve patiënten het minst betrouwbaar lijkt. Ook het progressiepercentage van 1,35% wordt gehandhaafd omdat aanpassing van de PFS curve al impact heeft op het verloop van de ziekte na de leeftijd van 18 jaar. De ICER bevindt zich dan ergens tussen de €170.774 per QALY en €332.319 per QALY. Bij een voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde van €50.000 per QALY is er 0% kans dat selumetinib een kosteneffectieve behandeling is ten opzichte van best ondersteunende zorg. Wanneer wordt uitgegaan van een deterministische ICER tussen de €170.774 per QALY en €332.319 per QALY dan zou de prijs met 70% tot 84% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €50.000 per QALY te vallen. Bij deze berekeningen is uitgegaan van de lijstprijzen van de geneesmiddelen die vermeld staan in het rapport.

5 Referenties

1. Europees Medicijn Agentschap. Samenvatting van de productkenmerken Koselugo® (selumetinib). 13 oktober 2021.
2. Zorginstituut Nederland (2023). Horizonscan Geneesmiddelen selumetinib voor de indicatie 'differentiated thyroid cancer - first-line with radioactive iodine'. from <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/selumetinib-oncologie-en-hematologie-schildklierkanker/versie1>.
3. 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;9(382):1430-42.
4. 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.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Selumetinib for treating symptomatic and inoperable plexiform neurofibromas associated with type 1 neurofibromatosis in children aged 3 and over, May 5th 2022.
6. AstraZeneca. Clinical experts questionnaire teleconferences 2021. Update 2023.
7. Sectie Erfelijke & Aangeboren Aandoeningen (EAA) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen en volwassenen met neurofibromatosis type 1 2017.
8. EMA. EPAR selumetinib (Koselugo®) 2021.
9. Dombi E, Ardern-Holmes SL, Babovic-Vuksanovic D, et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology* 2013; 81: S33-40.
10. Evans DGR, O'Hara C, Wilding A, Ingham SL, Howard E, Dawson J, et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(11):1187-91.
11. Uusitalo E, Leppavirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *The Journal of investigative dermatology*. 2015;135(3):904-6.
12. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
13. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *The Lancet Neurology*. 2014;13(8):834-43.
14. Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Vialette C, Ferkal S, Hadj-Rabia S, et al. Mortality Associated with Neurofibromatosis 1: A Cohort Study of 1895 Patients in 1980-2006 in France. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011;6(1):18.
15. Evans DG, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *Journal of medical genetics*. 2002;39(5):311-4.
16. Hwang IK, Hahn SM, Kim HS, Kim SK, Kim HS, Shin K-H, et al. Outcomes of Treatment for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: Different Clinical Features Associated with Neurofibromatosis Type 1. *Cancer Res Treat*. 2017;49(3):717-26.
17. Centraal Bureau voor de Statistiek. Prognose periode-levensverwachting; geslacht en leeftijd, 2019-2021 (accessed 1 December 2021) 2021 [Available from: <https://www.cbs.nl/nl-nl/visualisaties/dashboard->

bevolking/leeftijd/bevolking.

18. Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ, Goodwin A, Blakeley JO, Gross AM, et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: Growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro-oncology*. 2020.
19. Lai JS, Jensen SE, Patel ZS, Listernick R, Charrow J. Using a qualitative approach to conceptualize concerns of patients with neurofibromatosis type 1 associated plexiform neurofibromas (pNF) across the lifespan. *American journal of medical genetics Part A*. 2017;173(1):79-87.
20. AstraZeneca. Clinical Study Report: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINT Phase II Stratum 1). 2019.
21. Lai JS, Jensen SE, Charrow J, Listernick R. Patient Reported Outcomes Measurement Information System and Quality of Life in Neurological Disorders Measurement System to Evaluate Quality of Life for Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibroma. *The Journal of pediatrics*. 2019;206:190-6.
22. Vranceanu AM, Merker VL, Park ER, Plotkin SR. Quality of life among children and adolescents with neurofibromatosis 1: a systematic review of the literature. *J Neurooncol*. 2015;122(2):219-28.
23. Georgiev GZ. Body Surface Area Calculator [online] [Available from: <https://www.gigacalculator.com/calculators/bsa-calculator.php>
24. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2016.
25. Klabbers G, Rooijackers B, Goertz Y, Rijk Ad. Krachtig en kwetsbaar - Onderzoek naar de ervaringen met arbeidsparticipatie en sociale participatie van mensen met chronische ziekten en beperkingen. 2014.
26. Centraal Bureau voor de Statistiek. Arbeidsdeelname; kerncijfers (accessed 6 June 2023) 2023 [Available from: <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/82309NED/table?ts=1629122644492>.
27. Z-Index. G-Standaard. May 2023.
28. AstraZeneca. Clinical Study Report: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINT Phase II Stratum 1). 2019.
29. 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-oncology*. 2018;20(12):1643-51.

Bijlage 1: Klinische studies

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Gross et al. (2020), Gross et al. (2023)	Open-label, multicenter (4 sites), ongecontroleerde, fase 2 studie met een mediane follow-up duur van 2,8 jaar (bereik: 0–3,2 jaar) In de publicatie is een indirecte vergelijking met een historische controle gemaakt.	N=75 Stratum 1: n=50	Kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met een klinische diagnose van neurofibromatose type 1 en meetbare, inoperabele plexiforme neurofibromen, die in staat zijn intacte capsules door te slikken. Stratum 1: Patiënten met ten minste één neurofibromagerelateerde complicatie.	Stratum 1: n=50 Selumetinib: 25 mg/m ² lichaamsoppervlak, tweemaal daags (ongeveer elke 12 uur), gedurende 28 dagen (1 behandelingscyclus), in een continu doseringsschema.	Tumorrepons van het meest klinisch relevante plexiforme neurofibroom (target laesie, bij baseline bepaald). Klinisch voordeel: Patiëntgerapporteerde uitkomsten bij kinderen, ouders of beiden: - NRS-11 (pijnintensiteit) - Pain Interference Index - PedsQL - Global Impression of Change scale - PROMIS T (bij patiënten met neurofibromagerelateerde motorische complicaties)

Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse

Parameter	Base case analysis	Lower limit	Upper limit	Distribution	SE
NF1_SMR	2.02	1.60	2.60	Gamma	20%
BSA_LinearReg_Const	0.382	0.306	0.458	Beta	20%
BSA_LinearReg_Age	0.086	0.069	0.103	Beta	20%
Utility_AgeReg_Const	0.951	0.761	1.141	Beta	20%
Utility_AgeReg_Male	0.021	0.017	0.025	Beta	20%
Utility_AgeReg_Age	0.000	0.000	0.000	Normal	20%
Utility_AgeReg_Age2	0.000	0.000	0.000	Normal	20%
Progressed health state utility	0.510	0.44	0.58	Beta	0.037
Progression-free health state utility	0.740	0.70	0.78	Beta	0.020
Number of years to achieve utility associated with progression-free health state	1.000	0.800	1.200	Gamma	20%
Number of years to revert to utility associated with progressed health state	0.100	0.08	0.12	Gamma	20%
Cost of MRI	€ 267.34	€ 213.87	€ 320.81	Gamma	20%
Annual number of MRI for selu patient	1.5	1.2	1.8	Gamma	20%
Cost of AE	€ 39.63	€ 31.71	€ 47.56	Gamma	20%
Inf.Care Selumetinib: On Treatment	€ 6,309.35	€ 5,047.48	€ 7,571.22	Gamma	20%
Inf.Care Selumetinib: Off Treatment	€ 12,618.70	€ 10,094.96	€ 15,142.44	Gamma	20%
Inf.Care BSC: On Treatment	€ 12,618.70	€ 10,094.96	€ 15,142.44	Gamma	20%
Travel Selumetinib: On Treatment	€ 10.48	€ 8.38	€ 12.58	Gamma	20%
Dose interruption weighting	92.3%	0.74	1.00	Beta	20%
PFS Selumetinib – Exponential rate	-5,18	-5,80	-4,56	Cholesky	-
TTD Selumetinib – Weibull shape	0,107	-0,23	0,44	Cholesky	-
TTD Selumetinib – Weibull shape	4,273	3,92	4,63	Cholesky	-
PFS BSC – lognormal meanlog	2,96	2,37	3,56	Cholesky	-

Parameter	Base case analysis	Lower limit	Upper limit	Distribution	SE
PFS BSC - lognormal sdlog	-0,03	-0,026	-0,040	Cholesky	-
BSC PFS Utility	0.740	0.70	0.78	Beta	0.020
BSC PD Utility	0.510	0.44	0.58	Beta	0.037

Bijlage 3: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses

Parameter	Mean	Distribution	SE
NF1_SMR	2.02	Gamma	20%
BSA_LinearReg_Const	0.382	Beta	20%
BSA_LinearReg_Age	0.086	Beta	20%
Utility_AgeReg_Conts	0.951	Beta	20%
Utility_AgeReg_Male	0.021	Beta	20%
Utility_AgeReg_Age	0.000	Normal	20%
Utility_AgeReg_Age2	0.000	Normal	20%
Weibull: shape (TTD)	0.479	Cholesky	-
Weibull: scale (TTD)	3.862	Cholesky	-
Progressed health state utility	0.510	Beta	0.037
Progression-free health state utility	0.740	Beta	0.020
Number of years to achieve utility associated with progression-free health state	1.000	Gamma	20%
Number of years to revert to utility associated with progressed health state	0.100	Gamma	20%
Cost of MRI	€ 267.34	Gamma	20%
Annual number of MRI for selu patient	1.5	Gamma	20%
Cost of AE	€ 39.63	Gamma	20%
Inf.Care Selumetinib: On Treatment	€ 6,309.35	Gamma	20%
Inf.Care Selumetinib: Off Treatment	€ 12,618.70	Gamma	20%
Inf.Care BSC: On Treatment	€ 12,618.70	Gamma	20%
Travel Selumetinib: On Treatment	€ 10.48	Gamma	20%
Dose interruption weighting	92.3%	Beta	20%
PFS Selumetinib - Exponential rate	-5,18	Cholesky	-
TTD Selumetinib - Weibull shape	0,107	Cholesky	-
TTD Selumetinib - Weibull shape	4,273	Cholesky	-
PFS BSC - lognormal meanlog	2,96	Cholesky	-
PFS BSC - lognormal sdlog	-0,03	Cholesky	-
BSC PFS Utility	0.740	Beta	0.020
BSC PD Utility	0.510	Beta	0.037