



(21402) KOSELUGO, Alexion Pharma GmbH

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2024

1 Zulassung Swissmedic

KOSELUGO wurde von Swissmedic per 29. Juli 2022 mit folgender Indikation befristet zugelassen:

„Die KOSELUGO-Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Selumetinib ist ein oral verfügbarer Inhibitor der Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kinasen 1 und 2 (MEK1/2). MEK1/2-Proteine stellen wichtige Komponenten des RAS-regulierten RAF-MEK-ERK-Signalweges dar, der häufig bei verschiedenen Krebsarten aktiviert wird. Selumetinib blockiert die MEK-Aktivität und hemmt das Wachstum von Zelllinien, die über den RAF-MEK-ERK-Signalweg aktiviert werden.

Standard of Care

Die Neurofibromatose Typ I (NF1, Von-Recklinghausen-Krankheit) ist eine seltene genetisch bedingte Multiorganerkrankung, die autosomal-dominant und monogen vererbt wird. Sie tritt mit einer Erkrankungshäufigkeit von 1:3000 zu je etwa 50% familiär bzw. sporadisch auf. Besondere klinische Kennzeichen sind das Auftreten von gutartigen und bösartigen Tumoren, v.a. der Haut und des Nervensystems aber auch der Brust. Namensgebend sind gutartige, oft als Hautknoten sichtbare Tumoren, die sogenannten Neurofibrome, die von den Umhüllungen peripherer Nerven ausgehen und für diese Krankheitsgruppe besonders charakteristisch sind.

Neben dem Auftreten von Tumoren sind auch andere Veränderungen an der Haut sowie an Knochen, Blutgefäßen und Augen typisch. Zusätzlich können neuro-psychologische Defizite wie eine Aufmerksamkeitsstörung, Lernschwierigkeiten und Teilleistungsstörungen entstehen.

Die Ausprägung der Symptome und der Schweregrad des Verlaufs sind individuell sehr unterschiedlich und können nicht vorhergesagt werden. Typische Kennzeichen der NF1 sind multiple Café-au-lait-Flecken, axilläre und inguinale Sommersprossen, multiple kutane Neurofibrome, Iris-Lisch-Knötchen und Aderhaut-Sommersprossen. Ungefähr die Hälfte der Menschen mit NF1 haben plexiforme Neurofibrome, aber die meisten sind intern und werden klinisch nicht vermutet.

In der Mehrzahl der Fälle ist die Prognose gut und die Lebenserwartung nicht wesentlich eingeschränkt. Dennoch kommen auch mehr oder weniger schwere Komplikationen regelmäßig vor. Dazu zählen Knochenfehlbildungen, Minderwuchs, Entwicklungsverzögerung bei Kindern, Komplikationen durch verschiedene Tumoren, Gefässerkrankungen und Bluthochdruck.

Bösartige Tumoren und Veränderungen der Blutgefäße stellen die häufigsten lebensbedrohlichen Krankheitserscheinungen dar.

Mindestens 2 der gelisteten Merkmale müssen bei einem Patienten vorhanden sein, damit die diagnostischen Kriterien für NF1 erfüllt sind:

- ≥ 6 Café-au-Lait Flecken (1,5 cm Durchmesser bei Erwachsenen, 0,5 cm bei Kindern)
- ≥ 2 Neurofibrome jeden Typs oder ein plexiformes Neurofibrom
- Freckling im axillären und inguinalen Bereich
- Optikusgliom
- ≥ 2 Lisch-Knötchen
- Knochendysplasien wie Skoliose, kongenitale anterolaterale Verbiegung der Tibia, Pseudoarthrosen, Keilbeinflügeldysplasie
- Betroffener Verwandter 1. Grades

Therapie

Eine Heilung der Erkrankung ist derzeit nicht möglich - eine frühzeitige Diagnose und symptomorientierte Behandlung sind jedoch entscheidend. Eine Entfernung von entstellenden oder unangenehmen diskreten kutanen oder subkutanen Neurofibromen kann chirurgisch erfolgen. Die operative Behandlung von plexiformen Neurofibromen (PNF) ist jedoch oft unbefriedigend und stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar. PNF sind originär gutartige, jedoch netzartig und verdrängend wachsende Tumoren, die bereits embryonal angelegt sind. Bei circa 8–13 % der Patienten mit NF1 entarten PNF zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST), die früh metastasieren und den Hauptgrund für die reduzierte Lebenserwartung bei NF1 darstellen. Für maligne periphere Nervenscheidentumore (MPNST) ist die vollständige chirurgische Resektion der einzig kurative Therapieansatz, die Fünf-Jahres-Überlebensrate unter Chemotherapie liegt unter 20 %.

Für inoperable PNF ergibt sich heute die Option der Off-label-Medikation mit MEK-Inhibitoren. Die Wirksamkeit dieser Stoffgruppe beruht auf der Inhibition des Moleküls MEK, das im Signalweg von Ras („downstream“) an der Zellproliferation von NF1-assoziierten Tumoren beteiligt ist.

Referenzen:

- Said Farschtschi et al. Neurofibromatosen. Deutsches Ärzteblatt, Jg. 117, Heft 20, 15. Mai 2020
- [Neurofibromatose Typ 1 — Deutsch \(uniklinikum-dresden.de\)](https://www.uniklinikum-dresden.de/de/Neurofibromatose/Typ-1), Zugriff 13.02.2024

Studienlage

- **SPRINT Phase I:** a multicentre, open-label, single arm, dose escalation study conducted in children with NF1 and inoperable PN designed to assess the safety of selumetinib and to identify the recommended phase II dose. (24 Patienten (ab 3 Jahren bis 18 Jahre)).
- **SPRINT Phase II Stratum 1 und Stratum 2 (asymptomatic)**
SPRINT Phase II (pivotal study) is an open label, non-controlled, single arm, multi-center study to assess efficacy and safety of selumetinib in children (aged 2 to 18 years old) with NF1 and PN could not be surgically completely removed without risk for substantial morbidity due to encasement of, or close proximity to, vital structures, invasiveness or high vascularity of the PN. Patients were enrolled in one of the 2 strata based on the presence or not of PN-related morbidity; Stratum 1: PN-related morbidity present at enrolment; stratum 2: no morbidity present at enrolment but potential for PN-related morbidity.
- **SPRINKLE:** A Phase I/II, Single-Arm, Open Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN)
- **KOMET:** A Phase III, Multicentre, International Study With a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in **Adult** Participants With NF1 Who Have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas

Studie 1

Eine gepoolte Analyse der Langzeitdaten der multizentrischen open-label single Arm Phase I + Phase II Studie mit externem Kontrollarm. Es handelt sich um eine Nachbeobachtung der bereits publizierten

Phase I (Dombi et al., 2016) nach 5 Jahren und der Phase II Stratum 1 Daten nach 2 Jahren (Gross et al., 2020). (Datenschnitt: 27. Februar 2021).

Einschlusskriterien

- Alter 3-18 Jahre zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie für Phase 1, Alter 2-18 Jahre für Phase 2, Stratum 1
- Klinische Diagnose von NF1 und messbarer (Läsion ≥ 3 cm in 1 Dimension) und ≥ 1 inoperabler PN.
 - In Phase 1 hat die Ziel-PN das Potenzial, zu einer signifikanten Morbidität zu führen.
 - In Phase 2 Stratum 1 muss es mit einer PN-bezogenen Morbidität in Verbindung stehen.

Die Anfangsdosen von Selumetinib für Kinder in der Phase-1-Studie betrugen entweder 20 mg/m² (n = 12), 25 mg/m² (n = 6) oder 30 mg/m² (n = 6) pro Dosis. Die Teilnehmer der Phase-2-Studie wurden mit der empfohlenen Phase-2-Dosis von 25 mg/m²/Dosis behandelt. Die Einnahme erfolgte in beiden Studien kontinuierlich zweimal täglich (Zyklus 28 Tage).

Ein bestätigtes partiell Ansprechen (cPR) lag vor, wenn es zu einer PN-Zielabnahme ≥ 20 % im Vergleich zum Ausgangswert gemäss REINS Kriterien und das Ansprechen (PR) bei einer nachfolgenden Bildgebung nach 3-6 Monaten bestätigt wird.

Eine progressive Erkrankung (PD) war definiert als Volumenzunahme ab Baseline von ≥ 20 % ab Baseline-Volumen oder, wenn ein Patient eine PR erzielt hat, eine Erhöhung von ≥ 20 % ab dem besten Ansprechen. Das bedeutet, dass auch Patienten die immer noch eine Volumesreduktion von ≥ 20 % vom Ausgangswert unter die Definition fallen.

Eine stabile Erkrankung (SD) ist definiert als unzureichende Volumenänderung, um entweder für eine PR oder eine PD infrage zu kommen.

Nachfolgend werden nur die Resultate der Phase II Studie aufgeführt, da diese für die Vergütung relevant sind (siehe Limitierung: [...] **symptomatischen**, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) [...]):

Das beste Ansprechen lag im Median bei -27,2% (-60,3; 2,2%). Das Gesamtansprechen lag bei 68%. 56% hatten ein dauerhaftes Ansprechen von 12 Monaten oder länger. Beim aktuellen Daten Cut Off hatten 50% eine cPR, 24% eine SD, 22% eine PD und 4% waren nicht auswertbar. 8 von 11 Patienten mit PD hatten zuvor eine Dosisreduktion, 2 Patienten zeigten ein Tumorwachstum von ≥ 20 % vom Ausgangswert.

Behandlungsdauer: Die mediane Behandlungsdauer lag in der Phase II bei 55,5 Zyklen (1-73). Die längste Therapiedauer ist daher noch nicht bekannt.

Zeit bis zum Ansprechen: Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen betrug 8 Zyklen (4-40 Zyklen) und die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen betrug 18 Zyklen (4-94 Zyklen). Die mediane Dauer bis zur ersten cPR betrug 34,5 Zyklen (4-77 Zyklen).

Sicherheit / Verträglichkeit

Auszug aus der Fachinformation Stand November 2023:

Die Sicherheit einer Selumetinib-Monotherapie bei pädiatrischen Patienten mit NF1, die ein inoperables PN haben, wurde in einer kombinierten Population untersucht, die aus 74 pädiatrischen Patienten bestand. Dieser pädiatrische „Pool“ von Patienten umfasste 50 Patienten in der SPRINT Phase-II-Studie Stratum I und 24 Patienten in der SPRINT Phase-I-Studie.

Die mediane Gesamtdauer der Behandlung mit Selumetinib belief sich bei den pädiatrischen Patienten mit NF1 und PN auf 28 Monate (Spanne: < 1 – 71 Monate), bei 23% der Patienten betrug die Expositionszeit gegenüber der Selumetinib-Therapie > 48 Monate.

Im pädiatrischen Pool (n = 74) waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen jeglichen Grades (Häufigkeit ≥ 10 %) Erbrechen (82%), Ausschlag (alle) (80%), Diarrhö (77%), abdominale Schmerzen (78%), Diarrhö (77%), erhöhte CPK im Blut (76%), Übelkeit (73%), asthenische Ereignisse (59%), Hauttrockenheit (58%), Fieber (57%), Ausschlag (akneiform)* (54%), Hypoalbuminämie (50%), erhöhter AST (50%), Paronychie (45%), Hämoglobin reduziert (45%), Pruritus (42%), Haarveränderungen* (39%), Stomatitis (38%), erhöhter ALT (36%), Obstipation (34%), Dermatitis (34%), Epistaxis (30%), Kreatinin im Blut erhöht (28%), Sinustachykardie (26%), Hämaturie (24%), Auswurf fraktion vermindert (23%), Proteinurie (23%), Hautinfektion (22%), erhöhter Blutdruck* (16%) und peripheres Ödem* (12%).“*

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen von Grad ≥ 3 waren Diarrhö (15%), Paronychie (9%), erhöhte CPK im Blut (9%), Fieber (8%), Erbrechen (8%), Ausschlag (alle) (5%), Ausschlag (akneiform) (3%), Hämoglobin reduziert (3%), ALT erhöht (3%), Dermatitis (3%), Hautinfektion (3%), abdominale Schmerzen (1%), Übelkeit (1%), Stomatitis (1%), AST erhöht (1%), Kreatinin im Blut erhöht (1%), Hämaturie (1%) und Auswurfraction vermindert (1%).

Behandlungsunterbrechungen und Dosisreduktionen aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden bei 80% bzw. 24% der Patienten berichtet. Die am häufigsten berichteten UAW, die zu einer Änderung der Selumetinib-Dosis führten, waren Erbrechen (24%), Paronychie (14%), Durchfall (12%) und Übelkeit (10%). Ein permanentes Absetzen aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde bei 12% der Patienten berichtet.

[...]

Bei der Langzeitauswertung wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt.

Medizinische Leitlinien

Für die Behandlung der NF1 gibt es nur wenige ältere internationale Behandlungsempfehlungen.

In der **deutschen S2k-Leitlinie 2022** zur «Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren» wird Selumetinib bzw. KOSELUGO als Therapieversuch erwähnt:

Bei Kindern und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1

- mit inoperablen plexiformen Neurofibromen,
- starken Schmerzen
- und/ oder neurologischen Defiziten
- und/ oder vitalem Risiko

kann ein **Therapieversuch** mit Selumetinib unternommen werden. Dieser soll in Abstimmung mit dem pädiatrisch-onkologischen Zentrum und unter engmaschiger Beobachtung mit regelmässiger neurologisch-funktioneller Kontrolle vorzugsweise in einem NF- Zentrum oder einem Zentrum für seltene Erkrankungen erfolgen.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es stehen keine Head-to-Head-Daten zur Verfügung. Da es sich bei der SPRINT-Studie um eine ein-armige Studie handelt, steht kein Vergleich mit Placebo zur Verfügung.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Zur Wirksamkeit von KOSELUGO bei Kindern und Jugendlichen liegt eine einarmige (unkontrollierte), unverblindete Phase-II Studie (SPRINT Stratum I) vor. Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug unter KOSELUGO (44% bis) **66%** (je nach Bewerter). Entsprechend Langzeitdaten zur SPRINT Phase II Stratum I kann davon ausgegangen werden, dass das Ansprechen auf den Tumor beständig ist. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt.

Die zulassungsrelevante Studie war offen und nicht randomisiert und es gab also weder eine Gruppe mit aktiver Vergleichssubstanz noch mit Placebo. Gemäss Art. 65a KVV ist die Wirksamkeit auf klinisch kontrollierten Studien (Doppelblindstudien) abzustützen. Unter Berücksichtigung der relativ kleinen Population, dem medizinischen Bedarf, dem Mangel an Therapiealternativen und den ethischen Grenzen diesbezüglich für die Durchführung vorgenannten Studiendesigins, hat das BAG eine Vergütung durch die OKP gutgeheissen. Das BAG hält fest, dass die aktuelle Datenlage nicht den Anforderungen einer Vergütung durch die OKP entspricht. Dies hat sich im Preis niederschlagen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosis von KOSELUGO beträgt 25 mg/m² Körperoberfläche (KOF) zweimal täglich (im Abstand von etwa 12 Stunden).

Die Dosierung wird auf Grundlage der KOF (mg/ m²) individuell angepasst und auf die nächsten erreichbaren 5 mg oder 10 mg gerundet (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg).

Körperoberfläche (KOF)*	Empfohlene Dosis
0,55 – 0,69 m ²	Morgens 20 mg und abends 10 mg
0,70 – 0,89 m ²	20 mg zweimal täglich
0,90 – 1,09 m ²	25 mg zweimal täglich
1,10 – 1,29 m ²	30 mg zweimal täglich
1,30 – 1,49 m ²	35 mg zweimal täglich
1,50 – 1,69 m ²	40 mg zweimal täglich
1,70 – 1,89 m ²	45 mg zweimal täglich
≥ 1,90 m ²	50 mg zweimal täglich

* Für Neugeborene mit einer KOF von weniger als 0,55 m² ist die Behandlung nicht empfohlen

Mit den verfügbaren Dosierungen von KOSELUGO entsteht kein Verwurf. Neu kann auf eine Nüchtern-einnahme von KOSELUGO verzichtet werden, die Anpassung der Fachinformation erfolgt voraussichtlich im März 2024.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Swissmedic hat die befristete Zulassung von KOSELUGO bis zum 31. März 2024 verlängert.

EMA

Keine neue Beurteilung publiziert.

FDA

Keine neue Beurteilung publiziert.

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA 03.02.2022

Ausmass des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Selumetinib:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Gesamtbewertung:

Für die Nutzenbewertung von Selumetinib zur Behandlung von plexiformen Neurofibromen bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1 liegen Ergebnisse aus der nicht-kontrollierten Studie SPRINT zum Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich mit externen Kontrollstudien vor. Die externen Kontrollstudien werden aufgrund fehlender Informationen zu Baseline-Charakteristika bzw. einer mangelnden Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studienpopulationen mit der Studienpopulation der Studie SPRINT nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Somit liegt für die vorliegende Bewertung keine Kontrollgruppe für eine vergleichende Bewertung vor. In der Studie SPRINT wurden bis zum Datenschnitt vom 29. März 2019 keine Todesfälle beobachtet. Für den Endpunkt „Veränderung des Tumorumfanges“ zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn eine relevante Reduktion des Tumorumfanges. Angesichts der besonderen Ausprägungen der Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet, die unter anderem äußerlich sichtbare Tumoren sowie tumorbedingte Entstellungen und Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumore umfassen, stellt die Reduktion des Tumorumfanges grundsätzlich ein wichtiges Therapieziel dar. Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten in Bezug auf die Operationalisierung des Endpunktes und einer insgesamt eingeschränkten Interpretierbarkeit der Ergebnisse eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumfanges feststellen. In der Studie wurden zudem mehrere Endpunkte zur Untersuchung der Symptomatik und von körperlichen Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit einem für die pädiatrische Patientenpopulation geeignetem Messinstrument erhoben. Die Erhebung dieser Endpunkte wird grundsätzlich befürwortet und könnte die relevante Beurteilung ermöglichen, wie sich Effekte auf das Tumorumfang auf Symptomatik, körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie die

gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken. In der vorliegenden Bewertung lassen sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe allerdings keine validen Aussagen ableiten. Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind unter der Behandlung mit Selumetinib zum Teil schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aufgetreten. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten. In der Gesamtschau wird für Selumetinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen, plexiformen Neurofibromen bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1 ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise:

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist. Hieraus resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

NICE (5. Mai 2022)

Recommendation: Selumetinib is recommended, within its marketing authorisation, for treating symptomatic and inoperable plexiform neurofibromas (PN) associated with type 1 neurofibromatosis (NF1) in children aged 3 and over, only if the company provides selumetinib according to the commercial arrangement.

Price: The price for selumetinib is £4,223.59 for a 10-mg 60-capsule pack and £10,560.00 for a 25-mg 60-capsule pack (excluding VAT; company submission). The company has a commercial arrangement. This makes selumetinib available to the NHS with a discount. The size of the discount is commercial in confidence. It is the company's responsibility to let relevant NHS organisations know details of the discount.

Zu Trametinib = MEKINIST: [...] The clinical experts explained that some children will present with a PN which is unsuitable for surgery early and these children, usually between the ages of 4 and 9 years, have been given trametinib, which is not currently licensed for this condition, because it is available in a paediatric liquid formulation. The clinical experts explained that for those few patients on a MEKi, discussions with the patient and their families happen after 2 years to see if treatment should be continued or not, considering clinical benefit, tolerance and toxicity of the drug and if there is any significant progression on imaging. When symptoms are stable but imaging shows worsening of PN, clinical experts said they may offer a treatment break. However, clinical experts stated that there was no correlation between volumetric data from MRIs and clinical outcomes. Experience of long-term usage is limited but 1 expert stated that they have a patient who has continued trametinib for 5 years. The clinical experts explained, if recommended for use in the NHS, all people for whom selumetinib may be suitable, including those currently taking trametinib but now able to swallow capsules, would be discussed at an MDT meeting to determine eligibility. [...]

Innovation: The company highlighted that selumetinib is the first licensed disease-modifying treatment for NF1 PN. However, the committee noted that the clinical experts advised there is currently 1 other MEKi, trametinib, which is licensed for some cancers but unlicensed for this condition, being used to treat some people with NF1 PN.

HAS 05.01.22: kleiner Mehrnutzen

ASMR : Compte-tenu :

- des données suggérant un taux de réponse objective de 66 % ; IC95% = [51,2 - 78,8] chez les patients traités par le sélumétinib dans l'étude non comparative SPRINT de phase II groupe 1 (réponse partielle confirmée sans réponse complète observée, traduisant uniquement une réduction du volume tumoral) , - du besoin médical non couvert dans la prise en charge des neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables,

Mais :

- de l'impossibilité de quantifier l'effet propre du traitement par sélumétinib en raison de la méthodologie non comparative de l'étude SPRINT de phase II groupe 1, alors qu'une étude comparative aurait pu être réalisée,
- du critère de jugement principal peu robuste et de l'absence de hiérarchisation des critères secondaires qui sont pourtant majeurs dans la NF1 (diminution des symptômes ou de la douleur, amélioration de la qualité de vie).
- des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme, dans l'attente des données à long terme de l'étude SPRINT de phase II groupe 1,
- du profil de tolérance de KOSELUGO (sélumétinib) marqué par des événements indésirables notamment gastro-intestinaux, cutanés et la nécessité d'une surveillance régulière notamment de la fonction cardiaque et oculaire,
- de la non-disponibilité, à ce jour, d'une formulation galénique adaptée à l'enfant notamment de moins de 6 ans ce qui est regrettable d'autant qu'un risque important potentiel d'étouffement à cause de la difficulté d'avaler des gélules, est inclus dans le PGR,
- des données disponibles sur la qualité de vie à caractère exploratoire ne permettant pas de conclure sur ce critère,

la Commission considère que KOSELUGO (sélumétinib) apporte une amélioration du **service médical rendu mineure (ASMR IV)** dans la stratégie de traitement des neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 chez les enfants âgés de 3 ans et plus.

Place de KOSELUGO (sélumétinib) dans la stratégie thérapeutique :

KOSELUGO (sélumétinib) est le premier représentant de la classe des inhibiteurs sélectifs des protéines kinases MEK (mitogen activated protein kinase kinase) 1 et 2, et le seul médicament disposant actuellement d'une AMM en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les enfants âgés de 3 ans et plus (AMM conditionnelle). Il constitue, sur la base des résultats d'une étude non comparative de phase II suggérant un taux de réponse objective de 66 %, une option thérapeutique intéressante pour la prise en charge des patients atteints de neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables dans un contexte de besoin médical non couvert. Toutefois, les données étayant son efficacité sont entachées de faiblesses méthodologiques (car issues d'une étude non comparative, critère de jugement principal peu robuste, la non-hiérarchisation des critères secondaires pourtant d'intérêt). De plus, les données de suivi à long terme sont à ce jour limitées (uniquement données à 2 ans disponibles) et son profil de tolérance est marqué par des événements indésirables notamment gastro-intestinaux, cutanés et la nécessité d'une surveillance régulière notamment de la fonction cardiaque et oculaire.

Concernant les modalités de prise et la formulation galénique proposée, la Commission souligne que les modalités de prise de ce médicament peuvent être contraignantes car elles nécessitent que le patient soit à jeun 2 heures avant et 1 heure après la prise du médicament (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). La Commission relève que la nécessité de devoir avaler les gélules ne pouvant pas être ouvertes peut-être un facteur limitant dans la prescription de KOSELUGO (sélumétinib) selon l'âge de l'enfant. Aussi, considérant le risque d'étouffement à cause de la difficulté d'avaler des gélules entières (celles-ci, ne pouvant être ouvertes) chez certains enfants en particulier ceux âgés de < 6 ans, la Commission rappelle que le sélumétinib ne doit pas être administré aux patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas avaler la gélule entière (voir rubrique 4.2 du RCP). Elle porte une attention particulière sur la mise à disposition rapide d'une forme galénique adaptée aux enfants de moins de 6 ans (formulation en granules en cours de développement, serait soumise à l'EMA en 2024).

[...] Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KOSELUGO (sélumétinib) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65%

NCPE

A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of selumetinib (KOSELUGO) compared with the current standard-of-care.

A full HTA submission was received on 09/01/2023 and withdrawn by the company on 23/06/2023

SMC 07. August 2023

The committee was unable to accept selumetinib (KOSELUGO®) for the treatment of plexiform neurofibromas, a type of benign tumour that grows along nerves, in children with a rare condition called neurofibromatosis 1 (NF1) as there was uncertainty around its cost-effectiveness.

TLV: Negative recommendation Oct 2022; decision pending on resubmission. Decision expected Mar 2024.

CADTH: Reimbursement Recommendation (Mai 2023)

CADTH recommends that KOSELUGO be reimbursed by public drug plans for the treatment of pediatric patients aged 2 years and above, with neurofibromatosis type 1 (NF1) who have symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PNs), if certain conditions are met.

KOSELUGO should only be covered to treat patients who are aged between 2 and 18 years with a diagnosis of NF1 with PNs that are causing symptoms and cannot be completely removed by surgery. KOSELUGO should only be reimbursed if prescribed by specialists with experience in managing NF1 and PNs, and the cost of KOSELUGO is reduced. To continue treatment with KOSELUGO longer than 18 months, the treating physician must provide proof that the patient is responding to treatment, including but not limited to reductions in symptoms of pain, improved motor function, and/or stabilization of disease, or proof of shrinking of tumours.[...]

The committee considered analyses conducted by CADTH that evaluated the cost-effectiveness of selumetinib with best supportive care (BSC) relative to BSC. CADTH could not address uncertainties associated with the lack of comparative treatment effects and limitations with the model's structural assumptions that led to selumetinib substantially delaying disease progression compared to BSC. CDEC concluded that, based on the sponsor's submitted price for selumetinib and publicly listed prices for all other drug costs, the most likely estimated incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is \$426,286 per quality adjusted life-year based on the CADTH reanalysis that assumed a smaller residual benefit. In all reanalyses, a price reduction would be required for selumetinib to achieve an ICER of \$50,000 per quality-adjusted life-year. [...]

Sekundärliteratur: Pharmazeutische Zeitung

<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/erster-wirkstoff-laesst-neurofibrome-schrumpfen-127631/seite/alle/>

Vorläufige Bewertung: Sprunginnovation

Für die Behandlung plexiformer Neurofibrome bei Kindern mit Neurofibromatose Typ 1 gab es als einzige Therapieoption bislang die Empfehlung zu einer Operation. Größe und Lokalisation der Neurofibrome können diese aber erschweren oder sogar unmöglich machen.

Die MEK-Hemmung durch Selumetinib ist von anderen bereits zugelassenen Wirkstoffen bekannt und nicht sonderlich innovativ. Es handelt es sich aber um den ersten in der EU zugelassenen Wirkstoff für die Behandlung der Neurofibromatose Typ 1. Der Kinasehemmer erweitert die Behandlungsmöglichkeiten bei dieser tückischen Erkrankung und kann daher als relevanter Fortschritt gewertet werden. Auch die Daten aus der Zulassungsstudie rechtfertigen die vorläufige Einstufung als Sprunginnovation. Sie zeigen, dass Selumetinib bei zwei Dritteln der Kinder nicht nur Tumoren schrumpfen ließ, sondern auch die Schmerzen reduzierte und ihre Lebensqualität verbesserte.

Medizinischer Bedarf

Zur Therapie der Neurofibromatose Typ 1 (und symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen) gibt es noch keine andere zugelassene Therapie. Somit besteht ein grosser medizinischer Bedarf an neuen Therapien.

Der Therapieplatz von KOSELUGO ist schwierig zu beurteilen, da lediglich unkontrollierte Daten vorliegen. Gemäss dem EPAR der EMA könnte die Wirkung von KOSELUGO überschätzt werden. Das Sicherheitsprofil scheint akzeptabel zu sein in Anbetracht der hohen Krankheitslast.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der medizinische Bedarf in der Schweiz ist vorhanden, insbesondere auch da keine zugelassenen Therapiealternativen existieren und die Krankheitslast hoch ist. Aufgrund der begrenzten Datenlage (unkontrollierte Studien) ist der Platz in der Therapie schwierig zu beurteilen. Das BAG hält an der Auflage für die Einführung einer geeigneten galenischen Form für Kleinkinder (Granulat) fest. Entsprechend Angaben der ZulassungsinhaberIn wird die Zulassung des Granulates frühestens 2025 erwartet.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandspreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
60 Kapseln, 10mg	Fr. 4'725.14	Fr. 5'155.80
60 Kapseln, 25mg	Fr. 11'789.10	Fr. 12'403.40

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitation bis am 31.03.2025

„KOSELUGO ist indiziert zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) und symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN).

Vor Therapiebeginn:

Vor Therapiebeginn muss durch ein Referenzzentrum eine Kostengutsprache des Krankenversicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes eingeholt werden. Auf Anfrage müssen die Daten, gestützt auf welche über eine Therapiefortführung oder einen Therapieabbruch entschieden werden muss, dem Vertrauensarzt zugestellt werden.

Bevor die Therapie in einem Referenzzentrum (Liste: s. unten) eingeleitet werden kann, sind der Patient respektive die Erziehungsberechtigten über die Vergütungskriterien (inkl. Therapieabbruchkriterien) gemäss Limitierung schriftlich aufzuklären.

KOSELUGO wird nur vergütet bei symptomatischen und inoperablen Tumoren.

Die Therapie kann begonnen werden, wenn Morbiditäten wie Entstellung, motorische Dysfunktion, starke Schmerzen, Atemwegsdysfunktion, Visuseinschränkung und Blasen-/Darmdysfunktion vorliegen.

Die Therapie hat in einem der folgenden Zentren zu erfolgen, welche Mitgliedsinstitutionen der Schweizerischen Pädiatrischen Onkologie Gruppe (SPOG) sind. Zentrumsabhängig kann die Therapie auch in spezialisierten Abteilungen der Neuropädiatrie der jeweiligen Zentren erfolgen:

Aarau, Kantonsspital: Kinderonkologie oder Neuropädiatrie,

Basel, Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB): Pädiatrische Onkologie und Hämatologie und/oder Neuropädiatrie,

Bellinzona, Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli (EOC),

Bern, Kinderklinik Inselspital: pädiatrische Hämatologie und Onkologie und/oder Neuropädiatrie,

Genève, Hématologie-oncologie pédiatrique et/ou Neuropédiatrie aux HUG,

Lausanne, Hémato-oncologie pédiatrique et/ou Neuropédiatrie du CHUV,

Luzern, Kantonsspital: Kinderonkologie und/oder Neuropädiatrie,

St. Gallen, Ostschweizer Kinderspital: Hämatologie und Onkologie und/oder Neuropädiatrie,

Zürich, Universitäts-Kinderklinik: Onkologie und/oder Neuropädiatrie.

Therapiefortführung:

Alle 6 Monate sind die Krankheitsaktivität und der Therapieeffekt vom Zentrum zu evaluieren.

Die Therapie kann fortgeführt werden, wenn spätestens nach 1/2 Jahr ein Ansprechen festgestellt werden konnte.

Bei Patienten ohne dokumentierte Tumorprogression (1.5 Jahre vor Behandlungsbeginn) ist die Therapiedauer entsprechend der Zulassungsstudie auf 2 Jahre limitiert.

In der Zulassungsstudie war ein partielles Ansprechen definiert als eine Verringerung des Neurofibrom-Volumens im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 20%; ein bestätigtes partielles Ansprechen war definiert als ein partielles Ansprechen bei aufeinanderfolgenden Restaging-Untersuchungen im Abstand von mindestens 3 Monaten; und ein dauerhaftes partielles Ansprechen war definiert als ein partielles Ansprechen, das mindestens 12 Zyklen lang anhielt (etwa 1 Jahr).

KOSELUGO ist nicht zugelassen zur Therapie von erwachsenen Patienten.

Therapieabbruch:

Bei Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität ist die Therapie abubrechen.

Spätestens nach dem 18. Altersjahr muss ein Therapie-Absetz-Versuch vorgenommen werden.

Keine Vergütung von KOSELUGO bei erwachsenen Patienten, da KOSELUGO für diese Patienten nicht zugelassen ist und nur begrenzte Daten vorliegen.

Bei Patienten ohne dokumentierte Tumorprogression im Zeitraum von 1.5 Jahren vor Behandlungsbeginn mit KOSELUGO wird die Erstattung auf maximal 2 Jahre limitiert.

Rückerstattungen:

Die Alexion Pharma erstattet der Sozialversicherung, bei der die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf deren erste Aufforderung im Rahmen eines Vorleistungsmodells eine festgelegte Anzahl Therapiemonate (im ersten Jahr des Therapiebeginns) zum aktuellen FAP vollständig zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Anzahl der zu rückerstatteten Therapiemonate bekannt.

Die Alexion Pharma erstattet der Sozialversicherung, bei der die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede weitere bezogene Packung einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt der Sozialversicherung die Höhe der anschliessenden Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21402.01“,

- mit folgenden Auflagen:
 - s BAG gibt den Sozialversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung KOSELUGO bekannt. Diese Informationen sind ist auch von der ZulassungsinhaberIn auf Anfrage von Sozialversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartmip, Lyfegen etc.) publiziert werden.
 - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme in die GG-SL bzw. Änderungen der GG-SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der ZulassungsinhaberIn Alexion Pharma GmbH soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer ZulassungsinhaberInnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer ZulassungsinhaberInnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
 - Aufgrund der befristeten Zulassung von Swissmedic (gültig bis 31. März 2025) hat die ZulassungsinhaberIn möglichst früh, spätestens jedoch bis zum 10. Februar 2025 die Zulassungsentscheide von Swissmedic bezüglich einer unbefristeten Zulassung bzw. einer Verlängerung der befristeten Zulassung einzureichen. Das BAG behält sich vor gegebenenfalls weitere Auflagen, Bedingungen oder Änderungen zu verfügen, die aufgrund des Zulassungsentscheides von Swissmedic vom BAG als erforderlich angesehen werden. Im Falle einer fehlenden Verlängerung der Zulassung durch Swissmedic oder bei Nichteinreichen der erforderlichen Dokumente, wird KOSELUGO spätestens per 31. März 2025 aus der GG-SL gestrichen.
 - Zur Zeit fehlt eine geeignete galenische Form für Kleinkinder (Granulat). Die ZulassungsinhaberIn wird hiermit verpflichtet, eine geeignete galenische Form für Kleinkinder zu entwickeln (Granulat). Nach der ZulassungsinhaberIn wird das Granulat voraussichtlich erst 2025 auf den Markt kommen.

- Die Aufnahme erfolgt befristet voraussichtlich auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von KOSELUGO ab dem 01. August 2026 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Im NA-Dossier ist insbesondere die Studie SPRINKLE einzureichen, sowie ein Update zur Studie SPRINT Phase II Stratum I (s. Auflage von Swissmedic).

Ohne Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird KOSELUGO nicht mehr in der GG-SL aufgeführt werden.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. März 2025.