



**МОЗ УКРАЇНИ**  
**ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО**  
**«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА**  
**ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**  
**(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)**

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05  
e-mail: [dec@dec.gov.ua](mailto:dec@dec.gov.ua) [www.dec.gov.ua](http://www.dec.gov.ua) код ЄДРПОУ 20015794

**Висновок**  
**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:**  
**селуметиніб**

*Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.*

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 09.04.2026.**

**2. Інформація про заявлений лікарський засіб**

**1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:**

Станом на 09.04.2026 лікарський засіб з ТН КОСЕЛУТО проходить процедуру державної реєстрації, тому інформація нижче у п.2 висновку уповноваженого органу представлена відповідно до наданих заявником заяви та досьє.

**Виробник АстраЗенека ЮК Лімітед.**

**Заявник АСТРАЗЕНЕКА АБ, Швеція**

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

**КОСЕЛУТО**

**3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:**

Селуметиніб/Selumetinib

**4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):**

*діюча речовина:* селуметиніб; 1 капсула тверда містить 10 мг або 25 мг селуметинібу (у формі гідросульфату);

*допоміжні речовини:* 10 мг: *вміст капсули:* токоферсолан (вітамін Е поліетиленгліколю сукцинат/D  $\alpha$ -токоферил поліетиленгліколю сукцинат); *оболонка капсули:* гіпромелоза (E464), каррагінан (E407), калію хлорид (E508), титану діоксид (E171), віск карнаубський (E903); *чорнила:* шелак, стандартний (E904), заліза оксид чорний (E172), пропіленгліколь (E1520), амонію гідроксид (E527); 25 мг: *вміст капсули:* токоферсолан; *оболонка капсули:* гіпромелоза (E464), каррагінан (E407), калію хлорид (E508), титану діоксид (E171), індигокарміну алюмінієвий лак (E132), заліза оксид жовтий (E172), віск карнаубський (E903), кукурудзяний крохмаль; *чорнила:* заліза оксид червоний (E172), заліза оксид жовтий (E172), індигокарміну алюмінієвий лак (E132), віск карнаубський (E903), шелак стандартний (E904), гліцерол моноолеат.

**5) форма випуску:**

Капсули тверді.

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

Рекомендована доза лікарського засобу Коселуго становить 25 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла (далі - ППТ), яку приймають перорально двічі на добу (приблизно кожні 12 годин).

Дозування підбирається індивідуально на основі ППТ (мг/м<sup>2</sup>) та округлюється до найближчої досяжної дози 5 мг або 10 мг (до максимальної разової дози 50 мг). Для досягнення бажаної дози можна комбінувати капсули Коселуго різного дозування.

Лікування лікарським засобом Коселуго слід продовжувати до наявності клінічної користі або до прогресування плексиформних нейрофібром чи розвитку неприйнятної токсичності. Дані щодо пацієнтів віком від 18 років обмежені, тому продовження лікування у дорослому віці має ґрунтуватися на оцінці лікарем користі та ризиків для конкретного пацієнта. Однак початок лікування лікарським засобом Коселуго у дорослих не є доцільним.

Залежно від індивідуальної безпеки та переносимості може знадобитися перерва в лікуванні та/або зниження дози або повна відміна селуметинібу.

**7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:**

Станом на 09.04.2026 лікарський засіб з ТН КОСЕЛУГО проходить процедуру державної реєстрації.

**8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:**

Селуметиніб – це селективний інгібітор мітоген-активованої протеїнкінази 1 і 2 типу (MEK1/2). Селуметиніб блокує активність MEK і сигнальний шлях RAF-MEK-ERK. Таким чином інгібування MEK може блокувати проліферацію і

виживання пухлинних клітин, у яких активовано сигнальний шлях RAF-MEK-ERK.

Фармакотерапевтична група: антинеопластичні засоби, інгібітори протейнінази; код АТХ L01EE04.

**9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:**

Лікарський засіб Коселуго показаний як монотерапія для лікування симптоматичних, неоперабельних плексиформних нейрофібром у пацієнтів дитячого віку від 3 років і старше з нейрофіброматозом 1 типу.

**10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:**

Лікарський засіб Коселуго як монотерапія показаний для лікування симптоматичних, неоперабельних плексиформних нейрофібром у пацієнтів дитячого віку від 3 років і старше з нейрофіброматозом 1 типу.

**11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:**

В Україні затверджена Концепція розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки (схвалено розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. № 377-р). Нейрофіброматоз (МКХ 10 - Q 85.0) входить до переліку орфанних захворювань, затверджених наказом МОЗ України від 27.10.2014 №778.

*Першочергове забезпечення профілактики, ранньої діагностики і лікування орфанних захворювань є одним з пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки відповідно до наказу МОЗ України від 30.12.2025 №1976<sup>1</sup>.*

**3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету**

**1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)**

Нейрофіброматоз – це рідкісне нейрошкірне захворювання, для якого характерний розвиток пухлин нервової системи та шкіри. Найбільш поширені – нейрофіброматоз 1-го та 2-го типів.

Нейрофіброматоз 1 типу (хвороба Реклінгхаузена) – аутосомно-домінантний тип успадкування захворювання з розвитком нейрофібром, плям кольору кави з молоком, ластовиння і гліом зорового нерва. Нейрофіброматоз 1 типу становить близько 96% всіх випадків нейрофіброматозу. Поширеність – 1:3000 народжень

<sup>1</sup><https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-30-12-2025-1976-pro-zatverdzhennya-prioritetnih-napryamiv-rozvitku-sferi-ohoroni-zdorov-ya-na-2026-2028-roki>

без расової та статевої приналежності<sup>2</sup>. У 50% хворих діагностують спонтанну мутацію, в інших – спадкову. У плексиформних нейрофібром при нейрофіброматозі 1 типу існує потенціал злоякісності (ризик 8-13%).

До симптомів нейрофіброматозу 1 типу відносяться:

- плями кольору кави з молоком розміром 0,5-50 см;
- шкірні, вузлові, плексиформні нейрофіброми;
- пахвинні ластовиння (“симптом Кроу”);
- вузли Ліша - куполоподібні ураження навколо райдужної оболонки;
- скелетні аномалії – кіфосколиоз, псевдоартрит, дисплазія крил клиноподібної кістки, неосифікувальні фіброми, низький ріст, остеопенія та остеопороз;
- неврологічні порушення – когнітивні дисфункції, затримка розвитку, розлади аутистичного спектру;
- злоякісні новоутворення.

Терапія нейрофіброматозу 1 типу полягає у клінічному спостереженні та за необхідності лікуванні<sup>3</sup>. На сьогоднішній момент в Україні відсутня терапія, яка здатна стабілізувати та зменшити розміри новоутворення у пацієнтів з досліджуваною нозологією, оскільки це генетичне захворювання з множинними проявами. Терапія різних проявів нейрофіброматозу 1 типу в основному симптоматична.

За даними досє **цільовою популяцією** для терапії селуметинібом є діти віком 3-18 років, у яких діагностовано нейрофіброматоз 1 типу із наявністю симптоматичних, неоперабельних плексиформних нейрофібром, які активно потребують лікування.

Розрахунок кількості пацієнтів дитячого віку від 3 років і старше з нейрофіброматозом 1 типу з симптоматичними, неоперабельними плексиформними нейрофібромами, які можуть потребувати застосування досліджуваного лікарського засобу, було проведено заявником на основі загальної чисельності населення України віком 3-18 років (орієнтовно 5 000 000 осіб<sup>4</sup>) з урахуванням показника поширеності нейрофіброматозу I типу серед досліджуваної вікової категорії (0,0333%<sup>5</sup>), що становить 1667 осіб. На основі даних технічного звіту компанії заявником були враховані наступні показники:

- частка пацієнтів з нейрофіброматозом I типу, у яких розвиваються плексиформні нейрофіброми (30,2%), що становить 503 особи;
- частка пацієнтів із неоперабельними плексиформними нейрофібромами на основі припущення заявника (90%), що становить 453 особи;
- частка пацієнтів із симптоматичними плексиформними нейрофібромами серед неоперабельних випадків (60%), що становить 272 особи;

<sup>2</sup><https://www.orpha.net/en/disease/detail/636>

<sup>3</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459329/>

<sup>4</sup> Situation Analysis of Children and Adolescents in Ukraine 2024 [Internet]. Available from: <https://www.unicef.org/ukraine/reports/sitan2024>

<sup>5</sup> Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(2):327-32.

- частка пацієнтів із симптоматичними плексиформними нейрофібромами, які підлягають лікуванню (82%), що становить 223 особи;
- щорічна кількість нових пацієнтів (N = 15).

Спрогнозована кількість пацієнтів з симптоматичними, неоперабельними плексиформними нейрофібромами від 3 до 18 років з нейрофіброматозом I типу, яка потребуватиме застосування селуметинібу, за розрахунками заявника представлена у таблиці 1.

**Таблиця 1.** Спрогнозована кількість пацієнтів з симптоматичними, неоперабельними плексиформними нейрофібромами від 3 до 18 років з нейрофіброматозом I типу, яка потребуватиме застосування селуметинібу

Роки	2025	2026	2027	2028	2029
Кількість пацієнтів	238	253	268	282	297

Отже, за даними заявника загальна кількість пацієнтів дитячого віку від 3 років і старше з нейрофіброматозом I типу з симптоматичними, неоперабельними плексиформними нейрофібромами, яким можливе призначення селуметинібу, може становити від 238 у 2025 до 297 осіб у 2029 р.

*За результатами верифікації даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі уповноваженим органом встановлено наступне.*

*Розрахунок кількості пацієнтів з нейрофіброматозом I типу віком від 3 років заявником було проведено на основі показника поширеності з урахуванням щорічної кількості нових пацієнтів та смертності. Крім того, заявником було враховано частку пацієнтів з нейрофіброматозом I типу, у яких розвиваються плексиформні нейрофіброми, а також частку симптоматичних та неоперабельних форм за даними міжнародних літературних джерел.*

*При проведенні державної оцінки медичних технологій лікарського засобу селуметиніб уповноваженим органом було сформовано звернення до клінічних фахівців з метою аналізу поточної тактики ведення пацієнтів з нейрофіброматозом I типу в Україні. За повідомленням клінічних фахівців ДНП “Національна дитяча спеціалізована лікарня “Охматдит” МОЗ України” молекулярно-генетична діагностика проводиться в лабораторії медичної генетики за умови фінансового забезпечення, оскільки генетична діагностика нейрофіброматозу I типу в Україні на даний момент обмежено покривається державним бюджетом. Також клінічними фахівцями зазначеного закладу охорони здоров'я вказано, що діагноз нейрофіброматоз I типу найчастіше встановлюється у віці 5–6 років, тоді як симптоматичні прояви плексиформних нейрофібром зазвичай виникають у віці 7–10 років, залежно від локалізації. Це узгоджується з підходом заявника щодо вибору цільової популяції (діти віком від 3 років). Водночас клінічні фахівці КНП Львівської обласної ради “Клінічний центр дитячої медицини” вказали, що встановлення діагнозу також можливе з 1-місячного віку.*

За інформацією клінічних фахівців ДНП “Національна дитяча спеціалізована лікарня “Охматдит” МОЗ України”, ДУ “Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина Національної Академії медичних наук України” та КНП Львівської обласної ради “Клінічний центр дитячої медицини” частка пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу, у яких наявні симптоматичні плексиформні нейрофіброми, може становити 30%-50%, що корелює з зазначеною часткою заявником в досьє. Також клінічні фахівці ДНП “Національна дитяча спеціалізована лікарня “Охматдит” МОЗ України” уточнюють, що частка неоперабельних плексиформних нейрофібром у пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу може становити 30%, що втричі менше за частку, представлену заявником в досьє. Проте вказані дані можуть відрізнятись в залежності від віку, тяжкості захворювання та рівня спеціалізованої діагностики.

При проведенні альтернативного пошуку статистичних даних щодо кількості пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу (хвороба Реклінгхаузена) уповноваженим органом було використано дані ДУ “Центр громадського здоров'я МОЗ України”. Згідно форми N-49 “Звіт про надання медико-генетичної допомоги” станом на 25.04.2025 рік на диспансерному обліку знаходяться 610 дітей віком 0-17 років, з яких 102 пацієнти мали вперше діагностоване захворювання<sup>6</sup>. З урахуванням наявних даних, що були зазначені клінічними фахівцями, можна зробити припущення, що кількість пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу з симптоматичними плексиформними нейрофібромами може становити орієнтовно від 51 до 85 пацієнтів. Проте відповідні дані потребують уточнення у профільних закладах охорони здоров'я.

Варто зауважити, що кількість пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу, представлена ДУ “Центр громадського здоров'я МОЗ України” (610 дітей від 0 до 17 років), є значно меншою ніж представлена заявником в досьє (1667 дітей від 3 до 18 років), а кількість нововиявлених пацієнтів (102 особи) є значно більшою ніж в досьє (15 осіб).

Отже, кількість пацієнтів, які потенційно потребуватимуть застосування селуметинібу, розрахована заявником в досьє, може бути меншою, враховуючи офіційні статистичні дані ДУ “Центр громадського здоров'я МОЗ України”. У зв'язку з цим попередній розрахунок потреби в охороні здоров'я потребує подальшого уточнення на основі даних профільних закладів охорони здоров'я України.

**2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів**

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

**Популяція (P, population)** - діти віком від 3 років із нейрофіброматозом 1 типу, які мають симптоматичні, неоперабельні плексиформні нейрофіброми.

<sup>6</sup> <https://phc.org.ua/monitoring-i-statistika/meddata-1>

**Втручання (I, intervention)** - селуметиніб, капсули по 10 або 25 мг. Рекомендована доза лікарського засобу становить 25 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла перорально 2 рази на добу.

**Компаратор (C, comparator)** - найкраща підтримуюча терапія, яка включає спостереження, полегшення болю, антидепресанти, анксиолітики, психологічну підтримку та фізіотерапію.

**Кінцеві точки (O, outcomes)** - частота об'єктивної відповіді, виживаність без прогресування, час до припинення лікування, побічні реакції.

**Тип дослідження (S, study type)** - прямі порівняльні клінічні дослідження.

При обґрунтуванні вибору найкращої підтримуючої терапії в якості компаратора в досьє була врахована відсутність інноваційних лікарських засобів для лікування нейрофіброматозу 1 типу в Україні.

*При проведенні верифікації обраної технології порівняння в досьє уповноваженим органом було встановлено, що в Україні відсутні зареєстровані лікарські засоби для відповідного показання. Також було виявлено, що відсутні галузеві стандарти щодо лікування пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу.*

*За даними клінічних фахівців ДНП “Національна дитяча спеціалізована лікарня “Охматдит” МОЗ України” було встановлено, що наразі не зареєстровано лікарських засобів для лікування симптоматичних неоперабельних плексиформних нейрофібром, які забезпечуються за кошти державного бюджету. Фахівцями ДУ “Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина Національної Академії медичних наук України” було вказано, що в якості симптоматичного лікування застосовуються знеболюючі препарати, хірургічне лікування (за показаннями), хіміотерапія (за призначенням онколога), лазерне видалення. Також фахівцями КНП Львівської обласної ради “Клінічний центр дитячої медицини” було вказано, що пацієнти з нейрофіброматозом потребують проведення реабілітаційної терапії (контроль болю, фізична терапія, психосоціальна підтримка).*

*Отже, враховуючи відсутність зареєстрованих лікарських засобів, які застосовуються для лікування досліджуваної нозології, за результатами проведення верифікації вибору найкращої підтримуючої терапії уповноваженим органом було встановлено, що вибір компаратора у досьє здійснено відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741, є коректним та відповідає найбільш поширеній реальній клінічній практиці з перспективи державного платника.*

**Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки** лікарського засобу селуметиніб в порівнянні з найкращою підтримуючою терапією в досьє надана за результатами дослідження **SPRINT (NCT01362803)**<sup>7</sup>:

- публікація “Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, Bornhorst M, Shah AC, Martin S, Roderick MC, Pichard DC, Carbonell A, Paul SM, Therrien J, Kapustina O, Heisey K, Clapp DW, Zhang C, Peer

<sup>7</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01362803>

CJ, Figg WD, Smith M, Glod J, Blakeley JO, Steinberg SM, Venzon DJ, Doyle LA, Widemann BC. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020 Apr 9;382(15):1430-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1912735. Epub 2020 Mar 18. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020 Sep 24;383(13):1290. doi: 10.1056/NEJMs200013. PMID: 32187457; PMCID: PMC7305659”, далі - **Gross et al., 2020<sup>8</sup>**;

- публікація “Gross AM, Dombi E, Wolters PL, Baldwin A, Dufek A, Herrera K, Martin S, Derdak J, Heisey KS, Whitcomb PM, Steinberg SM, Venzon DJ, Fisher MJ, Kim A, Bornhorst M, Weiss BD, Blakeley JO, Smith MA, Widemann BC. 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 Oct 3;25(10):1883-1894. doi: 10.1093/neuonc/noad086. PMID: 37115514; PMCID: PMC10547508”, далі - **Gross et al., 2023<sup>9</sup>**.

Метою проведення відкритого багатоцентрового одногрупового дослідження фази II SPRINT було підтвердити **частоту об'єктивної відповіді** плексиформної нейрофіброми та оцінити **клінічну користь** при застосуванні селуметинібу у пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу з неоперабельними плексиформними нейрофібромами.

За даними публікації **Gross et al., 2020** у дослідження включались пацієнти від 2 до 18 років (N = 50) з встановленим діагнозом нейрофіброматоз 1 типу з неоперабельними плексиформними нейрофібромами, які мали принаймні 1 ускладнення, пов'язане з нейрофібромою.

Всі пацієнти пройшли планові клінічні та лабораторні дослідження для оцінки безпеки (оцінка гематологічних, біохімічних показників та інших лабораторних тестів), ехокардіографію, офтальмологічний огляд, магнітно-резонансну томографію (далі – МРТ), оцінку результатів за повідомленнями пацієнтів та спостерігачів, а також оцінку функціональної відповіді.

Медіана віку пацієнтів становила 10,2 років (діапазон від 3,5 до 17,4 років), медіана об'єму цільової нейрофіброми (найбільш клінічно значуща плексиформна нейрофіброма, яка має бути придатною для вимірювання за допомогою МРТ) на початку дослідження становила 487 мл (діапазон – від 5 до 3820). У 42% пацієнтів на момент включення в дослідження спостерігались прогресуючі нейрофіброми. Пацієнти мали в середньому три ускладнення, пов'язані з нейрофібромами (діапазон - від 1 до 5), найпоширенішими з яких були косметичні деформації (44 пацієнти), порушення рухової функції (33 пацієнти) та біль (26 пацієнтів).

Всі пацієнти отримували селуметиніб в дозі 25 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла двічі на день кожні 28 днів (1 цикл) безперервно.

Пацієнти з прогресуючим захворюванням на момент включення у дослідження (збільшення об'єму нейрофіброми  $\geq 20\%$  протягом 15 місяців до зарахування) могли продовжувати отримувати селуметиніб за умови відсутності прогресування захворювання під час лікування. Пацієнти без прогресування

<sup>8</sup> <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7305659/>

<sup>9</sup> <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10547508/>

захворювання на момент включення могли продовжувати лікування протягом максимум 2 років, якщо не спостерігалась часткова відповідь. У разі досягнення часткової відповіді лікування могло продовжуватись до моменту досягнення критеріїв припинення досліджуваної терапії.

Для оцінки впливу селуметинібу на природній перебіг росту нейрофібром авторами публікації *Gross et al., 2020* було співставлено зміни розміру нейрофібром у пацієнтів, які отримували селуметиніб у дослідженні SPRINT, із ростом нейрофібром у пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу відповідного віку (N = 93) із дослідження природнього перебігу (англ. - age-matched), проведеного Національним інститутом раку США (NCT00924196<sup>10</sup>), тобто порівняно з історичною когортою.

**Первинна кінцева точка:** частота об'єктивної відповіді (оцінка підтвердженої часткової відповіді та повної відповіді).

Часткову відповідь визначали як зменшення об'єму цільової нейрофіброми щонайменше на 20% порівняно з вихідним рівнем. Підтверджену часткову відповідь визначали як часткову відповідь, зафіксовану під час послідовних повторних обстежень з інтервалом не менше 3 місяців. Повна відповідь визначалась як зникнення цільової пухлини.

**Вторинні кінцеві точки:** якість життя; результати, про які повідомляють пацієнти; функціональні показники.

Відповідь пухлини оцінювали на початковому етапі і в процесі лікування за допомогою МРТ через кожні 4 цикли протягом 2 років, а потім кожні 6 циклів.

За даними дослідження SPRINT при 3-річному періоді спостереження (публікація *Gross et al., 2020*) було встановлено, що загалом у 37 з 50 пацієнтів (74%; 95% 60-85) спостерігалась часткова відповідь в будь-який момент лікування. А станом на дату зрізу даних 29 березня 2019 року через 3 роки у 35 пацієнтів (70%) було встановлено підтверджену часткову відповідь, з яких у 28 пацієнтів (56%) спостерігалась тривала відповідь (часткова відповідь, яка триває щонайменше 12 циклів).

Медіана часу до початку відповіді становила 8 циклів (діапазон від 4 до 20), а медіана часу до найкращої відповіді – 16 циклів (діапазон від 4 до 36). Медіана зміни об'єму нейрофіброми при найкращій відповіді становила -27,9%.

Медіана тривалості відповіді та медіана виживаності без прогресування (далі - PFS) не були досягнуті, при цьому показник PFS в групі лікування селуметинібом становив 84% через 3 роки з початку лікування.

Вік пацієнтів на початку дослідження, об'єм та статус прогресування цільової нейрофіброми, а також її локалізація не впливали на ймовірність досягнення часткової відповіді на лікування.

Станом на дату зрізу даних (медіана загальної кількості циклів лікування 36) 23 пацієнти (46%) продовжували мати часткову відповідь, у 6 пацієнтів (12%) спостерігалось стабільне захворювання. У 21 пацієнта (42%) лікування було

<sup>10</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00924196>

припинено через прогресування захворювання (5), стабільне захворювання (2), токсичні ефекти (5) та інші причини.

На відміну від пацієнтів, які отримували селуметиніб, у 78% пацієнтів історичної когорти відповідного віку спостерігалось збільшення об'єму нейрофіброми щонайменше на 20% протягом 3,2 років лікування, показник PFS становив 15% (медіана PFS 1,3 роки). У жодного пацієнта в групі природного перебігу не спостерігалось зменшення пухлини більше ніж на 20%.

Відповідно до результатів дослідження SPRINT, які повідомлялись пацієнтами, батьками та при вимірюванні функціональних показників після 1 року лікування клінічно значущі покращення спостерігалися за оцінкою:

- інтенсивності пухлинного болю (-2,14 бали за повідомленням дітей відповідно до 11-бальної числової рейтингової шкали);
- впливу болю на повсякденну життєдіяльність, про яке повідомляли 38% дітей (-0,62 балів) та 50% батьків (-0,81 балів) відповідно до індексу впливу болю на повсякденну життєдіяльність;
- загальної якості життя (48% дітей та 58% батьків);
- функціональних показників сили (56% пацієнтів);
- діапазону рухів (38% пацієнтів);
- дихальної функції (у 12% пацієнтів зафіксовано збільшення об'єму форсованого видиху).

В публікації **Gross et al., 2023**<sup>11</sup> дослідження SPRINT представлені довготривалі результати (до 5 років) клінічної ефективності та безпеки застосування селуметинібу.

Станом на дату зрізу даних (27 лютого 2021 року) медіана тривалості лікування пацієнтів у дослідженні SPRINT становила 55,5 циклів (діапазон від 1 до 73). Серед 50 учасників 23 (46%) пацієнти залишалися на лікуванні станом на дату зрізу даних. Причинами припинення лікування у решти 27 учасників були прогресування захворювання (7), побічні реакції (6), рішення головного дослідника (6), відмова від подальшого лікування (3), закінчення періоду лікування (2) та інші. П'ятнадцять учасників, які припинили лікування, продовжували участь у дослідженні в межах довготривалого спостереження у дослідженні SPRINT.

За результатами довготривалого спостереження медіана найкращої відповіді нейрофіброми становила -27,2% (діапазон -60,3%, 2,2%), при цьому підтверджена часткова відповідь спостерігалася у 68% (34) пацієнтів. Після попередньої дати припинення збору даних не було зафіксовано додаткових підтверджених часткових відповідей. На момент останнього візиту з повторною оцінкою до зрізу даних у 50% (25) пацієнтів було встановлено підтверджену часткову відповідь, у 24% (12) пацієнтів спостерігалась стабілізація захворювання, у 22% (11) пацієнтів – прогресування захворювання, 4% (2) пацієнтів не були оцінені.

Медіанний час до досягнення найкращої відповіді становив 16 циклів, а відповіді були тривалими у 28 пацієнтів (56%). Серед пацієнтів з прогресуванням

<sup>11</sup> <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10547508/>

захворювання медіанний час до прогресування становив 36 циклів (діапазон від 16 до 48), при цьому у 6 пацієнтів прогресування було зафіксовано після попередньої дати припинення збору даних. Медіана виживаності без прогресування для всієї когорти фази II не була досягнута. Із 11 пацієнтів із прогресуванням захворювання у 8 було щонайменше одне зниження дози через токсичність, 4 – продовжували лікування, у 2 пацієнтів відзначалося зростання пухлини більш ніж на 20% від вихідного об'єму під час лікування.

У пацієнтів, які отримували лікування до 48 циклів ( $\approx 4$  роки), відзначалося значуще зменшення інтенсивності пухлинного болю ( $p = 0,0015$ ) та зниження впливу болю на повсякденну життєдіяльність ( $p = 0,0059$ ). Досягнуте зменшення болю зберігалось протягом усього періоду спостереження до 48 циклів. Поліпшення інтенсивності болю не залежало від тривалості лікування: подібні зміни спостерігалися як у пацієнтів, які завершили 48 циклів, так і в тих, хто припинив лікування раніше. Понад половина пацієнтів (53%) досягли клінічно значущого зменшення болю (зниження  $\geq 2$  балів за 11-бальною числовою рейтинговою шкалою). У більшості інших пацієнтів біль залишався стабільним або був відсутній; посилення болю зафіксовано лише в одного пацієнта. За оцінкою батьків, також відзначалося стійке зменшення впливу болю на функціонування дитини ( $p = 0,002$ ).

Також в публікації *Gross et al., 2023* представлені **результати об'єднаної когорти пацієнтів з дослідження фази II та фази I (NCT01362803)**<sup>12</sup>.

Пацієнти ( $N = 24$ ; медіана віку 10,9 років; діапазон від 3,0 до 18,5), що брали участь в фазі I дослідження SPRINT, отримували селуметиніб двічі на добу за безперервною схемою дозування (1 цикл = 28 днів) 20 мг/м<sup>2</sup> ( $N = 12$ ), 25 мг/м<sup>2</sup> ( $N = 6$ ) або 30 мг/м<sup>2</sup> ( $N = 6$ ) за один прийом. Медіана тривалості лікування у фазі I становила 30 циклів.

Серед загальної кількості пацієнтів дитячого віку, що були включені у дослідження фази I та фази II ( $N = 74$ ; медіана віку 10,3 років, діапазон від 3 до 18,5 років), підтверджену часткову відповідь було встановлено у 70% пацієнтів, медіана тривалості лікування для всіх пацієнтів становила 57,5 циклів. Відповіді загалом були стійкими, причому у 59% (44) тривали  $\geq 12$  циклів. Медіана PFS для всіх 74 учасників (фаза I + фаза II) становила 88 циклів (6,7 років) із імовірністю 61,2% (95% CI 46,3% – 73,2%) залишатися без прогресування після 60 циклів.

**Для проведення фармакоеконічного аналізу** відповідно до даних технічного звіту виживаність без прогресування було змодельовано за допомогою параметричної екстраполяції даних про прогресування на рівні пацієнта з дослідження SPRINT (фаза II, 5-річний зріз).

Отже, за висновками заявника на основі відкритого багатоцентрового дослідження SPRINT з періодом спостереження до 5 років за участі пацієнтів дитячого віку з нейрофіброматозом 1 типу з неоперабельними плексиформними

<sup>12</sup> Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, Whitcomb P, Martin S, Aschbacher-Smith LE, Rizvi TA, Wu J, Ershler R, Wolters P, Therrien J, Glod J, Belasco JB, Schorry E, Brofferio A, Starosta AJ, Gillespie A, Doyle AL, Ratner N, Widemann BC. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2550-2560. doi: 10.1056/NEJMoa1605943. PMID: 28029918; PMCID: PMC5508592; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1605943>

нейрофібромами було встановлено, що при застосуванні селуметинібу медіану PFS не було досягнуто. В групі природнього перебігу захворювання показник PFS становив 1,3 років.

**Профіль безпеки** монотерапії селуметинібом у пацієнтів дитячого віку з нейрофіброматозом 1 типу з неоперабельними плексиформними нейрофібромами було представлено заявником за даними дослідження SPRINT.

За даними публікації *Gross et al., 2020* найпоширенішими побічними реакціями 1 і 2 ступеня тяжкості були розлади шлунково-кишкового тракту (нудота, блювота або діарея), безсимптомне підвищення рівня креатинфосфокінази, вугреподібний висип і пароніхія. У 14 пацієнтів було знижено дозування селуметинібу через виникнення побічних реакцій, з яких 5 пацієнтів (10%) припинили лікування внаслідок побічних реакцій, а саме: діарея 3 ступеня тяжкості (цикл 3), збільшення маси тіла 3 ступеня тяжкості (9 цикл), пароніхія 3 ступеня тяжкості (15 цикл), виразка шкіри 4 ступеня тяжкості (цикл 19) і підвищення рівня креатиніну 4 ступеня тяжкості (8 цикл). У жодного з пацієнтів не спостерігалися симптоматичні зміни фракції викиду лівого шлуночку або серозне відшарування сітківки або інших очних ефектів, що загрожують зору.

Також заявником в досьє було представлено побічні реакції, які виникали при застосуванні селуметинібу, при подовженому періоді спостереження дослідження SPRINT (до 5 років) за даними публікації *Gross et al., 2023*. Побічні реакції 3–4 ступеня тяжкості з частотою виникнення понад 1%, що були включені до фармакоеконімічного аналізу представлені в таблиці 2.

**Таблиця 2.** Побічні реакції 3–4 ступеня тяжкості з частотою виникнення понад 1% при лікуванні селуметинібом (дослідження SPRINT, публікація *Gross et al., 2023*)

Побічна реакція	Ступінь 3 (кількість випадків)	Ступінь 4 (кількість випадків)	Побічна реакція	Ступінь 3 (кількість випадків)	Ступінь 4 (кількість випадків)
Гостре ураження нирок	1	0	Нудота	1	0
Підвищення рівня аланінамінотрансферази	1	0	Зниження кількості нейтрофілів	1	0
Анемія	2	0	Пароніхія	4	0
Підвищення рівня аспартатамінотрансферази	1	0	Висип вугреподібний	3	0
Кісткова інфекція	1	0	Висип макулопапульозний	1	0
Підвищення рівня креатинфосфокінази	1	1	Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	1	0
Діарея	7	0	Шкірна інфекція	1	0
Сухість шкіри	1	0	Виразка шкіри	0	1
Гіперкаліємія	1	0	Блювота	2	0
Гіперурикемія	0	1	Збільшення ваги	3	0
Гіпокальціємія	1	0	-	-	-

Отже, за висновками заявника, було встановлено сприятливий профіль безпеки при застосуванні селуметинібу для лікування пацієнтів від 3 років з нейрофіброматозом 1 типу з симптоматичними неоперабельними плексиформними нейрофібромами.

Оцінка методологічної якості дослідження SPRINT була проведена заявником з використанням інструменту “The ROBINS-I tool”<sup>13</sup> та встановлено низький ризик систематичної помилки.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз представлених заявником результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленої інтервенції та зазначає наступне.

В якості основного джерела щодо клінічної ефективності застосування селуметинібу представлено результати багатоцентрового одноступеневого дослідження SPRINT II фази (Gross et al., 2020, Gross et al., 2023). Варто зазначити, що при верифікаційному аналізі уповноваженим органом не було знайдено рандомізованих клінічних досліджень щодо застосування селуметинібу порівняно з найкращою підтримуючою терапією у пацієнтів від 3 років і старше з нейрофіброматозом 1 типу для лікування симптоматичних, неоперабельних плексиформних нейрофібром. Проте, враховуючи орфанний статус досліджуваної нозології, відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 №1741 (далі - Настанова) необхідно врахувати весь спектр клінічних досліджень. Тому, проведення аналізу результатів клінічної ефективності застосування селуметинібу на основі дослідження без порівняння (англ. *single arm study*) є прийнятним та відповідає рекомендаціям Настанови.

Метою вказаного дослідження, яке досі триває, було оцінити частоту об'єктивної відповіді (підтверджена часткова відповідь та повна відповідь) при застосуванні селуметинібу для лікування дітей з нейрофіброматозом 1 типу з симптоматичними неоперабельними плексиформними нейрофібромами (первинна кінцева точка).

Оцінка частоти об'єктивної відповіді відображає безпосередній вплив лікування на зменшення розміру плексиформної нейрофіброми. З огляду на природний перебіг захворювання, при якому пухлини зазвичай залишаються стабільними або прогресують і спонтанна регресія практично не спостерігається, досягнення та збереження об'єктивної відповіді є клінічно релевантним маркером контролю захворювання. В той же час, важливим показником аналізу клінічної ефективності є оцінка виживаності без прогресування, визначення якої дозволяло встановити тривалість збереження досягнутого контролю над ростом пухлини. Серед клінічно значущих показників ефективності застосування селуметинібу в дослідженні SPRINT також оцінювались результати, що повідомлялись пацієнтами або батьками (біль, якість життя) та функціональні показники. Таким чином, вказані оцінювані

<sup>13</sup> <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-25#section-25-3>

*кінцеві точки в дослідженні SPRINT є методологічно обґрунтованими та релевантними для встановлення клінічної ефективності застосування селуметинібу у пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу.*

*За даними публікації Gross et al., 2020 результати пацієнтів, які отримували селуметиніб у дослідженні SPRINT, були співставлені з даними пацієнтів відповідного віку, які не отримували селуметиніб, у дослідженні природнього перебігу (історична когорта).*

*Порівняльний аналіз базових характеристик між пацієнтами дослідження SPRINT та історичною когортою не проводився. Результати щодо оцінки зміни розміру пухлини, виживаності без прогресування представлені описово окремо для пацієнтів, які отримували селуметиніб, та пацієнтів історичної когорти; відносні статистичні показники не розраховувались. Виживаність без прогресування також представлена кривими Каплана-Мейера для пацієнтів дослідження SPRINT та історичної когорти. Таким чином, результати порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та найкращої підтримуючої терапії є обмеженими, оскільки базуються на непрямому наївному порівнянні, що не враховує відмінності між дослідженнями, зокрема різний дизайн, розмір вибірки та відмінності в базових характеристиках пацієнтів.*

*Щодо найкращої підтримуючої терапії, варто зазначити наступне. Пацієнти в групі селуметинібу за даними протоколу дослідження SPRINT могли отримувати антибіотики, кортикостероїди для контролю симптомів, підтримуючу терапію препаратами крові, протиблювотні засоби та загальну підтримуючу терапію. Пацієнти з історичної когорти могли попередньо отримувати/не отримувати або застосовувати під час дослідження медикаментозне, хірургічне лікування/опромінення з приводу проявів, пов'язаних з нейрофіброматозом 1 типу.*

*В дослідженні SPRINT при 3-річному періоді спостереження (публікація Gross et al., 2020) у 70% пацієнтів групи селуметинібу було зафіксовано підтверджену часткову відповідь, що тривала більше 12 місяців у 56% пацієнтів. Також у пацієнтів в групі селуметинібу медіана зміни об'єму нейрофіброми при найкращій відповіді становила -27,9% від вихідного рівня, в той час як пацієнти історичної когорти зазвичай мали тенденцію до росту пухлини (медіана зміни об'єму пухлини становила +76,5% від вихідного рівня) при медіані спостереження 6,8 років.*

*За даними публікації Gross et al., 2020 (3-річний період спостереження) було встановлено, що виживаність без прогресування становила 84% у пацієнтів в групі селуметинібу, в той час як в історичній когорті вказаний показник становив 15%. Також було встановлено, що медіана виживаності без прогресування в групі історичної когорти становила 1,3 років; в групі селуметинібу медіана виживаності без прогресування не була досягнута. Досягнення повної відповіді не було зафіксовано у жодного пацієнта групи селуметинібу.*

*Враховуючи важливість оцінки довгострокових результатів застосування селуметинібу для лікування досліджуваного орфанного захворювання,*

уповноваженим органом було проаналізовано дані 5-річного періоду спостереження та встановлено збереження клінічної ефективності за оцінкою:

- частоти об'єктивної відповіді (68%);
- медіани зміни об'єму пухлини (-27,2%);
- медіани часу до найкращої відповіді (16 циклів);
- виживаності без прогресування (медіану не досягнуто).

Таким чином, вказані дані підтверджують наявність клінічного ефекту селуметинібу, що зберігається при періоді спостереження до 5 років.

За результатами, які повідомляли пацієнти, було встановлено клінічно значуще зменшення болю після 12 циклів та клінічно значуще зменшення впливу болю на повсякденну життєдіяльність (публікація Gross et al., 2020). За даними публікації Gross et al., 2023 повідомлялось про зменшення болю, що зберігалось до 48 циклу; 53% пацієнтів, які дійшли до 48 циклу, досягли клінічно значущого зменшення болю; погіршення болю зафіксовано лише в 1 пацієнта. Також було встановлено покращення показників функції дихання та інших функціональних показників. Варто зауважити, що відповідно до даних дослідження SPRINT дослідниками не було встановлено кореляції між змінами у функціональних показниках або оцінками, що повідомлялись пацієнтами, та відсотковою зміною об'єму пухлини.

Отже, відповідно до 3-річного зрізу даних застосування селуметинібу було встановлено покращення показників за оцінкою частоти об'єктивної відповіді, медіани зміни об'єму нейрофіброми, виживаності без прогресування порівняно з вихідним рівнем. При аналізі результатів подовженого періоду спостереження (до 5 років) клінічна ефективність селуметинібу зберігається у пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу з неоперабельними симптоматичними плексиформними нейрофібромами. Також за даними 3-річного та 5-річного спостереження було встановлено покращення результатів щодо показників болю, якості життя та функціональних показників.

Враховуючи відсутність порівняльної групи в дослідженні SPRINT, оцінку методологічної якості уповноваженим органом не було проведено відповідно до листа оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій (Додаток 2 до Настанови). В той же час, оскільки заявником було проведено оцінку методологічної якості дослідження SPRINT із застосуванням інструменту "The ROBINS-I tool", уповноваженим органом при верифікаційному аналізі також здійснено оцінку за даним інструментом та встановлено високий ризик систематичної помилки, що відрізняється від оцінки заявника.

Отже, за результатами оцінки порівняльної клінічної ефективності можна зробити висновки про наявність тенденції до зменшення об'єму пухлини та збільшення виживаності без прогресування при застосуванні селуметинібу порівняно з природнім перебігом даного захворювання у пацієнтів, які отримували найкращу підтримуючу терапію. Однак при інтерпретації даних результатів варто враховувати обмеження, що пов'язані з одностороннім відкритим дизайном дослідження заявленого лікарського засобу та, відповідно, відсутністю прямих

порівняльних доказових даних, а також описовим характером представлення порівняльних результатів за методом найвісного непрямого порівняння.

За результатами проведеного аналізу профілю безпеки селуметинібу за даними дослідження SPRINT (Gross et al., 2023) було встановлено, що серед побічних реакцій 3-4 ступенів тяжкості, які виникали найчастіше, були діарея, збільшення маси тіла, пароніхія, анемія та інших побічних реакцій. Загальний профіль користі та ризику при застосуванні селуметинібу залишається сприятливим.

Селуметиніб не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines)**<sup>14</sup>.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України селуметиніб не включений до чинного **17 випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2025 №971**<sup>15</sup>.

У **реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги** відсутній стандарт медичної допомоги щодо лікування нейрофіброматозу 1 типу.

Уповноваженим органом було проаналізовано **Рекомендації Європейської довідкової мережі з генетичних синдромів ризику пухлин щодо спостереження за пухлинами у осіб з нейрофіброматозом 1 типу (ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1), 2023**<sup>16</sup>. У зазначеному джерелі вказано, що моніторинг плексиформних нейрофіброми рекомендовано проводити за допомогою МРТ принаймні один раз при переході від дитинства до дорослого віку. При симптоматичних, неоперабельних симптоматичних плексиформних нейрофібромах у пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу можуть бути розглянуті інгібітори MEK.

При проведенні альтернативного пошуку уповноваженим органом було додатково знайдено міжнародну клінічну рекомендацію **“Інгібітори MEK для лікування проявів нейрофіброматозу 1 типу: клінічні докази та консенсус (MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus), 2022**<sup>17</sup>”. У консенсусі наявна інформація щодо клінічної ефективності селуметинібу при лікуванні неоперабельних плексиформних нейрофібром у пацієнтів дитячого віку з нейрофіброматозом 1 типу (зменшення пухлини більше 20% у 68% пацієнтів, подовження виживаності без прогресування, зменшення болю, покращення дихальної та рухових функцій). Серйозних побічних реакцій при застосуванні селуметинібу, які призводили до припинення лікування, не виникало.

Отже, відповідно до вищезазначених міжнародних клінічних практичних рекомендацій селуметиніб рекомендовано для лікування симптоматичних,

<sup>14</sup> <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/382243/B09474-eng.pdf?sequence=1>

<sup>15</sup> <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-13-06-2025-971-pro-zatverdzhennya-simnadcyatogo-vipusku-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennya-jogo-dostupnosti>

<sup>16</sup> <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101818>

<sup>17</sup> <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9629420/>

неоперабельних плексиформних нейрофібром у пацієнтів дитячого віку від 3 років і старше з нейрофіброматозом 1 типу.

### 3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Ефективність витрат селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією порівняно з найкращою підтримуючою терапією в досьє була оцінена із застосуванням методу “витрати-користь” (cost-utility), який дозволяє оцінити додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування селуметинібу.

Вибір методу фармакоеконічного аналізу був обґрунтований заявником наявною різницею в показниках виживаності без прогресування, яка досягається при застосуванні селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією порівняно із найкращою підтримуючою терапією, що було визначено на етапі клінічного аналізу (відповідно до даних дослідження SPRINT). Метод фармакоеконічного аналізу “витрати-користь” як окремий вид аналізу “витрати-ефективність” був обґрунтований наявними показниками корисності для пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу та неоперабельними пухлинами, що були зібрані методом time-trade-off (ТТО) у окремому дослідженні, проведеному на замовлення заявника.

Структура моделі фармакоеконічного аналізу передбачає три стани: “без прогресування”, “прогресування” (визначається як  $\geq 20\%$  збільшення об’єму плексиформної нейрофіброми від вихідного рівня або, у разі наявності часткової відповіді,  $\geq 20\%$  збільшення від найкращої досягнутої відповіді за даними об’ємної магнітно-резонансної томографії) і “смерть”. У групі найкращої підтримуючої терапії пацієнти не отримують жодного активного лікування, спрямованого на зменшення об’єму плексиформних нейрофібром; поточне клінічне ведення включає лише знеболювальні препарати (парацетамол, ібупрофен, габапентин) та інші заходи симптоматичної терапії.

Результати фармакоеконічного аналізу селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією за даними заявника наведено у таблиці 3.

**Таблиця 3.** Результати фармакоеконічного аналізу селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією порівняно із найкращою підтримуючою терапією за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<i>Оцінювана технологія:</i> селуметиніб у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією. <i>Компаратор:</i> найкраща підтримуюча терапія. Адаптовану глобальну фармакоеконічну модель за типом “площа під кривою” (area under curve, AUC) було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: педіатричні пацієнти віком від 2 до 18 років з нейрофіброматозом 1 типу (НФ1) та неоперабельними пухлинами.

		<p><i>Варто зазначити, що за даними досьє цільовою популяцією є діти віком 3-18 років, у яких діагностовано нейрофіброматоз 1 типу із наявністю симптоматичних, неоперабельних плексиформних нейрофібром, які активно потребують лікування.</i></p> <p><i>Проте з огляду на те, що вік досліджуваної популяції пацієнтів в моделі становить 10 років (відповідно до базових характеристик пацієнтів із дослідження SPRINT), зміна початкового віку цільової популяції пацієнтів у фармакоеконічному аналізі не впливає на результати розрахунків.</i></p> <p>Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).</p> <p>Часовий горизонт моделювання базово становить 100 років, довжина циклу - 1 рік.</p> <p>Початковий вік досліджуваної популяції пацієнтів становить 10,3 роки (округлюється в моделі до 10 років), початкова площа поверхні тіла становить 1,127 м<sup>2</sup> відповідно до даних дослідження SPRINT.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження фази II SPRINT (публікації Gross et al., 2020 (3-річний зріз) та Gross et al., 2023 (5-річний зріз)). Відповідно до даних технічного звіту глобальної фармакоеконічної моделі виживаність без прогресування моделюється за допомогою параметричної екстраполяції даних про прогресування на рівні пацієнта з дослідження фази II SPRINT за даними 5-річного зрізу.</p> <p><i>Дані щодо клінічної ефективності, внесені в модель, були визначені за методом наївного непрямого порівняння. Варто зазначити, що використання даного методу має ряд серйозних недоліків, пов'язаних, зокрема із відмінностями між дослідженнями, а саме різний дизайн, клінічна гетерогенність досліджуваної популяції, та описовим характером оцінюваних результатів. Проте з огляду на орфанний статус досліджуваної нозології, педіатричну популяцію та відсутність більш релевантних даних порівняльної клінічної ефективності, використання методу наївного порівняння приймається уповноваженим органом в рамках проведення даної оцінки, хоч і є пов'язаним з підвищеною невизначеністю.</i></p> <p>Дані щодо корисності: використовувалися показники якості життя, отримані за допомогою дослідження, проведеного методом time-trade-off (ТТО) на замовлення заявника (на основі опитування дорослих пацієнтів, батьків/опікунів та клінічних експертів Великобританії).</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 100-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 53,14 LYG та 24,12 QALY для селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією;</li><li>● 52,14 LYG та 18,77 QALY для найкращої підтримуючої терапії.</li></ul> <p>Селуметиніб у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією, відповідно до розрахунків заявника, забезпечує додаткові 1 LYG та 5,35 QALY порівняно із найкращою підтримуючою терапією для</p>
--	--	--

		педіатричних пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу (НФ1) та неоперабельними пухлинами, враховуючи дисконтування.
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- витрати на лікування селуметинібом - включає вартість лікарського засобу з урахуванням дози, частоти застосування, тривалості лікування та площі поверхні тіла пацієнта;</li> <li>- витрати на лікування побічних реакцій - включає витрати на лікування найбільш частих побічних реакцій, зафіксованих у дослідженні SPRINT (зокрема діарея, гіпоксія, пароніхія, дерматит тощо);</li> <li>- витрати на медичні послуги та спостереження, а також витрати на найкращу підтримуючу терапію відповідно до Програми медичних гарантій (Пакет №31 “Реабілітаційна допомога дорослим і дітям в амбулаторних умовах”), що включає симптоматичне лікування, знеболення, фізичну реабілітацію та інші заходи.</li> </ul> <p>Непрямі витрати в аналіз включені не були.</p> <p>Заявлена конфіденційна цінова пропозиція заявника на лікарський засіб селуметиніб становить ██████ грн (капсули тверді по 10 мг № 60) та ██████ грн (капсули тверді по 25 мг № 60).</p> <p>У Національному каталозі цін станом на 09.04.2026 відсутня задекларована ціна на лікарський засіб селуметиніб.</p> <p>Витрати на найкращу підтримуючу терапію розраховуватись заявником на основі тарифів на медичні послуги відповідно до постанови КМУ від 24 грудня 2024 р. № 1503 “Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2025 році” (глава 31 “Реабілітаційна допомога дорослим і дітям в амбулаторних умовах” та глава 8 “Профілактика, діагностика, спостереження та лікування в амбулаторних умовах”).</p> <p>Витрати за результатами моделювання:</p> <p>Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 100 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 100 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Різниця витрат: ██████ грн.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: ██████ грн/QALY.</p> <p>Аналіз чутливості</p> <p>З метою оцінки стійкості результатів фармакоеконічного моделювання для порівняння селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією з найкращою підтримуючою терапією заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості. Результати аналізу свідчать, що найбільший вплив на значення ICER мають параметри, пов’язані з корисністю (utility), зокрема корисність у пацієнтів без лікування, ставка дисконтування результатів, регресійні коефіцієнти корисності за віком, а також корисність на фоні лікування. При цьому ICER коливається у межах ██████ грн/QALY до ██████ грн/QALY.</p> <p>З метою оцінки надійності отриманих результатів моделювання та виявлення впливу невизначеності ключових параметрів на загальні витрати заявником було додатково проведено ймовірнісний аналіз</p>

		<p>чутливості. За висновком заявника, результати ймовірного аналізу підтвердили стабільність моделі, її стійкість до параметричної невизначеності та надійність отриманого значення ICER. Більше 95% симуляцій розміщені вище і правіше порогової лінії, що вказує на високу ймовірність економічної доцільності використання селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією в розглянутій популяції пацієнтів.</p> <p><i>Варто зазначити, що ймовірнісний аналіз чутливості, проведений заявником, свідчить, що селуметиніб у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією залишатиметься більш витратною і більш ефективною технологією при зміні ключових параметрів моделі, проте також підтверджує, що витрати залишатимуться неефективними.</i></p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення:</p> <p>1. Допускається збереження залишкового терапевтичного ефекту після припинення лікування, тобто досягнуте зменшення об'єму плексиформних нейрофібром або уповільнення його зростання може зберігатися поза періодом активної терапії. Доцільність такого припущення була підтверджена британськими клінічними експертами.</p> <p><i>Заявником було додатково проведено опитування 8 клінічних фахівців НДСЛ «ОХМАТДИТ» та КНП «Західноукраїнський центр спеціалізованої дитячої медицини» щодо можливості збереження залишкового терапевтичного ефекту МЕК інгібіторів для пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу та плексиформними нейрофібромами. За результатами опитування, проведеного заявником, більшість респондентів погодились з припущенням, що залишковий терапевтичний ефект, а саме збереження досягнутого зменшення об'єму плексиформних нейрофібром та/або уповільнення його зростання, може зберігатись після припинення лікування МЕК інгібіторами.</i></p> <p>2. Припущення, що показник якості життя у пацієнтів у стані прогресування (тобто тих, хто не отримував селуметиніб) залишається стабільним протягом тривалості моделі. Ймовірно, таке припущення є консервативним, оскільки більшість пацієнтів, які отримують найкращу підтримуючу терапію, будуть мати збільшення об'єму плексиформних нейрофібром (особливо молодші пацієнти, які зазнають більших змін об'єму плексиформних нейрофібром) і потенційно зазнають зниження якості життя.</p> <p>3. Батьки/опікуни зазнають такого ж відносного зниження показників якості життя, як і пацієнти. Такий вплив враховується до досягнення пацієнтом віку 18 років, після цього консервативно припускається, що подальша підтримка з боку батьків і опікунів не буде необхідною.</p> <p><i>Заявником у фармакоеконімічній моделі було враховано вплив захворювання на якість життя опікунів/доглядальників з огляду на цільову педіатричну популяцію пацієнтів. Розрахунки були проведені заявником з урахуванням національних статистичних даних про середній розмір домогосподарства в Україні, що становить 2,58 особи за даними Державної служби статистики</i></p>

		<p>України, і відповідає 1,58 потенційному доглядальнику на одного пацієнта.</p> <p>Варто зазначити, що уповноваженим органом було отримано відповіді від клінічних фахівців, які зазначають, що дитині з нейрофіброматозом 1 типу потрібний щонайменше один доглядальник, а у разі важких клінічних випадків з вираженою симптоматикою може потребуватись і більше доглядальників на одного пацієнта. За умови врахування в моделі лише одного доглядальника на одного педіатричного пацієнта, показник ICER зростає та становитиме ██████████ грн/QALY (при базовому значенні ██████████ грн/QALY).</p> <p>Обмеження дослідження:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Основні параметри клінічної ефективності моделі базуються на результатах дослідження SPRINT, яке включало лише 50 пацієнтів. Такий обмежений обсяг вибірки знижує надійність статистичного аналізу, особливо при спробах здійснення підгрупового аналізу, зокрема за локалізацією пухлин або індивідуальними характеристиками.</li><li>2. Модель не враховує клінічну гетерогенність перебігу захворювання. Через брак детальних даних відсутня можливість повноцінного моделювання відмінностей у клінічному стані пацієнтів, таких як локалізація пухлини, інтенсивність болю, неврологічні симптоми та функціональні порушення, які істотно впливають на якість життя.</li><li>3. У розрахунках не враховано непрямі витрати, зокрема втрати продуктивності або потребу в постійному догляді з боку батьків чи опікунів. Це пояснюється середнім віком досліджуваної популяції (10,3 року), проте виключення цього компонента потенційно занижує повну оцінку соціально-економічного тягаря захворювання.</li></ol> <p>Варто зазначити, що заявником було враховано у фармакоеконічному аналізі вплив захворювання виключно на якість життя доглядачів, проте не було представлено додаткового сценарію фармакоеконічного аналізу, проведеного із соціальної перспективи із включенням непрямих витрат.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>4. Довгострокова ефективність та безпечність селуметинібу залишаються недостатньо дослідженими через обмежений період спостереження в клінічних випробуваннях. Така невизначеність у прогнозуванні тривалого ефекту терапії у дорослому віці створює потенційні ризики при прийнятті рішень про включення препарату до програм відшкодування.</li></ol> <p>Варто зазначити, що за результатами верифікаційного аналізу уповноваженого органу було встановлено відсутність даних щодо клінічної ефективності селуметинібу для лікування дорослих пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>5. У групі підтримуючої терапії модель базується на припущенні, що всі пацієнти, що переходять до стану “прогресування” залишаються в цьому стані протягом усього періоду моделювання. Це є консервативним підходом, що не враховує задокументовані в літературі випадки спонтанного зменшення пухлин, хоча їх частота</li></ol>
--	--	--

		<p>є низькою.</p> <p>Клінічними експертами КНП Львівської обласної ради «Клінічний центр дитячої медицини» було підтверджено, що спонтанна регресія симптомів є дуже малоймовірною, тому дане обмеження аналізу є обґрунтованим.</p> <p>6. Модель використовує фіксовані показники корисності для станів “прогресування” та “без прогресування”, не враховуючи потенційні кореляції між об’ємом пухлини та якістю життя. Через відсутність валідованих зв’язків між цими показниками модель обмежена у своїй здатності точно відображати реальні зміни показників корисності у клінічній динаміці.</p> <p>7. Дисконтування витрат і результатів проводилося з використанням єдиної фіксованої ставки у 3% відповідно до національних настанов. Однак такий підхід не враховує особливості педіатричної когорти, де тривалий часовий горизонт може вимагати більш гнучкого підходу до дисконтування для точнішої оцінки довготривалих наслідків лікування.</p>
--	--	---

Отже, за розрахунками заявника застосування селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією забезпечує додаткові 5,35 QALY порівняно із застосуванням найкращої підтримуючої терапії. Сукупні витрати на застосування селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією (████████ грн) є у ██████████ разів більшими порівняно із сукупними витратами на застосування найкращої підтримуючої терапії (████████ грн).

Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією для педіатричних пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу та неоперабельними пухлинами порівняно із найкращою підтримуючою терапією становить ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY).

*Варто зазначити, що за результатами проведеної оцінки уповноваженим органом було встановлено критичні технічні помилки, допущені заявником, тому показник ICER, розрахований заявником, є ненадійним.*

Для розрахунку актуального порогового значення ICER заявником використано очікуваний показник ВВП на душу населення в Україні за 2024 рік, що становить 225 068 грн<sup>18</sup>. Показник ICER, отриманий за результатами моделювання, суттєво перевищує поріг 5 ВВП/душу населення, розрахований заявником, що становить 1 125 340 грн. Відповідно до висновку заявника, таке перевищення формально класифікується як неефективні витрати, згідно з Настановою.

В той же час заявник зазначає, що попри перевищення порогового значення ICER, застосування селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією може бути доцільним з огляду на орфанний статус захворювання,

<sup>18</sup><https://index.minfin.com.ua/ua/economy/gdp/>

відсутність терапевтичних альтернатив та доведену порівняльну клінічну ефективність та покращення якості життя пацієнтів.

Варто зазначити, що джерело, використане заявником для визначення ВВП/душу населення станом на 2024 рік, а саме ТОВ “МінфінМедіа”, є неофіційним, неурядовим порталом. Відповідно до Настанови ВВП на душу населення розраховується на базі номінального ВВП останнього року за даними Державної служби статистики України. Тому для розрахунку граничних значень ICER уповноваженим органом було використано останні доступні дані щодо ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022<sup>19</sup>.

Таким чином, відповідно до шкали граничних значень ICER в Україні розрахований заявником ICER перевищує показник 5 ВВП/душу населення у [REDACTED], тому витрати на селуметиніб у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією є неефективними.

**Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено технічні помилки, допущені заявником при моделюванні, які мають критичний вплив на результат аналізу ефективності витрат:**

По-перше, заявником було допущено технічні помилки у розрахунках, які призвели до виникнення різниці у розрахованих роках життя (LYG) між пацієнтами, що застосовують селуметиніб у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією та найкращу підтримуючу терапію. Результати таких розрахунків свідчать про те, що селуметиніб у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією подовжує життя пацієнтів, тоді як відповідно до даних досьє вплив селуметинібу на виживаність не було включено до аналізу, а вплив заявленого лікарського засобу на смертність не враховується в моделі, оскільки дослідження SPRINT не було розроблено для оцінки впливу селуметинібу на тривалість життя. За результатами верифікаційного аналізу уповноваженого органу також було підтверджено відсутність клінічних даних, що стосуються впливу селуметинібу на виживаність пацієнтів.

Таким чином, відповідно до даних досьє та технічного звіту до глобальної моделі, вплив селуметинібу на смертність у моделі не враховується, а враховується лише підвищена смертність пацієнтів із нейрофіброматозом 1 типу порівняно із загальною популяцією (яка є однаковою як для заявленого лікарського засобу, так і для компаратора). Тому розрахована заявником різниця в доданих роках життя не відповідає описовій частині моделі та свідчить про технічні помилки у розрахунках.

По-друге, відповідно до розрахунків заявника, сума часток пацієнтів, що застосовують найкращу підтримуючу терапію, у станах “без прогресування”, “прогресування” і “смерть” є меншою ніж 100%. Такий результат свідчить про серйозні структурні та методологічні помилки в моделі. Таким чином, підхід заявника до розрахунку призводить до недооцінки результатів у пацієнтів із

<sup>19</sup><https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

*групи найкращої підтримуючої терапії, що призводить до завищення доданих років життя, скоригованих на якість, які досягаються при застосуванні селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією, та, відповідно, заниження інкрементального показника ефективності витрат (ICER).*

*По-третє, витрати на найкращу підтримуючу терапію заявником було розраховано тільки для пацієнтів у стані “без прогресування”. Таким чином, витрати на найкращу підтримуючу терапію розраховані некоректно, оскільки не враховують витрат на пацієнтів у стані “прогресування”, тобто є заниженими в моделі фармакоекономічного аналізу.*

*Враховуючи все вищезазначене, за результатами комплексної оцінки уповноваженим органом встановлено, що проведений заявником розрахунок ICER є ненадійним для визначення економічної ефективності застосування селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією, оскільки включені у модель клінічні дані базуються на наївному непрямому порівнянні, що має ряд суттєвих методологічних обмежень, а також у зв'язку з наявністю в моделі значних структурних і технічних помилок (заниження витрат і ефективності у групі найкращої підтримуючої терапії). Проте витрати на селуметиніб у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією з найбільшою ймовірністю будуть неефективними (ICER буде перевищувати 5 ВВП/душу населення).*

#### **4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету**

*Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією порівняно із найкращою підтримуючою терапією на підставі змодельованих недисконтованих витрат для лікування симптоматичних, неоперабельних плексиформних нейрофібром у пацієнтів дитячого віку з нейрофіброматозом 1 типу.*

*Витрати для проведення аналізу впливу на бюджет були змодельовані заявником окремо із використанням показників припинення лікування щороку та з урахуванням збільшення площі поверхні тіла пацієнтів з віком. Таким чином, технічні помилки, допущені заявником при проведенні аналізу ефективності витрат, не впливають на результати аналізу впливу на показники бюджету.*

*Заявником було побудовано сценарій повного переходу цільової когорти пацієнтів на застосування селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією з першого року аналізу. Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до розрахунків заявника орієнтовна кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом, може становити від 238 осіб у першому році до 297 осіб у п'ятому році прогнозування.*

*Аналіз впливу на бюджет був проведений з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу, який враховував припинення застосування селуметинібу відповідно до часу до припинення лікування із дослідження SPRINT*

із використанням розподілу Вейбулла. При розрахунку кількості пацієнтів не було враховано кількість пацієнтів, які помирають щороку, оскільки показники припинення лікування внаслідок смерті були враховані при розрахунку витрат.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для педіатричних пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу та неоперабельними пухлинами наведено у таблиці 4.

**Таблиця 4.** Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій за даними заявника

	<b>Рік 1</b>	<b>Рік 2</b>	<b>Рік 3</b>	<b>Рік 4</b>	<b>Рік 5</b>
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ	238	253	268	282	297
- із них нових пацієнтів (захворюваність)	15	15	15	15	15
Діючий сценарій – без втручання: кількість нових пацієнтів, які використовують виключно НПТ	238	253	268	282	297
Діючий сценарій - без втручання: кількість нових пацієнтів, для яких планується використовувати селуметиніб у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість нових пацієнтів, які використовують виключно НПТ	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість нових пацієнтів, для яких планується використовувати селуметиніб у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією	238	253	268	282	297

- з них, отримують селуметиніб у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією*	223	205	186	168	151
- з них отримують НПТ (припинили лікування селуметинібом)*	15	47	82	115	146
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн</b>					
<b>Діючий сценарій</b> - витрати у схемі лікування без селуметинібу					
<b>Новий сценарій</b> – витрати у схемі лікування з селуметинібом у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією					
з них – витрати на селуметиніб					
<b>Додатковий вплив на бюджет селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією, грн</b>					

\*кількості пацієнтів розраховані некоректно, оскільки заявником враховано, що 15 пацієнтів із когорти на перший рік прогнозування взагалі не отримають селуметиніб, а одразу будуть застосовувати лише найкращу підтримуючу терапію

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при повному переході нових пацієнтів з першого року аналізу на селуметиніб у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією, який коливається від ██████████ грн до ██████████ грн залежно від року аналізу.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при повному переході на селуметиніб у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією з першого року аналізу вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у всі роки аналізу буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у ██████████ разів, залежно від року прогнозування.

**Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:**

*У розрахунках заявника враховано припинення застосування селуметинібу відповідно до даних дослідження SPRINT, однак застосований підхід є некоректним. Частку пацієнтів, які припинили лікування протягом першого року, заявником виключено з розрахунків уже на початок першого року, тоді як відповідні дані розраховуються станом на його кінець і мають враховуватись починаючи з другого року аналізу. Відповідно, підхід заявника призводить до того, що у перший рік із 238 пацієнтів, що потребують застосування селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією, лікування отримують лише 223 пацієнти.*

*Таким чином, при врахуванні витрат на всіх пацієнтів, що потребують застосування селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією у перший рік прогнозування, вплив на бюджет та додаткові витрати на селуметиніб у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією потенційно будуть більшими, ніж розраховано заявником.*

*Проте як було зазначено у пункті 3.1 даного висновку, розрахована заявником кількість пацієнтів з досліджуваною нозологією, що потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу є орієнтовною. Додаткові витрати можуть бути меншими, враховуючи результати проведеного уповноваженим органом розрахунку кількості пацієнтів на основі офіційних статистичних даних ДУ “Центр громадського здоров’я МОЗ України”. Однак додатковий вплив на бюджет селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією буде змінюватись прямо пропорційно до зміни фактичної кількості пацієнтів.*

*Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що вплив на бюджет при повному переході нових пацієнтів з першого року аналізу на селуметиніб у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією, може коливатися від ██████████ грн до ██████████ грн залежно від року прогнозування, однак враховуючи те, що кількість пацієнтів є орієнтовною, відповідно, додатковий вплив на бюджет може варіюватись залежно від кількості пацієнтів.*

**5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником**

*Цільовою популяцією, що була визначена заявником в досьє, є діти віком від 3 років із нейрофіброматозом 1 типу, які мають симптоматичні, неоперабельні плексиформні нейрофіброми.*

*Для представлення результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу селуметиніб в якості технології порівняння в досьє було обрано найкращу підтримуючу терапію, що є*

прийнятним для умов локальної клінічної практики системи охорони здоров'я України в рамках лікування нейрофіброматозу 1 типу.

Результати клінічної ефективності застосування селуметинібу в досє представлено за даними відкритого багатоцентрового одноступеневого дослідження фази II SPRINT (NCT01362803). Результати клінічної ефективності щодо застосування селуметинібу були співставлені з даними історичної когорти пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу та представлені описово.

За результатами 3-річного періоду спостереження (публікація *Gross et al., 2020*) було встановлено, що у 70% пацієнтів групи селуметинібу було зафіксовано підтверджену часткову відповідь, що тривала у 56% пацієнтів більше 12 місяців. Медіана зміни об'єму нейрофіброми при найкращій відповіді становила -27,9%. Показник PFS в групі селуметиніб становив 84%, в історичній когорті 15%. Медіана виживаності без прогресування в групі селуметинібу не була досягнута, у пацієнтів історичної когорти медіана PFS становила 1,3 роки. Проте, варто зауважити, що результати клінічної ефективності щодо застосування селуметинібу у пацієнтів із нейрофіброматозом 1 типу, які мають симптоматичні, неоперабельні плексиформні нейрофіброми порівняно з історичною когортою пацієнтів, які отримували лише найкращу підтримуючу терапію, представлено описово за методом наївного непрямого порівняння, що створює невизначеність при інтерпретації отриманих даних. В той же час, враховуючи орфанний статус досліджуваної нозології, відсутність інших релевантних доказових даних для лікування дітей з нейрофіброматозом 1 типу з неоперабельними плексиформними нейрофібромами, аналіз вказаних результатів приймається уповноваженим органом в рамках проведення даної державної оцінки медичних технологій лікарського засобу селуметиніб.

При подовженому періоді спостереження (до 5 років) дослідження SPRINT (публікація *Gross et al., 2023*) було встановлено збереження клінічної ефективності селуметинібу за оцінюваними показниками (частота об'єктивної відповіді, зменшення об'єму нейрофіброми, виживаність без прогресування).

Також було встановлено наявність клінічної переваги щодо покращення результатів, які повідомляли пацієнти (зменшення болю, загальна якість життя) та за оцінкою функціональних показників після першого року лікування та при подовженому періоді спостереження.

При проведенні верифікації аналізу профілю безпеки селуметинібу за даними дослідження SPRINT (публікація *Gross et al., 2023*) були ідентифіковані побічні реакції, які виникали найчастіше, зокрема діарея, пароніхія, збільшення ваги, блювотя, анемія та інші побічні реакції. Профіль користі та ризику застосування селуметинібу є сприятливим.

Значення показника ICER за результатами проведеного заявником аналізу ефективності витрат є ненадійним з огляду на те, що включені у модель клінічні дані базуються на наївному непрямому порівнянні, що має ряд суттєвих методологічних обмежень, а також у зв'язку з наявністю в моделі значних структурних і технічних помилок, які мають критичний вплив на результат

аналізу ефективності витрат. Водночас, незважаючи на неможливість достовірної інтерпретації значення ICER, наявні дані свідчать про те, що застосування селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією має додану ефективність та користь і є більш витратним порівняно із найкращою підтримуючою терапією.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі має орієнтовний характер і узгоджується з результатами аналізу впливу на бюджет. Водночас наведені дані щодо потреби слід розглядати як попередні з необхідністю уточнення на підставі актуальної інформації з профільних закладів охорони здоров'я, враховуючи орфанний статус відповідної нозології.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією є більш витратним порівняно із найкращою підтримуючою терапією, що є коректним. Додатковий вплив на бюджет при повному переході цільової когорти пацієнтів на застосування селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією з першого року аналізу коливається у межах від ██████████ грн до ██████████ грн залежно від року аналізу, однак враховуючи те, що кількість пацієнтів є орієнтовною, відповідно, додатковий вплив на бюджет може варіюватись залежно від кількості пацієнтів. Відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у ██████████ разів, залежно від року прогнозування.

**4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я**

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 №1300 зі змінами, було здійснено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу селуметиніб (ТН КОСЕЛУГО) (капсули; 1 капсула тверда містить 10 мг або 25 мг селуметинібу (у формі гідросульфату), станом на 09.04.2026 проходить процедуру державної реєстрації), поданого за показанням як монотерапія для лікування симптоматичних, неоперабельних плексиформних нейрофібром (ПН) у пацієнтів

дитячого віку від 3 років і старше з нейрофіброматозом 1 типу (НФ1) щодо можливості включення лікарського засобу до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що будуть закуповуватись за напрямом “Медикаменти для громадян, які страждають на орфанні метаболічні захворювання”, у тому числі із застосуванням механізму договорів керованого доступу.

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності селуметинібу як монотерапії для лікування симптоматичних, неоперабельних плексиформних нейрофібром у пацієнтів дитячого віку від 3 років і старше з нейрофіброматозом 1 типу Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України” (далі – Експертний комітет) було зазначено наступне.

*Результати порівняльної клінічної ефективності (результативність):*

Інформація щодо клінічної ефективності лікарського засобу селуметиніб в порівнянні з найкращою підтримуючою терапією надана за результатами дослідження SPRINT (NCT01362803).

Публікації:

- *Gross et al., 2020 (3-річний період спостереження);*
- *Gross et al., 2023 (період спостереження до 5 років).*

Метою проведення відкритого багатоцентрового одногрупового дослідження фази II SPRINT було підтвердити частоту об'єктивної відповіді плексиформних нейрофібром та оцінити клінічну користь при застосуванні селуметинібу у пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу з неоперабельними плексиформними нейрофібромами. Досліджено групу пацієнтів з 50 осіб віком від 2 до 18 років. Для оцінки впливу селуметинібу на природній перебіг росту нейрофібром авторами публікації *Gross et al., 2020* було співставлено зміни розміру нейрофібром у пацієнтів, які отримували селуметиніб у дослідженні SPRINT, із ростом нейрофібром у пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу відповідного віку (N = 93) із дослідження природнього перебігу, проведеного Національним інститутом раку США (NCT00924196<sup>20</sup>), тобто порівняно з історичною когортою.

У дослідженні SPRINT при 3-річному періоді спостереження (публікація *Gross et al., 2020*) у 70% пацієнтів групи селуметинібу було зафіксовано підтверджену часткову відповідь, що тривала більше 12 місяців у 56% пацієнтів. Також у пацієнтів в групі селуметинібу медіана зміни об'єму нейрофіброми при найкращій відповіді становила -27,9% від вихідного рівня, в той час як пацієнти історичної когорти зазвичай мали тенденцію до росту пухлини (медіана зміни

<sup>20</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00924196>

об'єму пухлини становила +76,5% від вихідного рівня) при медіані спостереження 6,8 років.

За даними публікації *Gross et al., 2020* (3-річний період спостереження) було встановлено, що виживаність без прогресування становила 84% у пацієнтів в групі селуметинібу, в той час як в історичній когорті вказаний показник становив 15%. Також було встановлено, що медіана виживаності без прогресування в групі історичної когорти становила 1,3 років; в групі селуметинібу медіана виживаності без прогресування не була досягнута. Досягнення повної відповіді не було зафіксовано у жодного пацієнта групи селуметинібу.

Враховуючи важливість оцінки довгострокових результатів застосування селуметинібу для лікування досліджуваного орфанного захворювання було проаналізовано дані 5-річного періоду спостереження та встановлено збереження клінічної ефективності за оцінкою:

- частоти об'єктивної відповіді (68%);
- медіани зміни об'єму пухлини (-27,2%);
- медіани часу до найкращої відповіді (16 циклів);
- виживаності без прогресування (медіану не досягнуто).

Отже, за результатами оцінки порівняльної клінічної ефективності можна зробити висновки про наявність певної тенденції до зменшення об'єму пухлини та збільшення виживаності без прогресування при застосуванні селуметинібу порівняно з природнім перебігом даного захворювання у пацієнтів, які отримували найкращу підтримуючу терапію. Однак, при інтерпретації даних результатів варто враховувати обмеження, що пов'язані з одностороннім відкритим дизайном дослідження заявленого лікарського засобу та, відповідно, відсутністю прямих порівняльних доказових даних, а також описовим характером представлення порівняльних результатів за методом наївного непрямого порівняння з історичною когортою, що не враховує відмінності між дослідженнями, зокрема різний дизайн, розмір вибірки та відмінності в базових характеристиках пацієнтів.

Суттєво зауважити, що результати клінічної ефективності щодо застосування селуметинібу у пацієнтів із нейрофіброматозом 1 типу, які мають симптоматичні, неоперабельні плексиформні нейрофіброми, порівняно з історичною когортою пацієнтів, які отримували лише найкращу підтримуючу терапію, представлено описово за методом наївного непрямого порівняння, що створює невизначеність при інтерпретації отриманих даних.

#### *Безпечність:*

Профіль безпеки монотерапії селуметинібом у пацієнтів дитячого віку з нейрофіброматозом 1 типу з неоперабельними плексиформними нейрофібромами було представлено заявником за даними дослідження SPRINT.

За даними публікації *Gross et al., 2020* найпоширенішими побічними реакціями 1 і 2 ступеня тяжкості були розлади шлунково-кишкового тракту (нудота, блювота або діарея), безсимптомне підвищення рівня креатинфосфокінази, вугреподібний висип і пароніхія. У 14 пацієнтів було

знижено дозування селуметинібу через виникнення побічних реакцій, з яких 5 пацієнтів (10%) припинили лікування внаслідок побічних реакцій, а саме: діарея 3 ступеня тяжкості (цикл 3), збільшення маси тіла 3 ступеня тяжкості (9 цикл), пароніхія 3 ступеня тяжкості (15 цикл), виразка шкіри 4 ступеня тяжкості (цикл 19) і підвищення рівня креатиніну 4 ступеня тяжкості (8 цикл). У жодного з пацієнтів не спостерігалися симптоматичні зміни фракції викиду лівого шлуночку або серозне відшарування сітківки або інших очних ефектів, що загрожують зору.

За висновками заявника, було встановлено сприятливий профіль безпеки при застосуванні селуметинібу для лікування пацієнтів від 3 років з нейрофіброматозом 1 типу з симптоматичними неоперабельними плексиформними нейрофібромами.

Також заявником було представлено побічні реакції, які виникали при застосуванні селуметинібу, при подовженому періоді спостереження дослідження SPRINT (до 5 років) за даними публікації *Gross et al., 2023*.

За результатами проведеного аналізу профілю безпеки селуметинібу за даними дослідження SPRINT (*Gross et al., 2023*) було встановлено, що серед побічних реакцій 3-4 ступенів тяжкості, які виникали найчастіше, були діарея, збільшення маси тіла, пароніхія, анемія та інших побічні реакції. Загальний профіль ризику при застосуванні селуметинібу залишається сприятливим.

*Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет:*

Ефективність витрат селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією порівняно з найкращою підтримуючою терапією в досьє була оцінена із застосуванням методу “витрати-користь” (cost-utility), який дозволяє оцінити додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування селуметинібу. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення ICER при застосуванні селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією для педіатричних пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу та неоперабельними пухлинами порівняно із найкращою підтримуючою терапією становить ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY) та суттєво перевищує поріг 5 ВВП/душу населення, таке перевищення формально класифікується як неефективні витрати, згідно з Настановою.

Уповноваженим органом було виявлено критичні технічні помилки, допущені заявником у ході цього аналізу. Зокрема, розрахунки заявника базувалися на твердженні, що селуметиніб у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією подовжує життя пацієнтів, тоді як відповідно до даних досьє вплив селуметинібу на виживаність не було включено до аналізу, а вплив заявленого лікарського засобу на смертність не враховується в моделі, оскільки дослідження SPRINT не було розроблено для оцінки впливу селуметинібу на тривалість життя, клінічні дані, що стосуються впливу селуметинібу на виживаність пацієнтів, відсутні. Також, для визначення ВВП/душу населення

станом на 2024 рік заявник використав неофіційні джерела. Отже, показник ICER, розрахований заявником, є ненадійним. Спираючись на останні доступні дані щодо ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022 встановлено, що розрахований заявником ICER перевищує показник 5 ВВП/душу населення у [REDACTED] разів, тому витрати на селуметиніб у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією є неефективними. Загалом встановлено, що проведений заявником розрахунок ICER є ненадійним для визначення економічної ефективності застосування селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією, оскільки включені у модель клінічні дані базуються на наївному непрямому порівнянні, що має ряд суттєвих методологічних обмежень, а також у зв'язку з наявністю в моделі значних структурних і технічних помилок (зниження витрат і ефективності у групі найкращої підтримуючої терапії).

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування селуметинібу у поєднанні з найкращою підтримуючою терапією при повному переході цільової когорти пацієнтів на застосування заявленого лікарського засобу з першого року аналізу коливається у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року аналізу. Враховуючи те, що кількість пацієнтів є орієнтовною, додатковий вплив на бюджет може варіюватись залежно від кількості пацієнтів. Разом з тим, відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED] разів, залежно від року прогнозування.

*Якість доказових даних:*

Аналіз результатів клінічної ефективності та безпеки застосування селуметинібу був проведений на основі дослідження без порівняння (англ. single arm study), що відповідає рекомендаціям Настанови, згідно якої орфанний статус досліджуваної нозології вимагає врахування всього спектру клінічних досліджень.

Враховуючи відсутність порівняльної групи в дослідженні SPRINT, оцінка методологічної якості дослідження заявником проведена із застосуванням інструменту “The ROBINS-I tool”, встановлено низький ризик систематичної помилки. При верифікаційному аналізі уповноваженим органом також здійснено оцінку за даним інструментом та встановлено високий ризик систематичної помилки, що відрізняється від оцінки заявника.

*Організаційні критерії*

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутній національний стандарт медичної допомоги щодо лікування нейрофіброматозу 1 типу.

За результатами аналізу третинних джерел, селуметиніб, у числі інших інгібіторів МЕК, для лікування неоперабельних плексиформних нейрофібром при нейрофіброматозі 1 типу згадується у Рекомендаціях Європейської довідкової

мережі з генетичних синдромів ризику пухлин щодо спостереження за пухлинами у осіб з нейрофіброматозом 1 типу (ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1), 2023 та у клінічних рекомендаціях американських фахівців “Інгібітори MEK для лікування проявів нейрофіброматозу 1 типу: клінічні докази та консенсус (MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus), 2022”.

Лікарський засіб селуметиніб не включений до 24 випуску Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines).

Станом на 09.04.2026 лікарський засіб з ТН КОСЕЛУТО проходить процедуру державної реєстрації.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України селуметиніб не включено до 17 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 13.06.2025 № 971).

*Епідеміологічні показники щодо окремого захворювання: поширеності, захворюваності та смертності в Україні*

За розрахунками заявника загальна кількість пацієнтів дитячого віку від 3 років і старше з нейрофіброматозом 1 типу з симптоматичними, неоперабельними плексиформними нейрофібромами, яким можливе призначення селуметинібу, може становити від 238 у 2025 до 297 осіб у 2029 р. За результатами верифікації даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі уповноваженим органом встановлено, що, згідно форми N-49 “Звіт про надання медико-генетичної допомоги” станом на 25.04.2025 рік на диспансерному обліку знаходяться 610 дітей віком 0-17 років, з яких 102 пацієнти мали вперше діагностоване захворювання. За даними клінічних фахівців частка неоперабельних ПФ пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу може становити 30-50%, орієнтовно від 51 до 85 пацієнтів. Отже, є невизначеність щодо кількості пацієнтів, які потенційно потребуватимуть застосування селуметинібу - вона може бути меншою. У зв'язку з цим, попередній розрахунок потреби системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі потребує подальшого уточнення на основі даних профільних закладів охорони здоров'я України.

*Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:*

Першочергове забезпечення профілактики, ранньої діагностики і лікування орфанних захворювань є одним з пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки відповідно до наказу МОЗ України від 30.12.2025 №1976. Нейрофіброматоз (МКХ 10 - Q 85.0) входить до переліку орфанних захворювань, затверджених наказом МОЗ України від 27.10.2014 №778.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулось 12.02.2026, було надано наступні рекомендації.

Таким чином, незважаючи на дані про окремі клінічні переваги заявленого лікарського засобу, враховуючи існуючі обмеження при їх інтерпретації,

зважаючи на встановлений високий ризик систематичної помилки при оцінці методологічної якості основного дослідження щодо ефективності заявленого лікарського засобу, беручи до уваги критичні технічні помилки, допущені у аналізі ефективності витрат, що робить його результати ненадійними, а також, дані аналізу впливу на показники бюджету, що свідчать про додаткові витрати та великий вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб, Експертним комітетом не рекомендовано включати селуметиніб (ТН КОСЕЛУГО) за показанням як монотерапія для лікування симптоматичних неоперабельних плексиформних нейрофібром (ПН) у пацієнтів дитячого віку від 3 років і старше з нейрофіброматозом 1 типу (НФ1) до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що будуть закуповуватись за напрямом “Медикаменти для громадян, які страждають на орфанні метаболічні захворювання”, у тому числі із застосуванням механізму договорів керованого доступу.

#### **5. Інформація щодо строку дії звіту з рекомендаціями.**

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.