

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Selumetinib (Koselugo<sup>®</sup>)*

AstraZeneca GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 12.08.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	35

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie SPRINT.....	11
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – historischer Vergleich der pivotalen Studie SPRINT gegenüber BSC in den Studien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 .....	17
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	33
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
6MWT	6-Minuten Gehetest ( <i>6-Minute Walking Test</i> )
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse ( <i>Adverse Events of Special Interest</i> )
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BOR	Bestes Gesamtansprechen ( <i>Best Objective Response</i> )
BID	Zweimal täglich
BSC	<i>Best-Supportive-Care</i>
CR	Vollständiges Ansprechen ( <i>Complete Response</i> )
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DCO	Datenschnitt ( <i>Data cut-off</i> )
DOR	Dauer des Ansprechens ( <i>Duration of Response</i> )
DVQ	<i>Disfunctional Voiding Questionnaire</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FEV <sub>1/0,75</sub>	Einsekundenkapazität ( <i>Forced Expiratory Volume</i> )
GIC	<i>Global Impression of Change</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICR	<i>Independent Centralized Review</i>
IPTW	<i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
MMT	Manueller Muskeltest ( <i>Manual Muscle Test</i> )
MPNST	Maligner periphere Nervenscheidentumor ( <i>Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor</i> )
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NRS-11	<i>Numerical Rating Scale</i>
ORR	Objektive Ansprechrate ( <i>Objective Response Rate</i> )

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PD	Krankheitsprogression ( <i>Progressive Disease</i> )
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben ( <i>Progression-free Survival</i> )
PII	<i>Pain Interference Index</i>
PN	Plexiformes Neurofibrom
PR	Partielles Ansprechen ( <i>Partial Response</i> )
PROMIS	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>
PS	<i>Propensity Score</i>
PZN	Pharmazentralnummer
R <sub>20</sub>	Atemwegswiderstand 20 Hertz
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
REiNS	<i>Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis</i>
ROM	Bewegungsfreiheit ( <i>Range of Motion</i> )
SD	Stabile Erkrankung ( <i>Stable Disease</i> )
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TTP	Zeit bis zur Progression ( <i>Time to Progression</i> )
TTPP	Zeit bis zur Schmerzlinderung ( <i>Time to Pain Palliation</i> )
TTR	Zeit bis zum Ansprechen ( <i>Time to Response</i> )
UE	Unerwünschte Ereignisse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca GmbH	c/o Alexion Pharma Germany GmbH
<b>Anschrift:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel	c/o Landsberger Straße 300 80687 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca AB
<b>Anschrift:</b>	S-151 85 Södertälje Schweden

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Selumetinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Koselugo®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01EE04</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>41068</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>10 mg: 17261710</b> <b>25 mg: 17261727</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>Q85.0</b> <b>D36.1</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I12181, I75394, I9189, I14831, I65027, I14829, I117826, I130442, I130441, I117885, I117827, I117884, I9188, I66259, I75754, I14830, I79585</b>

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Die Koselugo-Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert.	17.06.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Nicht zutreffend <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.  
c: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.  
NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Selumetinib wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) eingestuft und somit gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Für den Fall, dass Selumetinib den *Orphan Drug*-Status verliert oder die 50-Mio.-Euro-Umsatzgrenze überschreitet (§ 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V), wurde dennoch eine G-BA-Beratung durchgeführt. In dieser Beratung hat der G-BA bei der Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) *Best-Supportive-Care* (BSC) als zVT bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Selumetinib wird, ergänzend zu der zulassungsrelevanten einarmigen Studie SPRINT, ein historischer Vergleich gegenüber BSC dargestellt.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

#### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für Selumetinib gilt der Zusatznutzen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) bereits durch die Zulassung als belegt. Nach § 5 Absatz 8 Satz 1 AM-NutzenV ist somit lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen. Im Folgenden werden hierfür die Ergebnisse zunächst für jeden Endpunkt zusammengefasst und anschließend zur Gesamtbewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.

Eine Übersicht mit Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von Selumetinib für die patientenrelevanten Endpunkte der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit aus der pivotalen Studie SPRINT ist in Tabelle 1-7 dargestellt. Die Ergebnisse aus dem historischen Vergleich gegenüber BSC aus den Studien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 sind in Tabelle 1-8 dargestellt.

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie SPRINT

Endpunkt	Selumetinib 25 mg/m <sup>2</sup> BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität: Tumoransprechen		
Wachstum der Zielläsion	<i>Mittlere Wachstumsrate (ml) /Jahr</i>	beträchtlich
	-116 [-178,5; -52,4]	
	<i>Prozentuale Wachstumsrate (%) /Jahr</i>	
	-9,4 [-12,2; -6,5]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Selumetinib</b> 25 mg/m <sup>2</sup> BID	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Tumoransprechen</b> n/N* (%):	<i>Objektive Ansprechrate (ORR)</i>	beträchtlich
	33/50 (66)	
	<i>Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)</i>	
	33/50 (66) Median (Monate): 8,0	
	<i>Dauer des Ansprechens (DOR)</i>	
	Ansprechen mit nachfolgender Progression: n/N* (%) : 2/33 (6) Ansprechen <b>ohne</b> Progression bis DCO: n/N* (%) : 31/33 (94) Median (Monate): NC	
	<i>Bestes objektives Ansprechen (BOR)</i>	
	CR :0/50 bestätigtes PR: 33/50 (66,0) unbestätigtes PR: 4/50 (8,0) SD: 11/50 (22,0) PD: 0/50 NE: 2/50 (4,0)	
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>	<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>	erheblich
	Progression: n/N* (%) : 3/50 (6) Progressions <b>frei</b> bis DCO: n/N* (%) : 47/50 (47) Median (Monate): NC	
<b>Morbidität: Schmerzen</b>		
<b>NRS-11</b> Verbesserung des Schmerzes um 2 Punkte n/N* (%):	<i>NRS-11 – Schmerz des vom Patienten bestimmten PN</i>	beträchtlich
	20/31 (64,6)	
	<i>NRS-11 – Schmerz des vom Prüfarzt bestimmten PN</i>	
	14/25 (56,0)	
	<i>NRS-11 – Gesamttumorschmerz</i>	
	14/26 (53,8)	
<i>NRS-11 – Sonstige Schmerzen</i>		
	15/26 (57,7)	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Selumetinib</b> 25 mg/m <sup>2</sup> BID	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Schmerz-</b> <b>linderung</b> um 2 Punkte n/N* (%):	<i>Schmerzlinderung ohne erhöhte Schmerzmittelgabe</i>	beträchtlich
	14/34 (41,2)	
	<i>Zeit bis zur Schmerzlinderung</i>	
	Median (Monate): 1,87	
	<i>Schmerzlinderung oder verringerte Schmerzmittelgabe</i>	
	15/34 (44,1)	
	<i>Zeit bis zur Schmerzlinderung/ verringertes Schmerzmittelgabe</i>	
	Median (Monate): 3,71	
<b>Pain</b> <b>Interference</b> <b>Index (PII)</b> Verbesserung um 0,9 Punkte n/N* (%):	<i>PII – Patientenberichtet</i>	beträchtlich
	12/31 (38,7)	
	<i>PII – Elternberichtet</i>	
	25/45 (55,6)	
<b>Morbidität: Symptomatik</b>		
<b>Manueller</b> <b>Muskeltest</b> <b>(MMT)</b> Verbesserung um 0,75 Punkte n/N* (%):	<i>MMT – Gesamt</i>	nicht quantifizierbar
	1/30 (3,3)	
	<i>MMT – Unilateral untere Extremität</i>	
	1/11 (8,3)	
	<i>MMT – Unilateral obere Extremität</i>	
	0/11	
	<i>MMT – Bilateral untere Extremitäten</i>	
	0/1	
	<i>MMT – Bilateral obere Extremitäten</i>	
0/6		
<b>Bewegungs-</b> <b>freiheit</b> <b>(ROM)</b> (Veränderung gegenüber Baseline ± s)	<i>ROM – Gesamt (°)</i>	nicht quantifizierbar
	Verbesserung zu Zyklus 25: + 80,55 ± 106,594	
	<i>ROM – Unilateral untere Extremität (°)</i>	
	Verbesserung zu Zyklus 25: + 11,86 ± 16,537	
	<i>ROM – Unilateral obere Extremität (°)</i>	
	Verbesserung zu Zyklus 25: + 105,38 ± 131,409	
	<i>ROM – Bilateral untere Extremitäten (°)</i>	
	Keine ausreichenden Daten für die Analyse verfügbar	
	<i>ROM – Bilateral obere Extremitäten (°)</i>	
Verbesserung zu Zyklus 25: + 137,00 ± 99,335		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Selumetinib</b> 25 mg/m <sup>2</sup> BID	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Grooved Pegboard Test</b> (Veränderung gegenüber Baseline ± s)	<i>Grooved Pegboard Test – Z-Score – beeinträchtigte Hand</i>	nicht quantifizierbar
	Verbesserung zu Zyklus 25: -2,77 ± 4,755	
<b>Greifkraft und Schlüsselgriff</b> (Veränderung gegenüber Baseline ± s)	<i>Greifkraft – linke Hand (in kg)</i>	nicht quantifizierbar
	Verbesserung zu Zyklus 25: + 4,68 ± 7,280	
	<i>Greifkraft – rechte Hand (in kg)</i>	
	Verbesserung zu Zyklus 25: + 5,92 ± 7,474	
	<i>Schlüsselgriff – unilateraler PN – beeinträchtigte Hand (in kg)</i>	
	Verbesserung zu Zyklus 25: + 0,46 ± 3,581	
<b>Beinlängendiskrepanz</b> (Veränderung gegenüber Baseline ± s)	<i>Unterschied in der Beinlänge (cm)</i>	nicht quantifizierbar
	Zyklus 25: - 0,55 ± 1,442	
<b>PROMIS</b> Verbesserung um 4,8 Punkte n/N* (%):	<i>PROMIS – Selbstberichtet</i>	beträchtlich
	Mobilität: 6/22 (27,3) obere Extremitäten: 7/21 (33,3)	
	<i>PROMIS – Elternberichtet</i>	
	Mobilität: 16/31 (51,6) obere Extremitäten: 10/30 (33,3)	
<b>Sehfähigkeit</b> Verbesserung um 2 mm in der Exophthalmometrie n/N* (%):	<i>Sehtest – HOTV-Tafel – rechtes Auge</i>	nicht quantifizierbar
	0/5 (0)	
	<i>Sehtest – HOTV-Tafel – linkes Auge</i>	
	0/5 (0)	
	<i>Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – rechtes Auge</i>	
	Keine Daten	
	<i>Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – linkes Auge</i>	
	1/1	
	<i>Exophthalmometrie – rechtes Auge</i>	
	1/7 (14,3)	
	<i>Exophthalmometrie – linkes Auge</i>	
	2/7 (28,6)	
	<i>Exophthalmometrie – von PN beeinträchtigt Auge</i>	
	2/7 (28,6)	
<i>Exophthalmometrie – nicht beeinträchtigt Auge</i>		
1/7 (14,3)		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Selumetinib</b> 25 mg/m <sup>2</sup> BID	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Atemfunktion</b> Verbesserung um 12 % ( $FEV_{1/0,75}$ ) bzw. 20 % ( $R_{20}$ ) n/N* (%): AHI: (Veränderung gegenüber Baseline ± s)	<i>Einsekundenkapazität (<math>FEV_{1/0,75}</math>) – MID 12 % Ausgangswert</i>	nicht quantifizierbar
	8/11 (72,7)	
	<i>Atemwegswiderstand (<math>R_{20}</math>) – MID 20 % Ausgangswert</i>	
	2/10 (20,0)	
	<i>Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (Events/Schlafstunde)</i> Verbesserung zu Zyklus 25: -0,133 ± 1,3938	
<b>Darm- und Blasenfunktion: DVQ</b> Verbesserung um 7,8 Punkte n/N* (%):	<i>DVQ – Selbstberichtet</i>	nicht quantifizierbar
	1/1 (NC)	
	<i>DVQ – Elternberichtet</i>	
	2/8 (25,0)	
<b>Morbidität: Allgemeiner Gesundheitszustand</b>		
<b>Symptomcheckliste</b> Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie n/N* (%):	<i>Verbesserung der Symptome der Symptomcheckliste</i>	beträchtlich
	Je nach Symptom Verbesserung um mindestens eine Kategorie bei 2 % – 49 % der Patientinnen und Patienten	
<b>6MWT</b> Verbesserung um 30 m n/N* (%):	<i>6MWT</i>	beträchtlich
	12/23 (52,2)	
<b>GIC</b> Erreichen der Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“ n/N* (%):	<i>GIC: Selbstberichtet – Tumorschmerz</i>	beträchtlich
	24/31 (77,4)	
	<i>GIC: Selbstberichtet – Gesamtschmerz</i>	
	21/31 (67,7)	
	<i>GIC: Selbstberichtet – Tumorassoziierte Morbidität</i>	
	26/31 (83,9)	
	<i>GIC: Elternberichtet – Tumorschmerz</i>	
	31/46 (69,6)	
	<i>GIC: Elternberichtet – Gesamtschmerz</i>	
	30/46 (65,2)	
<i>GIC: Elternberichtet – Tumorassoziierte Morbidität</i>		
36/46 (78,3)		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Selumetinib 25 mg/m <sup>2</sup> BID	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>PedsQL</b> Verbesserung um 15 Punkte n/N* (%):	<i>PedsQL: Selbstberichtet – Gesamtscore</i>	beträchtlich
	12/31 (38,7)	
	<i>PedsQL: Elternberichtet – Gesamtscore</i>	
	34/48 (70,8)	
<b>Sicherheit</b>		
<b>UE</b> n/N* (%):	<i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i>	kein Zusatznutzen
	49/50 (98,0)	
	<i>Schwerwiegende UE (SUE)</i>	
	12/50 (24,0)	
	<i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i>	
	31/50 (62,0)	
	<i>Nicht schwere UE vom CTCAE-Grad ≤ 2</i>	
	49/50 (98,0)	
	<i>UE, die zum Tod führten</i>	
	0/50	
	<i>Behandlungsabbruch aufgrund UE</i>	
	6/50 (12,0)	
	<i>Dosisreduktion aufgrund UE</i>	
	13/50 (26,0)	
<i>Unterbrechung der Behandlung aufgrund UE</i>		
42/50 (84,0)		
<b>AESI</b> n/N* (%):	<i>Jegliche AESI</i>	kein Zusatznutzen
	49/50 (98,0)	
	<i>Schwerwiegende AESI</i>	
	3/50 (6,0)	
	<i>Schwere AESI mit CTCAE Grad ≥ 3</i>	
	11/50 (22,0)	
	<i>Nicht-schwere AESI (CTCAE ≤ 2)</i>	
49/50 (98,0)		
<p>6MWT: 6-Minuten Gehstest (<i>6-Minute Walking Test</i>); AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest</i>); AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes Objektives Ansprechen (<i>Best Objective Response</i>); CR: Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; DOR: Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>); DVQ: <i>Disfunctional Voiding Questionnaire</i>; FEV: Einsekundenkapazität (<i>Forced Expiratory Volume</i>); GIC: <i>Global Impression of Change</i>; KI: Konfidenzintervall; MMT: Manueller Muskeltest; NC: Nicht kalkulierbar; NE: Nicht erhoben; NA: Nicht anwendbar; NF1: Neurofibromatose Typ 1; NRS-11: <i>Numerical</i></p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Selumetinib 25 mg/m <sup>2</sup> BID	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Rating Scale; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); ROM: Bewegungsfreiheit (Range of Motion); PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; PII: Pain Interference Index; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response); UE: Unerwünschtes Ereignis</i>		

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene –historischer Vergleich der pivotalen Studie SPRINT gegenüber BSC in den Studien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222

Endpunkt	Selumetinib 25 mg/m <sup>2</sup> BID	BSC	Selumetinib vs. BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Wachstum der Zielläsion</b>	<i>Mittlere Wachstumsrate (ml) /Jahr</i>			beträchtlich
	SPRINT: -116 [-178,5; -52,4]	NCI-08-C-0079: 97,9 [62,0; 133,8] 01-C-0222 – Placebo: 115,9 [39,4;192,4]	NC	
	<i>Prozentuale Wachstumsrate (%) /Jahr</i>			
	SPRINT: -9,4 [-12,2; -6,5]	NCI-08-C-0079: 22,9 [17,6; 28,3] 01-C-0222– Placebo: 27,4 [19,9; 35,0]	SPRINT vs NCI- 08-C-0079: -37,3 [-42,4; -32,2]	
<b>Progressions freies Überleben (PFS)</b>	<i>Vergleich zu NCI-08-C-0079 – altersangepasste Kohorte</i>			erheblich
	SPRINT: n/N* (%): 3/50 (6) Median (Jahre): NC	NCI-08-C-0079: n/N* (%): 80/92 (87) Median (Jahre): 1,3	HR: 0,23 [0,14; 0,37] < 0,001	
	<i>Vergleich zu 01-C-0222 – Placebo-Arm</i>			
	SPRINT: n/N* (%): 3/50 (6) Median (Jahre): NC	01-C-0222– Placebo: n/N* (%): 23/29 (79) Median (Jahre): 1,0	HR: 0,04 [0,02; 0,30] < 0,001	
	<i>NCI-08-C-0079: Propensity Score (PS)-Analysen – Naiver Vergleich</i>			
	SPRINT: n/N* (%): 3/50 (6) Median (Jahre): NC	NCI-08-C-0079: n/N* (%): 56/75 (74,7) Median (Jahre): 1,7	HR: 0,09 [0,03; 0,30] < 0,001	
	<i>NCI-08-C-0079: PS-Analysen – 1:1-Matching</i>			
SPRINT: n/N* (%): 3/37 (8,1) Median (Jahre): NC	NCI-08-C-0079: n/N* (%): 27/37 (73) Median (Jahre): 1,7	HR: 0,12 [0,04; 0,37] < 0,001		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Selumetinib 25 mg/m <sup>2</sup> BID	BSC	Selumetinib vs. BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>NCI-08-C-0079: PS-Analysen – Gewichtung mit stabilisiertem IPTW</i>				
	SPRINT: n/N* (%): 3/52 (5,8) Median (Jahre): NC	NCI-08-C-0079: n/N* (%): 55/73 (75,3) Median (Jahre): 1,6	HR: 0,08 [0,02; 0,26] < 0,001	
<i>NCI-08-C-0079: PS-Analysen – IPTW-Schätzung</i>				
	-	-	HR: 0,08 [0,02; 0,25] < 0,001	
<i>NCI-08-C-0079: PS-Analysen – 1:2-Matching mit Ersetzung</i>				
	SPRINT: n/N* (%): 3/46 (6,5) Median (Jahre): NC	NCI-08-C-0079: n/N* (%): 33/43 (76,7) Median (Jahre): 2,0	HR: 0,11 [0,04; 0,31] < 0,001	
BID: Zweimal täglich; BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; IPTW: <i>Inverse Probability of Treatment Weighing</i> KI: Konfidenzintervall; NC: Nicht kalkulierbar; NE: Nicht erhoben; NA: Nicht anwendbar; PFS: Progressionsfreies Überleben				

**Mortalität**

In Bezug auf die Mortalität haben Patientinnen und Patienten mit NF1 eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung; vor allem aufgrund eines erhöhten Lebenszeitriskos für die Entwicklung bösartiger Tumore. Das mittlere und mediane Sterbealter von Patientinnen und Patienten mit NF1 liegt bei 54,4 – 59 Jahren. Aufgrund des hohen Sterbealters und da es sich bei den PN selbst nicht um maligne Tumore handelt, stellt die Mortalität in der hier vorliegenden pädiatrischen Indikation nicht die wesentliche Krankheitslast dar. Bei Patientinnen und Patienten mit NF1 im Kindes- und Jugendalter wird noch nicht mit einer gegenüber der Allgemeinbevölkerung signifikant erhöhten Mortalität gerechnet. Aus diesem Grund war das Gesamtüberleben in der pivotalen Studie SPRINT nicht als Endpunkt präspezifiziert, Todesfälle wurden jedoch erhoben sofern eingetreten. In der pivotalen Studie SPRINT, den Fallserien von *Baldo et al., 2020* und *Espírito Santo et al., 2020* sowie im Placebo-Arm der Studie 01-C-0222 traten keine Todesfälle auf. In der Studie NCI-08-C-0079 wurden bis zum Stand der vorliegenden Informationen von Oktober 2018 insgesamt 3 Todesfälle berichtet, 2 davon in der altersangepassten Kohorte.

Daher wird die Endpunktkategorie Mortalität **nicht zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib herangezogen.**

## **Morbidität**

### *Volumenänderung der PN*

Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wachsen die PN kontinuierlich; die Studie NCI-08-C-0079 zeigt ein Wachstum der PN im Mittel um 22,9 % zum Ausgangswert pro Jahr; im Kontrollarm der Studie 01-C-0222 um 27,4 % pro Jahr. In weiteren Studien, welche Wachstumsraten für PN im natürlichen Verlauf der Erkrankung unter BSC berichten (*Well et al., 2021, Nguyen et al., 2013, Nguyen et al., 2012, Fisher et al., 2008*), werden jährliche Wachstumsraten von -13,4 % – +90 % beschrieben, wobei die PN bei einem deutlich überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten ein Wachstum zeigen. Die Behandlung mit Selumetinib kann dieses Wachstum nicht nur aufhalten oder stoppen, sondern sogar umkehren. Im Mittel verkleinerten sich die PN durch die Behandlung mit Selumetinib um 9,4 % pro Jahr.

Diese Volumenverringerung der PN bringt eine beträchtliche Verbesserung für die Patientinnen und Patienten. Sie profitieren insbesondere durch die Verkleinerung der großen, äußerlich sichtbaren Tumore, die zu schweren Entstellungen führen und die in der Studie SPRINT 88,0 % der Patientinnen und Patienten betrafen. Des Weiteren werden auch Symptome gelindert, die direkt durch die PN und deren Raumforderung ausgelöst werden. In der Regel steigt die Morbidität mit zunehmendem Volumen der PN, sodass eine Volumenreduktion sowie das Verhindern des weiteren Wachstums von höchster Relevanz für die Patientinnen und Patienten sind.

Zudem besteht bei den PN ein Entartungsrisiko zu MPNST, welches mit zunehmendem Volumen steigt. Eine Behandlung mit Selumetinib kann somit dieses Risiko verringern und möglicherweise eine Entartung der PN verhindern.

### *Tumoransprechen*

Insgesamt verringerte sich das Volumen der Zielläsion bei 66 % (33 von 50) der Patientinnen und Patienten um mindestens 20 % (REiNS-Kriterien für partielles Ansprechen). Zusätzlich konnte bei 22 % eine Stabilisierung des PN erreicht werden. Die Zeit bis zum Ansprechen betrug im Median 8 Monate. 46,0 % aller Patientinnen und Patienten zeigten ein anhaltendes Ansprechen auch noch bis zum DCO von März 2019 (56 % zum DCO Juni 2018). Weitere 4 % zeigten ein unbestätigtes PR, 30 % eine stabile Erkrankung (SD), 6 % eine Progression (PD) und 4 % waren nicht evaluierbar. Bei der erneuten Auswertung der Scans durch das ICR als Sensitivitätsanalyse wurde eine objektive Ansprechrates von 44 % bestimmt.

Das Tumoransprechen wird also bei der Behandlung mit Selumetinib schnell und anhaltend erreicht. Dies wird in zusätzlich identifizierten Fallserien (*Baldo et al., 2020; Espírito Santo et al., 2020*) bestätigt. Das Ansprechen der PN trat hier bei 16/17 (94 %) bzw. bei 9/19 (47,3 %) auf.

### *Progressionsfreies Überleben*

Im Studienverlauf mit einer maximalen Beobachtungszeit von knapp unter 3 Jahren bis zum DCO von Juni 2018 (36 Zyklen, je 28 Tage) waren nur 3 Fälle (6,0 %) progredient (und es

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

traten keine Todesfälle auf), sodass der Median für diesen Endpunkt nicht erreicht wurde. Zum DCO von März 2019 wurden 6 progrediente Fälle berichtet.

In den Kontrollstudien unter BSC wurde das mediane PFS nach 1,3 Jahren in der Studie NCI-08-C-0079 (mit 87 % Ereignissen im gesamten Studienverlauf) und nach 1,0 Jahren in der Studie 01-C-0222 (mit 79,3 % Ereignissen bei einer Nachbeobachtungszeit von 1,8 Jahren) erreicht.

Durch die Behandlung mit Selumetinib kann das Risiko für eine Progression der PN gegenüber BSC um 77 % bzw. 96 % reduziert werden. Für den historischen Vergleich ergibt sich ein *Hazard Ratio* (HR) von 0,23 (95 %-Konfidenzintervall (KI): [0,14; 0,37]) zugunsten von Selumetinib im Vergleich zu BSC in der Studie NCI-08-C-0079 sowie von 0,04 (95 %-KI: [0,02; 0,10]) in der Studie 01-C-0222. Diese erhebliche Reduktion des Progressionsrisikos wird auch durch eine Adjustierung mittels *Propensity-Score* (PS) bestätigt.

Der Vorteil im Endpunkt PFS zugunsten von Selumetinib ist erheblich und entspricht einem dramatischen Effekt. Damit kann dieser Unterschied gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 nicht mehr allein durch die Auswirkung von Störgrößen aufgrund des einarmigen Studiendesigns erklärt werden. Die hohe Aussagesicherheit für den Unterschied im PFS wird durch konsistente Ergebnisse der verschiedenen PS-Adjustierungen bestätigt.

#### *Verbesserung der Schmerzen*

PN verursachen häufig Schmerzen, die trotz analgetischer Therapie den Alltag der Patientinnen und Patienten deutlich einschränken. Gleichzeitig ist hervorzuheben, dass die durch die PN hervorgerufene Symptomatik und Schmerzen sehr heterogen sind, sodass hier bei Studienbeginn nicht alle Patientinnen und Patienten unter Schmerzen litten oder die Schmerzen ggf. durch Analgetika-Behandlung unter Kontrolle waren. Dennoch zeigte sich eine deutliche Linderung der vorhandenen Schmerzen der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib: 64,6 % erreichten für ein selbst-gewähltes PN während der Behandlung mit Selumetinib eine klinisch relevante Verbesserung des Schmerzes auf der **NRS-11**-Schmerzskala; 56,0 % für ein von der Prüffärztin/dem Prüfarzt bestimmtes PN; 53,8 % für den Gesamttumorschmerz; und 57,7 % für sonstige Schmerzen. Für das von der Prüffärztin/dem Prüfarzt bestimmte PN entspricht dies 87,5 % (14/16) der Patientinnen und Patienten, welche zur Baseline Schmerzen hatten und somit eine solche klinisch relevante Verbesserung überhaupt erreichen konnten. Die mediane Zeit bis zur Schmerzlinderung um mindestens 2 Punkte für die von der Prüffärztin/ dem Prüfarzt bestimmten PN betrug 1,87 Monate.

Ebenso zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung (0,9 Punkte, 15 % der Skalen-spannweite) der Beeinträchtigung des Alltags durch die PN-assoziierten Schmerzen mittels selbstberichteten PII bei 38,7 % der Patientinnen und Patienten.

Insgesamt zeigt sich somit, dass sich bei über der Hälfte der Patientinnen und Patienten die Schmerzen durch die Behandlung mit Selumetinib klinisch relevant innerhalb weniger Monate linderten.

### *Verbesserung der Motorfunktion*

PN können je nach Lokalisation die motorischen Funktionen entscheidend einschränken. Eine deutliche Verbesserung trat unter der Behandlung mit Selumetinib für den **PROMIS**-Fragebogen für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten auf. Für den selbstberichteten PROMIS berichteten 27,3 % bzw. 33,3 % der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 4,8 Punkte für die Itembänke Mobilität bzw. obere Extremitäten. Für den elternberichteten PROMIS waren es jeweils 51,6 % und 33,3 % der Patientinnen und Patienten. Anhand des PROMIS zeigt sich daher eine beträchtliche Verbesserung der Motorfunktion durch die Behandlung mit Selumetinib.

Die Kraft der Muskelgruppen im selben Körperquadranten wie das PN, gemessen mittels **MMT**, verbessert sich unter der Behandlung mit Selumetinib (klinisch relevante MID wird jedoch von den meisten Patientinnen und Patienten nicht erreicht). Auch die Bewegungsfreiheit (**ROM**) der Gelenke im selben Körperquadranten wie das PN verbesserte sich während der Behandlung mit Selumetinib leicht (Erhöhung um  $80,55 \pm 106,594$  Grad bis Zyklus 25).

Die mittlere benötigte Zeit für den **Geschicklichkeitstest** mittels *Grooved Pegboard* sowie auch der Z-Score und die Anzahl der fallengelassenen Stifte schwankte im Studienverlauf stark. Bis zum Zyklus 25 tritt jedoch eine Verbesserung der von der PN beeinträchtigten Hand um  $-2,77 \pm 4,755$  und der nicht von der PN beeinträchtigten Hand um  $-2,30 \pm 3,905$  des Z-Scores ein. Die Geschicklichkeit wird also durch Selumetinib leicht verbessert.

Die **Greifkraft** verbesserte sich im Studienverlauf unter Behandlung mit Selumetinib für die linke Hand um durchschnittlich  $4,68 \pm 7,280$  kg und für die rechte Hand um durchschnittlich  $5,92 \pm 7,474$  kg bis zum Zyklus 25. Dies entspricht einer mittleren Verbesserung von jeweils 36 % bzw. 41 % gegenüber dem Ausgangswert. Die Kraft des **Schlüsselgriffs** bleibt im Studienverlauf stabil.

### *Verbesserung der Atemfunktion*

Die PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind, können die Atemfunktion der Patientinnen und Patienten erheblich einschränken und in seltenen Fällen einen lebensbedrohlichen Zustand hervorrufen. Unter der Behandlung mit Selumetinib verbesserte sich die **Einsekundenkapazität (FEV<sub>1/0,75</sub>)** um die klinische Relevanzschwelle von 12 % des Ausgangswertes bei 72,7 % der Patientinnen und Patienten. Der **Atemwegswiderstand (R<sub>20</sub>)** verbesserte sich bei 20,0 % der Patientinnen und Patienten um eine klinisch relevante Verringerung von mindestens 20 % des Ausgangswertes. Insgesamt trat somit eine Verbesserung der Atemfunktion bei Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege auf, insbesondere in Bezug auf die Erhöhung der FEV<sub>1/0,75</sub>.

### *Verbesserung der Sehfähigkeit*

PN im Bereich des Auges können die Sehfähigkeit der Patientinnen und Patienten einschränken. Für die Sehschärfe, erhoben mittels **HOTV**- oder **Teller-Acuity**-Sehtest, zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen im Studienverlauf. Die Sehschärfe blieb daher im Studienverlauf stabil. Dennoch verbesserte sich der **Exophthalmus**, das krankhafte

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

hervortreten des Auges aus der Augenhöhle, unter der Behandlung mit Selumetinib leicht. 2 von 7 betroffenen Patientinnen und Patienten erreichten eine klinisch relevante Verringerung des Exophthalmus von mindestens 2 mm. Insgesamt sind die Effekte jedoch zu gering um eine Verbesserung zu belegen, sie bleibt aber im gesamten Studienverlauf stabil.

*Verbesserung der Darm- und Blasenfunktion*

Insgesamt waren nur wenige Patientinnen und Patienten von PN-assoziierten Morbiditäten der Darm- und Blasenfunktion betroffen, sodass für den selbstberichteten **DVQ** Fragebogen (ausgefüllt von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 8 Jahren) nicht ausreichend Daten vorlagen. Für den elternberichteten DVQ wurde eine klinisch relevante Verbesserung um 7,8 Punkte von 25 % der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib erreicht.

*Allgemeiner Gesundheitszustand*

Die Symptome unter denen die Patientinnen und Patienten mit PN leiden sind vielfältig. Mittels einer **Symptomcheckliste** wurden diverse Symptome erhoben. Eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens einer Antwortkategorie wurde je nach Item von bis zu 50 % der Patientinnen und Patienten erreicht. Eine besonders hohe Anzahl an Respondern ( $\geq 40$  % der Patientinnen und Patienten) trat für die Symptome Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl, Schlafprobleme, häufiges Aufwachen in der Nacht, Husten und Muskelschmerzen auf. Eine moderate Anzahl Responder ( $\geq 30$  % der Patientinnen und Patienten) lag für die Symptome verringerter Appetit, Kopfschmerzen, Schnarchen, Unterleibsschmerzen und Schwäche vor. Die Symptome, unter denen die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn litten, verbesserten sich bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Selumetinib deutlich.

Symptomübergreifend wurde mittels *Global Impression of Change (GIC)* der allgemeine Gesundheitszustand abgefragt. Im patientenberichteten GIC berichteten 77,4 % der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung (Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“) durch die Behandlung mit Selumetinib für das Item Tumorschmerz, 67,7 % für das Item Gesamtschmerz und 83,9 % für das Item tumorassoziierte Morbiditäten. Im elternberichteten GIC berichteten die Eltern für 69,6 % der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung für das Item Tumorschmerz, 65,2 % für das Item Gesamtschmerz und 78,3 % für das Item tumorassoziierte Morbiditäten. Insgesamt wurde der allgemeine Gesundheitszustand durch die Behandlung mit Selumetinib sowohl von den Patientinnen und Patienten als auch von deren Eltern als beträchtlich verbessert eingeschätzt.

Auch die Ausdauer verbesserte sich unter der Behandlung mit Selumetinib. Im **6MWT** erreichten 52,1 % der Patientinnen und Patienten eine klinische relevante Verbesserung der innerhalb von 6 Minuten zurückgelegten Strecke von mindestens 30 m während der Behandlung mit Selumetinib.

### *Fazit zur Morbidität*

Auf Basis der dramatischen Effekte zum Vorteil von Selumetinib für die Vermeidung der Progression der PN im Vergleich zu BSC, der beträchtlichen Verbesserungen der Schmerzen und des allgemeinen Gesundheitszustandes sowie den leichten Verbesserungen der Motorfunktion und Atemfunktion zeigt sich in der Endpunktkategorie Morbidität eine bisher nicht erreichte Verbesserung der durch die PN hervorgerufenen Symptomatik und somit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Selumetinib.

### *Gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

#### *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)*

Durch die vielfältige Symptomatik der PN ist die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten stark eingeschränkt. Diese kann jedoch durch die Behandlung mit Selumetinib verbessert werden. 38,7 % der Patientinnen und Patienten erreichten im Gesamtscore des **PedsQL** (selbstberichtet) während der Behandlung mit Selumetinib eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität um 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite). Für den elternberichteten PedsQL wurde eine solche klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sogar für 70,8 % der Patientinnen und Patienten gezeigt. Diese deutliche Verbesserung wurde in allen der 4 Subskalen des PedsQL (physische, emotionale, soziale und schulische Funktionsskala) beobachtet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde somit bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib deutlich verbessert.

### *Fazit zur Lebensqualität*

Im PedsQL zeigen sich deutliche Verbesserungen der Lebensqualität durch die Behandlung mit Selumetinib. Somit wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität in bisher nicht erreichter Weise verbessert. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität besteht daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Selumetinib.

### *Sicherheit*

#### *Unerwünschte Ereignisse*

In der Studie SPRINT traten UE jeglichen Schweregrades bei 98 % der Patientinnen und Patienten auf, in den meisten Fällen waren diese jedoch nicht schwer und führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation. 62 % der Patientinnen und Patienten hatten schwere UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  und 24 % SUE. Es traten keine UE auf, die zum Tod führten. Zum Behandlungsabbruch aufgrund von UE kam es lediglich bei 12 % der Patientinnen und Patienten. Zudem war bei 2 dieser 6 Patientinnen und Patienten die Ärztin/der Arzt der Meinung, dass die Patientin/der Patient weiterhin von Selumetinib profitieren konnte, sodass eine Behandlung später im Rahmen des *Compassionate Use* wieder aufgenommen wurde. Bei insgesamt 98 % der Patientinnen und Patienten traten AESI auf, bei 22,0 % schwere AESI und bei 6 % schwerwiegende AESI.

In der Fallserie von *Baldo et al., 2020* wurden nur wenige UE beobachtet. Es wurde zudem berichtet, dass alle Familien und Patientinnen und Patienten die auftretenden unerwünschten

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ereignisse während der Behandlung mit Selumetinib als akzeptabel und vernachlässigbar im Vergleich zu dem klinischen Nutzen betrachteten. *Espírito Santo et al., 2020* berichten UE bei allen der 19 Patientinnen und Patienten, schwere UE jedoch nur bei 2 Patientinnen und Patienten. Es traten keine UE auf, die zum Abbruch der Behandlung führten.

*Fazit zur Sicherheit*

Die bei der Behandlung mit Selumetinib auftretenden UE sind in der Regel gut behandelbar und reversibel. Unerwartete Nebenwirkungen traten bei der Therapie mit Selumetinib nicht auf. Die SUE und schwere UE, die im Rahmen der Behandlung aufgetreten sind, konnten erfolgreich therapiert werden. Insgesamt zeigte sich aufgrund der beobachteten unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen für die Endpunktkategorie Sicherheit jedoch **kein Zusatznutzen** für Selumetinib.

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

**Aussagekraft der Nachweise**

Selumetinib wurde am 17.06.2021 für die Behandlung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 zugelassen. Von der EMA wurde

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Selumetinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) eingestuft. Damit gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird auf Basis der einarmigen pivotalen Selumetinib-Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1) unter Hinzunahme der Kontrollstudien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 historische Vergleiche mit und ohne PS-Adjustierungen (siehe auch Modul 4) gegenüber BSC herangezogen. Das Vorgehen entspricht hierbei im Wesentlichen den Voraussetzungen zur Durchführung eines historischen Vergleichs gemäß den Anforderungen des G-BA und IQWiG und war zudem Teil der Zulassung. Ergänzend werden zwei Fallserien des *Compassionate-Use*-Programms zu Selumetinib dargestellt sowie vier weitere identifizierte Studien zur Wachstumsrate von PN unter BSC.

Die vorgelegten einarmigen Studien werden nach der Verfo des G-BA der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zugeordnet. 01-C-0222 ist eine randomisierte kontrollierte Studie der Evidenzstufe Ib, aus der der Placebo-Arm in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen wird. Zudem basieren die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens methodisch auf dem IQWiG-Methodenpapier 6.0. Soweit möglich werden die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens anhand von Effektschätzern inklusive der Angabe von 95 %-KI, p-Werten und deren statistischer Signifikanz bewertet. Insgesamt stellen die Studien und die durchgeführten historischen Vergleiche die „beste verfügbare Evidenz“ nach § 5 Absatz 3 AM-NutzenV für Selumetinib dar.

Abgesehen von der Studie 01-C-0222 wird für die vorliegenden Studien generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Je nach Art des Endpunktes und der Größe des beobachteten Effektes können dennoch Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. So wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte wird durch das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studien nicht reduziert.

Die historischen Vergleiche wurden für die Endpunkte Volumenänderung der PN und PFS durchgeführt. Um die Aussagekraft dieser Vergleiche zu stärken, werden zusätzlich zur Angleichung des Alters der Kontrollpopulation der NCI-08-C-0079 auch PS-Adjustierungen durchgeführt. Für die Studie 01-C-0222 war dies hingegen nicht möglich, da für diese die Baselinecharakteristika nicht auf patientenindividueller Ebene vorlagen. Durch die PS-Adjustierung für die Studie NCI-08-C-0079 können alle relevanten Confounder adjustiert und die Baselinecharakteristika balanciert werden (siehe Modul 4). Darüber hinaus führten die vier angewandten Methoden zur PS-Adjustierung (1:1 PS-Matching, Gewichtung mittels stabilisiertem IPTW, IPTW-Schätzung, 1:2 PS-Matching mit Ersetzung) sowie dem naiven Vergleich der für die PS-Analysen geeigneten Patientinnen und Patienten in dem untersuchten patientenrelevanten Endpunkt PFS jeweils zu konsistenten Ergebnissen. Durch die PS-Adjustierung können daher valide Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzen von Selumetinib getroffen werden.

Mit dem einarmigen Studiendesign der pivotalen Studie mit niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise mit „**Anhaltspunkt**“ bewertet.

### **Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von Selumetinib**

*Die Behandlung mit Selumetinib verringert schnell und anhaltend die Tumormasse der PN und reduziert dadurch die Krankheitslast*

Patientinnen und Patienten mit PN bei NF1 sind einem hohen Risiko für ein weiteres PN-Wachstum ausgesetzt. Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wachsen die PN kontinuierlich. Dabei ist das PN-Wachstum unkontrolliert und unvorhersehbar. Besonders schnell wachsen die PN bei jüngeren Kindern im Alter von 3 – 5 Jahren. Charakteristisch für die PN ist, dass sie häufig äußerlich sichtbar sind. In der Studie SPRINT führte dies dazu, dass 88,0 % der Kinder und Jugendlichen nach Einschätzung der Prüffärztinnen und -ärzte durch die PN entstellt waren. Dies hat erhebliche negative Konsequenzen auf das Selbstbild der Patientinnen und Patienten. Sie finden sich unattraktiv und meiden soziale Kontakte. Dies führt zu einem hohen Maß an psychischem Stress und kann Depressionen bewirken. Je größer die sichtbare Tumormasse bei diesen Patientinnen und Patienten ist, desto schwerer ist die Entstellung. PN, die im Kopf- oder Halsbereich auftreten, können zu funktionellen Deformierungen führen und in schweren Fällen bei großer Tumormasse sogar das gesamte Gesicht entstellen. Somit hat die Größe der PN einen direkten Einfluss auf die Schwere der Entstellung.

Durch die Behandlung mit Selumetinib kann eine bisher nicht erreichte Reduktion der PN-Größe erreicht werden. Viele Patientinnen und Patienten zeigten eine deutliche und klinisch relevante Verringerung der Tumormasse, wodurch die Krankheitslast durch die Entstellungen reduziert wird. Für einen Großteil der übrigen Patientinnen und Patienten konnte das Tumorstadium zumindest aufgehalten werden. Mit einer ausschließlich symptomatischen Behandlung hätten diese Therapieerfolge nicht erzielt werden können, was sich durch die dramatischen Effekten zugunsten von Selumetinib gegenüber BSC eindeutig belegen lässt. Dies ist insbesondere für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet entscheidend, da sie unter inoperablen PN leiden und durch das weitere Wachstum der PN mit einer weiteren Verschlimmerung der Entstellungen zu rechnen wäre.

Selumetinib deckt den therapeutischen Bedarf in der Indikation, da mit Selumetinib erstmals eine wirksame Therapie zur Verfügung steht, die durch die Tumormasse bedingte hohe Krankheitslast der Patientinnen und Patienten verlässlich und langfristig senken kann.

*Selumetinib reduziert die durch PN hervorgerufene Symptomatik und verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Neben der Entstellung korreliert auch die weitere Morbidität der PN mit der Größe der PN. In der Regel ist im Krankheitsverlauf mit einem weiteren Wachstum der PN und dementsprechend auch mit einer weiteren Verschlechterung der PN-assoziierten Symptome zu rechnen. Durch die Behandlung mit Selumetinib kann die durch PN hervorgerufene Symptomatik jedoch entscheidend reduziert werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die PN-assoziierten Symptome sind vielfältig und manifestieren sich je nach Lokalisation der PN sehr heterogen. Neben den Entstellungen leiden die Patientinnen und Patienten unter Schmerzen und die körperlichen Funktionen wie Motorik, Atemfunktion, Darm- und Blasenfunktion oder Sehfähigkeit können eingeschränkt sein.

Insgesamt kann Selumetinib die PN-bedingten heterogenen Symptome effektiv lindern oder stabilisieren. Hervorzuheben ist insbesondere die Schmerzlinderung durch die Behandlung mit Selumetinib. Als erste zielgerichtete Therapieoption können mit Selumetinib zudem die durch die PN eingeschränkten körperlichen Funktionen verbessert werden. Dabei erhöht sich auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Vor der Einführung von Selumetinib konnten die Symptome der Kinder und Jugendlichen im Anwendungsgebiet nicht zufriedenstellend behandelt werden, da lediglich eine patientenindividuelle, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität möglich war. Eine solche symptomatische Therapie, beispielsweise durch regelmäßige Schmerzmitteleinnahme, auf die viele Patientinnen und Patienten bislang angewiesen waren, ist jedoch bei Weitem nicht ausreichend und birgt auch Risiken in Form von Schmerzmittelabhängigkeiten oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Des Weiteren besteht bei PN ein Entartungsrisiko zu malignen MPNST, welche die Lebensbedrohlichkeit der PN bei NF1 begründen, da sie die Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit PN erheblich verringern. Dabei nimmt auch das Entartungsrisiko mit zunehmendem Volumen der PN zu. Um dieses Entartungsrisiko zu MPNST zu reduzieren ist es essentiell, das Wachstum der PN zu stoppen und sogar eine Volumenverringerung zu bewirken. Dies kann durch die Behandlung mit Selumetinib erstmalig erreicht werden.

Selumetinib deckt daher den therapeutischen Bedarf bei Patientinnen und Patienten, die zuvor dauerhaft unter starken Schmerzen, schwerwiegenden Symptomen und Beeinträchtigungen durch die PN litten.

*Im Verhältnis zum klinischen Nutzen werden die UE als akzeptabel und gut behandelbar angesehen*

Insgesamt hat Selumetinib ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil. Die bei der Behandlung mit Selumetinib aufgetretenen UE werden von den Patientinnen und Patienten als akzeptabel und vernachlässigbar im Vergleich zum klinischen Nutzen betrachtet. Die SUE und schweren UE, die im Rahmen der Behandlung aufgetreten sind, konnten erfolgreich behandelt werden und das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist uneingeschränkt positiv zu bewerten. Selumetinib deckt daher als sichere Therapieoption den therapeutischen Bedarf von Patientinnen und Patienten mit PN bei NF1, für die bisher keine zielgerichtete und ursächliche medikamentöse Therapie verfügbar war.

*Fazit zum Zusatznutzen von Selumetinib*

Im natürlichen Verlauf wachsen die PN bei Patientinnen und Patienten mit NF1 kontinuierlich. Dadurch verstärkt sich die Entstellung der Patientinnen und Patienten fortwährend und auch die physische und psychologische Belastung steigt immer weiter. Dieses Tumorwachstum ist insbesondere für Kinder sehr belastend, da in dieser Altersgruppe die PN am schnellsten wachsen. Die PN werden begleitet von verschiedenster Tumor-bedingter Symptomatik. Je nach Lokalisation können die PN starke Schmerzen verursachen sowie die körperlichen Funktionen, wie Motorik, Atem-, Darm- und Blasenfunktion oder Sehfähigkeit, stark beeinträchtigen. Mit zunehmenden Volumen der PN steigt auch der Einfluss auf die Morbidität. Die Kinder und Jugendlichen leiden sehr stark unter den PN und deren Begleit- und Folgeerscheinungen, sodass sowohl ihr Gesundheitszustand als auch ihre Lebensqualität stark eingeschränkt sind, was ebenfalls zu einer psychologischen Belastung führt.

Mit Selumetinib steht für Patientinnen und Patienten mit PN erstmals eine hoch wirksame und zugleich sehr gut verträgliche Therapieoption zu Verfügung. Selumetinib inhibiert selektiv die Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (MEK)1/2 und stoppt somit wirksam und zuverlässig das durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Zellwachstum der PN und kann dieses sogar umkehren. Es handelt sich bei Selumetinib um die erste zugelassene zielgerichtete Therapie, welche dem Wachstum der PN entgegengewirkt, das Tumolvolumen reduziert und somit auch die heterogenen Symptommanifestationen wirksam angeht. Dadurch wird die hohe Krankheitslast durch die PN-assoziierten Symptome beträchtlich reduziert und damit einhergehend auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. In der Studie SPRINT war die Prüffärztin/der Prüfarzt insgesamt bei 35 der Patientinnen und Patienten (70 %) der Meinung, dass diese einen klinischen Nutzen von Selumetinib erfuhren wobei sich hierbei mindestens eines der PN-assoziierten Symptome verbesserte, bei 17 der Patientinnen und Patienten sogar zwei der Symptome.

Dabei hat Selumetinib ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil. Die bei der Behandlung mit Selumetinib aufgetretenen UE werden von den Patientinnen und Patienten als akzeptabel und vernachlässigbar im Vergleich zum klinischen Nutzen betrachtet. Die SUE und schweren UE, die im Rahmen der Behandlung aufgetreten sind, konnten erfolgreich behandelt werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Selumetinib ist daher uneingeschränkt positiv zu bewerten und Selumetinib kann zuverlässig bei allen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet angewendet werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Selumetinib durch die aussagekräftigen historischen Vergleiche mit dramatischen Vorteilen zugunsten von Selumetinib gegenüber BSC im Progressionsrisiko gezeigt. Die durch Selumetinib erreichte Reduktion der Tumormasse führt zu einer beträchtlichen Reduktion der durch die PN hervorgerufenen Symptomatik. Selumetinib linderte zudem den tumorbedingten Schmerz. Auch die körperlichen Funktionen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessern sich bei vielen Patientinnen und Patienten. Insgesamt entsprechen die beobachteten Effekte daher einer großen und klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei einem gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil, weshalb das Nutzen-Risiko-Verhältnis uneingeschränkt positiv ist. Diese Beobachtungen werden durch die Fallserien aus der Versorgungsrealität bestätigt. Aus diesem Grund besteht für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Selumetinib.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die NF1 ist eine seltene, monogenetische Erkrankung des Nervensystems, mit einer Prävalenz von etwa 1:3000, welche durch eine Keimbahnmutation des NF1-Gens hervorgerufen wird. Obwohl es sich um eine autosomal-dominante genetische Erkrankung handelt, gibt es bei etwa der Hälfte der Fälle keine familiäre Krankheitsvorgeschichte. Bei diesen Patientinnen und Patienten entsteht die Erkrankung durch Neumutationen des NF1-Gens. Bereits im Kindesalter treten die meisten, vielfältigen Manifestationen von NF1 auf, z. B. Pigmentanomalien der Haut (Café-au-lait-Flecken), gutartige Tumore des peripheren Nervensystems (Neurofibrome), Sommersprossen im Bereich der Achseln, Leisten oder z. B. am Nacken (*Freckling*), pigmentierte Hamartome der Iris („Lisch-Knötchen“), Verkrümmungen der langen Röhrenknochen mit nachfolgenden Frakturen (Pseudarthrosen), Skoliosen sowie gutartige Tumore der Sehnerven (Optikusgliome). Zudem zeigt die Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen individuell unterschiedlich ausgeprägte Entwicklungsverzögerungen, motorische Störungen, Lern- und Verhaltensstörungen, Konzentrationsdefizite sowie Einschränkungen der kognitiven Leistungen, welche die frühkindliche Entwicklung, aber auch den Schulerfolg und die spätere berufliche Integration erheblich beeinträchtigen können.

Am stärksten leiden die Patientinnen und Patienten unter PN. Die PN manifestieren sich im frühen Kindesalter als gutartige Tumore des peripheren Nervensystems und erstrecken sich tief im Körper entlang der Nerven. PN zeichnen sich durch ihr intrafaszikuläres, geflechtartiges Wachstumsmuster aus. Sie können das umliegende Gewebe infiltrieren und eine enorme Größe erreichen. PN können diese schwere Symptome hervorrufen. Je nach Lokalisation im Körper führen sie zu Entstellungen, Schmerzen, neurologischen und motorischen Funktionsstörungen, Beeinträchtigungen der Atemwege oder Sehstörungen. Außerdem können viele PN aufgrund der räumlichen Nähe zu lebenswichtigen Strukturen nicht oder nicht vollständig operativ entfernt werden, ohne die Beschädigung des umliegenden gesunden Gewebes zu riskieren.

Insbesondere Kinder und Jugendliche mit symptomatischen PN, die nicht vollständig reseziert werden können, sind daher sehr stark beeinträchtigt. Diese Kinder und Jugendliche können von einer Behandlung mit Selumetinib profitieren. So umfasst die Zielpopulation für Selumetinib Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Für Kinder und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN stand bis zur Zulassung von Selumetinib bisher keine geeignete Behandlungsoption zur Verfügung, welche die zugrundeliegende Ursache der PN bekämpft. Trotz der schwerwiegenden Symptome und Beeinträchtigungen blieb diesen Patientinnen und Patienten nur eine unterstützende symptomatische Behandlung, welche die Symptome jedoch nicht zufriedenstellend lindern kann. Für die Kinder und Jugendlichen bestand ein hoher therapeutischer Bedarf, da im Krankheitsverlauf mit einem weiteren Wachstum der PN und dementsprechend mit einer weiteren Verschlechterung der PN-assoziierten Symptome zu rechnen ist.

Bei Selumetinib handelt es sich um die erste zugelassene zielgerichtete Therapie für Kinder und Jugendliche mit inoperablen PN, welche die extrem heterogene Symptommanifestationen ursächlich und wirksam behandeln kann. Selumetinib deckt den therapeutischen Bedarf durch eine schnell wirksame und zuverlässige Reduktion des Tumolvolumens und damit der hohen Krankheitslast der Patientinnen und Patienten. Viele PN-assoziierte Symptome wie Schmerz, Entstellung und die Einschränkung der körperlichen Funktionen, wie Motorik, Atemfunktion oder Sehfähigkeit, können somit gelindert werden. Durch die Verbesserung der Symptomatik kann auch die emotionale und psychologische Belastung reduziert und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden.

Die derzeitigen Behandlungs- und Versorgungsstrategien für inoperable PN beinhalteten nur eine routinemäßige Überwachung und das Management der Symptome. Selumetinib ist diesem Behandlungsansatz deutlich überlegen, da es eine wirksame und sichere Behandlungsoption für Kinder und Jugendliche mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1 bietet. Die mit Selumetinib erreichten klinisch relevanten Verbesserungen haben positive und weitreichende Auswirkungen auf das tägliche Leben der Patientinnen und Patienten bei einem gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil. Somit schließt Selumetinib die Versorgungslücke, die für Kinder und Jugendliche mit symptomatischen und inoperablen PN bisher bestand.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	511 – 739
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	beträchtlich	511 – 739
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	<b>Referenzpatientinnen und -patienten<sup>b</sup> ab 10 bis unter 11 Jahre</b>
		229.818,24 €
		<b>Patientinnen und Patienten ab 3 bis unter 4 Jahre</b>
		114.909,12 €
		<b>Patientinnen und Patienten ab 17 bis unter 18 Jahre</b>
		343.712,47 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Gemäß der pivotalen Studie SPRINT sind die durchschnittlichen Patientinnen und Patienten 10,3 Jahre alt und besitzen laut „Mikrozensus 2017“ eine durchschnittliche Körpergröße von 144 cm und ein durchschnittliches Körpergewicht von 37,6 kg. Nach der DuBois-Formel ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,23 m<sup>2</sup>.  
NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Nicht zutreffend <sup>b</sup>		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.

NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Eine Behandlung mit Selumetinib sollte durch eine/einen in der Diagnostik und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NF1-bedingten Tumoren erfahrene Ärztin/erfahrenen Arzt veranlasst werden.

Die empfohlene Dosis Selumetinib beträgt 25 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, zweimal täglich (alle 12 Stunden). Die Dosierung wird auf die einzelnen Patientinnen und Patienten basierend auf der Körperoberfläche (mg/m<sup>2</sup>) individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 5 mg- oder 10 mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg) gerundet. Es können unterschiedliche Stärken der Selumetinib-Kapseln kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen.

Die Behandlung mit Selumetinib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird bzw. bis zum Auftreten einer Progression der PN oder einer inakzeptablen Toxizität. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patientinnen und Patienten vor, die älter als 18 Jahre sind, daher sollte die Fortsetzung der Behandlung im Erwachsenenalter auf der Grundlage des Nutzens und der Risiken für die einzelnen Patientinnen und Patienten nach Einschätzung der Ärztin/des Arztes erfolgen. Ein Beginn der Behandlung mit Selumetinib bei Erwachsenen ist nicht angemessen.

Wenn die Einnahme einer Selumetinib-Dosis versäumt wurde, sollte sie nur dann genommen werden, wenn der Zeitraum bis zur nächsten geplanten Dosis mehr als 6 Stunden beträgt. Falls nach der Einnahme von Selumetinib Erbrechen auftritt, ist keine zusätzliche Dosis einzunehmen. Die Patientin/der Patient sollte mit der nächsten geplanten Dosis fortfahren. Eine Unterbrechung und/oder eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Selumetinib-Therapie könnten je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein.

### Spezielle Patientengruppen

Basierend auf klinischen Prüfungen wird bei Patientinnen und Patienten mit einer leichten, mäßigen oder schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung empfohlen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Basierend auf klinischen Prüfungen wird bei Patientinnen und Patienten mit einer leichten Einschränkung der Leberfunktion keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patientinnen und Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Leberfunktion muss die Anfangsdosis von Selumetinib auf 20 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche zweimal täglich reduziert werden. Selumetinib ist bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert.

Eine erhöhte systemische Exposition wurde bei erwachsenen asiatischen Probanden beobachtet. Es gibt jedoch erhebliche Überlappungen mit westlichen Probanden nach Korrektur im Hinblick auf das Körpergewicht. Es werden keine spezifischen Anpassungen der Anfangsdosis bei asiatischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten empfohlen, jedoch sollten diese Patientinnen und Patienten engmaschig auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Selumetinib bei Kindern unter 3 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Art der Anwendung**

Selumetinib ist zum Einnehmen. Es sollte auf nüchternen Magen eingenommen werden und 2 Stunden vor der Einnahme und 1 Stunde nach der Einnahme sollte keine Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme mit Ausnahme von Wasser erfolgen.

Die Kapseln werden im Ganzen mit Wasser geschluckt. Die Kapseln dürfen nicht gekaut, aufgelöst oder geöffnet werden, da dies die Arzneimittelfreisetzung beeinträchtigen und die Absorption von Selumetinib beeinflussen könnte.

Selumetinib sollte nicht bei Patientinnen und Patienten angewendet werden, die nicht in der Lage oder nicht bereit sind, die Kapsel im Ganzen zu schlucken. Vor Beginn der Behandlung sollte die Fähigkeit der Patientinnen und Patienten zum Schlucken einer Kapsel beurteilt werden. Standard-Schlucktechniken für Arzneimittel sollten in der Regel für das Schlucken der Selumetinib-Kapseln ausreichen. Bei Patientinnen und Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken der Kapsel haben, sollte eine Überweisung an eine geeignete medizinische Fachkraft, wie z. B. einen Logopäden, in Betracht gezogen werden, um geeignete, auf die jeweiligen Patientinnen und Patienten zugeschnittene, Methoden zu ermitteln.

**Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie schwere Einschränkung der Leberfunktion.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion in der Anamnese oder einer bei Studienbeginn unterhalb des institutionellen *Lower Limit of Normal* liegenden links-ventrikulären Ejektionsfraktion wurden nicht untersucht. Um Ausgangswerte zu ermitteln, sollte die links-ventrikulären Ejektionsfraktion vor Beginn der Behandlung mittels Echokardiogramm bestimmt werden. Vor der Behandlung mit Selumetinib sollten die Patientinnen und Patienten eine Ejektionsfraktion oberhalb des institutionellen *Lower Limit of Normal* haben. Die links-ventrikulären Ejektionsfraktion sollte während der Behandlung in ca. 3-monatlichen Intervallen oder häufiger, falls klinisch angezeigt, bestimmt werden. Eine Reduktion der links-ventrikulären Ejektionsfraktion kann mittels Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder Behandlungsabbruch gehandhabt werden.

Patientinnen und Patienten sollten angewiesen werden, alle neu auftretenden Sehstörungen zu melden. Verschwommenes Sehen wurde als Nebenwirkung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten berichtet, die Selumetinib erhielten. Es wurden einzelne Fälle von *Retinal Pigment Epithelial Detachment*, zentral-seröser Retinopathie und *Retinal Vein Occlusion* bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplen Tumorarten beobachtet, die eine Behandlung mit Selumetinib als Monotherapie und in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebserkrankungen erhielten, sowie bei einer einzelnen pädiatrischen Patientin/einem Patienten mit pilozystischem Astrozytom unter einer Monotherapie mit Selumetinib. Im Einklang mit der klinischen Praxis wird eine augenärztliche Untersuchung vor Behandlungsbeginn und zu jedem Zeitpunkt, an dem eine Patientin/ein Patient von neu aufgetretenen Sehstörungen berichtet, empfohlen.

Bei Patientinnen und Patienten mit einem diagnostizierten *Retinal Pigment Epithelial Detachment* oder zentral-seröser Retinopathie ohne reduzierte Sehschärfe sollte bis zum Abklingen der Symptome alle 3 Wochen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Falls *Retinal Pigment Epithelial Detachment* oder zentral-seröse Retinopathie diagnostiziert wurden und die Sehschärfe beeinträchtigt ist, sollte die Behandlung mit Selumetinib zunächst unterbrochen und die Dosis, wenn die Therapie fortgesetzt wird, reduziert werden. Bei Patientinnen und Patienten mit einem diagnostizierten *Retinal Vein Occlusion* sollte die Behandlung mit Selumetinib dauerhaft abgesetzt werden.

Die Leberlaborwerte sollten vor Beginn der Selumetinib-Behandlung und während der ersten 6 Behandlungsmonate mindestens einmal pro Monat und danach nach klinischem Bedarf überwacht werden. Anomalien der Laborwerte der Leber sollten mittels einer Dosisunterbrechung, -reduktion oder durch einen Behandlungsabbruch gehandhabt werden.

Hautausschlag (einschließlich makulopapulöser Ausschlag und akneähnlicher Ausschlag), Paronychie und Haarveränderungen wurden in der pivotalen klinischen Studie sehr häufig berichtet. Pustulöser Ausschlag, Veränderungen der Haarfarbe und trockene Haut wurden häufiger bei jüngeren Kindern (im Alter von 3 – 11 Jahren) und akneähnlicher Ausschlag häufiger bei post-pubertären Kindern (im Alter von 12 – 16 Jahren) beobachtet.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Patientinnen und Patienten sollten angewiesen werden, keine zusätzlichen Vitamin-E-Präparate einzunehmen.

Selumetinib ist als Kapsel erhältlich, die im Ganzen geschluckt werden muss. Bei einigen Patientinnen und Patienten, insbesondere bei Kindern < 6 Jahren, kann aus entwicklungsbedingten, anatomischen oder psychologischen Gründen die Gefahr bestehen, sich an einer Kapsel zu verschlucken. Daher sollte Selumetinib nicht bei Patientinnen und Patienten angewendet werden, die nicht in der Lage oder nicht bereit sind, die Kapsel im Ganzen zu schlucken.

Selumetinib wird für Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.