

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selumetinib (Koselugo[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 3A

*Behandlung von symptomatischen, inoperablen
plexiformen Neurofibromen bei Kindern ab 3 Jahren
und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 12.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	86
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	91
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	94

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Tabellarische Darstellung der Prävalenz der NF1 in Deutschland	27
Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Prävalenz der NF1 in Europa	28
Tabelle 3-3: Tabellarische Darstellung der Inzidenz der NF1	28
Tabelle 3-4: Prävalenz der NF1 und Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1 (3 – 17 Jahre) innerhalb der nächsten 5 Jahre in Deutschland.....	29
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-6: Anteil der Patientinnen und Patienten mit NF1 und PN	33
Tabelle 3-7: Herleitungsschritte der Zielpopulation von Selumetinib	35
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-9: Suchstrategie nach Quellen zu der Epidemiologie in EMBASE.....	38
Tabelle 3-10: Suchstrategie nach Quellen zu der Epidemiologie in MEDLINE	39
Tabelle 3-11: Weitere, nicht für die Herleitung der Zielpopulation herangezogene Angaben zum Auftreten oder Symptomatik von PN	43
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-15: Dosisschema nach Fachinformation: Selumetinib 25 mg/m ² zweimal täglich..	54
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen und korrespondierende Kosten ...	58
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	61
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	62
Tabelle 3-22: Dosisschema nach Fachinformation: Selumetinib 25 mg/m ² zweimal täglich..	68
Tabelle 3-23: Empfohlene Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen.....	69
Tabelle 3-24: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.....	70

Tabelle 3-25: Empfohlene Dosis zum Erreichen eines Dosierungsniveaus von 20 mg/m ² oder 15 mg/m ² zweimal täglich.....	71
Tabelle 3-26: Nebenwirkungen berichtet im pädiatrischen Datenpool (pivotal SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 [n = 50] und unterstützende SPRINT Phase-I-Studie [n = 24]) und in weiteren klinischen Studien bei erwachsenen Patienten (n = 347) ^c	79
Tabelle 3-27: Maßnahmen im Rahmen der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“	85
Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	86
Tabelle 3-29: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	87
Tabelle 3-30: Beschreibung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken.....	87
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Der Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg und die Rolle des Neurofibromin.	14
Abbildung 3-2: Flowchart zum Einschluss von Publikationen zur Prävalenz der NF1 in Deutschland.....	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
AVP	Apothekenverkaufspreis
BSC	<i>Best-Supportive-Care</i>
CPK	Kreatinphosphokinase
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP	Cytochrom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	<i>Extracellular-signal Regulated Kinase</i>
ESRD	<i>End Stage Renal Disease</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche
LLN	<i>Lower Limit of Normal</i>
LVEF	links-ventrikulären Ejektionsfraktion
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
MPNST	Maligner periphere Nervenscheidentumor (<i>Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor</i>)
MRT	Magnetresonanztomographie
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NIH	<i>National Institute of Health</i>
OAT	<i>Organic Anion Transporters</i>
PN	<i>Plexiformes Neurofibrom</i>
PROMIS	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>

PT	<i>Preferred Term</i>
PZN	Pharmazentralnummer
Raf	<i>Rapidly accelerated fibrosarcoma</i>
Ras	<i>Rat sarcoma</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RPED	<i>Retinal Pigment Epithelial Detachment</i>
RVO	<i>Retinal Vein Occlusion</i>
SD	Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UE	Unerwünschten Ereignisse
WBMRI	<i>Whole Body Magnetic Resonance Imaging</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet von Selumetinib lautet wie folgt [1]:

„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“

Selumetinib wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) eingestuft [2]. Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird daher nicht bestimmt.

Für den Fall, dass Selumetinib den Status als Arzneimittel für ein seltenes Leiden verliert oder der Umsatz zulasten der GKV (Apothekenverkaufspreis einschließlich Umsatzsteuer) in 12 Kalendermonaten den Betrag von 50 Mio. € überschreitet (§ 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V), wurde jedoch eine G-BA Beratung durchgeführt. In diesem Rahmen hat der G-BA als zVT zur Behandlung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt [3]. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht zutreffend, da es sich bei Selumetinib um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt.

Für den Fall, dass Selumetinib den Status als Arzneimittel für ein seltenes Leiden verliert oder die 50 Mio. € Umsatzgrenze überschreitet, wurde ein Beratungsgespräch mit dem G-BA durchgeführt. Das Beratungsgespräch fand am 08.04.2021 statt und wird unter der Vorgangsnummer 2021-B-031 geführt [3]. Als zVT zur Behandlung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 wurde in diesem Beratungsgespräch vom G-BA BSC festgelegt.

In der Indikation besteht ein hoher ungedeckter Bedarf, da bislang keine wirksame medizinische Behandlung oder etablierte Standardtherapie verfügbar war. Die Patientinnen und Patienten, welche in der Zulassungsstudie SPRINT eingeschlossen waren, hatten bei Studienbeginn erhebliche Morbiditäten. Da sich die vielversprechende Wirkung von Selumetinib bereits in der Phase-I der Studie SPRINT zeigte, wurde für die Phase-II-Studie eine placebokontrollierte RCT nicht als angemessen betrachtet.

Der Zusatznutzen gilt für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung belegt. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird, ergänzend zu der zulassungsrelevanten Studie SPRINT, ein historischer Vergleich gegenüber BSC dargestellt. Hierzu wird die Studie NCI-08-C-0079 und der Placebo-Arm der Studie 01-C-0222 herangezogen. In diesen Studien erhielten die Patientinnen und Patienten eine individuell optimierte symptomatische Therapie gemäß des aktuellen Versorgungsstandards im Rahmen von BSC.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen basieren auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch, sowie der Fachinformation und den Zulassungsunterlagen von Selumetinib.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB (2021): Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2021): CHMP Assessment Report - Selumetinib - VERTRAULICH.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-031 - VERTRAULICH.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Neurofibromatose Typ 1

Allgemeine Angaben zur Erkrankung

Die NF1 ist eine seltene Erkrankung, welche die Kriterien „weniger als 5 in 10.000“, „chronisch beeinträchtigend“ und „bislang keine zufriedenstellende Behandlungsmöglichkeit“ erfüllt. Selumetinib wurde somit von der EMA als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan-Drug) eingestuft. Mit einer Prävalenz von etwa 1:3.000 ist die NF1 darüber hinaus eine der häufigsten monogenetischen Erkrankungen des Nervensystems [1]. Hervorgerufen wird die NF1 durch eine Keimbahnmutation des NF1-Gens. Obwohl es sich um eine autosomal-dominante genetische Erkrankung handelt, gibt es bei etwa der Hälfte der Fälle keine familiäre Vorgeschichte. Bei diesen Patientinnen und Patienten entsteht die Erkrankung durch Neumutationen des NF1-Gens [2].

Die NF1 manifestiert sich typischerweise im Bereich der Haut und des Nervensystems, steht jedoch im Zusammenhang mit einem breiten Spektrum an Befunden. Zu den vielfältigen Befunden der NF1 gehören neben den namensgebenden dermalen und plexiformen Neurofibromen auch Pigmentanomalien der Haut (Café-au-lait-Flecken), 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 Tumoren der Sehnerven (Optikusgliome). Einige dieser Befunde sind angeboren oder manifestieren sich bereits im frühen Kindesalter (Café-au-lait-Flecken, *Freckling*, plexiforme Neurofibrome, Tumoren der Sehnerven, Verkrümmungen der Röhrenknochen), andere treten erst im späten Jugendlichen- bzw. Erwachsenenalter auf (z. B. dermale Neurofibrome, Lisch-Knötchen) [3-5].

Zudem zeigt die Mehrzahl der Kinder mit NF1 individuell unterschiedlich ausgeprägte Entwicklungsverzögerungen, motorische sowie Lern- und Verhaltensstörungen, Konzentrationsdefizite und Einschränkungen der kognitiven Leistungen, welche die frühkindliche Entwicklung, aber auch den Schulerfolg und die spätere berufliche Integration erheblich beeinträchtigen können [3]. NF1 betrifft Männer und Frauen in gleicher Anzahl. Zudem sind Patientinnen und Patienten aller ethnischen Gruppen und Abstammungen gleichermaßen betroffen [6].

Bei fast allen Patientinnen und Patienten mit NF1 (> 99 %) entwickeln sich gutartige Tumore des peripheren Nervensystems. [4]. Diese sog. Neurofibrome haben eine gemischtzelluläre Zusammensetzung und bestehen aus Schwannzellen, Fibroblasten, Perineuralzellen und Mastzellen [7, 8]. Es kann hierbei im Wesentlichen zwischen dermalen (kutanen) und plexiformen Neurofibromen (PN) unterschieden werden [9, 10]. Dermale Neurofibrome gehen von den terminalen Verzweigungen kutaner Nerven aus und entwickeln sich hauptsächlich in der Pubertät und im Erwachsenenalter [9-11]. PN entstehen dagegen aus einer embryonalen Schwannzellvorstufe. Sie sind daher angeboren und manifestieren sich im frühen Kindesalter [7]. PN erstrecken sich tief im Körper entlang der Nerven und zeichnen sich durch ihr intrafaszikuläres, geflechtartiges Wachstumsmuster aus. Sie können das umliegende Gewebe infiltrieren und enthalten reichlich kollagene Extrazellulärmatrix, wodurch sie eine enorme Größe erreichen können. [12].

Aufgrund der lebenslangen, nicht heilbaren Natur der Krankheit setzt sich die Belastung, die Kinder mit NF1-assoziierten PN erfahren, bis ins Erwachsenenalter fort. Aktuelle Studien zum natürlichen Verlauf plexiformer Neurofibrome haben gezeigt, dass beim Auftreten PN-assoziiierter Symptome keine spontane Besserung dieser Symptome zu erwarten ist, sondern diese dauerhaft bestehen bleiben und eher mit einer Verschlechterung im Verlauf der Zeit zu rechnen ist [13-15].

Bei den PN besteht auch ein Lebenszeitrisiko von 8–13 %, dass diese zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST) entarten, die mit einer sehr schlechten Überlebensprognose verbunden sind [5, 16].

Ursache der NF1 und Entstehung von PN

Bei der NF1 handelt es sich um ein autosomal-dominant vererbtes, monogenetisches Tumorprädispositionssyndrom, welches durch Mutationen des NF1-Gens auf 17q11.2 hervorgerufen wird. Die Mutationsrate des NF1-Gens wird in der Literatur mit ca. 1:10.000 angegeben, woraus sich der hohe Anteil von Spontanmutationen von ca. 50 % erklären lässt [17-19]. Bei den anderen 50 % der Patientinnen und Patienten liegt eine positive Familienanamnese vor.

Kinder, die mit NF1 geboren werden, besitzen in jeder Körperzelle ein funktionsfähiges und ein nicht-funktionsfähiges (mutiertes) NF1-Allel [20]. Die Entstehung von PN aber auch von vielen anderen Befunden der NF1 lässt sich im Sinne der Knudson-Hypothese dadurch erklären, dass es zusätzlich zu der ohnehin in allen Zellen der Patientinnen und Patienten vorhandenen konstitutionellen Mutation eines NF1-Allels auch zu einer Mutation des anderen, bislang intakten NF1-Allels kommt (sog. „*second-hit*“-Mutation) [9, 12, 21-24].

Das NF1-Gen kodiert das Tumorsuppressorprotein Neurofibromin, das an zahlreichen zellulären Regulationsprozessen beteiligt ist. Insbesondere ist es ein negativer Regulator der Ras/Raf/MEK/ERK-Signalkaskade (Ras: *Rat sarcoma*, Raf: *Rapidly accelerated fibrosarcoma*, MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase, ERK: Extrazelluläre signalregulierte Kinase), welche das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung steuert (Abbildung 3-1) [25]. Bei einem Funktionsverlust des Neurofibromins ist der Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg überaktiviert [26-28]. Dies führt zu unkontrolliertem Zellwachstum und zur Karzinogenese (Abbildung 3-1 rechts). Eine Mutation im NF1-Gen kann daher je nach betroffenem Zelltyp zur Entwicklung einer Vielzahl von Tumoren und anderen klinischen Manifestationen führen [9]. Zu diesen Tumoren gehört insbesondere die Ausbildung der für die NF1 typischen Neurofibrome [29, 30].

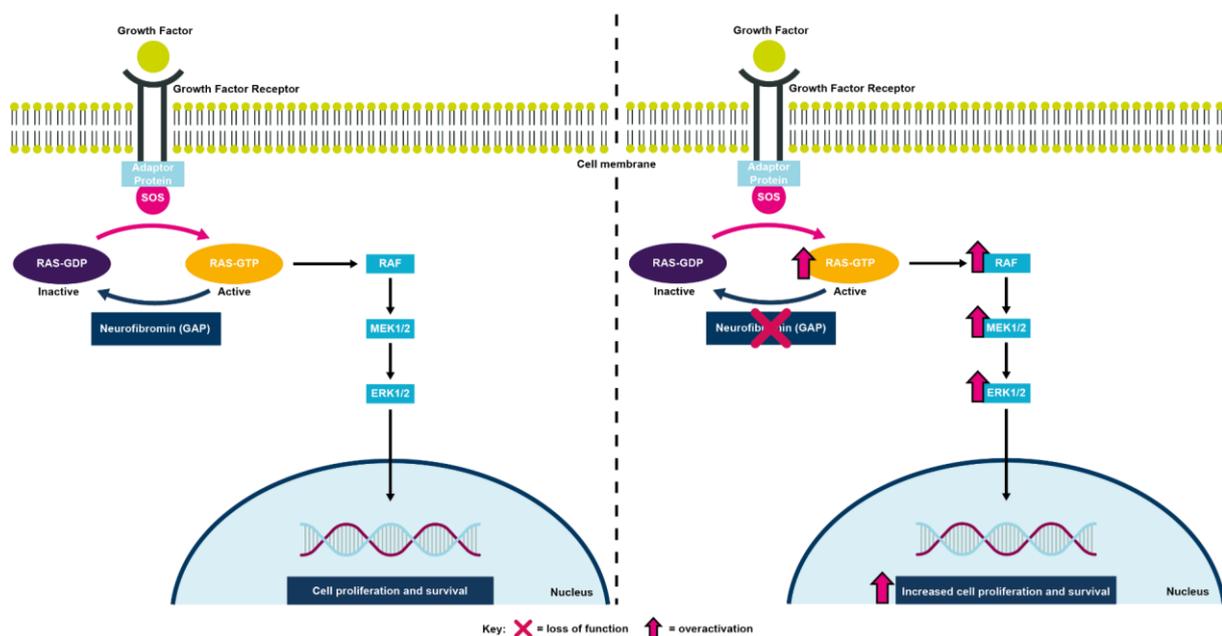


Abbildung 3-1: Der Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg und die Rolle des Neurofibromin.

RAS: *Rat sarcoma*; RAF: *Rapidly accelerated fibrosarcoma*; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase; ERK: *Extracellular-signal regulated kinase*; GDP: Guanosindiphosphat; GTP: Guanosintriphosphat; Quelle: Modifiziert nach [2]

Diagnose der NF1

Die Diagnosekriterien der NF1 wurden im Mai 2021 aktualisiert [31]:

A: Die diagnostischen Kriterien für NF1 sind bei einer Person, bei der kein Elternteil mit NF1 diagnostiziert wurde, erfüllt, wenn zwei oder mehr der folgenden Punkte zutrifft:

- 6 oder mehr Café-au-lait-Flecken (Durchmesser $\geq 0,5$ cm bei prä-pubertären Patientinnen und Patienten oder $\geq 1,5$ cm bei post-pubertären Patientinnen und Patienten)
- Sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen und/oder der Leistengegend (*Freckling*)
- 2 oder mehr Neurofibrome jeglichen Typs oder 1 plexiformes Neurofibrom
- Optikusgliom
- Eine heterozygote pathogene NF1-Variante mit einem Varianten-Allel-Anteil von 50 % in scheinbar normalem Gewebe wie z. B. weißen Blutkörperchen
- Zwei oder mehr Iris-Lisch-Knötchen, die durch eine Spaltlampenuntersuchung identifiziert wurden, oder zwei oder mehr Aderhautanomalien – definiert als helle, fleckige Knötchen, die durch optische Kohärenztomographie/Nahinfrarot-Reflexions-Bildgebung dargestellt wurden
- Eine ausgeprägte knöcherne Läsion wie z. B. eine Keilbeindysplasie, eine anterolaterale Verkrümmung der Tibia oder eine Pseudarthrose eines langen Knochens

B: Ein Kind eines Elternteils, das die in A genannten Diagnosekriterien erfüllt, erhält die Diagnose NF1, wenn eines oder mehrere der in A genannten Kriterien vorhanden sind.

Ursprünglich wurden die diagnostischen Kriterien für NF1 jedoch bereits im Jahr 1987 auf einer Konsensuskonferenz des *National Institute of Health* (NIH) festgelegt. Demnach mussten für die Diagnose einer NF1 mindestens 2 der folgenden Kriterien erfüllt sein [32, 33]:

- 6 oder mehr Café-au-lait-Flecken (Durchmesser $\geq 0,5$ cm bei prä-pubertären Patientinnen und Patienten oder $\geq 1,5$ cm bei post-pubertären Patientinnen und Patienten)
- 2 oder mehr dermale Neurofibrome oder 1 plexiformes Neurofibrom
- Sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen und/oder der Leistengegend (*Freckling*)
- Optikusgliom

- Mindestens 2 Lisch-Knötchen
- Knochenfehlbildungen (Pseudarthrose, Keilbeinflügeldysplasie, Verkrümmung der langen Röhrenknochen)
- Verwandter ersten Grades (Elternteil, Geschwister, Kind), bei dem die Diagnose NF1 anhand der oben aufgeführten Kriterien gestellt wurde.

Einige der Befunde, auf deren Basis die Diagnose beruht, entwickeln sich erst im Kindes- oder Jugendalter, wodurch es zu einer verzögerten oder unklaren Diagnose kommen kann. Ergänzend kann auch eine molekulargenetische Analyse des NF1-Gens zum Nachweis einer NF1-Mutation erfolgen. Allerdings gelingt dies derzeit nur mit einer Detektionswahrscheinlichkeit von maximal 95 %. Darüber hinaus werden regelmäßig Varianten des NF1-Gens identifiziert, deren Bedeutung bislang unklar ist. Das molekulargenetische Ergebnis muss daher im Zusammenhang mit den klinischen Befunden interpretiert werden und erlaubt alleine keine eindeutige Diagnosestellung. Der Nachweis einer als pathogen eingeschätzten Variante des NF1-Gens erlaubt zusammen mit entsprechenden klinischen Befunden zwar eine eindeutige Diagnose, lässt aber trotzdem in den meisten Fällen keine Vorhersage des weiteren Krankheitsverlaufs zu, da nur für ca. 10 % der bekannten NF1-Mutationen eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation besteht [4, 32].

Bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten (80 – 85 %) mit einer NF1 erfolgt die Diagnose bis zum 6. Lebensjahr [34].

Die Diagnose der PN

Die Entstehung von PN ist eine der schwerwiegendsten Komplikation bei Kindern und Jugendlichen mit NF1. Äußerlich sichtbare PN lassen sich bei Patientinnen und Patienten mit NF1 meist schon bei der Erstvorstellung direkt erkennen, dennoch werden PN oft erst verspätet diagnostiziert, da sich bei ca. 20 % der Patientinnen und Patienten mit NF1 nur innerliche PN ausbilden. Diese können nur mittels bildgebender Verfahren diagnostiziert werden. Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist hierbei die Standardmethode. Patientinnen und Patienten mit NF1, bei denen neue neurologische Symptome auftreten, sollten mittels MRT untersucht werden, um festzustellen, ob innerliche PN vorhanden sind [4, 17, 35].

Natürlicher Verlauf der Erkrankung und Symptomatik der PN

Die NF1 ist eine seltene, lebenslange und unheilbare genetische Erkrankung, welche ein breites und heterogenes Spektrum an Symptomen hervorruft. Während einige der Symptome bereits bei der Geburt bestehen (z. B. Lernschwierigkeiten), entwickeln sich einige der Manifestationen erst in der Kindheit oder Jugend.

Da sich das Anwendungsgebiet von Selumetinib auf Patientinnen und Patienten mit NF1-assoziierten PN beschränkt, wird sich nachfolgend nur auf den Verlauf und die durch die PN hervorgerufene Symptomatik bezogen.

Es wird davon ausgegangen, dass ca. 30 – 50 % der Patientinnen und Patienten mit NF1 PN entwickeln. PN sind gekennzeichnet durch ein progressives, unvorhersehbares und unkontrolliertes Wachstum, wobei die durch die PN verursachte Morbidität mit zunehmendem Volumen der PN steigt [15]. Etwa 30 % der Patientinnen und Patienten mit NF1 haben äußerlich sichtbare PN, zusätzliche 20 % weisen PN im Körperinneren auf, welche durch bildgebende Verfahren identifiziert werden können [4, 15, 35].

Bei PN handelt es sich um gutartige Tumore. Sie können jedoch überall am oder im Körper auftreten und aufgrund ihrer Größe und Ausbreitung verschiedenste schwerwiegende Symptome verursachen [15]. Zudem besteht ein 8 – 13 %iges Entartungsrisiko zu MPNST [5]. PN können räumlich begrenzt auftreten oder auch mehrere Körperregionen betreffen. Sie treten am häufigsten im Bereich der paraspinalen Muskulatur (31 %), im Kopf- und Halsbereich (31 %) und in den Extremitäten (25 %) auf [36-38]. Hierbei weisen viele der Patientinnen und Patienten mehr als ein PN auf. Zudem können die PN extrem große Ausmaße erreichen. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurden bereits Tumore mit einem Volumen von über 4 Litern beobachtet [15].

Kinder und Jugendliche mit symptomatischen PN haben ein hohes Risiko für ein weiteres Wachstum der PN. In der Literatur wird beschrieben, dass der überwiegende Anteil der PN im Krankheitsverlauf kontinuierlich wächst [15]. Hierbei haben Faktoren wie Alter oder Lokalisation der PN einen Einfluss auf das Wachstum [39]. Besonders bei jungen Kindern kann das Volumen eines PN sehr schnell zunehmen, zum Teil um > 20 % pro Jahr [40, 41]. Durch dieses Wachstum und dem zunehmenden Platzanspruch der PN kann es zur Ausbildung schwerwiegender Einschränkungen der Motorik, des Sehvermögens, der Atemfähigkeit oder auch der Darm- und Blasenfunktion kommen. Zudem können die PN sehr schmerzhaft sein [42, 43]. Es kommt äußerst selten vor, dass PN spontan im Volumen abnehmen [15, 44, 45]. Daher ist im Krankheitsverlauf durch das Wachstum der PN auch mit einer Verschlechterung der Symptomatik zu rechnen [44]. Sobald sich PN-assoziierte Symptome wie Entstellungen, Schmerzen und körperliche Beeinträchtigungen entwickeln, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese spontan abklingen [13-15].

Hohe Krankheitslast durch PN

Das Leben mit NF1-assoziierten PN stellt eine erhebliche Belastung für die körperliche Gesundheit, das emotionale Wohlbefinden, die soziale Entwicklung und das tägliche Leben eines Kindes dar und wirkt sich auch belastend auf die gesamte Familie aus. Diese Beeinträchtigungen und Einschränkungen bestehen meist lebenslang, da eine spontane Verbesserung oder Stabilisierung der Symptome in der Regel nicht auftritt [15, 44, 45]. Patientinnen und Patienten mit PN haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine geringere Lebensqualität [43, 46].

PN lösen eine Vielzahl schwerwiegender Symptome aus, z. B. leiden ca. 30–41 % der Patientinnen und Patienten unter neuropathischen tumorassoziierten Schmerzen [14, 47]. PN-assoziierte Schmerzen können schwerwiegend und auch durch Schmerzmitteleinsatz nicht vollständig kontrollierbar sein. Zudem können PN je nach Lokalisation die Bewegungsfreiheit eines Gelenks einschränken, Schmerzen bei der Bewegung hervorrufen oder die Motorik auf andere vielfältige Weise einschränken. Beispielsweise können wachsende PN im Bereich der paraspinalen Muskulatur Druck auf Spinalnerven ausüben und dadurch Muskelschwäche und motorischen Einschränkungen verursachen, z. B. die Bewegungsfreiheit einschränken und sogar Rückenmarkskompression und Lähmungen verursachen [48]. PN in räumlicher Nähe der Atemwege können zur Einschränkung der Atemfunktion bis hin zu einer kompletten lebensgefährlichen Atemwegsobstruktion führen [37]. Einschränkungen der Atemfunktion können sich zudem negativ auf die Schlafqualität der Patientinnen und Patienten auswirken und unter anderem eine Schlafapnoe hervorrufen. PN in der Region des Darms oder der Blase können deren Funktion beeinträchtigen und Symptome wie Harn- oder Stuhlinkontinenz, Hämaturie, aber auch einen Ileus verursachen oder die Harnfrequenz beeinflussen [15]. Auch die Sehfähigkeit der Patientinnen und Patienten kann entscheidend beeinträchtigt sein, wenn sich PN in der Nähe des Augenlids oder der Augenhöhle befinden und so z. B. den Augapfel verdrängen und das Sehvermögen stark beeinträchtigen. Bei einigen Patientinnen und Patienten kann das PN den Kammerwasserabfluss behindern und dadurch zur Entstehung eines Glaukoms führen [49].

Ein weiteres Symptom der PN, welches bei einem überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten auftritt und einen immensen Leidensdruck bewirkt, ist die massive Entstellung aufgrund der PN [4, 15]. PN, die im Kopf- oder Halsbereich auftreten, können verschiedene Grade kosmetischer und funktioneller Deformierungen und Entstellungen bewirken und in schweren Fällen sogar das gesamte Gesicht der Patientin oder des Patienten entstellen [50, 51]. Dies gilt auch für PN im Bereich der Augenhöhle und der Augenlider, welche eine Lidmuskelschwäche, ein Hervortreten des Augapfels, Wangenverformungen und Asymmetrie der Augenlider hervorrufen können und so erhebliche Veränderungen des Erscheinungsbildes verursachen können [49]. Dies hat erhebliche negative Konsequenzen auf die Entwicklung und das Selbstbild der Patientinnen und Patienten. Betroffene werden schon im Kindergarten oder in der Schule ausgegrenzt, finden sich unattraktiv und meiden soziale Kontakte [49, 52]. Dies führt zudem zu einem hohen Maß an psychischem Stress und kann Depressionen bewirken [52].

PN können somit einen signifikanten Einfluss auf die psychosoziale Funktionsfähigkeit der Patientinnen und Patienten mit NF1 haben, so dass psychotherapeutische und/oder pharmakologische Interventionen erforderlich sein können, um die psychische Gesundheit der Patientinnen und Patienten zu erhalten. Eine Studie, die die Auswirkungen von NF1-assoziierten PN auf die sozial-emotionale Funktionsfähigkeit untersuchte, ergab, dass bis zu 30 % der Patientinnen und Patienten unter Depressionen leiden [53].

Kinder mit NF1-assoziierten PN berichteten in einer Studie signifikant schlechtere Werte in insgesamt 8 von 10 Lebensqualität-Domänen des *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) und des *Quality of Life in Neurological Disorders Measurement System* (Neuro-QoL), einschließlich Angst, psychologischem Stress und körperliche Funktion/Mobilität [43]. Die Patientinnen und Patienten haben insbesondere Sorgen in Bezug auf Schmerzen, Entstellung, Stigmatisierung sowie auf ihre sozialen und körperlichen Funktionen. Besonders die Ungewissheit über den klinischen Verlauf der PN und die Angst vor einer weiteren Progression der Krankheit und zunehmenden Symptome bereiten den Patientinnen und Patienten Sorgen [43]. Die klinischen Manifestationen der PN und die damit verbundene emotionale und psychologische Belastung tragen daher wesentlich zu dieser Reduzierung der Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit NF1-assoziierten PN bei.

Des Weiteren haben Patientinnen und Patienten mit NF1-assoziierten PN eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Hospitalisierung als die Allgemeinbevölkerung, wobei die durchschnittliche Anzahl der Krankenhausaufenthalte pro Patient mehr als doppelt so hoch ist wie in der Allgemeinbevölkerung [54, 55]. Insbesondere sind Krankenhausaufenthalte im Rahmen von chirurgischen (Teil-)Resektionen von PN, der Behandlung von MPNST oder der Behandlung aufgrund einer Wirbelsäulenkompression notwendig [54].

Patientinnen und Patienten mit NF1 haben ein erhöhtes Risiko, bestimmte Krebsarten zu entwickeln, darunter die MPNST, Hirntumore, gastrointestinale Stromatumore, Brustkrebs oder Leukämien [5]. Von diesen Krebsarten stellen MPNST die Hauptmortalitätsursachen bei NF1 dar, da Behandlungsmöglichkeiten für MPNST sehr begrenzt sind [5, 56]. Die durchschnittliche Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit NF1 ist aufgrund des erhöhten Risikos für die Entwicklung von MPNST und den weiteren genannten Krebsarten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um 8-15 Jahre reduziert [17, 57, 58]. MPNST entstehen bei Patientinnen und Patienten mit NF1 nicht *de novo*, sondern auf dem Boden vorbestehender PN. Insbesondere große PN mit auffälligem Signalverhalten im MRT (sog. *distinct nodular lesions*) haben ein deutlich erhöhtes Risiko, in ein MPNST überzugehen [59].

Zusammenfassend zeigt dies, dass NF1-assoziierte PN nicht nur zu vielfältigen und z. T. schwerwiegenden Symptomen führen können, die die Lebensqualität betroffener Patientinnen und Patienten erheblich beeinträchtigen, sondern dass sie auch in erheblichem Maße zu der erhöhten Sterblichkeit dieser Patientengruppe beitragen.

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten der PN

Bislang war die chirurgische Entfernung die einzige Therapieoption für PN [3, 4]. Allerdings ist die chirurgische Resektion in vielen Fällen sehr schwierig, da PN in der Regel große, sich stark ausbreitende und komplexe Tumore darstellen, die um, innerhalb oder in unmittelbarer Nähe von lebenswichtigen Strukturen wachsen und stark vaskulär sind. Die räumliche Nähe zu lebenswichtigen Strukturen und das Ausmaß der Vaskularität sind zwei wichtige Faktoren, anhand derer beurteilt werden kann, inwieweit eine Resektion eines PN durchgeführt werden kann. Es gibt hierbei drei Möglichkeiten:

- Das PN kann vollständig chirurgisch entfernt werden (vollständig resektabel)
- Das PN kann teilweise chirurgisch entfernt werden, wobei die Nähe zu kritischen Strukturen die Größe des zu resezierenden Teils des PN oft einschränkt (teilweise resektabel)
- Das PN kann aufgrund der operationsbedingten Risiken durch die anatomische Lage und/oder Vaskularität nicht entfernt werden (nicht resektabel)

Eine vollständige Resektion der PN ist nur bei wenigen Patientinnen und Patienten indiziert, da eine operative Entfernung in vielen Fällen mit einer gravierenden Zerstörung des umliegenden gesunden Gewebes einhergeht [3, 4]. Das Risiko für Komplikation ist groß, und liegt bei ca. 17–19 % [37, 60]. So können durch die operative Resektion Komplikationen bei der Wundheilung, Schmerzen, permanente körperliche oder neurologische Defizite sowie weitere Entstellung, z. B. durch Operationsnarben auftreten [39]. Besonders die chirurgische Resektion von PN im Gesichtsbereich stellt eine wesentliche Herausforderung dar, da die Schädigung oder Zerstörung von Gesichtsnerven zu Lähmungen und neuen Fehlbildungen oder Funktionsstörungen führen kann [61].

Zudem ist die Resektion mit größter Vorsicht durchzuführen, da durch die Vaskularität der PN ein hohes Blutungsrisiko besteht [39, 62, 63]. Eine besondere Herausforderung stellen Patientinnen und Patienten mit PN im Gesicht und in den Atemwegen dar, weil für sie während der Anästhesie ein besonderes Risiko für Atemwegsobstruktion oder -kompression besteht [64]. Daher kann die Resektion in den meisten Fällen, aufgrund der räumlichen Nähe der PN zu lebenswichtigen Strukturen nicht oder nicht vollständig durchgeführt werden, ohne die Zerstörung des umliegenden gesunden Gewebes zu riskieren. In dem Fall werden die PN als inoperabel bezeichnet [4, 15, 65].

Charakterisierung der Zielpopulation für Selumetinib

Gemäß der Fachinformation für Selumetinib (Koselugo[®]) lautet das Anwendungsgebiet [66]:

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

Demnach umfasst die Zielpopulation für Selumetinib Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit einer Diagnose von NF1 mit symptomatischen PN, die operativ nicht vollständig zu entfernen sind.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Keine effektiven Therapieoptionen zur Behandlung von PN bei der NF1

Ca. 30–50 % der Patientinnen und Patienten mit NF1 entwickeln PN. Diese stellen eine stark einschränkende Krankheitsmanifestation dar, welche vielfältige Symptome hervorrufen, die Patientinnen und Patienten stark entstellen und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erheblich einschränken kann. Unter Anderem leiden die Patientinnen und Patienten mit PN neben der Entstellung unter Schmerzen, Einschränkungen der Motorfunktion, des Sehvermögens und der Atemfunktion und infolgedessen häufig auch unter Ängsten und Depressionen [42, 43]. PN entwickeln sich bereits im frühen Kindesalter und können mitunter eine enorme Größe erreichen.

Die Erstlinienbehandlung der PN ist die chirurgische Resektion, welche bislang die einzige Option zur Reduzierung des Volumens der PN darstellt. Ziel dieser Reduzierung des Volumens ist hierbei die Erleichterung der durch die PN ausgelösten Symptome wie Schmerz, Entstellung und Einschränkungen der körperlichen Funktion.

Für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Selumetinib kann eine vollständige Resektion der PN allerdings nicht durchgeführt werden. Für diese Patientinnen und Patienten bleibt lediglich die Option einer Teilresektion des Tumors zur vorübergehenden Symptomlinderung [45]. In einer Studie wurde gezeigt, dass bei mehr als zwei Dritteln der Patientinnen und Patienten mit PN nur ein Teilresektion durchgeführt werden konnte und bei einem Großteil dieser Patientinnen und Patienten weniger als die Hälfte des Tumors reseziert wurde [45]. Die teilresezierten PN wachsen allerdings sehr häufig nach und können somit trotz kurzfristiger Reduktion des Tumorumfanges weiterhin Symptome verursachen. PN, die im Kopf, Hals und Thorax lokalisiert sind, haben hierbei die höchste Rezidivrate [37]. Auch bei Patientinnen und Patienten, bei denen über die Hälfte eines PN entfernt werden konnten, liegt die Rezidivrate zwischen 29–45 % [45]. Daraus resultiert, dass viele Patientinnen und Patienten auf weitere Operationen angewiesen sind [37, 45, 60].

Neben der Teilresektion des PN beschränkt sich die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NF1-assoziierten PN auf weitere Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung und Begleitung des Krankheitsverlaufs. Hierbei können z. B. der Einsatz von Analgetika zur Schmerzlinderung, oder aber auch invasive Verfahren, wie die Tracheotomie, zur Linderung der Atemwegsmorbidität, in Frage kommen [15, 44, 67]. Viele Patientinnen und Patienten mit NF1-assoziierten PN sind auf die regelmäßige Einnahme von Schmerzmitteln angewiesen. Häufig beinhalten diese auch Opioidanalgetika [15, 42-44, 48]. Dennoch können die Schmerzmittel die PN-assoziierten Schmerzen nicht vollständig lindern, insbesondere wenn die PN weiter an Volumen gewinnen [68]. Die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, besonders von Opioidanalgetika, ist zudem mit dem Auftreten schwerer Nebenwirkungen verbunden. So besteht zum einen beispielsweise das Risiko für eine Schmerzmittelabhängigkeit und zum anderen auch ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen [69]. Zudem kann es bei der Einnahme von Opioidanalgetika zu einer Toleranzentwicklung kommen, sodass bei langfristiger Einnahme immer höhere Dosen für eine gleichbleibende Wirkung nötig sind [70]. Dies zeigt, dass die ausschließliche symptomatische Behandlung des Schmerzes, so wie es zurzeit für viele Patientinnen und Patienten die einzige Option ist, nicht ausreichend ist.

In der Vergangenheit wurden unterschiedliche experimentelle Behandlungsmöglichkeiten untersucht, die sich jedoch alle als ungeeignet erwiesen. Die Behandlung mit traditionellen antineoplastischen Mitteln wie Strahlen- und Chemotherapie zeigt bei den im biologischen Sinne gutartigen PN keine Wirksamkeit und birgt darüber hinaus ein hohes Risiko für eine maligne Transformation [71]. Für die medikamentöse Behandlung der PN wurde eine Vielzahl von zielgerichteten Wirkstoffen, unter anderem Tipifarnib, Everolimus, Sirolimus und Pirfenidon, untersucht, die aber in mehreren abgeschlossenen Studien eine unzureichende Wirksamkeit zeigten [72-75].

Somit gibt es für inoperable PN bislang keine Behandlungsoptionen, die über eine rein symptomatische Therapie, z. B. zur Schmerzreduktion, hinausgehen. Für diesen das Leben der betroffenen Patientinnen und Patienten in so erheblichem Maße beeinträchtigenden Befund der NF1 besteht daher ein hoher Bedarf für eine kausale Therapie, die an dem der PN-Entstehung zugrundeliegenden molekularen Defekt ansetzt.

Therapeutischer Wert von Selumetinib zur Behandlung PN

Für Patientinnen und Patienten mit inoperablen, symptomatischen PN steht keine geeignete Behandlungsoption zur Verfügung, welche die zugrundeliegende Ursache bekämpft. Trotz der schwerwiegenden Symptome und Beeinträchtigungen bleibt diesen Patientinnen und Patienten nur eine unterstützende symptomatische Behandlung (*Best Supportive Care*), welche die Symptome jedoch nicht zufriedenstellend lindern kann. In der Regel ist im Krankheitsverlauf mit einem weiteren Wachstum der PN und dementsprechend mit einer weiteren Verschlechterung der PN-assoziierten Symptome zu rechnen.

Selumetinib inhibiert MEK1/2 und kann so die infolge des Neurofibromin-Verlustes hyperaktive Ras/Raf/MEK/ERK-Signalkaskade herunterregulieren, bevor es zu einer Stimulation des Zellwachstums kommt. Selumetinib stoppt somit das durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Zellwachstum. Es handelt sich bei Selumetinib um die erste zugelassene zielgerichtete Therapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablen PN, welche dem Wachstum der PN entgegengewirkt, das Tumolvolumen reduziert und somit auch die extrem heterogene Symptommanifestationen ursächlich wirksam behandeln kann.

Selumetinib deckt den vorhandenen therapeutischen Bedarf, da es wirksam und zuverlässig die hohe Krankheitslast der Patientinnen und Patienten mit PN reduzieren und als erste zielgerichtete Therapieoption alle PN-assoziierten Symptome wie Schmerz, Entstellung und die Einschränkung der körperlichen Funktionen, wie Motorik, Atemfunktion oder Sehfähigkeit, lindern kann. Durch die Verbesserung der Symptomatik kann auch die emotionale und psychologische Belastung reduziert und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden [65, 76].

Selumetinib kann den derzeitigen Behandlungsstandard deutlich verbessern, da es eine wirksame Behandlungsoption für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit NF1 mit symptomatischen, inoperablen PN bietet. Die derzeitigen Behandlungs- und Versorgungsstrategien für inoperable PN beinhalten eine routinemäßige Überwachung und das Management der Symptome. Selumetinib bietet daher erstmals eine Alternative zur Routineüberwachung und dem Symptommanagement für Patientinnen und Patientinnen, für die ein hoher ungedeckter Bedarf besteht. Die mit Selumetinib beobachteten klinische relevanten Verbesserungen, unter anderem bei Schmerzen und Körperfunktion, haben positive und weitreichende Auswirkungen auf das tägliche Leben der Patientinnen und Patienten.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Vorüberlegung

Die Zielpopulation von Selumetinib umfasst pädiatrische Patientinnen und Patienten mit NF1-assoziierten PN (siehe Abschnitt 3.2.1). Obwohl viele Patientinnen und Patienten mit NF1 eine normale Lebenserwartung haben, ist die durchschnittliche Lebenserwartung um 8-15 Jahre reduziert [17, 57, 58], vor allem aufgrund eines erhöhten Lebenszeitriskos für die Entwicklung bösartiger Tumore [5]. Im Kindesalter verläuft die NF1 jedoch in der Regel nicht tödlich; das mittlere und mediane Sterbealter liegt bei 54,4 bzw. 59 Jahren [77]. Daher kann davon ausgegangen werden, dass bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten die Prävalenz der NF1 näherungsweise der Inzidenz bei Geburt entspricht.

Somit basiert die anschließende Herleitung der Zielpopulation von Selumetinib auf der Prävalenz. Werden Angaben zur Inzidenz identifiziert, werden diese ergänzend zur Prävalenz berichtet.

Bestimmung der Prävalenz der NF1 in Deutschland

Um Quellen zur Prävalenz der NF1 in Deutschland zu identifizieren, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Diese Recherche ist näher in Abschnitt 3.2.6 dargestellt. Im Ergebnis wurde eine relevante Publikation identifiziert, die Aussagen zur Prävalenz der NF1 in Deutschland trifft. Diese Quelle wird im Weiteren zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation verwendet. Zur Plausibilisierung der Angaben dieser Publikation wurde zusätzlich eine orientierende Literaturrecherche (siehe Abschnitt 3.2.6) nach Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der NF1 in anderen europäischen Ländern durchgeführt.

Angaben in der Literatur zur Prävalenz der NF1 bei Kindern in Deutschland

Bei der identifizierten Quelle zur Prävalenz der NF1 in Deutschland handelt es sich um die Publikation von *Lammert et al.* aus dem Jahr 2005 [1]. Zur Datenerhebung wurden in Zusammenarbeit mit lokalen Gesundheitsämtern in den Jahren 2000 und 2001 insgesamt 152.819 Kinder im Alter von sechs Jahren in sechs Bundesländern im Rahmen von medizinischen Routineuntersuchungen bei der Einschulung auf NF1 untersucht. Um eine möglichst vollständige Erfassung zu gewährleisten, wurde die Studie auf Gebiete in Deutschland beschränkt, in denen alle Kinder vor der Einschulung von einer Ärztin oder einem Arzt des örtlichen Gesundheitsamtes untersucht wurden. Die Untersuchung wurde in insgesamt sechs deutschen Bundesländern durchgeführt: Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen und Saarland. Die Ergebnisse der Studie beruhen auf Daten von 87 von insgesamt 117 (74 %) Gesundheitsämtern der beteiligten Bundesländer im Jahr 2000 und von 110 von insgesamt 117 (94 %) Gesundheitsämtern in 2001.

Als Einschränkung dieser Studie muss berücksichtigt werden, dass die Kinder dieser Studie nicht auf alle vom NIH festgelegten Diagnosekriterien untersucht wurden, weil dies z. T. technisch nicht möglich war (z. B. Untersuchung auf Optikusgliome) oder das entsprechende Diagnosekriterium im Alter von sechs Jahren meist noch nicht erfüllt ist (z. B. Lischknötchen, dermale Neurofibrome). Daher basierte die Diagnose von NF1 auf dem Vorhandensein von zwei oder mehr der folgenden Merkmale:

- 6 oder mehr Café-au-lait-Flecken (Durchmesser $\geq 0,5$ cm)
- Sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen und/oder der Leistengegend (*Freckling*)
- Pseudoarthrose der Tibia
- Verwandter 1. Grades mit NF1

Die vorläufige Diagnose der NF1 wurde durch die Schulärztin oder den Schularzt gestellt. Kinder mit einem Verdacht auf eine NF1 wurden zur abschließenden Diagnose an eine Neurologin oder einen Neurologen oder eine andere geeignete Spezialistin oder Spezialisten überwiesen, die/der bei Bedarf zusätzliche Untersuchungen oder Tests durchführte, um die Diagnose zu bestätigen.

Die Diagnose der NF1 wurde im Jahr 2000 bei 22 von 67.606 Kindern gestellt und im Jahr 2001 bei 29 von 85.217 Kindern. Insgesamt wurde die NF1 bei 51 von 152.819 untersuchten Kindern diagnostiziert. Anhand dieser Daten wurde die minimale Prävalenz auf 3,0 je 10.000 geschätzt. Im Folgenden wird dieser Wert als untere Grenze der Spanne der Prävalenz der NF1 definiert.

Für die obere Grenze der Spanne wurden zusätzlich 7 weitere Kinder miteingeschlossen. Bei diesen 7 Kindern wurde das Diagnosemerkmal „mehr als 6 Café-au-lait-Flecken mit einem größten Durchmesser von mehr als 5 mm“ berichtet. Ein weiteres Diagnosemerkmal, das für die Diagnose der NF1 notwendig wäre, bestand aber nicht. Diese 7 Kinder sind nicht unter den 51 diagnostizierten Fällen für die Schätzung der unteren Grenze der Prävalenz. Allerdings kann davon ausgegangen werden, dass diese Kinder ebenfalls unter einer NF1 leiden. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass sie eines der nicht in der Studie eingeschlossenen Diagnosemerkmale aufwiesen (Lisch-Knötchen, Optikusgliom oder PN). Zum anderen erfüllen ca. 5 % der Patientinnen und Patienten mit NF1 im Alter von 6 Jahren noch nicht zwei der für die Diagnose nötigen Kriterien [78]. Werden diese 7 Kinder in die Schätzung der Prävalenz eingeschlossen, ergibt sich eine obere Grenze der Spanne der Prävalenz von 58 von 152.819 Kindern oder 1 je 2.635 Kinder bzw. 3,8 je 10.000 Kinder.

Somit ergibt sich aus der Studie *Lammert et al.* eine Spanne für die **Prävalenz** der NF1 in Deutschland von **3,0 – 3,8 je 10.000** Kinder.

Die Autoren gehen davon aus, dass die Inzidenz bei der Geburt der Prävalenz im Alter von 6 Jahren sehr ähnlich ist [1]. Somit wird diese Spanne annäherungsweise auch für die **Inzidenz** angenommen.

Zusätzliche Angaben in der Literatur zur Prävalenz der NF1 in Europa

Um die für Deutschland bestimmte Prävalenz und Inzidenz der NF1 mit weiteren Quellen zur NF1 in Europa zu vergleichen, wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Hierbei wurden folgende Quellen identifiziert:

Kallionpää et al. führten im Jahr 2018 eine retrospektive Studie auf Basis der Gesamtbevölkerung durch, mit dem Ziel die Prävalenz der NF1 in Finnland zu bestimmen [79]. Die Daten basieren auf Patientenakten. Die Diagnose erfolgte anhand der Kriterien des NIH. Es wurde hierbei die Punktprävalenz am 31. Dezember 2005 ermittelt. In der Veröffentlichung ist die beobachtete Prävalenz von NF1 für verschiedene Altersklassen angegeben. Es wurde für Patientinnen und Patienten im Alter von 0 – 4 Jahren eine Prävalenz von 1 in 2.894, (3,46 je 10.000) für Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 9 Jahren eine Prävalenz von 1 in 2.195 (4,56 je 10.000), für Patientinnen und Patienten im Alter von 10 – 14 Jahren eine Prävalenz von 1 in 2.223 (4,50 je 10.000) und für Patientinnen und Patienten im Alter von 15–19 Jahren eine Prävalenz von 1 in 3.012 (3,32 je 10.000) bestimmt [79]. Für die **Prävalenz** unter pädiatrischen Patientinnen und Patienten unter 20 Jahren ergibt sich somit eine Spanne von **3,32 – 4,56 je 10.000**.

McKeever et al. veröffentlichten 2008 Untersuchungen zur Prävalenz der NF1 in Nordirland bei Kindern unter 16 Jahren [80]. Hierfür wurden alle Fälle von NF1 bei Kindern unter 16 Jahren aus den Aufzeichnungen der Abteilung für medizinische Genetik des Belfast City Hospital, welches seit 1990 ein Register für NF1 führt, identifiziert. Aus den Aufzeichnungen und durch direkten Kontakt mit den Eltern der Patientinnen und Patienten wurden relevante klinische Informationen zur NF1 gewonnen. Die Diagnose der NF1 erfolgte anhand der Diagnosekriterien des NIH. Hierbei wurde eine **Prävalenz** von 1 in 5.681 (**1,76 je 10.000**) Kinder bestimmt [80].

Evans et al. veröffentlichten 2010 Untersuchungen zur Prävalenz und Inzidenz von NF1, die im Rahmen eines in den Jahren 1989 und 1990 etablierten genetischen Registers für fünf Tumorprädispositionssyndrome (unter anderem NF1) in der Region Manchester im Nordwesten Englands erhoben wurden. Für NF1 lag die **Prävalenz** bei 1 in 4.560 (**2,19 je 10.000**). Allerdings handelt es sich hierbei um Angaben, die sich auf Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen beziehen.

Ergänzend zur Prävalenz wird die jährliche **Inzidenz** bei Geburt für NF1 im Median mit 1 in 3.657 (**2,73 je 10.000**) Geburten angegeben [81].

Huson et al. veröffentlichten 1989 eine bevölkerungsbasierte Studie zur Prävalenz der NF1 in Südostwales (668.100 Einwohner) [82]. Hierbei wurden 69 Familien mit 135 (60 Männer und 75 Frauen) betroffenen Patientinnen und Patienten identifiziert. Die Studie wurde zwischen Oktober 1983 und Februar 1986 durchgeführt. Die Fälle wurden durch Kontaktaufnahme mit Hausärzten und Fachärzten sowie durch die Inspektion von Krankenhausdaten identifiziert. Zusätzlich wurden die Aufzeichnungen von allen Familien, die seit 1972 an der genetischen Beratung am Universitätskrankenhaus von Wales teilnahmen, herangezogen.

Mindestens 2 der folgenden Merkmale mussten zur Diagnosestellung vorhanden sein:

- 6 oder mehr Café-au-lait-Flecken (Durchmesser $\geq 0,5$ cm bei prä-pubertären Patientinnen und Patienten oder $\geq 1,5$ cm bei post-pubertären Patientinnen und Patienten)
- Sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen und/oder der Leistengegend (*Freckling*)
- 2 oder mehr dermale Neurofibrome oder 1 plexiformes Neurofibrom
- Verwandter 1. Grades mit NF1

Die **Prävalenz** von NF1 für Patientinnen und Patienten unter 20 Jahren wurde als 1 in 4.000 bis 1 in 2.558 (**2,5 – 3,9 je 10.000** Einwohnern) angegeben. Diese Angabe kann näherungsweise als Prävalenz für pädiatrische Patientinnen und Patienten herangezogen werden.

Unter Verwendung der Prävalenzdaten wird die **Inzidenz** von NF1 bei Geburt für die unter 20-Jährigen auf 1 in 2.558 oder **3,9 je 10.000** geschätzt [82].

Fazit zur Prävalenz der NF1

Die identifizierten Prävalenzraten werden in Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2 zur Vergleichbarkeit als Patientenzahl je 10.000 Einwohner zusammenfassend dargestellt. Ergänzend stellt Tabelle 3-3 die Angaben zur Inzidenz der NF1 dar.

Tabelle 3-1: Tabellarische Darstellung der Prävalenz der NF1 in Deutschland

Land/Region	Publikation	Prävalenz NF1 (je 10.000)	Altersgruppe
Deutschland	<i>Lammert et al. 2005 [1]</i>	3,0 – 3,8	6-Jährige bei der Einschulung
NF1: Neurofibromatose Typ 1			

Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Prävalenz der NF1 in Europa

Land/Region	Publikation	Prävalenz NF1 (je 10.000)	Altersgruppe
Finnland	<i>Kallionpää et al.</i> 2018 [79]	3,32 – 4,56	0 – 19 Jahre
Nordirland	<i>McKeever et al.</i> 2008 [80]	1,76	< 16 Jahre
England	<i>Evans et al.</i> 2010 [81]	2,19	alle
Südostwales	<i>Huson et al.</i> 1989 [82]	2,5 – 3,9	0 – 20 Jahre

NF1: Neurofibromatose Typ 1

Tabelle 3-3: Tabellarische Darstellung der Inzidenz der NF1

Land/Region	Publikation	Inzidenz NF1 (je 10.000 Geburten)
Deutschland	<i>Lammert et al.</i> 2005 [1]	3,0 – 3,8
England	<i>Evans et al.</i> 2010 [81]	2,73
Südostwales	<i>Huson et al.</i> 1989 [82]	3,9

NF1: Neurofibromatose Typ 1

Die **Prävalenz** der NF1 liegt in europäischen Ländern zwischen **1,8 – 4,6 je 10.000** Kinder. Dabei können für einige Untersuchungen Unterschätzung der Prävalenz allerdings nicht ausgeschlossen werden, da für die Identifizierung der Patientinnen und Patienten mit einer NF1 nicht alle der möglichen Diagnosemerkmale herangezogen werden konnten. Zudem ist es denkbar, dass Patientinnen und Patienten mit leichten Formen einer NF1 sich möglicherweise nicht in ärztliche Behandlung begeben haben und somit nicht erfasst wurden.

Ergänzend zur Prävalenz wird die **Inzidenz** der NF1 in europäischen Ländern mit **ca. 2,7 – 3,9 je 10.000 Geburten** angegeben. Allerdings kann die Inzidenz der NF1 bei der Geburt nicht direkt bestimmt werden, da sich die klinischen Diagnosemerkmale der NF1 erst im Laufe der Kindheit und Jugend manifestieren [83, 84]. Bis zum Alter von 6 Jahren kann die Diagnose einer NF1 jedoch bei etwa 95 % der betroffenen Kinder anhand der Diagnosekriterien des NIH gestellt werden [78]. Es kann jedoch annäherungsweise davon ausgegangen werden, dass bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten die Inzidenz der Prävalenz entspricht, da in diesem Alter nur wenige Patientinnen und Patienten an den Folgen einer NF1 oder seiner Komplikationen versterben [1].

Diese europäischen Prävalenzangaben liegen in der gleichen Größenordnung wie die Prävalenz der NF1 in Deutschland. Sie bestätigen daher die oben beschriebene deutsche Prävalenz der NF1 von **3,0 – 3,8 je 10.000 Kinder**. Diese Prävalenz wird herangezogen, um die jährliche Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer NF1 in Deutschland herzuleiten.

Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten (3 – 17 Jahre) mit einer NF1 in Deutschland

Für die Berechnung der Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einer NF1 in Deutschland wird die oben hergeleitete Prävalenz von **3,0 – 3,8 je 10.000 Kindern** in Bezug zur Größe der altersentsprechenden deutschen Bevölkerung gesetzt (3 – 17 Jahre, entsprechend des Anwendungsgebiets von Selumetinib).

Für die Berechnung der Anzahl der 3 – 17-jährigen Patientinnen und Patienten mit einer NF1 wurde eine Abfrage über die GENESIS-Online Datenbank des Statistischen Bundesamtes nach Bevölkerung (Fortschreibung des Bevölkerungsstandes) „Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre“ (Code 12411-0005) durchgeführt [85]. Diese Abfrage kommt zum Stichtag 31.12.2019 auf 11.306.485 pädiatrische Einwohnerinnen und Einwohner (3 – 17 Jahre) [85]. Wird diese Anzahl mit dem Anteil der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einer NF1 (1 je 3.333 Kinder bis 1 je 2.635 Kinder) multipliziert, ergibt dies eine jährliche Anzahl von **3.392 – 4.291 Patientinnen und Patienten** im Alter von 3 – 17 Jahren mit NF1 in Deutschland.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Zielpopulation von Selumetinib umfasst pädiatrische Patientinnen und Patienten mit NF1-assoziierten PN (siehe Abschnitt 3.2.1). Viele Patientinnen und Patienten mit NF1 haben eine normale Lebenserwartung, die durchschnittliche Lebenserwartung ist jedoch um 8 – 15 Jahre reduziert, vor allem aufgrund eines erhöhten Lebenszeitrisikos für die Entwicklung bösartiger Tumore [5, 17, 57, 58]. Im Kindesalter verläuft die NF1 jedoch in der Regel nicht tödlich; das mittlere und mediane Sterbealter liegt bei 54,4 bzw. 59 Jahren [77]. Daher wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz über einen längeren Zeitraum stabil bleibt. Dementsprechend sind auch keine wesentlichen Änderungen innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten. Auch für die Inzidenz wird keine Änderung erwartet.

Tabelle 3-4: Prävalenz der NF1 und Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1 (3 – 17 Jahre) innerhalb der nächsten 5 Jahre in Deutschland

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025
Prävalenz (je 10.000)	3,0 – 3,8	3,0 – 3,8	3,0 – 3,8	3,0 – 3,8	3,0 – 3,8
Patientinnen und Patienten mit NF1 (3 – 17 Jahre) in Deutschland	3.392 – 4.291	3.392 – 4.291	3.392 – 4.291	3.392 – 4.291	3.392 – 4.291
NF1: Neurofibromatose Typ 1					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Selumetinib	582 – 840	511 – 739
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Zielpopulation

In Abschnitt 3.2.3 wurde die Prävalenz der NF1 in Deutschland und die Anzahl der Kinder und Jugendlichen (im Alter von 3 – 17 Jahren) mit NF1 bestimmt. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Selumetinib ist jedoch weiter eingeschränkt. Selumetinib ist bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN mit NF1 indiziert. Neben der Diagnose einer NF1 setzt die Behandlung mit Selumetinib also voraus, dass die pädiatrischen Patientinnen und Patienten unter symptomatischen und inoperablen PN leiden. Für die Herleitung der Zielpopulation von Selumetinib werden die Anteile der Patientinnen und Patienten mit symptomatischen und inoperablen PN in den folgenden Schritten berücksichtigt. Im letzten Schritt wird der Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV-Population berechnet.

1. Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten (3 – 17 Jahre) mit NF1 in Deutschland
2. Berechnung des Patientenanteils mit NF1 und mindestens einem PN
3. Berechnung des Patientenanteils mit NF1 und PN, deren PN symptomatisch ist
4. Berechnung des Patientenanteils mit NF1 und symptomatischen PN, deren PN inoperabel ist
5. Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV

Zur Identifikation von Angaben zu Anteilen mit symptomatischen und/oder inoperablen PN, wurde eine orientierende Literaturrecherche (siehe Abschnitt 3.2.6) durchgeführt. Bei der Auswahl der Quellen wurden möglichst aktuelle Quellen priorisiert, welche den wissenschaftlichen Fortschritt in der Diagnose der PN berücksichtigen, sowie Quellen, die idealerweise den deutschen Versorgungskontext, bezogen auf diagnostische und chirurgische Möglichkeiten, abbilden.

1. Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten (3 – 17 Jahre) mit NF1 in Deutschland

In Abschnitt 3.2.3 wurden 3.392 – 4.291 pädiatrische Patientinnen und Patienten (3 – 17 Jahre) mit NF1 in Deutschland hergeleitet.

2. Berechnung des Patientenanteils mit NF1 und mindestens einem PN

In der Literatur wird üblicherweise berichtet, dass ca. 30 – 50 % der Patientinnen und Patienten mit einer NF1 unter einem PN leiden [4]. Schätzungen am oberen Ende dieser Spanne basieren auf aktuellen Studien, die zur Diagnose der PN ein Ganzkörper-MRT (*whole body magnetic resonance imaging*, WBMRI) verwenden [35]. Durch diese Technik werden auch interne PN, d. h. PN, die im Körperinneren der Patientinnen und Patienten liegen und äußerlich nicht sichtbar sind, erkannt. Im Vergleich zu Studien ohne den Einsatz einer WBMRI, die nur äußerlich sichtbare PN beurteilen, stellen Angaben aus Studien mit der WBMRI eine zuverlässigere Schätzung dar. Es wird daher davon ausgegangen, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit PN bei Studien ohne Verwendung von WBMRI unterschätzt wird. In der Literatur werden in Studien äußerlich sichtbare PN bei 24,1 – 40 % der Patientinnen und Patienten berichtet [82, 86-89]. Bei diesen Studien wurden jedoch interne PN nicht berücksichtigt. Daher werden diese Angaben nicht zur Bestimmung des Anteiles der Patientinnen und Patienten mit PN herangezogen. Diese Veröffentlichungen sind in Abschnitt 3.2.6 dargestellt.

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit PN basierend auf WBMRI wurden in Publikationen von *Mautner et al.* und *Nguyen et al.* veröffentlicht [35, 47, 90].

In der Studie von *Mautner et al.* (2008) wurden 13 NF1-Patientinnen und Patienten mit MPNSTs und 26 NF1-Patientinnen und Patienten ohne MPNSTs mittels WBMRI auf interne PN untersucht. Bei 22 von insgesamt 39 (**56,4 %**) Patientinnen und Patienten wurden PN festgestellt [90]. Das Ziel war die Gegenüberstellung der Tumorlast von Patientinnen und Patienten mit und ohne MPNSTs, wodurch die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MPNSTs in dieser Studie erhöht ist. Aufgrund der Korrelation zwischen PN und MPNST ist somit eine leichte Überschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit PN möglich.

In der Studie von *Nguyen et al.* (2011) wurden 65 Kinder mit NF1 mittels WBMRI untersucht. Ziel war es, die Häufigkeit und die klinischen Merkmale von PN bei Kindern mit NF1 zu bestimmen. Bei 37 der 65 Patientinnen und Patienten (**56,9 %**) wurden insgesamt 73 PN festgestellt [47].

In der Studie von *Nguyen et al.* (2012) wurden 201 Patientinnen und Patienten mit NF1 mittels WBMRI untersucht. Ziel dieser retrospektiven Studie war die Untersuchung der natürlichen Wachstumsdynamik von internen PN bei Patientinnen und Patienten mit NF1. Bei insgesamt 100 der 201 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (**49,8 %**) wurde eine oder mehrere PN festgestellt [35].

Diese drei Studien wurden in Deutschland durchgeführt und bilden daher den deutschen Versorgungskontext ab. Folglich wird angenommen, dass bei **49,8 – 56,9 %** der Patientinnen und Patienten mit NF1 auch PN auftreten. Die Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit PN sind in Tabelle 3-6 zusammengefasst.

Tabelle 3-6: Anteil der Patientinnen und Patienten mit NF1 und PN

Publikation	Anteil der Patientinnen und Patienten mit PN	Rate
<i>Mautner et al.</i> 2008 [90]	22 von 39	56,4 %
<i>Nguyen et al.</i> 2011 [47]	37 von 65	56,9 %
<i>Nguyen et al.</i> 2012 [35]	100 von 201	49,8 %
NF1: Neurofibromatose Typ 1; MPNST: Maligner peripherer Nervenscheidentumor		
Anteil der Patientinnen und Patienten mit NF1 und PN: 49,8 – 56,9 %		

3. Berechnung des Patientenanteils mit NF1 und PN, deren PN symptomatisch ist

Die durch PN hervorgerufene Symptomatik ist vielfältig. So können die PN schwere Schmerzen, motorische Einschränkungen, Einschränkungen des Sehvermögens oder der Atemfunktion sowie schwere Entstellungen verursachen. Es ist davon auszugehen, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten mit äußerlich sichtbaren PN von einer Entstellung betroffen ist.

Angaben zum Anteil der symptomatischen PN können der Publikation von *Nguyen et al.* aus 2011 (siehe auch Schritt 2 der Herleitung) entnommen werden [47]. Demnach hatten in dieser Studie 17 der 37 Patientinnen und Patienten mit PN (**45,9 %**) auch mindestens ein symptomatisches PN. Folglich wird dieser Anteil für Patientinnen und Patienten mit NF1 und PN, deren PN symptomatisch ist, angenommen.

Aus Multiplikation dieses Anteils mit der Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PN ergibt sich, dass **22,9 – 26,1 %** der NF1-Patientinnen und Patienten **symptomatische PN** haben.

Zur Plausibilisierung dieses Wertes werden weitere Studien, welche zwar nicht den deutschen Versorgungskontext abbilden, aber Angaben zum Anteil der NF1-Patientinnen und Patienten mit symptomatischen PN machen, betrachtet. So berichten *Cnossen et al.* (1998), *Poyhonen et al.* (2000) und *Prada et al.* (2012) Anteile der – mit symptomatischen PN unter Patientinnen und Patienten mit NF1 von 18 – 29,6 % (siehe auch Abschnitt 3.2.6). Dies bekräftigt die auf Basis der *Nguyen et al.* (2011) erhaltenen Spanne für Patientinnen und Patienten mit symptomatischen PN, welche somit zur Herleitung der Zielpopulation herangezogen wird.

4. Berechnung des Patientenanteils mit NF1 und symptomatischen PN, deren PN inoperabel ist

Die vollständige Resektion der PN ist in der Regel nur bei wenigen Patientinnen und Patienten indiziert, da PN eng mit dem umliegenden Gewebe und den Nervenfasern verflochten sind und eine hohe Vaskularität aufweisen. Eine operative Entfernung der PN würde daher mit einer gravierenden Zerstörung des umliegenden gesunden Gewebes und hohen Risiken für Komplikationen einhergehen [3, 4]. PN, die nicht vollständig reseziert werden können, werden als inoperabel bezeichnet. Der Studie von *Nguyen et al.* aus 2013 lässt sich entnehmen, dass eine vollständige Resektion bei ca. 25 % der PN in 25 % der Patientinnen und Patienten (14 von 56 PN in 13 von 52 Patientinnen und Patienten) möglich war [39]. Somit wird angenommen, dass die PN bei **75 %** der Patientinnen und Patienten inoperabel sind. Auch diese Studie bildet den deutschen Versorgungskontext in Bezug auf die chirurgischen Möglichkeiten ab. Daher wird dieser Wert zur Berechnung der Zielpopulation herangezogen.

Anwendung der Schritte 1 – 4 auf die Herleitung der Zielpopulation für Selumetinib

Zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von Selumetinib werden die zu den Schritten 2 – 4 beschriebenen Anteile in Bezug zur Patientenzahl mit NF1 in Deutschland (Schritt 1) gesetzt. Dafür wird folgende Formel genutzt:

$$\text{Zielpopulation von Selumetinib} = \text{Patientinnen und Patienten (3 – 17 Jahre) mit einer NF1 in Deutschland} \times \text{Anteil mit PN} \times \text{Anteil mit symptomatischen PN} \times \text{Anteil mit inoperable PN}$$

Wie eingangs beschrieben, kann davon ausgegangen werden, dass 3.392 – 4.291 pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren mit NF1 in Deutschland leben. Aus den 3.392 prävalenten Patientinnen und Patienten (3 – 17 Jahre) mit NF1 ergibt sich bei einem Anteil der Patientinnen und Patienten mit PN von 49,6 %, einem Anteil der Patientinnen und Patienten mit symptomatischen PN von 45,9 % und einem Anteil der Patientinnen und Patienten mit inoperablen PN von 75 % als untere Grenze der Spanne eine Anzahl von 582 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von Selumetinib in Deutschland pro Jahr. Die obere Grenze der Spanne aus 4.291 prävalenten Patientinnen und Patienten (3 – 17 Jahre) mit NF1, einem Anteil der Patientinnen und Patienten mit PN von 56,9 %, einem Anteil mit symptomatischen PN von 45,9 % und einem Anteil inoperabler PN von 75 % beträgt 840 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von Selumetinib. Diese Berechnung ergibt eine Spanne der **Zielpopulation von 582 – 840** pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 3 – 17 Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN (siehe auch Tabelle 3-7 für eine Zusammenfassung).

Tabelle 3-7: Herleitungsschritte der Zielpopulation von Selumetinib

Parameter	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Begründung
Schritt 1: Patientinnen und Patienten (3 – 17 Jahre) mit NF1 in Deutschland	3.392 – 4.291	Aus der aufgeführten Literatur lässt sich eine Prävalenzspanne von 3,0 – 3,8 je 10.000 ableiten [1].
Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit PN	1.689 – 2.442	49,8 – 56,9 % der Patientinnen und Patienten mit NF1 entwickeln PN [35, 47, 90].
Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit symptomatischen PN	775 – 1.121	45,9 % der PN sind symptomatisch [47].
Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN	582 – 840	75 % der PN werden als inoperabel eingeschätzt [39].
a: Die Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten in jedem Schritt der Herleitung ist in dieser Tabelle auf ganze Zahlen gerundet, für die Berechnung des jeweils nächsten Schritts wurden jedoch die nicht gerundeten Werte herangezogen. NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom		
Zielpopulation: 582 – 840 Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 in Deutschland		

5. Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten in der GKV

In einem letzten Schritt erfolgt die Berechnung der Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von Selumetinib. Die in Abschnitt 3.2.4 angegebene Quelle www.bundesgesundheitsministerium.de „Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln“ ermöglicht allerdings keine Unterteilung in verschiedene Altersgruppen und wurde deshalb für die Berechnung der Zielpopulation nicht herangezogen. Die Berechnung basiert daher alternativ auf dem GKV-Ausgabenprofil des Risikostrukturausgleichs, in der eine Unterteilung anhand des Alters möglich ist [91]. Dieser Quelle lässt sich entnehmen, dass im Jahr 2019 (Stand: 29.01.2021) 9.943.450 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 – 17 Jahren in der GKV versichert waren. Wird diese Anzahl durch die 11.306.485 Kinder und Jugendlichen im Alter von 3 – 17 Jahren der Allgemeinbevölkerung (siehe Abschnitt 3.2.3) geteilt, ergibt sich daraus ein Anteil von 87,94 % GKV-Versicherter. Nach der Multiplikation der Zielpopulation von 582 – 840 Patientinnen und Patienten mit dem Anteil von 87,94 % GKV-Versicherter beträgt die **Zielpopulation von Selumetinib für GKV-versicherte Patientinnen und Patienten 511 – 739**.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Selumetinib	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	beträchtlich	511 – 739
NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von Selumetinib. Hierbei handelt es sich um pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 3 – 17 Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht daher 511 – 739 Patientinnen und Patienten. Aus der in Modul 4 dargestellten Evidenz für Selumetinib ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet. Dieses Ausmaß des Zusatznutzens für die Zielpopulation von Selumetinib wird aufgrund des bisherigen Mangels an Behandlungsmöglichkeiten und durch die mit der Selumetinib-Behandlung erreichte Verbesserung des Tumoransprechens, der Symptomatik und der Lebensqualität begründet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationen zum Anwendungsgebiet von Selumetinib wurden der aktuellen Fachinformation entnommen [66].

Die Beschreibung der Erkrankung und deren Ursache sowie des therapeutischen Bedarfs erfolgte anhand von Informationen aus entsprechenden Fachpublikationen.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz von NF1 in Deutschland, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE am 22.03.2021 durchgeführt. Die Suchstrategien sind jeweils für EMBASE und MEDLINE in Tabelle 3-9 bzw. Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-9: Suchstrategie nach Quellen zu der Epidemiologie in EMBASE

Datenbankname		EMBASE
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		22.03.2021
Zeitsegment		1974 to 2021 March 19
Suchfilter		Kein Suchfilter
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	neurofibromatosis type 1.mp.	8466
2	type 1 neurofibromatosis.mp.	547
3	neurofibromatosis 1.mp.	1861
4	NF1.mp.	9774
5	NF-1.mp.	1865
6	Recklinghausen*.mp.	3304
7	Recklinghausen* disease*.mp.	2338
8	Recklinghausen* syndrome*.mp.	32
9	von Recklinghausen*.mp.	2724
10	exp neurofibromatosis type 1/	3770
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	17767
12	inciden*.mp.	1470096
13	prevalen*.mp.	1318924
14	Praevalenz*.mp.	7
15	occur*.mp	2824990
16	rate*.mp	4481684
17	Inzidenz*.mp.	804
18	Epidemiologie*.mp.	7250
19	Epidemiology*.mp	1418899
20	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	9011955
21	exp "German (citizen)"/	7009
22	exp "German (language)"/	483
23	german*.mp.	496429
24	deutsch*.mp.	20973
25	21 or 22 or 23 or 24	499746
26	exp clinical trial/	1589593
27	natural history.mp.	70565
28	disease history.mp.	4669
29	exp History/	287576
30	exp Clinical study/	10423405

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.03.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 March 19	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
31	Case control study/	170415
32	Longitudinal study/	153198
33	Retrospective study/	1053629
34	Prospective study/	674496
35	Randomized controlled trials/	199936
36	Cohort analysis/	687723
37	(Cohort adj (study or studies)).tw.	336442
38	(Case control adj (study or studies)).tw	142712
39	(follow up adj (study or studies)).tw.	65969
40	(observational adj (study or studies)).tw.	187006
41	(epidemiologic* adj (study or studies)).tw.	110757
42	(cross sectional adj (study or studies)).tw	246332
43	study.mp.	17555776
44	screen*.mp.	1422277
45	enrol*.mp.	678998
46	26 or 27 or 28 or 29 or 39 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45	21596543
Suche nach Quellen für die Prävalenz und Inzidenz von NF1 in Deutschland		
47	11 and 20 and 25 and 46	53

Tabelle 3-10: Suchstrategie nach Quellen zu der Epidemiologie in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.03.2021	
Zeitsegment	1946 to 2021 March 19	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	neurofibromatosis type 1.mp.	5324
2	type 1 neurofibromatosis.mp.	430
3	neurofibromatosis 1.mp.	10713
4	NF1.mp.	5955

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.03.2021	
Zeitsegment	1946 to 2021 March 19	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
5	NF-1.mp.	1275
6	Recklinghausen*.mp.	3377
7	Recklinghausen* disease*.mp.	2270
8	Recklinghausen* syndrome*.mp.	26
9	von Recklinghausen*.mp.	2380
10	exp neurofibromatosis type 1/	9905
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	15771
12	inciden*.mp.	1015801
13	prevalen*.mp.	866466
14	Praevalenz*.mp.	4
15	occur*.mp	2172757
16	rate*.mp	3167830
17	Inzidenz*.mp.	761
18	Epidemiologie*.mp.	5781
19	Epidemiology*.mp	1852163
20	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	6907625
21	german*.mp.	241316
22	deutsch*.mp.	15324
23	21 or 22	243108
24	exp clinical trial/	886180
25	natural history.mp.	50074
26	disease history.mp.	2411
27	exp History/	395697
28	exp Clinical study/	988095
29	Case control study/	297637
30	Longitudinal study/	143194
31	Retrospective study/	878633
32	Prospective study/	567130
33	Randomized controlled trials/	141590
34	Cohort analysis/	279725
35	(Cohort adj (study or studies)).tw.	220150

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.03.2021	
Zeitsegment	1946 to 2021 March 19	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
36	(Case control adj (study or studies)).tw	107462
37	(follow up adj (study or studies)).tw.	50117
38	(observational adj (study or studies)).tw.	114350
39	(epidemiologic* adj (study or studies)).tw.	85456
40	(cross sectional adj (study or studies)).tw	178533
41	study.mp.	9418513
42	screen*.mp.	857673
43	enrol*.mp.	363302
44	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43	11109304
Suche nach Quellen für die Prävalenz und Inzidenz von NF1 in Deutschland		
45	11 and 20 and 23 and 44	19

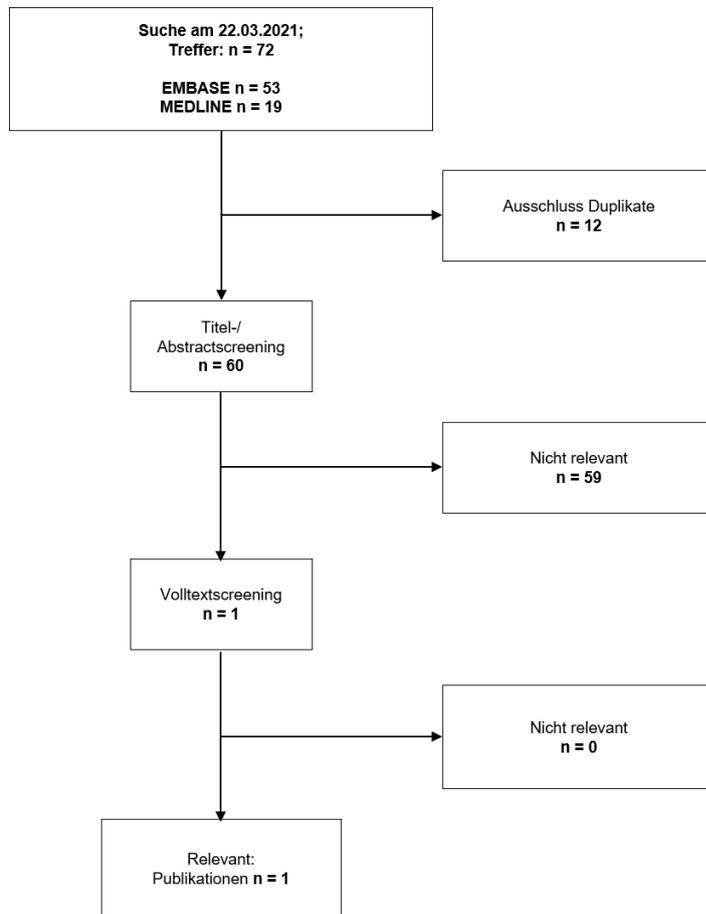


Abbildung 3-2: Flowchart zum Einschluss von Publikationen zur Prävalenz der NF1 in Deutschland

Bei dem relevanten Treffer handelte es sich um die Publikation von *Lammert et al.* aus dem Jahr 2005 [1].

Um die Angabe der Prävalenz von NF1 in Deutschland mit weiteren Quellen zur NF1 in Europa zu vergleichen, wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE in PubMed am 25.03.2021 mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

(prevalence OR incidence) AND (NF1 OR neurofibromatosis 1)

Bei der Suche wurden die Publikationen *Kallionpää et al.* 2018 [79], *McKeever et al.* 2008 [80], *Evans et al.* 2010 [81] und *Huson et al.* 1989 [82] als relevante Treffer identifiziert.

Um Angaben zum Auftreten, zur Symptomatik und zur Operabilität der PN zu identifizieren, wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE in PubMed am 25.03.2021 mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

(prevalence OR incidence OR occur* OR rate) AND (NF1 OR neurofibromatosis 1) AND plexiform neurofibroma

Bei der Suche wurden die Publikationen von *Mautner et al. 2008* [90], *Nguyen et al. 2011* [47], *Nguyen et al. 2012* [35] und *Nguyen et al. 2013* [39] als relevante Treffer identifiziert.

Zudem sind Angaben zum Auftreten oder zur Symptomatik in den in Tabelle 3-11 angegebenen Publikationen zu finden. Diese spiegeln jedoch nicht den deutschen Versorgungskontext wider und/oder berücksichtigen nur äußerlich sichtbare PN und wurden somit nicht für die Herleitung der Zielpopulation herangezogen.

Tabelle 3-11: Weitere, nicht für die Herleitung der Zielpopulation herangezogene Angaben zum Auftreten oder Symptomatik von PN

Publikation	Anteil
Anteil der Patientinnen und Patienten mit PN bei NF1	
<i>Friedman et al. 1997</i>	29,40 %
<i>Huson et al. 1989</i>	32,00 %
<i>Cnossen et al. 1998</i>	26,70 %
<i>Marjańska et al. 2020</i>	24,10 %
<i>Trovó-Marqui et al. 2005</i>	40,00 %
Anteil der Patientinnen und Patienten mit PN, deren PN symptomatisch sind	
<i>Cnossen et al. 1998</i>	88,90 %
<i>Gross et al. 2018</i>	87,80 %
Anteil der Patientinnen und Patienten mit NF1, welche symptomatische PN haben	
<i>Prada et al. 2012</i>	29,60 %
<i>Poyhonen et al. 2000</i>	20,00 %
<i>Cnossen et al. 1998</i>	18,00 %
NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom	

Der Bevölkerungsstand und die Anzahl der GKV-Versicherten wurden aus Angaben des Statistischen Bundesamtes und des Bundesamtes für Soziale Sicherung entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF (2005): Prevalence of Neurofibromatosis 1 in German Children at Elementary School Enrollment. Archives of Dermatology; 141(1):71-4.
2. Yap YS, McPherson JR, Ong CK, Rozen SG, Teh BT, Lee AS, et al. (2014): The NF1 gene revisited - from bench to bedside. Oncotarget; 5(15):5873-92.
3. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P (2020): Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. Orphanet journal of rare diseases; 15:37.
4. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. (2007): Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet; 44(2):81-8.
5. Hirbe AC, Gutmann DH (2014): Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. The Lancet Neurology; 13(8):834-43.
6. National Organization for Rare Disorders (NORD) (2017): Rare Disease Database: Neurofibromatosis 1. [Zugriff: 08.07.2021]. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/neurofibromatosis-type-1-nf1/>.
7. Jouhilahti EM, Peltonen S, Heape AM, Peltonen J (2011): The pathoetiology of neurofibromatosis 1. The American journal of pathology; 178(5):1932-9.
8. Zhu Y, Ghosh P, Charnay P, Burns DK, Parada LF (2002): Neurofibromas in NF1: Schwann cell origin and role of tumor environment. Science (New York, NY); 296(5569):920-2.
9. Li S, Chen Z, Le LQ (2019): New insights into the neurofibroma tumor cells of origin. Neurooncol Adv; 2(Suppl 1):i13-i22.
10. Cannon A, Chen MJ, Li P, Boyd KP, Theos A, Redden DT, et al. (2018): Cutaneous neurofibromas in Neurofibromatosis type I: a quantitative natural history study. Orphanet journal of rare diseases; 13(1):31.
11. Wu J, Williams JP, Rizvi TA, Kordich JJ, Witte D, Meijer D, et al. (2008): Plexiform and dermal neurofibromas and pigmentation are caused by Nf1 loss in desert hedgehog-expressing cells. Cancer cell; 13(2):105-16.
12. Carroll SL, Ratner N (2008): How does the Schwann cell lineage form tumors in NF1? Glia; 56(14):1590-605.
13. Anderson JL, Gutmann DH (2015): Neurofibromatosis type 1. Handbook of clinical neurology; 132:75-86.
14. Jensen SE, Patel ZS, Listernick R, Charrow J, Lai JS (2019): Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood. Journal of clinical psychology in medical settings; 26(3):259-70.
15. Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S, et al. (2018): Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. Neuro Oncol; 20(12):1643-51.

16. Jouhilahti EM, Peltonen S, Callens T, Jokinen E, Heape AM, Messiaen L, et al. (2011): The development of cutaneous neurofibromas. *The American journal of pathology*; 178(2):500-5.
17. Friedman JM (1998): Neurofibromatosis 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al.: *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 13.
18. Arnemann J (2019): Keimbahnmutation. In: Gressner AM, Arndt T: *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1330.
19. Kresak JL, Walsh M (2016): Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *Journal of pediatric genetics*; 5(2):98-104.
20. Gutmann DH, Parada LF, Silva AJ, Ratner N (2012): Neurofibromatosis type 1: modeling CNS dysfunction. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*; 32(41):14087-93.
21. Fishbein L, Eady B, Sanek N, Muir D, Wallace MR (2005): Analysis of somatic NF1 promoter methylation in plexiform neurofibromas and Schwann cells. *Cancer genetics and cytogenetics*; 157(2):181-6.
22. Serra E, Puig S, Otero D, Gaona A, Kruyer H, Ars E, et al. (1997): Confirmation of a double-hit model for the NF1 gene in benign neurofibromas. *American journal of human genetics*; 61(3):512-9.
23. Laycock-van Spyk S, Thomas N, Cooper DN, Upadhyaya M (2011): Neurofibromatosis type 1-associated tumours: their somatic mutational spectrum and pathogenesis. *Human genomics*; 5(6):623-90.
24. Emmerich D, Zemojtel T, Hecht J, Krawitz P, Spielmann M, Kühnisch J, et al. (2015): Somatic neurofibromatosis type 1 (NF1) inactivation events in cutaneous neurofibromas of a single NF1 patient. *European journal of human genetics : EJHG*; 23(6):870-3.
25. Yang S, Liu G (2017): Targeting the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*; 13(3):1041-7.
26. Cicenas J, Zalyte E, Rimkus A, Dapkus D, Noreika R, Urbonavicius S (2018): JNK, p38, ERK, and SGK1 Inhibitors in Cancer. *Cancers (Basel)*; 10(1):1-12.
27. McCain J (2013): The MAPK (ERK) Pathway: Investigational Combinations for the Treatment Of BRAF-Mutated Metastatic Melanoma. *P&T*; 38(2):96-108.
28. Burotto M, Chiou VL, Lee JM, Kohn EC (2014): The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective. *Cancer*; 120(22):3446-56.
29. Jackson S, Baker EH, Gross AM, Whitcomb P, Baldwin A, Derdak J, et al. (2020): The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Adv*; 2(1):1-9.
30. Gutmann DH, McLellan MD, Hussain I, Wallis JW, Fulton LL, Fulton RS, et al. (2013): Somatic neurofibromatosis type 1 (NF1) inactivation characterizes NF1-associated pilocytic astrocytoma. *Genome research*; 23(3):431-9.
31. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. (2021): Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine*:1-8.
32. Ly KI, Blakeley JO (2019): The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *The Medical clinics of North America*; 103(6):1035-54.
33. National Institut of Health (NIH) (1988): Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Archives of neurology*; 45(5):575-8.

34. DeBella K, Poskitt K, Szudek J, Friedman JM (2000): Use of "unidentified bright objects" on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology*; 54(8):1646-51.
35. Nguyen R, Dombi E, Widemann BC, Solomon J, Fuensterer C, Kluwe L, et al. (2012): Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet journal of rare diseases*; 7(75):1-6.
36. Blakeley JO, Plotkin SR (2016): Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro Oncol*; 18(5):624-38.
37. Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, Lovell AM, Saal HM, Schorry EK, et al. (2012): Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*; 160(3):461-7.
38. Tucker T, Friedman JM, Friedrich RE, Wenzel R, Fünsterer C, Mautner VF (2009): Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas. *J Med Genet*; 46(2):81-5.
39. Nguyen R, Ibrahim C, Friedrich RE, Westphal M, Schuhmann M, Mautner VF (2013): Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. *Genet Med*; 15(9):691-7.
40. Dombi E, Solomon J, Gillespie AJ, Fox E, Balis FM, Patronas N, et al. (2007): NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. *Neurology*; 68(9):643-7.
41. Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ, Goodwin A, Blakeley JO, Gross AM, et al. (2020): Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol*; 22(9):1368-78.
42. Lai J-S, Jensen SE, Patel ZS, Listernick R, Charrow J (2017): Using a qualitative approach to conceptualize concerns of patients with neurofibromatosis type 1 associated plexiform neurofibromas (pNF) across the lifespan. *American Journal of Medical Genetics Part A*; 173A(1):79-87.
43. Lai JS, Jensen SE, Charrow J, Listernick R (2019): Patient Reported Outcomes Measurement Information System and Quality of Life in Neurological Disorders Measurement System to Evaluate Quality of Life for Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibroma. *J Pediatr*; 206:190-6.
44. Wolters PL, Burns KM, Martin S, Baldwin A, Dombi E, Toledo-Tamula MA, et al. (2015): Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. *Am J Med Genet Part A*; 167A(9):2103-13.
45. Needle MN, Cnaan A, Dattilo J, Chatten J, Phillips PC, Shochat S, et al. (1997): Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *J Pediatr*; 131(5):678-82.
46. Vranceanu AM, Merker VL, Park ER, Plotkin SR (2015): Quality of life among children and adolescents with neurofibromatosis 1: a systematic review of the literature. *Journal of neuro-oncology*; 122(2):219-28.
47. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, Kentsch M, Friedrich RE, Mautner VF (2011): Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr*; 159(4):652-5.e2.
48. Koerling A-L (2020): No friends 1. *Orphanet journal of rare diseases*; 15(1):50.
49. Avery RA, Katowitz JA, Fisher MJ, Heidary G, Dombi E, Packer RJ, et al. (2017): Orbital/Periorbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care. *Ophthalmology*; 124(1):123-32.

50. Anand R, Yadav DS, Yadav V, Yadav D, Bhatia D (2012): Plexiform neurofibroma in a 16-year-old girl. *Radiology Case Reports*; 7(3):708.
51. Jayachandran D, Sunantha S, Gopalaiah H, Veeraraghavan G (2014): Plexiform neurofibromatosis involving face and oral cavity. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*; 18(1):114-7.
52. Granström S, Langenbruch A, Augustin M, Mautner VF (2012): Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: impact of disease visibility on body image. *Dermatology*; 224(2):160-7.
53. Martin S, Wolters P, Baldwin A, Gillespie A, Dombi E, Walker K, et al. (2012): Social-emotional functioning of children and adolescents with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: relationships with cognitive, disease, and environmental variables. *Journal of pediatric psychology*; 37(7):713-24.
54. Wolkenstein P, Durand-Zaleski I, Moreno JC, Zeller J, Hemery F, Revuz J (2000): Cost evaluation of the medical management of neurofibromatosis 1: a prospective study on 201 patients. *The British journal of dermatology*; 142(6):1166-70.
55. Kenborg L, Duun-Henriksen AK, Dalton SO, Bidstrup PE, Doser K, Rugbjerg K, et al. (2020): Multisystem burden of neurofibromatosis 1 in Denmark: registry- and population-based rates of hospitalizations over the life span. *Genet Med*; 22(6):1069-78.
56. Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Vialette C, Ferkal S, Hadj-Rabia S, et al. (2011): Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980-2006 in France. *Orphanet journal of rare diseases*; 6(18)
57. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, et al. (2015): Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol*; 135(3):904-6.
58. Evans DG, O'Hara C, Wilding A, Ingham SL, Howard E, Dawson J, et al. (2011): Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *European journal of human genetics : EJHG*; 19(11):1187-91.
59. Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, Zeller J, Friedman JM (2005): Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Neurology*; 65(2):205-11.
60. Canavese F, Krajcich JI (2011): Resection of plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of pediatric orthopedics*; 31(3):303-11.
61. Hu X, Bogari M, Tan A, Gao X, Gao Y, Chen H, et al. (2016): Initial Exploration on Temporal Branch of Facial Nerve Function Preservation in Plexiform Neurofibroma Resection. *The Journal of craniofacial surgery*; 27(6):1589-92.
62. Kitano D, Osaki T, Nakasone M, Nomura T, Hashikawa K, Terashi H (2019): Two cases of debulking surgery for lower limb diffuse plexiform neurofibroma with transcatheter arterial embolisation. *International Journal of Surgery Case Reports*; 55:132-5.
63. Kolker S, Wunder JS, Roche-Nagle G (2015): Hybrid resection of a giant thigh plexiform neurofibroma. *International journal of surgery case reports*; 8:1-4.
64. Hirsch NP, Murphy A, Radcliffe JJ (2001): Neurofibromatosis: clinical presentations and anaesthetic implications. *British journal of anaesthesia*; 86(4):555-64.
65. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. (2020): Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *The New England journal of medicine*; 382(15):1430-42.

66. AstraZeneca AB (2021): Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
67. Setabutr D, Perez MR, Truong MT, Senders CW, Rubinstein BK (2014): Neurofibromatosis of the larynx causing stridor and sleep apnea. *Am J Otolaryngol*; 35(5):631-5.
68. Wolters PL, Martin S, Merker VL, Gardner KL, Hingtgen CM, Tonsgard JH, et al. (2013): Patient-reported outcomes in neurofibromatosis and schwannomatosis clinical trials. *Neurology*; 81(21 Suppl 1):S6-14.
69. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. (2015): The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Annals of internal medicine*; 162(4):276-86.
70. Mercadante S, Arcuri E, Santoni A (2019): Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *CNS drugs*; 33(10):943-55.
71. Evans DG, Baser ME, McGaughan J, Sharif S, Howard E, Moran A (2002): Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*; 39(5):311-4.
72. Weiss B, Widemann BC, Wolters P, Dombi E, Vinks A, Cantor A, et al. (2015): Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a neurofibromatosis Clinical Trials Consortium phase II study. *Neuro Oncol*; 17(4):596-603.
73. Widemann BC, Babovic-Vuksanovic D, Dombi E, Wolters PL, Goldman S, Martin S, et al. (2014): Phase II trial of pirfenidone in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Pediatr Blood Cancer*; 61(9):1598-602.
74. Widemann BC, Dombi E, Gillespie A, Wolters PL, Belasco J, Goldman S, et al. (2014): Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*; 16(5):707-18.
75. Zehou O, Ferkal S, Brugieres P, Barbarot S, Bastuji-Garin S, Combemale P, et al. (2019): Absence of Efficacy of Everolimus in Neurofibromatosis 1-Related Plexiform Neurofibromas: Results from a Phase 2a Trial. *J Invest Dermatol*; 139(3):718-20.
76. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. (2016): Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *The New England journal of medicine*; 375(26):2550-60.
77. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM (2001): Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *American journal of human genetics*; 68(5):1110-8.
78. DeBella K, Szudek J, Friedman JM (2000): Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*; 105(3 Pt 1):608-14.
79. Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, Pöyhönen M, Peltonen S, Peltonen J (2018): Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med*; 20(9):1082-6.
80. McKeever K, Shepherd CW, Crawford H, Morrison PJ (2008): An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. *The Ulster medical journal*; 77(3):160-3.

81. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. (2010): Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet Part A*; 152a(2):327-32.
82. Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS (1989): A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet*; 26(11):704-11.
83. Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH (1989): The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *American journal of diseases of children (1960)*; 143(6):717-9.
84. Cnossen MH, Moons KG, Garssen MP, Pasmans NM, de Goede-Bolder A, Niermeijer MF, et al. (1998): Minor disease features in neurofibromatosis type 1 (NF1) and their possible value in diagnosis of NF1 in children < or = 6 years and clinically suspected of having NF1. Neurofibromatosis team of Sophia Children's Hospital. *J Med Genet*; 35(8):624-7.
85. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2019): 12411-0005: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. [Zugriff: 13.07.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1626249554139&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
86. Friedman JM, Birch PH (1997): Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *American journal of medical genetics*; 70(2):138-43.
87. Cnossen MH, de Goede-Bolder A, van den Broek KM, Waasdorp CM, Oranje AP, Stroink H, et al. (1998): A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Archives of disease in childhood*; 78(5):408-12.
88. Marjańska A, Styczyński J, Jatzak-Gaca A, Wysocki M (2020): No significant risk of hematological malignancy in patients with neurofibromatosis type 1: single center study of children and adults. *Acta Haematologica Polonica*; 51(2):102-7.
89. Trovó-Marqui AB, Goloni-Bertollo EM, Valério NI, Pavarino-Bertelli EC, Muniz MP, Teixeira MF, et al. (2005): High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*; 38(9):1441-7.
90. Mautner VF, Asuagbor FA, Dombi E, Fünsterer C, Kluwe L, Wenzel R, et al. (2008): Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol*; 10(4):593-8.
91. Bundesamt für Soziale Sicherung (2019): GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2019. [Zugriff: 13.07.2021]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selumetinib (Koselugo®) Hartkapsel	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	kontinuierlich, 2× täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: 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.</p> <p>NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der Fachinformation ist Selumetinib als Monotherapie indiziert zur Behandlung von inoperablen, symptomatischen PN bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit NF1 [1]. Die empfohlene Dosierung von Selumetinib beträgt 25 mg/m² Körperoberfläche (KOF) zweimal täglich (mit einem ungefähren Abstand von 12 Stunden).

Gemäß der Fachinformation von Selumetinib wird zur Behandlung der PN eine kontinuierliche Therapie bis zum Ende des klinischen Nutzens oder bis zu einer PN-Progression oder der Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität empfohlen. Für die Kostendarstellung wird ein Therapiejahr, also die kontinuierliche Therapie an 365 Behandlungstagen mit fixer Dosierung zugrunde gelegt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selumetinib (Koselugo®) Hartkapsel	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	kontinuierlich, 2× täglich	365 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^a	-	-	-
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: 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.</p> <p>NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selumetinib (Koselugo®) Hartkapsel	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Referenzpatientinnen und -patienten^b ab 10 bis unter 11 Jahre		
		2× täglich	60 mg täglich	21.900 mg
		Patientinnen und Patienten ab 3 bis unter 4 Jahre		
		2× täglich	30 mg täglich	10.950 mg
Patientinnen und Patienten ab 17 bis unter 18 Jahre				
2× täglich	90 mg täglich	32.850 mg		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: 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.</p> <p>b: Gemäß der pivotalen Studie SPRINT sind die durchschnittlichen Patientinnen und Patienten 10,3 Jahre alt und besitzen laut „Mikrozensus 2017“ [2] eine durchschnittliche Körpergröße von 144 cm und ein durchschnittliches Körpergewicht von 37,6 kg. Nach der DuBois-Formel [3] ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,23 m².</p> <p>NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Selumetinib ist für die Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit NF1 indiziert und wird anhand der KOF dosiert. Für die Verbrauchsberechnung im vorliegenden Dossier wird die KOF von standardisierten pädiatrischen Patientinnen und Patienten ermittelt. Dazu wird das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten bei Therapiebeginn anhand der Ergebnisse der pivotalen Studie SPRINT (Phase II, Stratum 1) verwendet. In dieser Zulassungsstudie betrug das durchschnittliche Alter 10,3 Jahre und liegt somit genau in der Mitte der indizierten Gruppe von Patientinnen und Patienten ab 3 bis 17 Jahre [4]. Die weitere Betrachtung der jüngsten und ältesten Patientinnen und Patienten gemäß Zulassung soll Transparenz bei der möglichen Spanne der Jahrestherapiekosten schaffen, daher werden neben den Referenzpatientinnen und -patienten auch Kinder ab 3 bis unter 4 Jahre und Jugendliche ab 17 bis unter 18 Jahre dargestellt.

Zur Bestimmung der KOF bei Patientinnen und Patienten in einem von Alter von 10,3 Jahren werden Daten des „Mikrozensus 2017“ der Alterskohorte der 10- bis unter 11-Jährigen herangezogen. Anhand dieser Daten ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten eine durchschnittliche Körpergröße von 144 cm und ein durchschnittliches Körpergewicht von 37,6 kg [2]. Die KOF lässt sich durch die folgende Formel von Dubois und Dubois (DuBois-Formel, [3]) herleiten:

$$\text{Körperoberfläche} = 0,007184 \times \text{Körpergröße}^{0,725} \times \text{Körpergewicht}^{0,425}$$

Hierbei wird die Körpergröße in Zentimeter (cm) und das Körpergewicht in Kilogramm (kg) angegeben. Für die beschriebenen Referenzpatientinnen und -patienten beträgt die KOF nach der DuBois-Formel 1,23 m². Die empfohlene tägliche Dosierung in Abhängigkeit der KOF ist der Tabelle 3-15 zu entnehmen und entspricht einer Tagesdosis von 60 mg Selumetinib für diese Standardpatientinnen bzw. diesen Standardpatienten.

Tabelle 3-15: Dosisschema nach Fachinformation: Selumetinib 25 mg/m² zweimal täglich

Körperoberfläche (KOF) ^a	Empfohlene Dosis
0,55 – 0,69 m ²	20 mg am Morgen und 10 mg am Abend
0,70 – 0,89 m ²	20 mg zweimal täglich
0,90 – 1,09 m ²	25 mg zweimal täglich
1,10 – 1,29 m ²	30 mg zweimal täglich
1,30 – 1,49 m ²	35 mg zweimal täglich
1,50 – 1,69 m ²	40 mg zweimal täglich
1,70 – 1,89 m ²	45 mg zweimal täglich
≥ 1,90 m ²	50 mg zweimal täglich
a: Die empfohlene Dosis für Patienten mit einer KOF von weniger als 0,55 m ² wurde nicht ermittelt.	

Die Verwendung dieser Standardpatientinnen und -patienten gemäß „Mikrozensus 2017“ und der pivotalen Studie SPRINT ist aus Sicht von AstraZeneca zur Ermittlung eines täglichen Gesamtverbrauchs von Selumetinib allerdings nur annäherungsweise geeignet. Bei der Erhebung der Mikrozensus-Daten werden Durchschnittswerte der Körpermaße einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Gesamtbevölkerung bestimmt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit NF1 zu einem höheren Anteil als die Allgemeinbevölkerung kleinwüchsig sind, und somit unterdurchschnittliche Körpergrößen und -gewichte aufweisen [5-7]. Die Patientinnen und Patienten der Studie SPRINT hatten folgende Körpermaße (Durchschnitt der Studienpopulation im Alter von 3 – 17 Jahren [4]): Gewicht = 34,9 kg (gegenüber 40,0 kg im „Mikrozensus 2017“); Größe = 134 cm (gegenüber 143 cm im „Mikrozensus 2017“) [2]. Dies führt zu einer möglichen systematischen Überschätzung des täglichen Arzneimittelverbrauchs.

Gemäß der Fachinformation und obiger Herleitung ist für Patientinnen und Patienten mit einer KOF von $1,23 \text{ m}^2$ eine Tagesdosis von 60 mg Selumetinib angezeigt [1]. Diese Tagesdosis wird bei allen Patientinnen und Patienten mit einer KOF von $1,1 - 1,29 \text{ m}^2$ angewendet. Die Einnahme erfolgt oral in Form von 3 Hartkapseln à 10 mg morgens und abends. Eine Einnahme erfolgt grundsätzlich auf nüchternen Magen (kein Essen oder Trinken 2 Stunden vor und 1 Stunde nach der Einnahme). Die Hartkapsel wird als Ganzes mit Wasser geschluckt und darf weder gekaut, aufgelöst oder geöffnet werden.

Um der oben beschriebenen Unsicherheit in der Ermittlung der KOF für standardisierte Patientinnen und Patienten zu entgegnen und um eine transparente Darstellung eines möglichen Arzneimittelverbrauchs zu gewährleisten, wird im vorliegenden Dossier entsprechend des Anwendungsgebiets von Selumetinib auch der Verbrauch von Patientinnen und Patienten im Alter von 3 Jahren und von 17 Jahren dargestellt. Dazu werden ebenfalls Daten des „Mikrozensus 2017“ verwendet. Für Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis unter 4 Jahren lässt sich nach „Mikrozensus 2017“ eine durchschnittliche Körpergröße von 101 cm und ein durchschnittliches Körpergewicht von 16,2 kg ansetzen. Nach der Formel von DuBois ergibt sich eine KOF von $0,67 \text{ m}^2$ [3]. Gemäß Tabelle 3-15 ist für Patientinnen und Patienten mit einer KOF zwischen $0,55 - 0,69 \text{ m}^2$ eine Tagesdosis von 30 mg Selumetinib angezeigt. Die Einnahme erfolgt oral in Form von 2 Hartkapseln à 10 mg morgens und 1 Hartkapsel à 10 mg abends. Für Patientinnen und Patienten im Alter von 17 bis unter 18 Jahren lässt sich nach „Mikrozensus 2017“ eine durchschnittliche Körpergröße von 174 cm und ein durchschnittliches Körpergewicht von 67,0 kg ansetzen. Nach der Formel von DuBois ergibt sich eine KOF von $1,81 \text{ m}^2$. Gemäß Tabelle 3-15 ist für Patientinnen und Patienten mit einer KOF zwischen $1,70 - 1,89 \text{ m}^2$ eine Tagesdosis von 90 mg Selumetinib angezeigt. Die Einnahme erfolgt oral in Form von 1 Hartkapsel à 25 mg und 2 Hartkapseln à 10 mg jeweils morgens und abends.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Selumetinib (Koselugo®) Hartkapsel	Selumetinib 10 mg Hartkapsel 60 Stk. 10 mg PZN: 17261710 AVP: 6.676,16 €	6.296,39 € [1,77 € ^b ; 378,00 € ^c]
	Selumetinib 25 mg Hartkapsel 60 Stk. 25 mg PZN: 17261727 AVP: 16.604,33 €	15.657,56 € [1,77 € ^b ; 945,00 € ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend ^a	-	-
<p>a: 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.</p> <p>b: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>c: Summe der Herstellerabschläge nach § 130a SGB V</p> <p>PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis (Apothekenabgabepreis)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Preisinformationen und die jeweiligen gesetzlichen Abschläge der in Tabelle 3-16 aufgeführten Packungen von Selumetinib wurden der Lauer-Taxe zum Stand 15.08.2021 entnommen. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte entsprechend werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen (siehe Tabelle 3-16):

- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Präparate)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Packung Selumetinib 10 mg (PZN: 17261710)

Der AVP inkl. MwSt. der Packung Selumetinib 10 mg beträgt 6.676,16 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 SGB V (1,77 €) sowie des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 1 SGB V (378,00 €) resultieren für die Packung Selumetinib 10 mg tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 6.296,39 €.

Packung Selumetinib 25 mg (PZN: 17261727)

Der AVP inkl. MwSt. für die Packung Selumetinib 25 mg beträgt 16.604,33 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 SGB V (1,77 €) sowie des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 1 SGB V (945,00 €) resultieren für die GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 15.657,56 €.

Im Folgenden werden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Selumetinib unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Verbrauchs in Packungen à 10 mg und Packungen à 25 mg dargestellt. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Durchschnittsverbrauch für eine Therapiedauer von 365 Tagen (Jahresverbrauch in Hartkapseln) dividiert durch die Stückzahl (60 Hartkapseln) pro Packung Selumetinib. Da die Hartkapseln einzeln entnommen werden können und eine Dauertherapie betrachtet wird, ist ein haltbarkeitsbedingter Verwurf von Selumetinib auszuschließen.

Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen und korrespondierende Kosten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Referenzpatientinnen und -patienten^d ab 10 bis unter 11 Jahre				
Selumetinib (Koselugo [®]) Hartkapsel	6.676,16 € (10 mg Packung)	6.296,39 € [1,77 € ^b ; 378,00 € ^c]	36,50 (2.190 Hartkapseln)	229.818,24 €
Summe:				229.818,24 €
Patientinnen und Patienten ab 3 bis unter 4 Jahre				
Selumetinib (Koselugo [®]) Hartkapsel	6.676,16 € (10 mg Packung)	6.296,39 € [1,77 € ^b ; 378,00 € ^c]	18,25 (1.095 Hartkapseln)	114.909,12 €
Summe:				114.909,12 €
Patientinnen und Patienten ab 17 bis unter 18 Jahre				
Selumetinib (Koselugo [®]) Hartkapsel	6.676,16 € (10 mg Packung)	6.296,39 € [1,77 € ^b ; 378,00 € ^c]	24,33 (1.460 Hartkapseln)	153.212,16 €
	16.604,33 € (25 mg Packung)	15.657,56 € [1,77 € ^b ; 945,00 € ^c]	12,17 (730 Hartkapseln)	190.500,31 €
Summe:				343.712,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
<p>a: 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.</p> <p>b: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>c: Summe der Herstellerabschläge nach § 130a SGB V</p> <p>d: Gemäß der pivotalen Studie SPRINT sind die durchschnittlichen Patientinnen und Patienten 10,3 Jahre alt und besitzen laut „Mikrozensus 2017“ [2] eine durchschnittliche Körpergröße von 144 cm und ein durchschnittliches Körpergewicht von 37,6 kg. Nach der DuBois-Formel [3] ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,23 m².</p>				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selumetinib (Koselugo®) Hartkapsel	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
a: 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 die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Selumetinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zVT sind nicht erforderlich. Somit können per Definition keine regelhaften Unterschiede bezüglich zusätzlicher GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT vorliegen. In der Folge sind für Selumetinib keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es fallen somit keine Kosten an, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen und bei denen regelhafte Unterschiede zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen.

Darüber hinaus sind gemäß G-BA-Vorgaben lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Laut Fachinformation zu Selumetinib fallen keine zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV gemäß dieser Definition an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben entfallen entsprechend der oben genannten Begründung.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selumetinib (Koselugo®) Hartkapsel	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^a	-	-	-
a: 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			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selumetinib (Koselugo®) Hartkapsel	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Referenzpatientinnen und -patienten^b ab 10 bis unter 11 Jahre			
		229.818,24 €	keine	keine	229.818,24 €
		Patientinnen und Patienten ab 3 bis unter 4 Jahre			
		114.909,12 €	keine	keine	114.909,12 €
Patientinnen und Patienten ab 17 bis unter 18 Jahre					
		343.712,47 €	keine	keine	343.712,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-	-
<p>a: 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.</p> <p>b: Gemäß der pivotalen Studie SPRINT sind die durchschnittlichen Patientinnen und Patienten 10,3 Jahre alt und besitzen laut „Mikrozensus 2017“ [2] eine durchschnittliche Körpergröße von 144 cm und ein durchschnittliches Körpergewicht von 37,6 kg. Nach der DuBois-Formel [3] ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,23 m².</p> <p>NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Daten zu den Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation liegen nicht vor. Der Versorgungsanteil von Selumetinib wird daher anhand der folgenden Kriterien abgeschätzt:

- Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von Selumetinib
- Aktuelle Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Selumetinib
- Anteile der Patientinnen und Patienten mit Kontraindikation
- Anteile der Therapieabbrüche mit Selumetinib
- Patientinnen-/Patienten- und Vormundspräferenzen

Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von Selumetinib

Die Anzahl der Kinder und Jugendlichen in der GKV ab 3 Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN wird auf 511 – 739 Patientinnen und Patienten jährlich geschätzt (siehe Abschnitt 3.2.5). Grundsätzlich kommen diese 511 – 739 Patientinnen und Patienten für eine Behandlung mit Selumetinib infrage.

Aktuelle Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Selumetinib

Derzeit gibt es keine wirksame zugelassene medikamentöse Therapieoption der PN bei Patientinnen und Patienten mit NF1. Die chirurgische Resektion war bislang die einzige Option zur Reduzierung des Volumens der PN. Ziel dieser Reduzierung des Volumens ist hierbei die Erleichterung der durch die PN ausgelösten Symptome wie Schmerz, Entstellung und Einschränkungen der körperlichen Funktion. Für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Selumetinib kann eine vollständige Resektion der PN allerdings nicht durchgeführt werden. Für diese Patientinnen und Patienten bleibt lediglich die Option einer Teilresektion des Tumors zur vorübergehenden Symptomlinderung, welche jedoch ebenfalls nicht bei allen PN möglich ist. Neben der Teilresektion des PN beschränkt sich die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit PN bei NF1 auf weitere individuelle Maßnahmen zur unterstützenden Behandlung, welche eine Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten soll.

Anteile der Patientinnen und Patienten mit Kontraindikation

Laut Fachinformation ist Selumetinib nur bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile der Selumetinib-Hartkapseln und bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert sowie bei Patientinnen und Patienten, die nicht in der Lage oder nicht bereit sind, die Kapsel im Ganzen zu schlucken [1]. Es wird davon ausgegangen, dass nur eine geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten aufgrund dieser Einschränkung für eine Behandlung mit Selumetinib nicht geeignet ist. In der pivotalen Studie SPRINT zu Selumetinib wurden bei keiner der Patientinnen und keinem der Patienten Kontraindikationen gegen Selumetinib festgestellt [1, 4]. In der pivotalen Studie SPRINT (Phase-I und Phase-II) benötigten 6 von 11 Patientinnen und Patienten unter 6 Jahren und 6 von 38 Patientinnen und Patienten im Alter von 6 – 12 Jahren Schlucktraining. Bei allen von diesen Patientinnen und Patienten war das Schlucktraining erfolgreich und sie konnten somit mit Selumetinib behandelt werden. Daher wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen gegen Selumetinib insgesamt als gering und vernachlässigbar eingeschätzt.

Anteile der Therapieabbrüche mit Selumetinib

Bei der Anwendung von Selumetinib wird nur von einer geringen Anzahl von Therapieabbrüchen innerhalb des ersten Behandlungsjahres ausgegangen. In der pivotalen Studie SPRINT zu Selumetinib brachen nur 4 Patientinnen und Patienten die Therapie mit Selumetinib innerhalb des ersten Jahres aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab, von diesen erhielten jedoch 2 nach Abbruch der Studie im Rahmen des *Compassionate Use* erneut Selumetinib, sodass nur 2 Patientinnen und Patienten (4 %) innerhalb des ersten Jahres permanent die Behandlung mit Selumetinib abbrachen. Zusätzlich setzte eine Patientin/ein Patient (2 %) die Behandlung mit Selumetinib nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüffarztes innerhalb des ersten Jahres ab. Über die gesamte Behandlungsdauer bis zum Datenschnitt von März 2019 brachen insgesamt 5 (10,0 %) Patientinnen und Patienten aufgrund von Krankheitsprogression, 6 (12,0 %) Patientinnen und Patienten aufgrund von UEs, 1 Patientin oder Patient (2,0 %) aufgrund von Verstößen gegen das Studienprotokoll, 2 (4,0 %) Patientinnen und Patienten aufgrund von Unwillen zur weiteren Behandlung, 4 (8,0 %) Patientinnen und Patienten nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüffarztes und 2 (4,0 %) aufgrund abgeschlossener Behandlungsperiode ab. Die Behandlungsdauer reichte hierbei von 28 bis 1326 Tagen mit einem Durchschnitt von 892,7 Tagen (siehe auch Modul 4) [4].

Patientinnen-/Patienten- und Vormundspräferenzen

Patientinnen-/Patienten- oder Vormundspräferenzen wurden bislang nicht erhoben.

Fazit zu den Versorgungsanteilen

Selumetinib ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit NF1. Selumetinib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens die erste zugelassene medikamentöse Therapieoption für diese Patientinnen und Patienten. Aufgrund ihrer Seltenheit schränken mögliche Kontraindikationen oder Therapieabbrüche die Versorgung der Patientinnen und Patienten nicht ein. Eine Behandlung mit Selumetinib wird somit prinzipiell für alle Patientinnen und Patienten angestrebt, welche in das Anwendungsgebiet von Selumetinib fallen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zum jetzigen Zeitpunkt können keine validen Angaben über die Versorgungsanteile von Selumetinib in der Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 ab 3 Jahren getroffen werden. Dennoch ist aufgrund mangelnder Therapiealternativen davon auszugehen, dass Selumetinib eine zentrale Rolle im Versorgungsalltag dieser Patientinnen und Patienten darstellen wird. Eine Änderung der Jahrestherapiekosten ergibt sich daher aus derzeitiger Sicht nicht.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch von Selumetinib basieren auf der gegenwärtig gültigen Fachinformation [1].

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde ebenfalls auf die Fachinformation abgestellt.

Die Angaben im Abschnitt zu den Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4

Angaben zu Kontraindikationen und Therapieabbrüchen wurden der Fachinformation sowie dem Studienbericht der Studie SPRINT (Phase II, Stratum 2) entnommen [1, 4].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB (2021): Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) (2017): Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale:

- Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. [Zugriff: 13.07.2021]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=223:39498455D>.
3. Du Bois D, Du Bois EF (1989): A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif); 5(5):303-11; 12-3.
 4. AstraZeneca (2019): Clinical Study Report - A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINT Phase II Stratum 1)-VERTRAULICH.
 5. Soucy EA, van Oppen D, Nejedly NL, Gao F, Gutmann DH, Hollander AS (2013): Height assessments in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol*; 28(3):303-7.
 6. Vassilopoulou-Sellin R, Woods D, Quintos MT, Needle M, Klein MJ (1995): Short stature in children and adults with neurofibromatosis. *Pediatric nursing*; 21(2):149-53.
 7. Clementi M, Milani S, Mammi I, Boni S, Monciotti C, Tenconi R (1999): Neurofibromatosis type 1 growth charts. *American journal of medical genetics*; 87(4):317-23.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von Selumetinib entnommen [1]:

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Selumetinib beträgt 25 mg/m² KOF, zweimal täglich oral eingenommen (alle 12 Stunden). Die Dosierung wird auf die einzelnen Patientinnen und Patienten basierend auf der KOF (mg/m²) 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 (siehe Tabelle 3-22).

Tabelle 3-22: Dosisschema nach Fachinformation: Selumetinib 25 mg/m² zweimal täglich

Körperoberfläche ^a	Empfohlene Dosis
0,55 – 0,69 m ²	20 mg am Morgen und 10 mg am Abend
0,70 – 0,89 m ²	20 mg zweimal täglich
0,90 – 1,09 m ²	25 mg zweimal täglich
1,10 – 1,29 m ²	30 mg zweimal täglich
1,30 – 1,49 m ²	35 mg zweimal täglich
1,50 – 1,69 m ²	40 mg zweimal täglich
1,70 – 1,89 m ²	45 mg zweimal täglich
≥ 1,90 m ²	50 mg zweimal täglich

a: Die empfohlene Dosis für Patientinnen und Patienten mit einer Körperoberfläche von weniger als 0,55 m² wurde nicht ermittelt.

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.

Versäumte Dosis

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.

Erbrechen

Falls nach der Einnahme von Selumetinib Erbrechen auftritt, ist keine zusätzliche Dosis einzunehmen. Die Patientin/der Patient sollte mit der nächsten geplanten Dosis fortfahren.

Dosisanpassungen

Eine Unterbrechung und/oder eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Selumetinib-Therapie könnten je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein. Empfohlene Dosisreduktionen sind in Tabelle 3-23 aufgeführt und erfordern möglicherweise die Teilung der Tagesdosis in zwei Gaben unterschiedlicher Stärke oder die Gabe des Arzneimittels als einmal tägliche Dosis.

Tabelle 3-23: Empfohlene Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen

Körperoberfläche ^a	Anfangsdosis Selumetinib ^a (mg/zweimal täglich)	Erste Dosisreduktion (mg/Dosis)		Zweite Dosisreduktion ^b (mg/Dosis)	
		morgens	abends	morgens	abends
0,55 – 0,69 m ²	20 morgens und 10 abends	10	10	10 einmal täglich	
0,70 – 0,89 m ²	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m ²	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m ²	30	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m ²	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m ²	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m ²	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m ²	50	35	35	25	25

a: Basierend auf der Körperoberfläche.
b: Behandlung dauerhaft absetzen bei Patientinnen und Patienten, die Selumetinib nach zwei Dosisreduzierungen nicht vertragen.

Dosisanpassungen für die Behandlung von Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel stehen, sind in Tabelle 3-24 dargestellt.

Tabelle 3-24: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

CTCAE-Grad	Empfohlene Dosisanpassung
Grad 1 oder 2 (tolerierbar – kann mit unterstützender Behandlung kontrolliert werden)	Fortsetzung der Therapie und Überwachung wie klinisch indiziert
Grad 2 (nicht tolerierbar – kann nicht mit unterstützender Behandlung kontrolliert werden) oder Grad 3	Unterbrechung der Behandlung bis zur Toxizität Grad 0 oder 1 und Reduktion um eine Dosisstufe bei Wiederaufnahme der Therapie (siehe Tabelle 3-23)
Grad 4	Unterbrechung der Behandlung bis zur Toxizität Grad 0 oder 1, Reduktion um eine Dosisstufe bei Wiederaufnahme der Therapie (siehe Tabelle 3-23). Erwägung eines Therapieabbruchs
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>	

Empfehlung zur Dosisanpassung bei Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

In Fällen einer asymptomatischen Reduktion der LVEF von ≥ 10 Prozentpunkten gegenüber dem Ausgangswert und unterhalb der institutionellen Untergrenze des Normbereichs (*Lower Level of Normal, LLN*), sollte die Behandlung mit Selumetinib bis zum Abklingen unterbrochen werden. Nach dem Abklingen sollte bei Wiederaufnahme der Therapie die Selumetinib-Dosis um eine Stufe reduziert werden (siehe Tabelle 3-23).

Bei Patientinnen und Patienten, die eine symptomatische LVEF-Reduktion oder eine LVEF-Reduktion vom Grad 3 oder 4 entwickelt haben, sollte Selumetinib abgesetzt und ein sofortiges kardiologisches Konsil durchgeführt werden.

Empfehlung zur Dosisanpassung bei okulären Toxizitäten

Eine Behandlung mit Selumetinib sollte bei Patientinnen und Patienten mit einer diagnostizierten retinalen Pigmentepithelablösung (*Retinal Pigment Epithelial Detachment, RPED*) oder einer zentral-serösen Retinopathie (*Central Serous Retinopathy*) mit reduzierter Sehschärfe bis zum Abklingen der Symptome unterbrochen werden. Die Selumetinib-Dosis ist bei Wiederaufnahme der Therapie um eine Dosisstufe zu reduzieren (siehe Tabelle 3-23). Bei Patientinnen und Patienten mit einer diagnostizierten RPED oder zentral-serösen Retinopathie ohne reduzierte Sehschärfe sollte bis zum Abklingen der Symptome alle drei Wochen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Bei Patientinnen und Patienten mit einem retinalen Venenverschluss (*Retinal Vein Occlusion, RVO*) sollte eine Behandlung mit Selumetinib dauerhaft abgesetzt werden.

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten Cytochrom(CYP)3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren wird nicht empfohlen und es sollten alternative Wirkstoffe in Betracht gezogen werden. Wenn ein starker oder mäßiger CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, wird eine Dosisreduzierung von Selumetinib wie folgt empfohlen: Wenn eine Patientin/ ein Patient aktuell 25 mg/m² zweimal täglich einnimmt, sollte die Dosis auf 20 mg/m² zweimal täglich reduziert werden. Wenn eine Patientin/ ein Patient aktuell 20 mg/m² zweimal täglich einnimmt, sollte die Dosis auf 15 mg/m² zweimal täglich reduziert werden (siehe Tabelle 3-25).

Tabelle 3-25: Empfohlene Dosis zum Erreichen eines Dosierungsniveaus von 20 mg/m² oder 15 mg/m² zweimal täglich

Körperoberfläche ^a	20 mg/m ² zweimal täglich (mg/Dosis)		15 mg/m ² zweimal täglich (mg/Dosis)	
	morgens	abends	morgens	abends
0,55 – 0,69 m ²	10	10	10 einmal täglich	
0,70 – 0,89 m ²	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m ²	20	20	20	10
1,10 – 1,29 m ²	25	25	25	10
1,30 – 1,49 m ²	30	30	25	20
1,50 – 1,69 m ²	35	30	25	25
1,70 – 1,89 m ²	35	30	30	25
≥ 1,90 m ²	40	35	30	20

*Spezielle Patientengruppen**Eingeschränkte Nierenfunktion*

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 (*End Stage Renal Disease*, ESRD) keine Dosisanpassung empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

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/m² KOF zweimal täglich reduziert werden (siehe Tabelle 3-25). Selumetinib ist bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert.

Ethnische Abstammung

Eine erhöhte systemische Exposition wurde bei erwachsenen asiatischen Probandinnen und Probanden beobachtet. Es gibt jedoch erhebliche Überlappungen mit westlichen Probandinnen und 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.

Kinder und Jugendliche

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 (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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 (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Asymptomatische Reduktionen der Ejektionsfraktion wurden bei 22 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten in der pivotalen klinischen Studie gemeldet. Die mittlere Dauer bis zum Einsetzen dieser Nebenwirkung betrug 226 Tage. Eine geringe Anzahl schwerwiegender Fälle einer LVEF-Reduktion im Zusammenhang mit Selumetinib wurde bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten gemeldet, die an einem „*Expanded Access Program*“ teilnahmen.

Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion in der Anamnese oder einer bei Studienbeginn unterhalb des institutionellen LLN liegenden LVEF wurden nicht untersucht. Um Ausgangswerte zu ermitteln, sollte die LVEF vor Beginn der Behandlung mittels Echokardiogramm bestimmt werden. Vor der Behandlung mit Selumetinib sollten die Patientinnen und Patienten eine Ejektionsfraktion oberhalb des institutionellen LLN haben.

Die LVEF sollte während der Behandlung in ca. 3-monatlichen Intervallen oder häufiger, falls klinisch angezeigt, bestimmt werden. Eine Reduktion der LVEF kann mittels Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder Behandlungsabbruch gehandhabt werden.

Okuläre Toxizität

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 RPED, zentral-seröser Retinopathie und RVO 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 RPED oder zentral-seröser Retinopathie ohne reduzierte Sehschärfe sollte bis zum Abklingen der Symptome alle 3 Wochen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Falls RPED 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 RVO sollte die Behandlung mit Selumetinib dauerhaft abgesetzt werden.

Anomalien der Laborwerte der Leber

Unter Selumetinib können Anomalien der Laborwerte der Leber, insbesondere Aspartataminotransferase (AST)- und Alaninaminotransferase (ALT)-Erhöhungen, auftreten. 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 (siehe Tabelle 3-23).

Haut- und subkutane Erkrankungen

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.

Vitamin E-Ergänzung

Die Patientinnen und Patienten sollten angewiesen werden, keine zusätzlichen Vitamin-E-Präparate einzunehmen. Selumetinib 10 mg Kapseln enthalten 32 mg Vitamin E in Form des sonstigen Bestandteils Tocofersolan. Selumetinib 25 mg Kapseln enthalten 36 mg Vitamin E in Form von Tocofersolan. Hohe Dosierungen von Vitamin E können das Risiko von Blutungen bei Patientinnen und Patienten erhöhen, die gleichzeitig Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer nehmen (z. B. Warfarin oder Acetylsalicylsäure). Untersuchungen der Blutgerinnung, einschließlich *International Normalized Ratio* oder Prothrombinzeit, sollten häufiger durchgeführt werden, um die Notwendigkeit von Dosisanpassungen der Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer rechtzeitig festzustellen.

Erstickungsgefahr

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.

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei gesunden Erwachsenen durchgeführt (Alter \geq 18 Jahre).

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentrationen von Selumetinib erhöhen könnten

Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors (200 mg Itraconazol zweimal täglich über 4 Tage) erhöhte bei gesunden erwachsenen Probandinnen und Probanden die C_{\max} von Selumetinib um 19 % (90 %-Konfidenzintervall (KI): [4; 35]) und die AUC um 49 % (90 %-KI: [40; 59]).

Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP2C19-/moderaten CYP3A4-Inhibitors (200 mg Fluconazol einmal täglich über 4 Tage) erhöhte bei gesunden erwachsenen Probandinnen und Probanden die C_{\max} von Selumetinib um 26 % (90 %-KI: [10; 43]) bzw. die AUC um 53 % (90 %-KI: [44; 63]).

Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (moderater CYP3A4-Inhibitor) oder Fluoxetin (ein starker CYP2C19/CYP2D6-Inhibitor) erhöht voraussichtlich die AUC von Selumetinib um ~30 – 40 % und die C_{\max} um ~20 %.

Eine gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Clarithromycin, Grapefruitsaft, orales Ketoconazol) oder CYP2C19 (z. B. Ticlopidin) sind, sollte vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die moderate Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Erythromycin und Fluconazol) und CYP2C19 (z. B. Omeprazol) sind, sollte ebenfalls vermieden werden.

Wenn die zeitgleiche Anwendung unvermeidbar ist, sollten die Patientinnen und Patienten sorgfältig auf unerwünschte Ereignisse überwacht und die Selumetinib-Dosis reduziert werden (siehe Tabelle 3-25).

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentrationen von Selumetinib senken können

Eine gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A4-Induktor (600 mg Rifampicin täglich über 8 Tage) senkte die C_{\max} von Selumetinib um -26 % (90 %-KI: [-17; -34]) und die AUC um -51 % (90 %-KI: [-47; -54]).

Eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut) oder moderater CYP3A4-Induktoren mit Selumetinib sollte vermieden werden.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Selumetinib verändert werden können

In vitro ist Selumetinib ein Inhibitor von OAT3 (*Organic Anion Transporters*). Das Potenzial für einen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten Substraten von OAT3 (z. B. Methotrexat und Furosemid) kann nicht ausgeschlossen werden.

Tocofersolan ist *in vitro* ein P-gp-Inhibitor und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es zu klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten von P-gp (z. B. Digoxin oder Fexofenadin) kommen kann.

Der Effekt von Selumetinib auf die Exposition oraler Kontrazeptiva wurde nicht untersucht. Daher sollte Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, die Anwendung einer zusätzlichen Barrieremethode empfohlen werden.

Wirkung von magensäurereduzierenden Mitteln auf Selumetinib

Selumetinib-Kapseln zeigen keine pH-abhängige Auflösung. Selumetinib kann ohne Einschränkungen gleichzeitig mit magensäureverändernden Mitteln (d. h. H₂-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmern) angewendet werden, mit Ausnahme von Omeprazol, bei dem es sich um einen CYP2C19-Inhibitor handelt.

Vitamin E

Selumetinib-Kapseln enthalten Vitamin E in Form des sonstigen Bestandteils Tocofersolan. Aus diesem Grund sollten Patientinnen und Patienten auf die Einnahme ergänzender Vitamin-E-Präparate verzichten. Der Gerinnungsstatus sollte bei Patientinnen und Patienten, die gleichzeitig Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer nehmen, häufiger untersucht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)***Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen***

Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, während der Therapie mit Selumetinib nicht schwanger zu werden. Es wird empfohlen, dass bei allen Frauen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftstest durchgeführt wird.

Sowohl Patientinnen als auch Patienten (mit Fortpflanzungspotenzial) sollten darauf hingewiesen werden, während und noch mindestens 1 Woche nach der letzten Einnahme von Selumetinib eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Selumetinib die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva reduzieren kann. Daher sollte Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, eine zusätzliche Barrieremethode empfohlen werden.

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Selumetinib bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien haben eine reproduktive Toxizität gezeigt, darunter embryofetalen Tod, strukturelle Defekte und reduziertes fetales Gewicht. Selumetinib wird während der Schwangerschaft und bei nicht verhütenden Frauen im gebärfähigen Alter nicht empfohlen.

Wenn eine Patientin oder eine Partnerin eines männlichen Patienten, der Selumetinib erhält, schwanger wird, sollte sie auf das potentielle Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Selumetinib oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übertreten. Selumetinib und sein aktiver Metabolit gehen in die Milch laktierender Mäuse über. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund sollte während der Behandlung mit Selumetinib abgestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Selumetinib auf die Fertilität beim Menschen vor. Selumetinib hatte keinen Einfluss auf die Fertilität und Paarungsleistung bei männlichen und weiblichen Mäusen, obgleich eine Reduktion des embryonalen Überlebens bei weiblichen Mäusen beobachtet wurde.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Selumetinib kann geringe Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Während der Behandlung mit Selumetinib wurde über Fatigue, Asthenie und Sehstörungen berichtet. Patientinnen und Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Das Sicherheitsprofil der Selumetinib-Monotherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1, die ein inoperables PN haben, wurde nach Auswertung der Daten zur Sicherheit einer kombinierten Population von 74 pädiatrischen Patientinnen und Patienten (20-30 mg/m² zweimal täglich) bestimmt. Dieser pädiatrische „Pool“ von Patientinnen und Patienten umfasste 50 Patientinnen und Patienten in der SPRINT Phase-II-Studie Stratum I, die zweimal täglich mit Selumetinib 25 mg/m² behandelt wurden (pivotaler Datensatz) und 24 Patientinnen und Patienten in der SPRINT Phase-I-Studie, die zweimal täglich mit 20 bis 30 mg/m² Selumetinib behandelt wurden (Dosisfindungsstudie). Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede im Sicherheitsprofil zwischen SPRINT Phase I und SPRINT Phase II Stratum I. Dieses Sicherheitsprofil wurde auch durch einen Pool von Sicherheitsdaten aus 7 von AstraZeneca gesponserten Studien an erwachsenen Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Tumorarten (n = 347), die 75 bis 100 mg zweimal täglich erhielten, bestätigt.

Im pädiatrischen Pool betrug die mittlere Dauer einer Selumetinib-Behandlung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1, die ein PN haben, 28 Monate (Bereich: < 1 bis 71 Monate), 23 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine Selumetinib-Behandlung über > 48 Monate. Patientinnen und Patienten im Alter von > 2 bis 11 Jahren (n = 45) hatten eine höhere Inzidenz der folgenden Nebenwirkungen im Vergleich zu Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren (n = 29): Hypoalbuminämie, trockene Haut, Pyrexie, Veränderungen der Haarfarbe.

In dem pädiatrischen Pool (n = 74; 50 Patientinnen und Patienten aus dem Datensatz der pivotalen SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 und 24 Patientinnen und Patienten aus dem Datensatz der unterstützenden SPRINT Phase-I-Studie) waren die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade (Auftreten bei ≥ 45 % der Patientinnen und Patienten) Erbrechen (82 %), Hautausschlag (80 %), Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut (76 %), Diarrhö (77 %), Übelkeit (73 %), asthenische Ereignisse (59 %), trockene Haut (58 %), Pyrexie (57 %), akneähnlicher Ausschlag (54 %), Hypoalbuminämie (50 %), erhöhte Aspartataminotransferase (50 %) und Paronychie (45 %). Unterbrechungen und Reduktionen der Dosierung aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurden bei 78 % bzw. 32 % der Patientinnen und Patienten berichtet. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisanpassung (Unterbrechung oder Dosisreduktion) von Selumetinib führten, waren Erbrechen (26 %), Paronychie (16 %), Diarrhö (15 %) und Übelkeit (11 %). Ein dauerhafter Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurde bei 12 % der Patientinnen und Patienten gemeldet. Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden berichtet: Diarrhö (3 %), Anämie (3 %), Pyrexie (3 %), CPK im Blut erhöht (3 %) und erhöhter Kreatininwert im Blut (1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3-26 zeigt die Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 und inoperablen PN und bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (siehe Fußnote zu Tabelle 3-26) festgestellt wurden. Die Häufigkeit wurde aus den gepoolten pädiatrischen Daten (n = 74) ermittelt; dieser Datensatz umfasst Daten von 50 Patientinnen und Patienten der pivotalen SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 und Daten von 24 Patientinnen und Patienten der unterstützenden SPRINT Phase-I-Studie. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) aufgeführt. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar), einschließlich Einzelfälle.

Tabelle 3-26: Nebenwirkungen berichtet im pädiatrischen Datenpool (pivotale SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 [n = 50] und unterstützende SPRINT Phase-I-Studie [n = 24]) und in weiteren klinischen Studien bei erwachsenen Patienten (n = 347)^c

MedDRA-SOC	MedDRA-Begriff	Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade) NF1 pädiatrischer Pool ^d (n = 74)	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3 oder höher ^b NF1 pädiatrischer Pool ^d (n = 74)
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen ^a	Häufig (9 %)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe ^e	Häufig (5 %)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen ^a	Sehr häufig (82 %)	Häufig (8 %)
	Diarrhö ^a	Sehr häufig (77 %)	Sehr häufig (15 %)
	Übelkeit ^a	Sehr häufig (73 %)	Häufig (1 %)
	Stomatitis ^a	Sehr häufig (38 %)	Häufig (1 %)
	Mundtrockenheit	Häufig (5 %)	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag ^{a,e}	Sehr häufig (80 %)	Häufig (5 %)
	Trockene Haut	Sehr häufig (58 %)	-
	Akneähnlicher Ausschlag ^{a,e}	Sehr häufig (54 %)	Häufig (3 %)
	Paronychie ^a	Sehr häufig (45 %)	Häufig (9 %)
	Haarveränderungen ^{a,e}	Sehr häufig (39 %)	-
Allgemeine Erkrankungen	Asthenie-Ereignisse ^e	Sehr häufig (59 %)	-
	Fieber	Sehr häufig (57 %)	Häufig (8 %)
	Peripheres Ödem ^e	Sehr häufig (12 %)	-
	Gesichtsödem ^e	Häufig (7 %)	-

MedDRA-SOC	MedDRA-Begriff	Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade) NF1 pädiatrischer Pool ^d (n = 74)	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3 oder höher ^b NF1 pädiatrischer Pool ^d (n = 74)
Untersuchungen	CPK im Blut erhöht ^a	Sehr häufig (76 %)	Häufig (9 %)
	Hypoalbuminämie	Sehr häufig (50 %)	-
	AST erhöht	Sehr häufig (50 %)	Häufig (1 %)
	Hämoglobin vermindert ^c	Sehr häufig (45 %)	Häufig (3 %)
	ALT erhöht	Sehr häufig (36 %)	Häufig (3 %)
	Erhöhter Kreatininwert im Blut	Sehr häufig (28 %)	Häufig (1 %)
	Reduzierte Ejektionsfraktion ^a	Sehr häufig (23 %)	Häufig (1 %)
	Bluthochdruck*	Sehr häufig (16 %)	-
Augenerkrankungen	Retinale Pigmentepithel- ablösung (RPED)/ Zentral-seröse Retino- pathie ^{c,e}	Gelegentlich (0,6 %)	-
	Retinaler Venenver- schluss (RVO) ^{c,e}	Gelegentlich (0,3 %)	-

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CPK: Kreatinphosphokinase (*Creatin-Phosphokinase*); NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; RVO: Retinaler Venenverschluss; RPED: Retinale Pigmentepithelablösung

Kodierung gemäß *National Cancer Institute CTCAE-Version 4.03*

a: Siehe Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

b: Alle Reaktionen waren vom CTCAE-Grad 3, mit Ausnahme eines CTCAE-Ereignisses vom Grad 4 eines erhöhten CPK-Wertes im Blut und eines CTCAE-Ereignisses vom Grad 4 eines erhöhten Kreatininwertes im Blut. Es gab keine Todesfälle.

c: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die in anderen klinischen Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten (n = 347) mit multiplen Tumorarten unter einer Behandlung mit Selumetinib (75 mg zweimal täglich) festgestellt wurden. Diese UAWs sind in der pädiatrischen Population mit NF1 und inoperablen PN nicht berichtet worden.

d: Pädiatrischer Pool (n = 74) Prozentsatz gerundet zur nächsten Dezimalstelle.

e: UAW basierend auf der Gruppierung von individuellen bevorzugten Begriffen (*Preferred Terms*, PT):

- Asthenie-bedingte Ereignisse: Asthenie, Fatigue
- Zentral-seröse Retinopathie/ retinale Pigmentepithelablösung: Ablösung des makulären retinalen Pigmentepithels, Chorioretinopathie
- Dyspnoe: Belastungsdyspnoe, Dyspnoe, Ruhedyspnoe
- Gesichtssödem: Gesichtssödem, Periorbitales Ödem
- Hämoglobin Abnahme: Anämie, Hämoglobin Abnahme
- Haarveränderungen: Alopezie, Veränderung der Haarfarbe

MedDRA-SOC	MedDRA-Begriff	Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade) NF1 pädiatrischer Pool ^d (n = 74)	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3 oder höher ^b NF1 pädiatrischer Pool ^d (n = 74)
	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des Blutdrucks: erhöhter Blutdruck, Hypertonie • Peripheres Ödem: Ödem peripher, Ödem • Exanthem (akneähnlich): Dermatitis akneähnlich • Exanthem: Dermatitis akneähnlich, makulopapulöses Hautexanthem, papulöses Exanthem, Exanthem, Exanthem erythematös, Exanthem makulär • RVO: Retinale Gefäßstörung, retinaler Venenverschluss, retinale Venenthrombose 		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 wurde eine Reduktion der LVEF (PT: Ejektionsfraktion verringert) bei 11 (22 %) Patientinnen und Patienten berichtet; alle Fälle waren Grad 2, asymptomatisch und führten zu keinen Therapieunterbrechungen, Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen. Von den 11 Patientinnen und Patienten genasen 6 Patientinnen und Patienten, für 5 wurde der Ausgang nicht berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Reduktion der LVEF betrug 226 Tage (mediane Dauer: 78 Tage). Bei der Mehrzahl der berichteten Reduktionen der LVEF lag eine Verringerung der Werte gegenüber dem Ausgangswert vor ($\geq 10\%$ Reduktion). Die Werte lagen jedoch zu jeder Zeit im Normalbereich.

Patientinnen und Patienten mit einer LVEF unterhalb des institutionellen LLN bei Studienbeginn wurden nicht in die pivotale Studie aufgenommen. Darüber hinaus wurden 2 schwerwiegende Fälle einer Reduktion der LVEF im Zusammenhang mit Selumetinib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten berichtet, die an einem *Expanded-Access*-Programm teilnahmen.

Okuläre Toxizität

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 wurde verschwommenes Sehen des Grades 1 und 2 als Nebenwirkung bei 4 (8 %) Patientinnen und Patienten berichtet. Bei zwei Patientinnen und Patienten war eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich. Alle Nebenwirkungen wurden ohne Dosisreduktion behandelt.

Zusätzlich wurde ein einzelnes Ereignis einer RPED bei einer pädiatrischen Patientin/einem Patienten gemeldet, der eine Selumetinib-Monotherapie (25 mg/m² zweimal täglich) im Rahmen einer extern gesponsorten pädiatrischen Studie zur Behandlung eines pilozystischen Astrozytoms mit Beteiligung des optischen Signalwegs erhielt.

Paronychie

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 wurde eine Paronychie bei 23 (46 %) Patientinnen und Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Nebenwirkung Paronychie von maximalem Grad betrug 306 Tage und die mediane Dauer der Nebenwirkungen betrug 96 Tage. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen waren Grad 1 oder 2 und wurde mit unterstützender oder symptomatischer Therapie und/oder Dosisanpassung behandelt. Ereignisse des Grades ≥ 3 traten bei 3 (6 %) der Patientinnen und Patienten auf. 7 Patientinnen und Patienten (3 mit einer Nebenwirkung des Grades 3 im Maximum und 4 mit einer Nebenwirkung des Grades 2 im Maximum) hatten eine Selumetinib-Dosisunterbrechung aufgrund der Nebenwirkung Paronychie, von denen 3 eine Dosisunterbrechung gefolgt von einer Dosisreduktion hatten (2 Patientinnen und Patienten benötigten eine zweite Dosisreduktion). Bei einer Patientin/einem Patienten (2 %) führte das Ereignis zu einem Behandlungsabbruch.

Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK)

Nebenwirkungen einer CPK-Erhöhung traten in der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 bei 76 % der Patientinnen und Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen der CPK-Erhöhung mit maximaler Ausprägung betrug 106 Tage und die mediane Dauer der Nebenwirkungen betrug 126 Tage. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen waren Grad 1 oder 2 und waren ohne Veränderung der Selumetinib-Dosis rückläufig. Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 traten bei drei (6 %) der Patientinnen und Patienten auf. Eine Nebenwirkung des Grades 4 führte zu einer Behandlungsunterbrechung, gefolgt von einer Dosisreduktion.

Gastrointestinale Toxizitäten

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 waren Erbrechen (41 Patientinnen und Patienten, 82 %, mittlere Dauer 3 Tage), Diarrhö (35 Patientinnen und Patienten, 70 %, mittlere Dauer 5 Tage), Übelkeit (33 Patientinnen und Patienten, 66 %, mittlere Dauer 16 Tage) und Stomatitis (25 Patientinnen und Patienten, 50 %, mittlere Dauer 12 Tage) die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Reaktionen. Die Mehrzahl dieser Fälle waren Grad 1 oder 2 und erforderten keine Dosisunterbrechungen oder Dosisreduktionen.

Nebenwirkungen des Grades 3 wurden für Diarrhö (8 Patientinnen und Patienten, 16 %), Übelkeit (1 Patientin/Patient, 2 %) und Erbrechen (3 Patientinnen und Patienten, 6 %) berichtet. Bei einer Patientin/einem Patienten führte die Diarrhö zu einer Dosisreduktion und einem nachfolgenden Behandlungsabbruch. Eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch aufgrund der Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen oder Stomatitis war nicht erforderlich.

Dermatologische Toxizität

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 wurde ein akneähnlicher Ausschlag bei 25 (50 %) Patientinnen und Patienten beobachtet (mediane Zeit bis zum Einsetzen 13 Tage; mediane Dauer 60 Tage beim CTCAE-Ereignis maximaler Ausprägung). Die Mehrzahl dieser Fälle waren Grad 1 oder 2, beobachtet bei post-pubertierenden Patientinnen und Patienten (> 12 Jahre) und erforderten keine Unterbrechungen oder Dosisreduktionen. Nebenwirkungen des Grades 3 wurden bei 4 % berichtet.

Andere (nicht-akneähnliche) Hautausschläge wurden bei 35 % (70 %) der Patientinnen und Patienten in der pivotalen Studie beobachtet und waren überwiegend Grad 1 oder 2.

Haarveränderungen

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 traten bei 32 % der Patientinnen und Patienten Veränderungen der Haare auf (berichtet als Haaraufhellung (PT: Veränderung der Haarfarbe) bei 11 Patientinnen und Patienten (22 %) und dünner werdendes Haar (PT: Alopezie) bei 12 Patientinnen und Patienten (24 %)); bei 7 Patientinnen und Patienten (14 %) wurden während der Behandlung sowohl Alopezie als auch Veränderungen der Haarfarbe berichtet. Alle Fälle waren Grad 1 und erforderten keine Dosisunterbrechung oder Dosisreduktion.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung. Bei einer Überdosierung sollten die Patientinnen und Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht und bei Bedarf unterstützend behandelt und angemessen überwacht werden. Bei einer Überdosis ist eine Dialyse nicht wirksam.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientinnen und Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und Annex IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der Produktinformation von Selumetinib entnommen [2]:

Das Arzneimittel ist auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (*Periodic Safety Update Reports, PSURs*)

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reicht den ersten PSUR innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung ein.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientinnen und Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden Annex IID (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels) und Annex IIE (spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“) der Produktinformation von Selumetinib entnommen [2]:

Risikomanagementplan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktivitäten des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Tabelle 3-27: Maßnahmen im Rahmen der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Beschreibung	Fällig am:
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 ab 3 Jahren zu bestätigen, wird der Antragsteller die Ergebnisse einer längeren Nachbeobachtung von Patienten der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 mit dem Datenschnitt 31. März 2021 vorlegen. Der Studienbericht wird vorgelegt bis:	31.03.2022
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 ab 3Jahren zu bestätigen, wird der Antragsteller die Ergebnisse einer längeren Nachbeobachtung von Patienten der SPRINT Phase-I-Studie mit dem Datenschnitt 27. Februar 2021 vorlegen. Der Studienbericht wird vorgelegt bis:	31.03.2022
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die Langzeitsicherheit von Selumetinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 ab 3 Jahren zu bestätigen, wird der Antragsteller eine nichtinterventionelle PASS bei Patienten mit NF1, die mindestens eine Dosis von Selumetinib erhalten haben und die zu Beginn der Selumetinib-Behandlung im Alter von 3 bis ≤ 18 Jahre sind, durchführen und die Ergebnisse vorlegen. Eine verschachtelte Kohorte von Patienten im Alter ≥ 8 Jahre (und vor dem Erreichen von Tanner Stadium V [Einstufung der Geschlechtsreife]) wird prospektiv beobachtet. Der Studienbericht wird vorgelegt bis:	31.12.2027
NF1: Neurofibromatose Typ 1; PASS: <i>Post-Authorisation Safety Study</i> ; PN: Plexiformes Neurofibrom	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientinnen und Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zur Informationsbeschaffung wurde der CHMP Assessment Report von Selumetinib herangezogen [3]:

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Reduktion der LVEF
Wichtige potentielle Risiken	Physeale Dysplasie Okuläre Toxizität Myopathie Hepatotoxizität Verschlucken der Kapsel
Fehlende Informationen	Langzeitexposition (einschließlich Langzeitsicherheitsdaten zur Entwicklungstoxizität bei Kindern)
LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion	

Pharmakovigilanz-Plan

Tabelle 3-29: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Kategorie 3 - Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	<u>Studie</u> <i>Post-authorisation Safety Study</i> zur Charakterisierung des langzeit-Sicherheitsprofils von Selumetinib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit PN bei NF1 in der realen klinischen Welt Praxis. <i>Status:</i> Geplant	
	<u>Zusammenfassung der Ziele</u> Die Charakterisierung der Langzeit Sicherheit Profil von Selumetinib bei pädiatrischen Patienten mit NF1-bedingter PN in der klinischen Praxis	
	<u>Adressierte Sicherheitsbedenken</u> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF-Reduktion • Physeale Dysplasie • Okuläre Toxizität • Myopathie • Hepatotoxizität • Langfristige Exposition (einschließlich Langzeitsicherheitsdaten zur Entwicklungstoxizität bei Kindern) 	
	<u>Meilensteine für EMA</u> <ul style="list-style-type: none"> • Einreichung des Protokolls • Abschlussbericht 	<u>Fällig bis:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 3 Monate nach Zulassung • Voraussichtlich Q4 2027
LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; EMA: <i>European Medicines Agency</i> ; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom		

Maßnahmen zur Risikominimierung

Die routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung werden als ausreichend angesehen, um die Risiken des Produkts zu minimieren.

Tabelle 3-30: Beschreibung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung
Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) (wichtiges identifiziertes Risiko)	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation-Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation-Abschnitt 4.4 Es werden Anleitungen zur Überwachung und zum Management (Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung) der LVEF-Reduktion bereitgestellt
Physeale Dysplasie (wichtiges potentiell Risiko)	Keine
Okuläre Toxizität	Routinemäßige Risikokommunikation:

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung
(wichtiges potentielles Risiko)	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation -Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 (RPED, zentralseröser Retinopathie und RVO berichtet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mehreren Tumorarten, aber nicht in SPRINT Phase II Stratum 1). Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation-Abschnitt 4.4 Es werden Anleitungen zur Überwachung und zum Management (Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung) von Ereignissen von okulärer Toxizität bereitgestellt
Myopathie (wichtiges potenzielles Risiko)	Es gibt keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung für Myopathie. Die routinemäßige Risikokommunikation für CPK-Erhöhungen, die ein Vorläufer der Myopathie sein kann, wird beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation-Abschnitt 4.8
Hepatotoxizität (wichtiges potenzielles Risiko)	Es gibt keine routinemäßige Risikokommunikation für Hepatotoxizität. Die routinemäßige Risikokommunikation für ALT- und AST-Erhöhungen, die Vorläufer der Hepatotoxizität sein können, wird beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation-Abschnitt 4.8 Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation-Abschnitt 4.4 Es werden Hinweise zur Überwachung und zum Management (Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung) bei ALT- und AST-Erhöhungen bereitgestellt.
Verschlucken der Kapsel (wichtiges potenzielles Risiko)	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation-Abschnitt 4.2 unter der Zwischenüberschrift „Art der Anwendung“ und Abschnitt 4.4 Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation-Abschnitt 4.2 Es werden Hinweise für Patienten mit Schwierigkeiten beim Schlucken der Kapseln gegeben.
Langzeitexposition (einschließlich Langzeitsicherheitsdaten zur Entwicklungstoxizität bei Kindern) [Fehlende Informationen]	Keine
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CPK: Kreatinphosphokinase (<i>Creatin-Phosphokinase</i>); LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RVO: Retinaler Venenverschluss; RPED: Retinale Pigmentepithelablösung	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientinnen und Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die von der Fachinformation, der Produktinformation oder dem CHMP Assessment Report abweichen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientinnen und Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Informationsbeschaffung wurde die Fachinformation, die Zusammenfassung der Merkmale von Selumetinib, sowie der RMP von Selumetinib herangezogen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB (2021): Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. AstraZeneca AB (2021): Koselugo® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [Zugriff: 05.07.2021]. URL:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210617151846/anx_151846_de.pdf.

3. European Medicines Agency (EMA) (2021): CHMP Assessment Report - Selumetinib - VERTRAULICH.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Herzfunktionsdiagnostik zur Bestimmung des LVEF und Ausschluss einer Kardiomyopathie	<p>“Asymptomatische Reduktionen der Ejektionsfraktion wurden bei 22 % der pädiatrischen Patienten in der pivotalen klinischen Studie gemeldet. (...) Um Ausgangswerte zu ermitteln, sollte die LVEF vor Beginn der Behandlung mittels Echokardiogramm bestimmt werden. Vor der Behandlung mit Selumetinib sollten die Patienten eine Ejektionsfraktion oberhalb des institutionellen LLN haben.</p> <p>Die LVEF sollte während der Behandlung in ca. 3-monatlichen Intervallen oder häufiger, falls klinisch angezeigt, bestimmt werden. Eine Reduktion der LVEF kann mittels Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder Behandlungsabbruch gehandhabt werden (siehe Abschnitt 4.2).”</p> <p>(Seite 2, Abschnitt 4.4)</p>	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
2	Augendiagnostik	<p>„Im Einklang mit der klinischen Praxis wird eine augenärztliche Untersuchung vor Behandlungsbeginn und zu jedem Zeitpunkt, an dem ein Patient von neu aufgetretenen Sehstörungen berichtet, empfohlen. Bei Patienten mit einem diagnostizierten RPED oder einer zentral-serösen Retinopathie (<i>central serous retinopathy</i>, CSR) ohne reduzierte Sehschärfe sollte bis zum Abklingen der Symptome alle 3 Wochen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Falls RPED oder CSR diagnostiziert wurden und die Sehschärfe beeinträchtigt ist, sollte die Behandlung mit Selumetinib zunächst unterbrochen und die Dosis, wenn die Therapie fortgesetzt wird, reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einem diagnostizierten RVO sollte die Behandlung mit Selumetinib dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).“</p> <p>(Seite 3, Abschnitt 4.4)</p>	Nicht zwingend erforderlich, wird aber empfohlen
3	Kontrolle der Leberwerte	<p>„Unter Selumetinib können Anomalien der Laborwerte der Leber, insbesondere AST- und ALT-Erhöhungen, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). 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 (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2).“</p> <p>(Seite 3, Abschnitt 4.4)</p>	Nicht zwingend erforderlich, wird aber empfohlen

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4	Untersuchung der Blutgerinnung	„Untersuchungen der Blutgerinnung, einschließlich INR oder Prothrombinzeit, sollten häufiger durchgeführt werden, um die Notwendigkeit von Dosisanpassungen der Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer rechtzeitig festzustellen, (siehe Abschnitt 4.5).“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Nicht zwingend erforderlich, wird aber empfohlen
5	Schwangerschaftstest und Verhütung	“Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, während der Therapie mit Koselugo nicht schwanger zu werden. Es wird empfohlen, dass bei allen Frauen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftstest durchgeführt wird. Sowohl männliche als auch weibliche Patienten (mit Fortpflanzungspotenzial) sollten darauf hingewiesen werden, während und noch mindestens 1 Woche nach der letzten Einnahme von Koselugo eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden.” (Seite 3, Abschnitt 4.6)	Nicht zwingend erforderlich, wird aber empfohlen
<p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; INR: <i>International Normalized Ratio</i>; LLN: Untergrenze des Normbereichs (<i>Lower Level of Normal</i>); LVEF: linksventrikuläres Auswurfsvolumen; RPEd: retinale Pigmentepithelablösung (<i>Retinal Pigment Epithelial Detachment</i>); RVO: retinaler Venenverschluss (<i>Retinal Vein Occlusion</i>)</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der aktuelle Stand der Fachinformation ist Juni 2021 [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-31, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-31 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Verwendete EBM-Version: 2. Quartal 2021 vom 11.06.2021 [2]

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Entfällt, da alle erforderlichen Maßnahmen im EBM vollständig abgebildet sind.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AstraZeneca AB (2021): Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2021): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2021. [Zugriff: 29.06.2021]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2021.pdf.