

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

Selumetinib (Koselugo[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 4A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis	20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	23
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	24
4.2 Methodik	50
4.2.1 Fragestellung	50
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	51
4.2.2.1 Studien mit dem zu untersuchenden Arzneimittel	52
4.2.2.2 Studien für einen historischen Vergleich.....	56
4.2.3 Informationsbeschaffung	57
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	58
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	58
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	59
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	61
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	62
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	62
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	64
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	64
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	64
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	65
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	66
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	88
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	90
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	91
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	93
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	97
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	97
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	99
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	101
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	102
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	103

4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	105
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	106
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	106
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	110
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	113
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	113
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	113
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	113
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	114
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	114
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	114
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	117
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	117
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	117
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	117
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	117
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	118
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	118
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	120
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	120
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	120
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	120
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	121
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	123
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	130
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	131
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	134
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	134
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	170
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	172
4.3.2.3.3.1	Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – weitere Untersuchungen	177
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	469
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	481
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	482
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	482
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	484
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	501
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	501

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	501
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	502
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	502
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	503
4.6	Referenzliste.....	504
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		514
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		532
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		536
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		541
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		578
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		695
Anhang 4-G : Vollständige Darstellung der für das vorliegende Dossier relevanten Ergebnisse als unveränderte Ausgabe der Statistik-Software.....		758

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	25
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit BSC)	26
Tabelle 4-3: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	29
Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie SPRINT.....	33
Tabelle 4-5: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – historischer Vergleich der pivotalen Studie SPRINT gegenüber BSC in den Studien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222	39
Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	52
Tabelle 4-7: Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit der BSC).....	57
Tabelle 4-8: Subgruppen sowie Subgruppenkategorien.....	92
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	109
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	112
Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	112
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	114
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	115
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	115
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	115
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	116
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	118
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	118
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	119
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	119
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	123
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit BSC	131
Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-38: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit der Vergleichstherapie.....	137
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Interventionen – mit der Vergleichstherapie.....	141

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-44: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit der Vergleichstherapie.....	146
Tabelle 4-46: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen – Studien mit der Vergleichstherapie	146
Tabelle 4-47: Vergleich der Studienpopulationen der Studie SPRINT und des Placebo-Arms der Studie 01-C-0222	158
Tabelle 4-48: Vergleich der Studienpopulationen der Studie SPRINT und der Studie NCI-08-C-0079.....	162
Tabelle 4-49: Patientencharakteristika aus der PS-Adjustierung – naiver Vergleich ohne PS-Adjustierung – weitere Untersuchungen	165
Tabelle 4-50: Patientencharakteristika aus der PS-Adjustierung nach 1:1 Matching – weitere Untersuchungen.....	166
Tabelle 4-51: Patientencharakteristika aus der PS-Adjustierung mittels IPTW – weitere Untersuchungen.....	168
Tabelle 4-52: Patientencharakteristika aus der PS-Adjustierung mittels 1:2 Matching mit Ersetzung – weitere Untersuchungen	169
Tabelle 4-53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-54: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit der Vergleichstherapie.....	171
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	173
Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Tumoransprechen“ – weitere Untersuchungen	180
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-58: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Volumenänderung der Zielläsion“ – Veränderung gegenüber Baseline – Hauptanalyse des NCI POB – weitere Untersuchungen.....	190
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion“ – Analyse des NCI – weitere Untersuchungen.....	194
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Volumenänderung der Zielläsion“ – Sensitivitätsanalyse – Analyse des ICR.....	194
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion“ – Sensitivitätsanalyse – Analyse des ICR – weitere Untersuchungen	198
Tabelle 4-62: Vergleich der Volumenänderung der PN der Studien SPRINT, NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 – weitere Untersuchungen.....	199

Tabelle 4-63: Wachstumsrate der PN im natürlichen Verlauf – weitere Studien mit Angaben zur Wachstumsrate für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet – weitere Untersuchungen	200
Tabelle 4-64: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Bestes objektives Ansprechen (BOR) – NCI“ – weitere Untersuchungen	202
Tabelle 4-65: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Bestes objektives Ansprechen (BOR) – Sensitivitätsanalyse ICR“ – weitere Untersuchungen	202
Tabelle 4-66: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Bestes objektives Ansprechen (BOR) – Sensitivitätsanalyse Vergleich NCI und ICR“ – weitere Untersuchungen	203
Tabelle 4-67: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Objektive Ansprechrates (ORR) – NCI“ – weitere Untersuchungen	205
Tabelle 4-68: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Objektive Ansprechrates (ORR) – Sensitivitätsanalyse ICR“ – weitere Untersuchungen	205
Tabelle 4-69: Ergebnisse aus <i>Baldo et al.</i> für „Objektive Ansprechrates (ORR) – Fallserien“ – weitere Untersuchungen	206
Tabelle 4-70: Ergebnisse aus <i>Espírito Santo et al.</i> für „Objektive Ansprechrates (ORR) – Fallserien“ – weitere Untersuchungen	206
Tabelle 4-71: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Ansprechen bei DCO – NCI“ – weitere Untersuchungen	208
Tabelle 4-72: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Ansprechen bei DCO – Sensitivitätsanalyse ICR“ – weitere Untersuchungen	208
Tabelle 4-73: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ – weitere Untersuchungen	210
Tabelle 4-74: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Dauer des Ansprechens (DOR) – NCI“ – weitere Untersuchungen	212
Tabelle 4-75: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Dauer des Ansprechens (DOR) – Sensitivitätsanalyse ICR“ – weitere Untersuchungen	213
Tabelle 4-76: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „progressionsfreies Überleben (PFS) – NCI“ – weitere Untersuchungen	216
Tabelle 4-77: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „progressionsfreies Überleben (PFS) – Sensitivitätsanalyse des ICR“ – weitere Untersuchungen	217
Tabelle 4-78: Ergebnisse aus NCI-08-C-0079 für „progressionsfreies Überleben (PFS)“ – weitere Untersuchungen	220
Tabelle 4-79: Ergebnisse aus 01-C-0222 für „progressionsfreies Überleben (PFS)“ – weitere Untersuchungen	221
Tabelle 4-80: Vergleich der Ergebnisse aus den Studien SPRINT, NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 für „progressionsfreies Überleben (PFS)“ – weitere Untersuchungen	223
Tabelle 4-81: Ergebnisse der PS-Analyse für den naiven Vergleich von PFS in der Studie SPRINT und der Studie NCI-08-C-0079 sowie PS-Matching mit 1:1 Matching, gewichtet mittels stabilisiertem IPTW, gewichtet mittels IPTW-Schätzung und mittels 1:2 Matching mit Ersetzung	224

Tabelle 4-82: Operationalisierung von „NRS-11-Schmerzskala“ – weitere Untersuchungen.....	228
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „NRS-11-Schmerzskala“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-84: Rücklaufquoten für „NRS-11-Schmerzskala“ – weitere Untersuchungen	231
Tabelle 4-85: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „NRS-11-Schmerzskala – Veränderung gegenüber Baseline“ – weitere Untersuchungen.....	231
Tabelle 4-86: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „NRS-11-Schmerzskala – MMRM“ – weitere Untersuchungen.....	237
Tabelle 4-87: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „NRS-11-Schmerzskala – Responderanalysen“ – weitere Untersuchungen	239
Tabelle 4-88: Operationalisierung von „Zeit bis zur Schmerzlinderung“ – weitere Untersuchungen.....	241
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur Schmerzlinderung“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-90: Ergebnisse aus der SPRINT-Studie für „Zeit bis zur Schmerzlinderung“ – weitere Untersuchungen.....	244
Tabelle 4-91: Operationalisierung von „PII“ – weitere Untersuchungen	247
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Pain Interference Index“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-93: Rücklaufquoten für „PII – selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen.....	250
Tabelle 4-94: Rücklaufquoten für „PII – elternberichtet“ – weitere Untersuchungen.....	250
Tabelle 4-95: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PII – Veränderung gegenüber Baseline – Selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen.....	251
Tabelle 4-96: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PII – Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet“ – weitere Untersuchungen.....	252
Tabelle 4-97: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PII – MMRM – selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen.....	256
Tabelle 4-98: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PII – MMRM – elternberichtet“ – weitere Untersuchungen	257
Tabelle 4-99: Ergebnisse für „PII – Responderanalysen – elternberichtet“ – weitere Untersuchungen.....	260
Tabelle 4-100: Operationalisierung von „Motorfunktion: PROMIS“ – weitere Untersuchungen.....	261
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Motorfunktion: PROMIS“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	262
Tabelle 4-102: Rücklaufquoten für „PROMIS – selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen.....	264
Tabelle 4-103: Rücklaufquoten für „PROMIS – elternberichtet“ – weitere Untersuchungen.....	265

Tabelle 4-104: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Motorfunktion: PROMIS – Veränderung gegenüber Baseline – Selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen	266
Tabelle 4-105: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Motorfunktion: PROMIS – Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet“ – weitere Untersuchungen	270
Tabelle 4-106: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PROMIS – selbstberichtet – MMRM“ – weitere Untersuchungen	276
Tabelle 4-107: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PROMIS – elternberichtet – MMRM“ – weitere Untersuchungen	277
Tabelle 4-108: Ergebnisse aus SPRINT für „PROMIS“ – Responderanalysen – weitere Untersuchungen	281
Tabelle 4-109: Operationalisierung von „Motorfunktion MMT“ – weitere Untersuchungen	282
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Motorfunktion: MMT“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	284
Tabelle 4-111: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „MMT – Veränderung gegenüber Baseline“ – weitere Untersuchungen	285
Tabelle 4-112: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „MMT – MMRM“ – weitere Untersuchungen	290
Tabelle 4-113: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „MMT“ – Responderanalysen – weitere Untersuchungen	294
Tabelle 4-114: Operationalisierung von „Motorfunktion ROM“ – weitere Untersuchungen	296
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Motorfunktion: ROM“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	298
Tabelle 4-116: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „ROM – Veränderung gegenüber Baseline“ – weitere Untersuchungen	299
Tabelle 4-117: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „ROM – MMRM“ – weitere Untersuchungen	304
Tabelle 4-118: Operationalisierung von „Motorfunktion: <i>Grooved Pegboard</i> “ – weitere Untersuchungen	307
Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Motorfunktion: <i>Grooved Pegboard</i> “ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	308
Tabelle 4-120: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „ <i>Grooved Pegboard</i> – Änderung gegenüber Baseline“ – weitere Untersuchungen	309
Tabelle 4-121: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „ <i>Grooved Pegboard</i> – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN“ – Änderung gegenüber Baseline – weitere Untersuchungen	315
Tabelle 4-122: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „ <i>Grooved Pegboard</i> – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – Änderung gegenüber Baseline“ – weitere Untersuchungen	321
Tabelle 4-123: Operationalisierung von „Greifkraft und Schlüsselgriff“ – weitere Untersuchungen	328

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Motorfunktion: Greifkraft und Schlüsselgriff“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	329
Tabelle 4-125: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Greifkraft – Veränderung gegenüber Baseline“ – weitere Untersuchungen.....	330
Tabelle 4-126: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Schlüsselgriff – Änderung gegenüber Baseline“ – weitere Untersuchungen.....	334
Tabelle 4-127: Operationalisierung von „Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz“ – weitere Untersuchungen.....	340
Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	341
Tabelle 4-129: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Beinlängendiskrepanz – Veränderung gegenüber Baseline“ – weitere Untersuchungen.....	342
Tabelle 4-130: Operationalisierung von „Atemfunktion“ – weitere Untersuchungen.....	344
Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Atemfunktion“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	345
Tabelle 4-132: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Atemfunktion“ – Veränderung gegenüber Baseline	347
Tabelle 4-133: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Atemfunktion“ – weitere Untersuchungen.....	351
Tabelle 4-134: Operationalisierung von „Sehfähigkeit“ – weitere Untersuchungen.....	353
Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sehfähigkeit“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	354
Tabelle 4-136: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Sehfähigkeit“ – Veränderung gegenüber Baseline	355
Tabelle 4-137: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Sehfähigkeit – nach Lokalisation der PN“ – Veränderung gegenüber Baseline.....	360
Tabelle 4-138: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Sehfähigkeit – Responderanalysen“ – weitere Untersuchungen	367
Tabelle 4-139: Operationalisierung von „DVQ“ – weitere Untersuchungen	368
Tabelle 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „DVQ“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	369
Tabelle 4-141: Rücklaufquoten für „DVQ – selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen.....	370
Tabelle 4-142: Rücklaufquoten für „DVQ – elternberichtet“ – weitere Untersuchungen.....	371
Tabelle 4-143: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „DVQ“ – Veränderung gegenüber Baseline – selbstberichtet	371
Tabelle 4-144: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „DVQ“ – Veränderung gegenüber Baseline – elternberichtet	373
Tabelle 4-145: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „DVQ“ – weitere Untersuchungen..	375
Tabelle 4-146: Operationalisierung von „Symptomcheckliste“ – weitere Untersuchungen..	376

Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Symptomcheckliste“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	377
Tabelle 4-148: Rücklaufquoten für „Symptomcheckliste“	378
Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Symptomcheckliste“ – Antwortkategorien	378
Tabelle 4-150: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Symptomcheckliste“ – Responderanalyse	391
Tabelle 4-151: Operationalisierung von „Ausdauer: 6MWT“ – weitere Untersuchungen	394
Tabelle 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „6MWT“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	395
Tabelle 4-153: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Ausdauer: 6MWT“ – Veränderung gegenüber Baseline.....	397
Tabelle 4-154: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Ausdauer: 6MWT“ – Veränderung gegenüber Baseline.....	400
Tabelle 4-155: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Ausdauer: 6MWT“ – Veränderung gegenüber Baseline.....	402
Tabelle 4-156: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Motorfunktion: 6MWT“ – Veränderung gegenüber Baseline.....	405
Tabelle 4-157: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „6MWT – MMRM“ – weitere Untersuchungen.....	415
Tabelle 4-158: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „6MWT – MMRM“ – weitere Untersuchungen.....	416
Tabelle 4-159: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „6MWT – MMRM“ – weitere Untersuchungen.....	416
Tabelle 4-160: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Ausdauer: 6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege“ – Responderanalysen	418
Tabelle 4-161: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Ausdauer: 6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression“ – Responderanalysen.....	418
Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Ausdauer: 6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege“ – Responderanalysen.....	419
Tabelle 4-163: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion“ – Responderanalysen	420
Tabelle 4-164: Operationalisierung von „Global Impression of Change (GIC)“ – weitere Untersuchungen.....	421
Tabelle 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Symptomcheckliste“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	422
Tabelle 4-166: Rücklaufquoten für „Global Impression of Change (GIC) – selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen	423
Tabelle 4-167: Rücklaufquoten für „Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet“ – weitere Untersuchungen	423

Tabelle 4-168: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Global Impression of Change (GIC)“ – Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien	424
Tabelle 4-169: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Global Impression of Change (GIC)“ – Zeitlicher Verlauf	426
Tabelle 4-170: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Global Impression of Change (GIC)“ – Responderanalysen	430
Tabelle 4-171: Operationalisierung von „PedsQL“ – weitere Untersuchungen	432
Tabelle 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PedsQL“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	433
Tabelle 4-173: Rücklaufquoten für „PedsQL – selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen.	435
Tabelle 4-174: Rücklaufquoten für „PedsQL – elternberichtet“ – weitere Untersuchungen.	435
Tabelle 4-175: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PedsQL – selbstberichtet“ – Veränderung gegenüber Baseline – weitere Untersuchungen.....	436
Tabelle 4-176: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PedsQL – elternberichtet“ – Veränderung gegenüber Baseline – weitere Untersuchungen.....	441
Tabelle 4-177: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PedsQL – MMRM – selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen	448
Tabelle 4-178: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PedsQL – MMRM – elternberichtet“ – weitere Untersuchungen	449
Tabelle 4-179: Ergebnisse aus SPRINT für „PedsQL“ – Responderanalysen.....	451
Tabelle 4-180: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen.....	453
Tabelle 4-181: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	455
Tabelle 4-182: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ – weitere Untersuchungen	456
Tabelle 4-183: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ – weitere Untersuchungen.....	457
Tabelle 4-184: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ – weitere Untersuchungen	461
Tabelle 4-185: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „SUE nach SOC und PT“ – weitere Untersuchungen.....	462
Tabelle 4-186: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse“ – weitere Untersuchungen	463
Tabelle 4-187: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach SOC und PT und Schweregrad“ – weitere Untersuchungen	464
Tabelle 4-188: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ – weitere Untersuchungen.....	466
Tabelle 4-189: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach – Fallserien“ – weitere Untersuchungen.....	467

Tabelle 4-190: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Subgruppen	470
Tabelle 4-191: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Subgruppen der historischen Vergleiche	477
Tabelle 4-192: Liste der eingeschlossenen Studien	481
Tabelle 4-193: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie SPRINT....	485
Tabelle 4-194: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – historischer Vergleich der pivotalen Studie SPRINT gegenüber BSC in den Studien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222	490
Tabelle 4-195: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	501
Tabelle 4-196 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	541
Tabelle 4-197 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	548
Tabelle 4-198 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – Studien mit BSC.....	555
Tabelle 4-199 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT Phase-I + Phase-II, Stratum 1	578
Tabelle 4-200 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 01-C-0222.....	619
Tabelle 4-201 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCI-08-C-0079.....	628
Tabelle 4-202 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Fallserie von <i>Baldo et al., 2020</i>	656
Tabelle 4-203 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Fallserie von <i>Espírito Santo et al., 2020</i>	661
Tabelle 4-204 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von <i>Nguyen et al., 2013</i>	668
Tabelle 4-205 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von <i>Nguyen et al., 2012</i>	674
Tabelle 4-206 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von <i>Fisher et al., 2008</i> ..	680
Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von <i>Well et al., 2021</i>	687
Tabelle 4-208 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT	696
Tabelle 4-209 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <i>Baldo et al., 2020</i>	719
Tabelle 4-210 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <i>Espírito Santo et al., 2020</i>	723
Tabelle 4-211 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NCI-08-C-0079	727
Tabelle 4-212 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 01-C-0222.....	731

Tabelle 4-213 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <i>Well et al., 2021</i>	735
Tabelle 4-214 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <i>Nguyen et al., 2013</i>	739
Tabelle 4-215 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <i>Nguyen et al., 2012</i>	743
Tabelle 4-216 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <i>Fisher et al., 2008</i>	747

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach allen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit <i>Best Supportive Care</i> im Anwendungsgebiet	127
Abbildung 4-4: SPRINT Phase-II, Stratum 1: Einteilung in Morbiditätskategorien und Endpunkte, die zur Untersuchung der jeweiligen Morbidität erhoben wurden.	151
Abbildung 4-5: Absolute Volumenänderung der Zielläsion – Analyse des NCI POB – weitere Untersuchungen	192
Abbildung 4-6: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion – Analyse des NCI POB – weitere Untersuchungen	192
Abbildung 4-7: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des NCI POB – weitere Untersuchungen	193
Abbildung 4-8: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des NCI POB – weitere Untersuchungen	193
Abbildung 4-9: Absolute Volumenänderung der Zielläsion – Analyse des ICR – weitere Untersuchungen	196
Abbildung 4-10: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion – Analyse des ICR – weitere Untersuchungen	196
Abbildung 4-11: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des ICR – weitere Untersuchungen	197
Abbildung 4-12: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des ICR – weitere Untersuchungen	197
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR) – weitere Untersuchungen	211
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) – Hauptanalyse des NCI POB – weitere Untersuchungen:	214
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) – Sensitivitätsanalyse des ICR – weitere Untersuchungen	215
Abbildung 4-16: SPRINT: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (PFS) – NCI POB-Analyse – weitere Untersuchungen	218
Abbildung 4-17: SPRINT: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (PFS) – ICR-Analyse – weitere Untersuchungen	219
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus der PS-Adjustierung für den Vergleich zwischen den Studien SPRINT und NCI-08-C-0079 – naive Analyse – weitere Untersuchungen	225

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus der PS-Adjustierung für den Vergleich zwischen den Studien SPRINT und NCI-08-C-0079 – 1:1 Matching – weitere Untersuchungen.....	226
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus der PS-Adjustierung für den Vergleich zwischen den Studien SPRINT und NCI-08-C-0079 – IPTW – weitere Untersuchungen	226
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus der PS-Adjustierung für den Vergleich zwischen den Studien SPRINT und NCI-08-C-0079 – 1:2 Matching – weitere Untersuchungen.....	227
Abbildung 4-22: NRS-11-Schmerzskala – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	236
Abbildung 4-23: NRS-11-Schmerzskala – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	236
Abbildung 4-24: NRS-11 – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Schmerz eines von der Prüferärztin/dem Prüferarzt bestimmten PN“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM – weitere Untersuchungen.....	238
Abbildung 4-25: Zeit bis zur Schmerzlinderung: Definition 1 – Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline.....	245
Abbildung 4-26: Zeit bis zur Schmerzlinderung: Definition 2 – Patientinnen und Patienten mit < 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline.....	245
Abbildung 4-27: PII – selbstberichtet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	254
Abbildung 4-28: PII – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	254
Abbildung 4-29: PII – elternberichtet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	255
Abbildung 4-30: PII – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	255
Abbildung 4-31: PII – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM – weitere Untersuchungen.....	258
Abbildung 4-32: PII – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM – weitere Untersuchungen.....	258
Abbildung 4-33: Selbstberichteter PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline – weitere Untersuchungen	274
Abbildung 4-34: Elternberichteter PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline – weitere Untersuchungen	274
Abbildung 4-35: Selbstberichteter PROMIS – T-Score – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline – weitere Untersuchungen	275
Abbildung 4-36: Elternberichteter PROMIS – T-Score – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline – weitere Untersuchungen	275
Abbildung 4-37: Selbstberichteter PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen	278

Abbildung 4-38: Selbstberichteter PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen	278
Abbildung 4-39: Elternberichteter PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen	279
Abbildung 4-40: Elternberichteter PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen	279
Abbildung 4-41: MMT Gesamtscore – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	289
Abbildung 4-42: MMT nach Lokalisation der PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	290
Abbildung 4-43: MMT Gesamtscore – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen.....	292
Abbildung 4-44: MMT unilaterale PN der unteren Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen	293
Abbildung 4-45: MMT unilaterale PN der oberen Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen	293
Abbildung 4-46: ROM – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen.....	303
Abbildung 4-47: ROM nach Lokalisation der PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	303
Abbildung 4-48: ROM Gesamtsumme – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen.....	305
Abbildung 4-49: ROM unilaterale PN der unteren Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen	306
Abbildung 4-50: <i>Grooved Pegboard</i> (benötigte Zeit in sek) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen.....	314
Abbildung 4-51: <i>Grooved Pegboard</i> (Z-Score) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	314
Abbildung 4-52: <i>Grooved Pegboard</i> (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen.....	315
Abbildung 4-53: <i>Grooved Pegboard</i> (benötigte Zeit in sek) - unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen.....	320
Abbildung 4-54: <i>Grooved Pegboard</i> (Z-Score) – unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen.....	320
Abbildung 4-55: <i>Grooved Pegboard</i> (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen.	321
Abbildung 4-56: <i>Grooved Pegboard</i> (benötigte Zeit in sek) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline in Studienverlauf – weitere Untersuchungen.....	326
Abbildung 4-57: <i>Grooved Pegboard</i> (Z-Score) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen.....	326

Abbildung 4-58: <i>Grooved Pegboard</i> (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	327
Abbildung 4-59: Motorfunktion: Greifkraft – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	334
Abbildung 4-60: Motorfähigkeit: Kraft des Schlüsselgriffs – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	339
Abbildung 4-61: Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	343
Abbildung 4-62: Einsekundenkapazität (FEV _{1/0,75}) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	349
Abbildung 4-63: Atemwegwiderstand bei 20 Hz (R ₂₀) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	350
Abbildung 4-64: AHI – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	350
Abbildung 4-65: Exophthalmometrie – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	359
Abbildung 4-66: Sehschärfe mittels HOTV-Sehtesttafel – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	360
Abbildung 4-67: Exophthalmometrie nach PN-Lokalisation – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	365
Abbildung 4-68: Sehschärfe mittels HOTV-Sehtesttafel nach Lokalisation des PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	365
Abbildung 4-69: DVQ – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	374
Abbildung 4-70: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	408
Abbildung 4-71: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	409
Abbildung 4-72: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	410
Abbildung 4-73: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	410
Abbildung 4-74: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	411

Abbildung 4-75: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	411
Abbildung 4-76: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	412
Abbildung 4-77: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	412
Abbildung 4-78: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen.....	413
Abbildung 4-79: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	413
Abbildung 4-80: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion und unilateralen PN der unteren Extremitäten – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen .	414
Abbildung 4-81: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion und bilateralen PN der unteren Extremitäten – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen....	414
Abbildung 4-82: <i>Global Impression of Change</i> (GIC) – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen.....	429
Abbildung 4-83: <i>Global Impression of Change</i> (GIC) – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen.....	430
Abbildung 4-84: PedsQL – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	447
Abbildung 4-85: PedsQL – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen	447
Abbildung 4-86: PedsQL – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM – weitere Untersuchungen.....	450
Abbildung 4-87: PedsQL – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM – weitere Untersuchungen.....	450
Abbildung 4-88 (Anhang): Patientenfluss SPRINT Phase I	617
Abbildung 4-89 (Anhang): Patientenfluss SPRINT Phase II, Stratum 1	618
Abbildung 4-90 (Anhang): Patientenfluss der Studie 01-C-0222	628
Abbildung 4-91 (Anhang): Patientenfluss der Studie NCI-08-C-0079.....	655
Abbildung 4-92 (Anhang): Flow-Chart für die Studie von <i>Espírito Santo et al., 2020</i>	666
Abbildung 4-93 (Anhang): Flow-Chart für die Studie von <i>Nguyen et al., 2012</i>	679
Abbildung 4-94 (Anhang): Flow-Chart für die Studie von <i>Fisher et al., 2008</i>	686
Abbildung 4-95 (Anhang): Flow-Chart für die Studie von <i>Well et al., 2021</i>	693

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten Gehtest (<i>6-Minute Walking Test</i>)
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest</i>)
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
BMI	Body-Mass-Index
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Objective Response)
BID	Zweimal täglich
BSC	Best-Supportive-Care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CSP	<i>Clinical Study Protocol</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DCO	Datenschnitt (<i>Data cut-off</i>)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>)
DVQ	<i>Disfunctional Voiding Questionnaire</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ERK	<i>Extracellular-signal Regulated Kinases</i>
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FEV	Einsekundenkapazität (<i>Forced Expiratory Volume</i>)
GIC	<i>Global Impression of Change</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICR	<i>Independent Centralized Review</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IPTW	<i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
ITT	<i>Intention to Treat</i>
KOF	Körperoberfläche
MAPK	<i>Mitogen-activated Protein Kinase</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MMT	Manueller Muskeltest (<i>Manual Muscle Test</i>)
MPNST	Maligner periphere Nervenscheidentumor (<i>Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor</i>)
MRT	Magentresonanztomographie
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NRS-11	<i>Numerical Rating Scale</i>
ORR	Objektive Ansprechrage (<i>Objective Response Rate</i>)
PD	Krankheitsprogression (<i>Progressive Disease</i>)
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>)
PII	<i>Pain Interference Index</i>
PN	Plexiformes Neurofibrom
PR	Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>)
PROMIS	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>
PS	<i>Propensity Score</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
R ₂₀	Atemwegswiderstand 20 Hertz
Raf	<i>Rapidly accelerated fibrosarcoma</i>
Ras	<i>Rat sarcoma</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>

Abkürzung	Bedeutung
REiNS	<i>Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis</i>
ROM	Bewegungsfreiheit (<i>Range of Motion</i>)
SAP	
SD	Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTP	Zeit bis zur Progression (<i>Time to Progression</i>)
TTPP	Zeit bis zur Schmerzlinderung (<i>Time to Pain Palliation</i>)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time to Response</i>)
UE	Unerwünschte Ereignisse
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.2)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Die in dieser Nutzenbewertung zu beantwortende Frage lautet:

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib (Koselugo®) als Monotherapie bei der Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) gegenüber der im aktuellen Versorgungskontext bestmöglichen supportiven Versorgung im Rahmen von Best-Supportive-Care (BSC) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte entsprechend der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Basis der bestverfügbaren Evidenz?

Datenquellen

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib werden die zulassungsrelevanten Studien, die auch bei der European Medicines Agency (EMA) eingereicht wurden, herangezogen. Bei diesen Studien handelt es sich um die pivotale, einarmige, unverblindete Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1), sowie die Kontrollstudien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 (Placebo-Arm).

Neben der deskriptiven Darstellung der einarmigen Zulassungsstudien von Selumetinib wird zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens ein historischer Vergleich zwischen der Studie SPRINT und den Studien NCI-08-C-0079 und dem Placebo-Arm der Studie 01-C-0222, welche BSC als Vergleichstherapie abbilden, herangezogen. Für den Vergleich zwischen den Studien SPRINT und NCI-08-C-0079 wird die Analyse mit mehreren *Propensity Score* (PS)-Adjustierungen durchgeführt.

Zur Identifizierung weiterer relevanter klinischer Studien mit Selumetinib und BSC wurden systematische bibliografische Literaturrecherchen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, sowie Suchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov und clinicaltrialsregister.eu und *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) der WHO, auf dem Suchportal der EMA und auf der Webseite des Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) durchgeführt. Ergänzend wurden Recherchen auf der Homepage des G-BA vorgenommen. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A und Anhang 4-B dokumentiert.

Aus diesen Suchen wurden zusätzlich zur Studie SPRINT die beiden Fallserien von *Baldo et al., 2020* und *Espírito Santo et al., 2020* identifiziert, die jeweils Selumetinib im Rahmen eines *Compassionate-Use*-Programms untersuchten. Für BSC wurden die weiteren Studien *Well et al., 2021*, *Nguyen et al., 2013*, *Nguyen et al., 2012*, *Fisher et al., 2008* identifiziert.

Durch das Heranziehen aller verfügbaren Studien für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gewährleistet, dass die „beste verfügbare Evidenz“ nach § 5 Abs. 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dargestellt wird.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Population	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1	E1	KEINE Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1	A1
Intervention	Therapie mit Selumetinib gemäß Fachinformation	E2	Abweichende Intervention	A2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	E3	Nicht zutreffend	A3
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte	A4
Studientyp ¹	Keine Einschränkungen	E5	Nicht zutreffend	A5
Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt	E6	Nicht zutreffend	A6
Publikationstyp	Studienberichte, Volltextpublikationen, Ergebnisberichte in Studienregistern	E7	KEINE Studienberichte, Volltextpublikationen, Ergebnisberichte in Studienregistern (z.B. Reviews, Conference-Abstracts, Notes oder nicht verfügbare Volltexte)	A7

¹ Im Abschnitt 4.3.1.1 wird nach RCT selektiert. In Abschnitt 4.3.2.3.1 werden alle Studien zur Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit berücksichtigt.
RCT: *Randomized Controlled Trial*; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit BSC)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Population	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1	E1	KEINE Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1	A1
Intervention	BSC, natürlicher Verlauf, Placebo, etc.	E2	Nicht zutreffend	A2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	E3	Nicht zutreffend	A3
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben	A4
Studientyp	Keine Einschränkung	E5	Nicht zutreffend	A5
Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt	E6	Nicht zutreffend	A6
Publikationstyp	Studienberichte, Volltextpublikationen, Ergebnisberichte in Studienregistern	E7	KEINE Studienberichte, Volltextpublikationen, Ergebnisberichte in Studienregistern (z.B. Reviews, Conference-Abstracts, Notes oder nicht verfügbare Volltexte)	A7
BSC: Best Supportive Care; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom				

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Aussagekraft der Nachweise wurde unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene bewertet. Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotential anhand endpunktübergreifender Aspekte bewertet.

Bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurden unter anderem Aspekte der Studienmethodik, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern und behandelnden Personen, Verzerrungen bei der Berichterstattung und das Vorhandensein anderer verzerrender Aspekte berücksichtigt.

Bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zur Umsetzung des *Intent to Treat*-Prinzips (ITT), der Berichterstattung und andere potenziell verzerrende Aspekte berücksichtigt. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wurde für jeden Endpunkt einzeln bewertet (vgl. Anhang 4-F). Dabei wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vorlagen. Je nach Art des Endpunktes und der Größe des beobachteten Effektes kann das Verzerrungspotential auf Endpunktebene auch bei einarmigen Studien als „niedrig“ eingestuft werden und Aussagen zum Zusatznutzen können mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden.

Eine detaillierte Beschreibung sowie der Patientenfluss der eingeschlossenen Studien anhand der Items 2b bis 14 des *Consolidated Standards of Reporting Trial (CONSORT)*-Statements unter Berücksichtigung des Studienziels, der Methodik und der Ergebnisdarstellung findet sich in Anhang 4-E.

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Eingeschlossene Studien

Die Ergebnisse zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib basieren auf den patientenrelevanten Endpunkten der pivotalen Studie SPRINT, den identifizierten Fallserien zu Selumetinib und den Kontrollstudien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 (Placebo-Arm) zu BSC als Vergleichstherapie sowie auf dem historischen Vergleichen zwischen der Studie SPRINT und der Kontrollstudien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 (Placebo-Studien). Aus der NCI-08-C-0079 werden dabei nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die das Alters-Einschlusskriterium der Studie SPRINT erfüllen würden (im Weiteren: altersangepasste Kohorte).

Historischer Vergleich

Der historische Vergleich wird jeweils zwischen Patientinnen und Patienten der Studie SPRINT und der NCI-08-C-0079 und des Placebo-Arms der 01-C-0222 durchgeführt. Zusätzlich wurden für den historischen Vergleich zwischen der SPRINT-Studie und der Kontrollstudien NCI-08-C-0079 Analysen mit PS-Adjustierungen zur Angleichung der Baselinecharakteristika durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.6). Dabei wurden die folgenden PS-basierten Methoden angewendet: 1:1 PS-Matching, Gewichtung mittels stabilisiertem IPTW (*Inverse Probability of Treatment Weighting*, inverse Wahrscheinlichkeitsgewichtung), IPTW-Schätzung, 1:2 PS-Matching mit Ersetzung. Sind die Ergebnisse dieser vier Methoden konsistent, kann von einer hohen Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

In diesen PS-Analysen wurden folgende Confounder (Kovariablen) adjustiert, die die Endpunkte Volumenveränderung und progressionsfreies Überleben (PFS) beeinflussen könnten: Geschlecht, Abstammung, Alter, Gewicht, Größe, Volumen der Zielläsion, Lokalisation der Zielläsion und PN-Status bei Baseline.

Aufgrund fehlender Information zu den Confoundern in der Studie 01-C-0222 kann für den historischen Vergleich zwischen den Studien SPRINT und 01-C-0222 keine PS-Adjustierung durchgeführt werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkte

Die in Tabelle 4-3 dargestellten Endpunkte, werden als patientenrelevant eingestuft und zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib herangezogen. Hierbei wird betrachtet, ob für die jeweilige Studie für den entsprechenden patientenrelevanten Endpunkt Ergebnisse für die pädiatrische Patientenpopulation im Anwendungsgebiet vorliegen und dargestellt werden können.

Tabelle 4-3: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkt	Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			Studien mit der Vergleichstherapie					
	SPRINT Phase-II, Stratum 1	Baldo et al., 2020	Espírito Santo et al., 2020	NCI-08-C-0079	01-C-0222 Placebo-Arm	Well et al., 2021	Nguyen et al., 2013	Nguyen et al., 2012	Fisher et al., 2008
Mortalität									
Gesamtüberleben	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Morbidität									
Tumoransprechen									
Verringerung des Tumolvolumens	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja
Objektive Ansprechrate (ORR)	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Bestes objektives Ansprechen (BOR)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dauer des Ansprechens (DOR)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Progressionsfreies Überleben (PFS)	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Verbesserung der PN-assoziierten Symptome									
Schmerzen <i>Numerical rating scale (NRS-11)-Schmerzskala</i>	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			Studien mit der Vergleichstherapie					
	SPRINT Phase-II, Stratum 1	Baldo et al., 2020	Espírito Santo et al., 2020	NCI-08-C-0079	01-C-0222 Placebo-Arm	Well et al., 2021	Nguyen et al., 2013	Nguyen et al., 2012	Fisher et al., 2008
Zeit bis zur Schmerzlinderung <i>Pain Interference Index (PII)</i>	ja ja	nein nein	nein nein	nein nein	nein nein	nein nein	nein nein	nein nein	nein nein
Motorfunktion									
Manueller Muskeltest	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Bewegungsfreiheit	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<i>Grooved pegboard test</i>	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Greifkraft und Schlüsselgriff	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Unterschiede in der Beinlänge	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
PROMIS (Mobilität und obere Extremitäten)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Sehfähigkeit									
Sehtest (HOTV-Tafel oder <i>Teller-Acuity</i> -Sehtesttafeln)	ja ja	nein nein	nein nein	nein nein	nein nein	nein nein	nein nein	nein nein	nein nein
Exophthalmometrie									
Atemfunktion									
Einsekundenkapazität (FEV _{1/0,75})	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Atemwegswiderstand (R ₂₀)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
DVQ (<i>Dysfunctional Voiding Questionnaire</i>)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Allgemeiner Gesundheitszustand									
Symptomcheckliste	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gehfähigkeit mittels 6-Minuten Gehstest (6MWT)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			Studien mit der Vergleichstherapie					
	SPRINT Phase-II, Stratum 1	Baldo et al., 2020	Espírito Santo et al., 2020	NCI-08-C-0079	01-C-0222 Placebo-Arm	Well et al., 2021	Nguyen et al., 2013	Nguyen et al., 2012	Fisher et al., 2008
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels GIC	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
PedsQL (<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Sicherheit									
Unerwünschte Ereignisse									
Unerwünschte Ereignisse ^b (UE)	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Schwerwiegende UE ^c (SUE)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Schwere UE ^c (CTCAE Grad ≥ 3)	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Nicht schwere UE vom CTCAE-Grad ≤ 2	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
UEs, die zum Tod führen	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Behandlungsabbruch aufgrund UEs	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dosisreduktion aufgrund unerwünschter Ereignisse	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Unterbrechung der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Schwerwiegende AESI	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Schwere AESI mit CTCAE Grad ≥ 3	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Nicht schwere AESI mit CTCAE-Grad 1 + 2.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			Studien mit der Vergleichstherapie					
	SPRINT Phase-II, Stratum 1	Baldo et al., 2020	Espírito Santo et al., 2020	NCI-08-C-0079	01-C-0222 Placebo-Arm	Well et al., 2021	Nguyen et al., 2013	Nguyen et al., 2012	Fisher et al., 2008
<p>AESI: Adverse Events of special Interest (<i>Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</i>); AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BOR: <i>Best Objective Response</i> (bestes Gesamtansprechen); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; DOR: <i>Duration of Response</i>; DVQ: <i>Disfunctional Voiding Questionnaire</i>; FEV: <i>Forced Expiratory Volume</i> (Einsekundenkapazität); GIC: <i>Global Impression of Change</i>; NF1: Neurofibromatose Typ 1; NRS-11: <i>Numerical Rating Scale</i>; ORR: <i>Objective Response Rate</i> (Objektive Ansprechrage); PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>; PFS: <i>Progression-free Survival</i> (Progressionsfreies Überleben); PII: <i>Pain Interference Index</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: <i>Time to Response</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Gesamtüberleben war in den Studien nicht als Endpunkt präspezifiziert, da die Mortalität in der hier vorliegenden pädiatrischen Indikation nicht die hauptsächliche Krankheitslast darstellt. Todesfälle wurden jedoch erhoben, sofern eingetreten. In den Studien SPRINT, 01-C-0222 und den Fallserien von Baldo et al., 2020 und Espírito Santo et al., 2020 traten keine Todesfälle auf. In der Studie NCI-08-C-0079 wurden bis zum Stand der vorliegenden Informationen von Februar 2019 insgesamt 3 Todesfälle berichtet, 2 davon in der altersangepassten Kohorte.</p> <p>b: zusätzlich Darstellung nach SOC und PT bei ≥ 5 Patientinnen und Patienten</p> <p>c: zusätzlich Darstellung nach SOC und PT bei ≥ 3 Patientinnen und Patienten</p>									

Sensitivitätsanalysen

Um die Morbiditätsendpunkte „Volumenänderung der PN“ und „Objektive Ansprechrate“ in der Studie SPRINT auf ihre Robustheit zu untersuchen, wurde als präspezifizierte Sensitivitätsanalyse eine erneute Auswertung (zusätzlich zu der zentralen Auswertung des Studiensponsors *National Cancer Institute* [NCI]) der Magnetresonanztomographie (MRT)-Scans der PN durch ein *Independent Centralized Review* (ICR) durchgeführt.

Subgruppenanalysen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Subgruppen nach den Merkmalen Alter (< 6 Jahre; 6–12 Jahre; > 12 Jahre), Geschlecht (männlich; weiblich), PN-Status bei Studieneinschluss (progressiv; nicht progressiv; unbekannt), Region (Nordamerika; Rest der Welt) für alle Endpunkte betrachtet. Hierbei wurden die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen nur dargestellt, wenn in jeder Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen und Patienten in der Studie SPRINT vorhanden waren. Die Ergebnisdarstellung der Subgruppen erfolgt zusammenfassend für die primären Analysen je Endpunkt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für Selumetinib gilt der Zusatznutzen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan-Drug*) bereits durch die Zulassung als belegt. Nach § 5 Absatz 8 Satz 1 AM-NutzenV ist somit lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen. Im Folgenden werden hierfür die im Abschnitt 4.3.2.3 beschriebenen Ergebnisse zunächst für jeden Endpunkt einzeln zusammengefasst und anschließend zur Gesamtbewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse mit Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von Selumetinib für die patientenrelevanten Endpunkte der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit aus der pivotalen Studie SPRINT ist in Tabelle 4-4 dargestellt. Die Ergebnisse aus dem historischen Vergleich zu BSC in den Studien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222, sind in Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie SPRINT

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

Endpunkt	Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Tumoransprechen n/N* (%):	<i>Objektive Ansprechrate (ORR)</i>	beträchtlich
	33/50 (66)	
	<i>Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)</i>	
	33/50 (66) Median (Monate): 8,0	
	<i>Dauer des Ansprechens (DOR)</i>	
	Ansprechen mit nachfolgender Progression: n/N* (%) : 2/33 (6) Ansprechen ohne Progression bis DCO: n/N* (%) : 31/33 (94) Median (Monate): NC	
	<i>Bestes objektives Ansprechen (BOR)</i>	
	CR: 0/50 bestätigtes PR: 33/50 (66,0) unbestätigtes PR: 4/50 (8,0) SD: 11/50 (22,0) PD: 0/50 NE: 2/50 (4,0)	
Progressionsfreies Überleben (PFS)	<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>	erheblich
	Progression: n/N* (%) : 3/50 (6) Progressions frei bis DCO: n/N* (%) : 47/50 (96) Median (Monate): NC	
Morbidität: Schmerzen		
NRS-11 Verbesserung des Schmerzes um 2 Punkte n/N* (%):	<i>NRS-11 – Schmerz des vom Patienten bestimmten PN</i>	beträchtlich
	20/31 (64,6)	
	<i>NRS-11 – Schmerz des vom Prüfarzt bestimmten PN</i>	
	14/25 (56,0)	
	<i>NRS-11 – Gesamttumorschmerz</i>	
	14/26 (53,8)	
	<i>NRS-11 – Sonstige Schmerzen</i>	
15/26 (57,7)		

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

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene –historischer Vergleich der pivotalen Studie SPRINT gegenüber BSC in den Studien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222

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

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

Mortalität

Patientinnen und Patienten mit NF1 haben eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung [1]; vor allem aufgrund eines erhöhten Lebenszeitrisikos für die Entwicklung bösartiger Tumore. Das mittlere und mediane Sterbealter von Patientinnen und Patienten mit NF1 liegt bei 54,4 – 59 Jahren [1]. Aufgrund des hohen Sterbealters und da es sich bei den PN selbst nicht um maligne Tumore handelt, stellt die Mortalität in der hier vorliegenden pädiatrischen Indikation nicht die wesentliche Krankheitslast dar. Bei Patientinnen und Patienten mit NF1 im Kindes- und Jugendalter wird noch nicht mit einer gegenüber der Allgemeinbevölkerung signifikant erhöhten Mortalität gerechnet. Aus diesem Grund war das Gesamtüberleben in der pivotalen Studie SPRINT nicht als Endpunkt präspezifiziert, Todesfälle wurden jedoch erhoben sofern eingetreten. In der pivotalen Studie SPRINT, den Fallserien von *Baldo et al.* und *Espírito Santo et al.* sowie im Placebo-Arm der Studie 01-C-0222 traten keine Todesfälle auf. In der Studie NCI-08-C-0079 wurden bis zum Stand der vorliegenden Informationen von Februar 2019 insgesamt 3 Todesfälle berichtet, 2 davon in der altersangepassten Kohorte.

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

Morbidität

Volumenänderung der PN

Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wachsen die PN kontinuierlich [2]. Die Studie NCI-08-C-0079 zeigt ein Wachstum der PN im Mittel um 22,9 % zum Ausgangswert pro Jahr; im Kontrollarm der Studie 01-C-0222 um 27,4 % pro Jahr. In weiteren Studien, welche Wachstumsraten für PN im natürlichen Verlauf der Erkrankung unter BSC berichten (*Well et al., 2021, Nguyen et al., 2013, Nguyen et al., 2012, Fisher et al., 2008*), werden jährliche Wachstumsraten von -13,4 % – +90 % beschrieben, wobei die PN bei einem deutlich überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten ein Wachstum zeigen. Die Behandlung mit Selumetinib kann dieses Wachstum nicht nur aufhalten oder stoppen, sondern sogar umkehren. Im Mittel verkleinerten sich die PN durch die Behandlung mit Selumetinib um 9,4 % pro Jahr.

Diese Volumenverringerung der PN bringt eine beträchtliche Verbesserung für die Patientinnen und Patienten. Sie profitieren insbesondere durch die Verkleinerung der großen, äußerlich sichtbaren Tumore, die zu schweren Entstellungen führen und die in der Studie SPRINT 88,0 % der Patientinnen und Patienten betrafen. Des Weiteren werden auch Symptome gelindert, die direkt durch die PN und deren Raumforderung ausgelöst werden. In der Regel steigt die Morbidität mit zunehmendem Volumen der PN, sodass eine Volumenreduktion sowie das Verhindern des weiteren Wachstums von höchster Relevanz für die Patientinnen und Patienten ist [2].

Zudem besteht bei den PN ein Entartungsrisiko zu MPNST [3]. Hierbei steigt das Entartungsrisiko mit zunehmendem Volumen der PN [4]. Um dieses Entartungsrisiko, welches wesentlich zu der verringerten Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit PN beiträgt, zu reduzieren, ist es essentiell, das Wachstum der PN zu stoppen oder eine Volumenverringerung zu bewirken. Dies kann durch die Behandlung mit Selumetinib erreicht werden.

Tumoransprechen

Insgesamt verringerte sich das Volumen der Zielläsion bei 66 % (33 von 50) der Patientinnen und Patienten um mindestens 20 %, was per REiNS-Kriterien (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*) eine definierte Schwelle für ein partielles Ansprechen darstellt [5]. Zusätzlich konnte bei 22 % eine Stabilisierung des PN erreicht werden. Im Median betrug die Zeit bis zum Tumoransprechen 8 Monate. Bis zum DCO von Juni 2018 zeigten 56,0 % aller Patientinnen und Patienten noch ein anhaltendes Ansprechen (46 % auch noch bis zum DCO von März 2019 [6]), 4 % ein unbestätigtes PR, 30 % eine stabile Erkrankung (SD), 6 % eine Progression (PD) und 4 % waren nicht evaluierbar. Bei der erneuten Auswertung der Scans durch das ICR als Sensitivitätsanalyse wurde eine objektive Ansprechrates von 44 % bestimmt.

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

Progressionsfreies Überleben

Im Studienverlauf mit einer maximalen Beobachtungszeit von knapp unter 3 Jahren bis zum DCO von Juni 2018 (36 Zyklen, je 28 Tage) waren nur 3 Fälle (6,0 %) progredient (und es traten keine Todesfälle auf), sodass der Median für diesen Endpunkt nicht erreicht wurde. Zum DCO von März 2019 wurden 6 progrediente Fälle berichtet [6].

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

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

Der Vorteil im Endpunkt PFS zugunsten von Selumetinib ist erheblich und entspricht einem dramatischen Effekt. Damit kann dieser Unterschied gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 nicht mehr allein durch die Auswirkung von Störgrößen aufgrund des einarmigen Studiendesigns erklärt werden [7]. Die hohe Aussagesicherheit für den Unterschied im PFS wird durch konsistente Ergebnisse der verschiedenen PS-Adjustierungen bestätigt.

Verbesserung der Schmerzen

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

Die Schmerzlinderung konnte auch mit einem zweiten Erhebungsinstrument festgestellt werden. Eine klinisch relevante Verbesserung der Beeinträchtigung des Alltags durch die PN-assoziierten Schmerzen mittels *Pain Interference Index (PII)* um 0,9 Punkte (15 % der

Skalenspannweite) wurde für den selbstberichteten PII von 38,7 % der Patientinnen und Patienten und für den elternberichteten PII von 55,6 % der Patientinnen und Patienten erreicht.

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

Verbesserung der Motorfunktion

PN können je nach Lokalisation die motorischen Funktionen entscheidend einschränken. Durch die Behandlung mit Selumetinib kann diese stabilisiert und wiederhergestellt werden.

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

Die Kraft der Muskelgruppen im selben Körperquadranten wie das PN, gemessen mittels **MMT**, verbessert sich unter der Behandlung mit Selumetinib, die klinisch relevante MID von 0,9 Punkten wird jedoch von den meisten Patientinnen und Patienten nicht erreicht. Auch die Bewegungsfreiheit (**ROM**) der Gelenke im selben Körperquadranten wie das PN verbesserte sich während der Behandlung mit Selumetinib leicht (Erhöhung um $80,55 \pm 106,594$ Grad bis Zyklus 25).

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

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

Verbesserung der Atemfunktion

Die PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind, können die Atemfunktion der Patientinnen und Patienten erheblich einschränken und in seltenen Fällen einen lebensbedrohlichen Zustand hervorrufen. Durch die Behandlung mit Selumetinib kann die Atemfunktion der Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN gesteigert werden. Unter der Behandlung mit Selumetinib verbesserte sich die **Einsekundenkapazität (FEV_{1/0,75})** um die klinische Relevanzschwelle von 12 % des Ausgangswertes bei 72,7 % der Patientinnen und

Patienten. Der **Atemwegswiderstand (R₂₀)** verbesserte sich bei 20,0 % der Patientinnen und Patienten um eine klinisch relevante Verringerung von mindestens 20 % des Ausgangswertes. Insgesamt trat somit eine Verbesserung der Atemfunktion bei Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege auf, insbesondere in Bezug auf die Erhöhung der FEV_{1/0,75}.

Verbesserung der Sehfähigkeit

PN im Bereich des Auges können die Sehfähigkeit der Patientinnen und Patienten einschränken. Die Sehschärfe, gemessen mittels **HOTV**- oder **Teller-Acuity**-Sehtest, blieb im Studienverlauf stabil. Jedoch verbesserte sich für 2 von 7 betroffenen Patientinnen und Patienten der **Exophthalmus**, das krankhafte hervortreten des Auges aus der Augenhöhle, unter der Behandlung mit Selumetinib leicht (Verringerung von mindestens 2 mm). Insgesamt sind die Effekte jedoch zu gering um eine Verbesserung zu belegen, sie bleibt aber im gesamten Studienverlauf stabil.

Verbesserung der Darm- und Blasenfunktion

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

Allgemeiner Gesundheitszustand

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

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

allgemeine Gesundheitszustand durch die Behandlung mit Selumetinib sowohl von den Patientinnen und Patienten als auch von deren Eltern als beträchtlich verbessert eingeschätzt.

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

Fazit zur Morbidität

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

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

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

Fazit zur Lebensqualität

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

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie SPRINT traten UE jeglichen Schweregrades bei 98 % der Patientinnen und Patienten auf, in den meisten Fällen waren diese jedoch nicht schwer und führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation. 62 % der Patientinnen und Patienten hatten schwere UE mit CTCAE ≥ 3 und 24 % SUE. Es traten keine UE auf, die zum Tod führten. Zum Behandlungsabbruch aufgrund von UE kam es lediglich bei 12 % der Patientinnen und Patienten. Zudem

war bei 2 dieser 6 Patientinnen und Patienten die Ärztin/der Arzt der Meinung, dass die Patientin/ der Patient weiterhin von Selumetinib profitieren konnte, sodass eine Behandlung später im Rahmen des *Compassionate Use* aufgenommen wurde [9]. Bei insgesamt 98 % der Patientinnen und Patienten traten AESI auf, jedoch nur bei 22,0 % schwere AESI und bei 6 % schwerwiegende AESI.

In der Fallserie von *Baldo et al.* wurden nur wenige UE beobachtet. Es wurde zudem berichtet, dass alle Familien und Patientinnen und Patienten die auftretenden unerwünschten Ereignisse während der Behandlung mit Selumetinib als akzeptabel und vernachlässigbar im Vergleich zu dem klinischen Nutzen betrachteten. *Espírito Santo et al.* berichten UE bei allen der 19 Patientinnen und Patienten, schwere UE jedoch nur bei 2 Patientinnen und Patienten. Es traten keine UE auf, die zum Abbruch der Behandlung führten.

Fazit zur Sicherheit

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Patientinnen und Patienten mit PN bei NF1 sind einem hohen Risiko für ein weiteres PN-Wachstum ausgesetzt. Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wachsen die PN kontinuierlich. Dabei ist das PN-Wachstum unkontrolliert und unvorhersehbar. Besonders schnell wachsen die PN bei jüngeren Kindern im Alter von 3 – 5 Jahren [2, 10]. Charakteristisch für die PN ist, dass sie häufig äußerlich sichtbar sind [2, 11]. In der Studie SPRINT führte dies dazu, dass 88,0 % der Kinder und Jugendlichen durch die PN entstellt waren. Dies hat erhebliche negative Konsequenzen auf das Selbstbild der Patientinnen und Patienten. Sie finden sich unattraktiv und meiden soziale Kontakte [12, 13]. Dies führt zu einem hohen Maß an psychischem Stress und kann Depressionen bewirken [12, 14]. Je größer die sichtbare Tumormasse bei diesen Patientinnen und Patienten ist, desto schwerer ist die Entstellung. PN, die im Kopf- oder Halsbereich auftreten, können zu funktionellen Deformierungen führen und in schweren Fällen bei großer Tumormasse sogar das gesamte Gesicht entstellen [15, 16]. Somit hat die Größe der PN einen direkten Einfluss auf die Schwere der Entstellung.

Durch die Behandlung mit Selumetinib kann eine bisher nicht erreichte Reduktion der PN-Größe erreicht werden. Viele Patientinnen und Patienten zeigten eine deutliche und klinisch relevante Verringerung der Tumormasse, wodurch die Krankheitslast durch die Entstellungen reduziert wird. Für einen Großteil der übrigen Patientinnen und Patienten konnte das Tumorstadium zumindest aufgehalten werden. Mit einer ausschließlich symptomatischen

Behandlung hätten diese Therapieerfolge nicht erzielt werden können, was sich durch die dramatischen Effekten zugunsten von Selumetinib gegenüber BSC eindeutig belegen lässt. Dies ist insbesondere für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet entscheidend, da sie unter inoperablen PN leiden und durch das weitere Wachstum der PN mit einer weiteren Verschlimmerung der Entstellungen zu rechnen wäre.

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

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

Neben der Entstellung korreliert auch die weitere Morbidität der PN mit der Größe der PN [2]. In der Regel ist im Krankheitsverlauf mit einem weiteren Wachstum der PN und dementsprechend auch mit einer weiteren Verschlechterung der PN-assoziierten Symptome zu rechnen [2, 17, 18]. Durch die Behandlung mit Selumetinib kann die durch PN hervorgerufene Symptomatik jedoch entscheidend reduziert werden.

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

Insgesamt kann Selumetinib die PN-bedingten heterogenen Symptome effektiv lindern oder stabilisieren. Hervorzuheben ist insbesondere die Schmerzlinderung durch die Behandlung mit Selumetinib. Als erste zielgerichtete Therapieoption können mit Selumetinib zudem die durch die PN eingeschränkten körperlichen Funktionen verbessert werden. Dabei erhöht sich auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Vor der Einführung von Selumetinib konnten die Symptome der Kinder und Jugendlichen im Anwendungsgebiet nicht zufriedenstellend behandelt werden, da lediglich eine patientenindividuelle, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität möglich war. Eine solche symptomatische Therapie, beispielsweise durch regelmäßige Schmerzmitteleinnahme, auf die viele Patientinnen und Patienten bislang angewiesen waren, ist jedoch bei Weitem nicht ausreichend und birgt auch Risiken in Form von Schmerzmittelabhängigkeiten oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen [19].

Des Weiteren besteht bei PN ein Entartungsrisiko zu malignen MPNST, welche die Lebensbedrohlichkeit der PN bei NF1 begründen, da sie die Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit PN erheblich verringern [3]. Dabei nimmt auch das Entartungsrisiko mit zunehmendem Volumen der PN zu [4]. Um dieses Entartungsrisiko zu MPNST zu reduzieren, ist es essentiell, das Wachstum der PN zu stoppen und sogar eine Volumenverringering zu bewirken. Dies kann durch die Behandlung mit Selumetinib erstmalig erreicht werden.

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

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

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

Fazit zum Zusatznutzen von Selumetinib

Im natürlichen Verlauf wachsen die PN bei Patientinnen und Patienten mit NF1 kontinuierlich [2]. Dadurch verstärkt sich die Entstellung der Patientinnen und Patienten fortwährend und auch die physische und psychologische Belastung steigt immer weiter. Dieses Tumorwachstum ist insbesondere für Kinder sehr belastend, da in dieser Altersgruppe die PN am schnellsten wachsen [20]. Die PN werden begleitet von verschiedenster Tumor-bedingter Symptomatik. Je nach Lokalisation der PN können diese starke Schmerzen verursachen sowie die körperlichen Funktionen, wie Motorik, Atem-, Darm- und Blasenfunktion oder Sehfähigkeit, stark beeinträchtigen. Mit zunehmenden Volumen der PN steigt auch der Einfluss auf die Morbidität [2]. Die Kinder und Jugendlichen leiden sehr stark unter den PN und deren Begleit- und Folgeerscheinungen, sodass sowohl ihr Gesundheitszustand als auch ihre Lebensqualität stark eingeschränkt sind, was ebenfalls zu einer psychologischen Belastung führt.

Mit Selumetinib steht für Patientinnen und Patienten mit PN erstmals eine hoch wirksame und zugleich sehr gut verträgliche Therapieoption zu Verfügung. Selumetinib inhibiert selektiv MEK1/2 (Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase) und stoppt somit wirksam und zuverlässig das durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Zellwachstum der PN und kann dieses sogar umkehren. Es handelt sich bei Selumetinib um die erste zugelassene zielgerichtete Therapie, welche dem Wachstum der PN entgegengewirkt, das Tumolvolumen reduziert und somit auch die heterogenen Symptommanifestationen wirksam angeht. Dadurch wird die hohe Krankheitslast durch die PN-assoziierten Symptome beträchtlich reduziert und damit einhergehend auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. In der Studie SPRINT war die Prüffärztin/der Prüffarzt insgesamt bei 35 der Patientinnen und Patienten (70 %) der Meinung, dass diese einen klinischen Nutzen von Selumetinib erfuhren wobei sich hierbei mindestens eine der PN-assoziierten Symptome verbesserte, bei 17 der Patientinnen und Patienten sogar zwei der Symptome [21].

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die in dem vorliegenden Nutzendossier zu beantwortende Frage lautet:

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib (Koselugo®) als Monotherapie bei der Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 ab 3 Jahren gegenüber der im aktuellen Versorgungskontext bestmöglichen supportiven Versorgung im Rahmen von BSC hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte entsprechend den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität Lebensqualität und Sicherheit auf Basis der bestverfügbaren Evidenz?

Die **Patientenpopulation** umfasst Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1.

Die **Intervention** mit Selumetinib soll gemäß der Fachinformation durchgeführt werden [22].

Sollte es sich bei Zulassung von Selumetinib nicht um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handeln oder die 50 Mio. € Umsatzgrenze überschritten werden, hat der G-BA im Rahmen dieses Beratungsgesprächs vom 08.04.2021 (Beratungsanforderung 2021-B-031) als zVT zur Behandlung der Neurofibromatose Typ 1 mit inoperablen, symptomatischen plexiformen Neurofibromen bei Kindern ab 3 Jahren Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt [23]. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Selumetinib wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan-Drug*) eingestuft [24]. 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. Das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie (SPRINT Phase II, Stratum 1) quantifiziert. Ein Vergleich gegenüber der **zweckmäßigen Vergleichstherapie** im Anwendungsgebiet ist somit nicht zwingend erforderlich. Nichtsdestotrotz wird in den für den historischen Vergleich herangezogenen Kontrollarmen (der Studie NCI-08-C-0079 sowie dem Placebo-Arm der Studie 01-C-0222) BSC als Vergleichstherapie umgesetzt.

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die **patientenrelevanten Endpunkte** im Anwendungsgebiet von Selumetinib betrachtet. Diese umfassen die Mortalität, die Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit bzw. Verträglichkeit.

Sowohl für Selumetinib als auch für BSC werden zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit **Studien** der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

4.2.2.1 Studien mit dem zu untersuchenden Arzneimittel

Um relevante Studien zur Beantwortung der Fragestellung im Abschnitt 4.2.1 zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien zur Durchführung systematischer Recherchen definiert. Diese sind in Tabelle 4-6 dargestellt und im Folgenden beschrieben.

Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Population	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1	E1	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1	A1
Intervention	Therapie mit Selumetinib gemäß Fachinformation	E2	Abweichende Intervention	A2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	E3	Nicht zutreffend	A3
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte	A4
Studientyp ¹	Keine Einschränkungen	E5	Nicht zutreffend	A5
Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt	E6	Nicht zutreffend	A6
Publikationstyp	Studienberichte, Volltextpublikationen, Ergebnisberichte in Studienregistern	E7	KEINE Studienberichte, Volltextpublikationen, Ergebnisberichte in Studienregistern (z.B. Reviews, Conference-Abstracts, Notes oder nicht verfügbare Volltexte)	A7
¹ Im Abschnitt 4.3.1.1 wird nach RCT selektiert. In Abschnitt 4.3.2.3.1 werden alle Studien zur Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit berücksichtigt. NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; RCT: Randomized Controlled Trial				

Patientenpopulation

Selumetinib ist als Monotherapie zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 ab 3 Jahren zugelassen [22]. PN sind eine Manifestation der NF1, Patientinnen und Patienten müssen mindestens ein inoperables und symptomatisches PN aufweisen. Unter inoperabel werden PN verstanden, welche nicht vollständig mittels operativer Resektion entfernt werden können ohne schwerwiegende Schäden oder Blutungen im umliegenden Gewebe zu riskieren. Zudem leiden die Patientinnen und Patienten mindestens unter einem PN-assoziierten Symptom wie Entstellung, Schmerz, motorische Einschränkungen, Sehstörungen oder Atemprobleme.

Die klinische Diagnose der Neurofibromatose Typ 1 beruht auf den im Jahr 1987 auf einer Konsensuskonferenz des *National Institute of Health* (NIH) festgelegten Kriterien [25]. Demnach müssen mindesten zwei der folgenden Merkmale vorliegen, bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Selumetinib, ist das Merkmal „PN“ immer gegeben:

- ≥ 6 Café-au-lait-Flecken, Hautflecken mit kaffeebrauner Färbung (Durchmesser $\geq 0,5$ cm bei prä-pubertären Patientinnen und Patienten oder $\geq 1,5$ cm bei post-pubertären Patientinnen und Patienten)
- ≥ 2 dermale Neurofibrome oder 1 PN
- Sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen und/oder der Leistengegend (*Freckling*)
- Optikusgliom
- ≥ 2 Lisch-Knötchen, Pigmentanreicherungen auf der Regenbogenhaut des Auges
- 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.

Alternativ kann die Diagnose auch aufgrund eines Gentests gestellt werden, bei welchem auf eine Mutation im Neurofibromin 1-Gen getestet wird.

Die Diagnosekriterien für NF1 wurden im Mai 2021 aktualisiert, zum Zeitpunkt der Studiedurchführung waren jedoch die hier genannten Kriterien zur Diagnose von NF1 aktuell. Die Patientinnen und Patienten der Studie SPRINT erfüllen jedoch auch die aktualisierten Kriterien zur Diagnose von NF1 (siehe Modul 3).

Intervention

Die zu untersuchende Intervention ist Selumetinib als orale Applikation. Die Dosis wird über die Körperoberfläche (KOF) der Patientinnen und Patienten ermittelt und beträgt laut

zugelassenem Anwendungsgebiet 25 mg/m² KOF zweimal täglich (BID) bis zu einer maximalen Dosis von 50 mg BID bei Patientinnen und Patienten mit einer KOF von $\geq 1,90$ m² [22].

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib werden Studien eingeschlossen, die Selumetinib zulassungskonform als Intervention anwenden.

Vergleichstherapie

Selumetinib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (*Orphan-Drug*). Der Zusatznutzen von Selumetinib gilt somit mit der Zulassung als belegt. Die Einschränkung auf eine Vergleichstherapie entfällt daher für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Die Suche nach Studien für einen historischen Vergleich erfolgte separat.

Endpunkte

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet betrachtet. Diese umfassen Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Im Folgenden sind die für die Bewertung von Selumetinib relevanten Endpunkte aufgeführt. Eine detaillierte Beschreibung der Endpunkte sowie ihrer Operationalisierung und Patientenrelevanz erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Mortalität

- Die Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben (in der Studie SPRINT wurden jedoch keine Todesfälle beobachtet).

Verbesserung des Gesundheitszustandes (Morbidität)

- Tumoransprechen
 - Verringerung des Tumolvolumens der Zielläsion
 - Objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR)
 - Zeit bis zum Tumoransprechen (*time to response*, TTR)
 - Bestes Objektives Ansprechen (*best objective response*, BOR)
 - Dauer des Ansprechens (*durability of response*, DOR)
- Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS)
- Zeit bis zur Progression (*time to progression*, TTP)
- Verbesserung der PN-assoziierten Symptome bei Patientinnen und Patienten, die von den jeweiligen Symptomen betroffen sind (die möglichen Symptome sind sehr vielfältig, eine detaillierte Auflistung ist in Abschnitt 4.2.5.2.2 dargestellt)

- Gehfähigkeit mittels 6-Minuten Gehtest (*6-minute walking test*, 6MWT)
- Allgemeiner Gesundheitszustand mittels GIC (*global impression of change*)

Verbesserung der Lebensqualität (gesundheitsbezogene Lebensqualität)

- PedsQL (*Pediatric Quality of Life Inventory*)

Sicherheit/Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] Grad ≥ 3)
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)
- Unerwünschte Ereignisse ohne unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Erkrankung stehen

Studientyp

Eine Festlegung auf einen bestimmten Studientyp erfolgt nicht. Alle Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib in zulassungskonformer Dosierung anhand von patientenrelevanten Endpunkten im Anwendungsgebiet untersuchen, werden unabhängig vom Studientyp in die Untersuchung eingeschlossen. Für die Bewertung des therapeutischen Zusatznutzens von Selumetinib werden grundsätzlich alle Daten dargestellt, die die Grundlage der Zulassungsentscheidung bilden (*Orphan-Drug*). Für die Bewertung des Zusatznutzens werden schwerpunktmäßig die Daten herangezogen, die die beste verfügbare Evidenz darstellen.

Studiendauer

Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt.

Publikationstyp

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib werden Studien eingeschlossen, für die Ergebnisberichte in ausreichender Qualität vorliegen. In erster Linie sind dies Studienberichte (inklusive Anhänge) sowie Volltextpublikationen der Studien. Liegen diese Dokumente nicht vor, werden, soweit vorhanden, auch Ergebnisberichte aus Studienregistern für die Bewertung herangezogen.

4.2.2.2 Studien für einen historischen Vergleich

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird ein historischer Vergleich zwischen Selumetinib und der im aktuellen Versorgungskontext bestmöglichen supportiven Versorgung im Rahmen von BSC dargestellt.

Selumetinib ist der erste zugelassene Wirkstoff zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1. Während die Erstlinienbehandlung für Patientinnen und Patienten mit PN die operative Resektion ist, ist in vielen Fällen die vollständige Resektion nicht möglich da sie mit einem nicht vertretbaren Risiko verbunden wäre. Für Patientinnen und Patienten mit PN, welche nicht vollständig mittels operativer Resektion entfernt werden können, kommt lediglich eine begleitende symptomatische Behandlung in Betracht (vgl. Modul 3.1). Diese Einschätzung wurde vom G-BA im Beratungsgespräch vom 08.04.2021 (Beratungsanforderung 2021-B-031) bestätigt, in welcher als Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Selumetinib eine solche symptomatische Behandlung im Rahmen von BSC festgelegt wurde [23].

Für den Vergleich mit Selumetinib werden daher alle Studien eingeschlossen, bei denen die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Begleitung ihres Krankheitsverlaufs dem aktuellen Versorgungskontext entsprechend bestmöglich supportiv behandelt werden.

Als Datenquellen für die Kontrollgruppe der Vergleichstherapie werden primär die Studien NF1 *Natural History* (NCI-08-C-0079) und der Placebo-Arm der NF1 Tipifarnib Studie (01-C-0222) herangezogen, die auch im Rahmen der Zulassung von Selumetinib bei der EMA eingereicht worden sind. Zur Zulassung wurden die Ergebnisse der pivotalen Studie SPRINT mit Daten aus den genannten Kontrollstudien verglichen. Diesem Vorgehen wird auch grundsätzlich in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Darüber hinaus wurde zusätzlich eine systematische Recherche nach weiteren relevanten Publikationen, welche Studien mit bestmöglicher supportiver Behandlung im Anwendungsgebiet von Selumetinib beschreiben, durchgeführt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Recherche sind in Tabelle 4-7 dargestellt und entsprechen weitestgehend den Kriterien für die Suche nach Studien mit Selumetinib. Gemäß dem Anwendungsgebiet von Selumetinib werden Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1.

Tabelle 4-7: Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit der BSC)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Population	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1	E1	KEINE Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1	A1
Intervention	BSC, natürlicher Verlauf, Placebo, etc.	E2	Nicht zutreffend	A2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	E3	Nicht zutreffend	A3
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben	A4
Studientyp	Keine Einschränkung	E5	Nicht zutreffend	A5
Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt	E6	Nicht zutreffend	A6
Publikationstyp	Studienberichte, Volltextpublikationen, Ergebnisberichte in Studienregistern	E7	KEINE Studienberichte, Volltextpublikationen, Ergebnisberichte in Studienregistern (z.B. Reviews, Conference-Abstracts, Notes oder nicht verfügbare Volltexte)	A7

BSC: Best Supportive Care; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine Literaturrecherche ist für die Bewertung von Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (*Orphan-Drugs*) optional. Im Rahmen der Bewertung von Selumetinib wird diese jedoch durchgeführt, um die Vollständigkeit des Studienpools systematisch zu belegen. Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt. Für jede Datenbank wird eine für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie verwendet, die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Um die Evidenz vollständig darzustellen, wurde zusätzlich zu der Suche nach RCTs auch eine Suche nach weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt, um die Vollständigkeit des Studienpool sicherzustellen. Die Suchstrategie nach allen Studien wurde für die Suche nach RCTs um den Wong-Filter für RCTs ergänzt [26].

Ebenso wurde, um den Effekt von Selumetinib im Kontext des aktuellen Versorgungsstandards in der Indikation besser zu verdeutlichen, auch eine Suche nach Studien, die die aktuell bestmögliche supportive Behandlung bzw. Begleitung der Patientinnen und Patienten im Krankheitsverlauf im Sinne von BSC untersuchen, durchgeführt. Diese Studien werden unter anderem im Rahmen von historischen Vergleichen mit Selumetinib herangezogen.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European

Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Analog zu der bibliografischen Literaturrecherche ist auch die Suche in Studienregistern für die Bewertung von einem *Orphan-Drug* optional. Für die Bewertung von Selumetinib wird diese dennoch durchgeführt. Die Studienregisterrecherche erfolgt in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und im ICTRP. Für Studien, die in die Ergebnisdarstellung eingeschlossen wurden, wurde zusätzlich in der AMIS-Datenbank und über das Suchportal der EMA gesucht. Die Suche erfolgte in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Register angepassten Suchstrategie, welche in Anhang 4-B dokumentiert ist.

Wie bei der systematischen Literaturrecherche, wurde auch bei der Suche in Studienregistern zusätzlich zu der Suche nach RCTs nach allen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie nach Studien, die die aktuell bestmögliche supportive Behandlung bzw. Begleitung der Patientinnen und Patienten im Krankheitsverlauf im Sinne von BSC untersuchen, gesucht.

Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern werden in den Abschnitten 4.3.1.1.3 und 4.3.2.3.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nach Ergebnisberichten zu Studien, die im Rahmen der Informationsbeschaffung identifiziert wurden (Studienpool) wurde zusätzlich auf der Internetseite des G-BA gesucht. Potenziell relevant sind die Studien des zu bewertenden Arzneimittels Selumetinib sowie Informationen zur Studien, die die aktuell bestmögliche supportive Behandlung bzw. Begleitung der Patientinnen und Patienten im Krankheitsverlauf im Sinne von BSC untersuchen.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die im Zuge der systematischen Recherchen identifizierten Publikationen bzw. Register- einträge wurden anhand des Titels und Abstracts bzw. des Registereintrags von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Hierbei wurden die jeweils in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt. Bei der Sichtung des Titels und Abstracts konnten Treffer, welche eindeutig die Einschlusskriterien nicht erfüllen bzw. die Ausschlusskriterien erfüllen, bereits ausgeschlossen werden. Publikationen, die in diesem Schritt nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnten, wurden anschließend im Volltext gesichtet und entsprechend dem Studienpool zugewiesen oder unter Angabe eines Ausschluss- grunds verworfen.

Diskrepanzen hinsichtlich der Relevanz einzelner Publikationen oder Register- einträge wurden durch Diskussion oder durch Hinzuziehen einer dritten Person gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der in diesem Dossier vorliegenden Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunktspezifisch untersucht. Die Bewertung der jeweiligen Studien erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht (CSR), dem Studienprotokoll (CSP) sowie dem statistischen Analyseplan (SAP). Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene richtete sich nach den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F.

Von einer hohen Verzerrung musste auch ausgegangen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen (z. B., wenn kein Studienbericht, sondern ausschließlich Publikationen vorlagen). Bei unkontrollierten Studien wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse grundsätzlich als hoch bewertet. In bestimmten Fällen kann jedoch aufgrund der Qualität der Studie, der Art des erhobenen Endpunkts und des Ausmaßes des beobachteten Effektes trotz hoher potenzieller Verzerrung eine Aussage mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Eine entsprechende Bewertung erfolgt im Rahmen der Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte sowie bei der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise in Abschnitt 4.4.1.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Bei der Zulassungsstudie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Für diesen Studientyp sind weder das CONSORT-Statement, noch das TREND- noch das STROBE-Statement konzipiert. Sowohl das TREND- als auch das STROBE-Statement bauen auf dem CONSORT-Statement auf, wobei die Items, die die Randomisierung betreffen, durch zusätzliche Items zur Auswahl und Charakterisierung der Kontrollgruppe ersetzt sind. Damit eignen sie sich für die Beschreibung einarmiger Interventionsstudien nicht besser als das CONSORT-Statement. Dementsprechend werden für die Darstellung des Studiendesigns aller Studien, auch einarmiger Studien, die Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements verwendet und jeweils nicht zutreffende Items kommentiert (s. Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten der einarmigen Phase-II, Stratum 1 der Phase-I/II-Studie (Zulassungsstudie) SPRINT.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In der Studie SPRINT wurden demographische und krankheitsspezifische Charakteristika erhoben, um die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu beschreiben. Hierbei wurden folgende Parameter berücksichtigt:

Demographische und allgemeine Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Region
- Gewicht
- Körpergröße
- *Body-Mass-Index* (BMI)
- KOF

Krankheitscharakteristika und Angaben zur medizinischen Vorgeschichte

- Lansky- oder Karnofsky-*Performance-Status*
- PN Kategorie
- PN Status (progressiv, nicht-progressiv)
- Vorherige Medikation
- Begleitende Medikation
- Behandlungsdauer
- Vorherige tumorbezogene Operation
- Zeit seit der Diagnose

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Nach AM-NutzenV § 2 Abs. 3 ist der Nutzen eines Arzneimittels der „patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustand, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkung oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [27]. Dementsprechend sind für die Bewertung grundsätzlich Endpunkte relevant, die eine Einschätzung der Verbesserung oder Verschlechterung in Bezug auf die genannten Aspekte zulassen. Darüber werden Endpunkte als „patientenrelevant“ eingestuft, die abbilden, „wie eine Patientin/ ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ [7].

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden patientenrelevante Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit herangezogen. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie SPRINT berichtet:

Mortalität

- Die Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben (in der Studie SPRINT wurden jedoch keine Todesfälle beobachtet).

Morbidität

- Tumoransprechen:
 - Verringerung des Tumolvolumens der Zielläsion
 - Objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR)
 - Zeit bis zum Tumoransprechen (*time to response*, TTR)
 - Bestes objektives Ansprechen (*best objective response*, BOR)
 - Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR)
 - Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS)/Zeit bis zur Progression (*time to progression*, TTP)
- Verbesserung der PN-assoziierten Symptome bei Patientinnen und Patienten, die von den jeweiligen Symptomen betroffen sind:
 - Symptomcheckliste
 - Schmerz: *Numerical rating scale* (NRS-11)-Schmerzskala, Zeit bis zur Schmerzlinderung (*time to pain palliation*), *Pain Interference Index* (PII)
 - Verbesserung der motorischen Fähigkeiten: Manueller Muskeltest (*manual muscle test*, MTT), Bewegungsfreiheit (*range of motion*, ROM), Geschicklichkeitstest mittels Stecktafel (*grooved pegboard test*), Greifkraft und Schlüsselgriff (*grip strength and key pinch*), Unterschiede in der Beinlänge beider Beine (*leg length discrepancy*), PROMIS (*Patient Reported Outcome Measurement Information System*) für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten
 - Verbesserung der Sehfähigkeit: Sehtest (HOTV-Tafel oder *Teller-Acuity-Sehtesttafeln*), Exophthalmometrie
 - Verbesserung der Atmung: Einsekundenkapazität (*forced expiratory volume*, FEV_{1/0.75}), Atemwegswiderstand (R₂₀) mittels Oszillometrie, Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)
 - Verbesserung der Darm- und Blasenfunktion: DVQ (*dysfunctional voiding questionnaire*)
- Gehfähigkeit mittels 6-Minuten Gehstest (*6-minute walking test*, 6MWT)
- Allgemeiner Gesundheitszustand mittels GIC (*global impression of change*)

Verbesserung der Lebensqualität (gesundheitsbezogene Lebensqualität)

- PedsQL (*Pediatric Quality of Life Inventory*)

Sicherheit/Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (*Adverse Events of Special Interest*, AESI)
- UE ohne UE, die im Zusammenhang mit der Erkrankung stehen

Patientenrelevante Endpunkte für den historischen Vergleich

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib neben der pivotalen Studie SPRINT auch ein historischer Vergleich zwischen dieser und der Studie NCI-08-C-0079 und zusätzlich einer Gegenüberstellung mit dem Placebo-Arm der Studie 01-C-0222 dargestellt. Hierfür werden für die Studie NCI-08-C-0079 und den Placebo-Arm der Studie 01-C-0222 die folgenden Endpunkte dargestellt:

- Tumoransprechen:
 - Verringerung des Tumolvolumens der Zielläsion
 - Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS)

Patientenrelevanz und Operationalisierung der Endpunkte

Die Patientenrelevanz und die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte sowie die Validierung der Messinstrumente werden im Folgenden dargestellt.

Mortalität

Die Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Symptomatische NF1 stellen eine schwerwiegende, stark beeinträchtigende Erkrankung dar, unter deren Symptomen die Patientinnen und Patienten stark leiden und die die Lebensqualität stark einschränken. Patientinnen und Patienten mit NF1 haben eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung, das mittlere und mediane Sterbealter von Patientinnen und Patienten mit NF1 liegt jedoch bei 54,4 bzw. 59 Jahren, sodass in der hier vorliegenden pädiatrischen Indikation nicht mit einer gegenüber der Allgemeinbevölkerung signifikant erhöhten Mortalität zu rechnen ist und diese somit nicht direkt als Endpunkt in der Studie SPRINT erhoben wurde [1]. Die Mortalität wurde jedoch durch die Datenerhebung der SUE berücksichtigt. Es wurden in der SPRINT Studie keine Todesfälle beobachtet.

Morbidität: Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben

Die Symptomatik und die Einschränkung der Lebensqualität werden im Anwendungsgebiet direkt durch die PN verursacht. Die auftretenden Symptome sind zahlreich, können sehr heterogen sein und führen vor allem zu Schmerzen und Entstellungen sowie zu Beeinträchtigungen der Bewegungsfähigkeit, der Sehfähigkeit und der Atemwege [2, 28-30]. Unabhängig von der stark variierenden Lokalisation der PN und Symptomatik, welche für die jeweiligen Patientinnen und Patienten eine sehr individuelle Krankheitsmanifestation bedeutet, kann die Verringerung des Tumolvolumens als zentraler Endpunkt für das Feststellen einer klinischen Verbesserung angesehen werden, da die Tumorgöße einen direkten Einfluss auf die Symptome haben kann [2]. In der SPRINT-Studie wurde die Veränderung des Tumolvolumens, das Tumoransprechen sowie das progressionsfreie Überleben untersucht.

Operationalisierung und Validität

Um das Ansprechen der Zielläsion zu erfassen und zu charakterisieren, wurden in der SPRINT-Studie die prozentuale Volumenänderung der Zielläsion, die objektive Ansprechrates, die Zeit bis zum Ansprechen, die Dauer des Ansprechens und das beste Gesamtansprechen erhoben.

PN sind meist sehr groß und weisen häufig eine sehr komplexe (nicht sphärische) Form auf. Aus diesem Grund sind herkömmliche eindimensionale (*Response Evaluation in Solid Tumors*, RECIST) oder zweidimensionale (*Response Assessment in Neuro-Oncology*, RANO) Methoden, um Änderung der Tumorgöße und somit des Tumoransprechens zu bestimmen, nur sehr bedingt für die Beurteilung der PN geeignet. Um auch kleine aber relevante Änderungen in der Tumorgöße zuverlässig und reproduzierbar bestimmen zu können, ist es in der vorliegenden Indikation notwendig, das Volumen der PN mittels volumetrischer Magnetresonanztomographie (MRT) zu bestimmen. So wurde 2004 ein automatisiertes Verfahren auf Basis der MRT-Scans entwickelt, das durch den Vergleich manueller und automatisierter Volumenkalkulation zweier unabhängiger Beobachter validiert wurde [31]. Diese Methode eignet sich für die Volumenbestimmung für den Großteil der PN, unabhängig von Größe, Form und Lokalisation.

Die Operationalisierung des Tumoransprechens und des progressionsfreien Überlebens erfolgte in allen in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Studien vom *National Cancer Institute* (NCI) annäherungsweise identisch. Im Folgenden orientiert sich die Beschreibung der Operationalisierung jedoch primär an der SPRINT-Studie.

In der SPRINT-Studie wurden die volumetrischen MRT-Scans mittels der oben beschriebenen automatisierten Methode zentral am *Pediatric Oncology Branch* des *National Cancer Institute* (NCI POB) ausgewertet. Das Volumen der Zielläsion wurde anhand der REiNS-Kriterien evaluiert [5]. Diese Kriterien wurden angewandt, um das Ansprechen oder die Progression der Zielläsion zu bestimmen. Eine 20 %ige Volumenveränderung entsprach einem Ansprechen (Volumenverringern) bzw. einer Progression (Volumenzunahme) des PN⁵.

Die Größe der Zielläsion wurde jeweils vor dem 5., 9., 14., 17., 21., und 25. Behandlungszyklus und im Anschluss nach jedem 6. Behandlungszyklus bestimmt. Hierbei wurde das Ansprechen auf die Behandlung bzw. die Progression folgendermaßen bestimmt:

- **Vollständiges Ansprechen (*complete response, CR*):** Vollständige Rückbildung der Zielläsion.
- **Partielles Ansprechen (*partial response, PR*):** Verringerung des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei der Baseline-Untersuchung. Das partielle Ansprechen wird beim ersten Feststellen als unbestätigt angesehen und wird bestätigt, wenn sich die Beobachtung des partiellen Ansprechens innerhalb von 3–6 Monaten wiederholt.
- **Stabile Erkrankung (*stable disease, SD*):** Geringe Volumenänderung (< 20 %ige Zunahme oder < 20 %ige Abnahme des Volumens der Zielläsion)
- **Krankheitsprogression (*progressive disease, PD*):** Zunahme des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei der Baseline-Untersuchung oder im Vergleich zum Zeitpunkt des besten Ansprechens nach partiellem Ansprechen.

Die **objektive Ansprechrates (*objective response rate, ORR*)** war in der SPRINT-Studie definiert als prozentualer Anteil an Patientinnen und Patienten mit CR oder PR, basierend auf Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Es wurden hierbei Daten bis zur Krankheitsprogression oder in Abwesenheit einer Progression bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung einbezogen.

⁵ Die Krankheitsprogression konnte entsprechend des SPRINT-Protokolls Veränderungen in der Zielläsion aber auch bei zwei weiteren PN involvieren, sodass eine Krankheitsprogression, abweichend von den REiNS-Kriterien auch auf Basis einer Progression klinisch relevanter Nicht-Zielläsion bestimmt werden konnte. Eine Zielläsion war hierbei definiert als das klinisch relevanteste PN, das im Wesentlichen für die auftretenden PN-assoziierten Symptome verantwortlich war. Im Rahmen der SPRINT-Studie wurden jedoch keine klinisch relevanten PN über die Zielläsionen hinaus festgestellt, sodass die Feststellung einer Krankheitsprogression, analog zu den REiNS-Kriterien ausschließlich auf der Untersuchung der Zielläsionen beruhte.

Zudem wurde das **beste objektive Ansprechen** (*best objective response, BOR*), also das beste beobachtete Ansprechen vom Beginn der Behandlung bis zur Progression oder, in Abwesenheit von Progression, der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung für alle Patientinnen und Patienten bestimmt.

Die **Zeit bis zum Ansprechen** (*time to response, TTR*) war definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung vor einem neuen Behandlungszyklus, bei dem ein vollständiges Ansprechen oder ein unbestätigtes partielles Ansprechen (sofern dieses im Nachgang bestätigt wird) festgestellt wird. Hierbei soll die entsprechende MRT-Untersuchung mit der MRT-Untersuchung übereinstimmen, welche den unten beschriebenen Beginn der Dauer des Ansprechens markiert.

Die Bestimmung der TTR beruhte stets auf den geplanten MRT-Untersuchungen zu Beginn eines neuen Behandlungszyklus. Es wurden Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung der TTR einbezogen.

Die **Dauer des Ansprechens** (*duration of response, DOR*) war definiert als die Zeit von der ersten MRT-Untersuchung vor Beginn eines Behandlungszyklus, bei der ein Tumoransprechen festgestellt (und im Nachgang bestätigt) wurde, bis zu der MRT-Untersuchung, bei der eine Krankheitsprogression festgestellt wurde oder bis zum Tod jeglicher Ursache.

Das Ende der Dauer des Ansprechens fällt mit der MRT-Untersuchung der Progression oder des Todes jeglicher Ursache, welche für den Endpunkt progressionsfreies Überleben berücksichtigt wurden, zusammen.

Das **progressionsfreie Überleben** (*progression-free survival, PFS*) war in der SPRINT-Studie definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Bewertung, in der eine Progression oder der Tod durch jegliche Ursache festgestellt wurde, unabhängig davon, ob der Patient die Studientherapie abbrach oder eine andere NF1-PN-Behandlung (nach Absetzen der Studienbehandlung) vor der Progression erhielt.

Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse weder eine Krankheitsprogression erfahren haben noch verstorben waren, wurden bei ihrer letzten auswertbaren MRT-Untersuchung zensiert. Wenn der Patient nach zwei oder mehr verpassten MRT-Untersuchungen eine Krankheitsprogression erfuhr oder starb, wurde der Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Bewertung zensiert. Falls für eine Patientin/ einen Patienten keine auswertbaren MRT-Bewertungen oder keine Baseline-Daten vorlagen, wurde er zum ersten Tag des ersten Zyklus der Studienbehandlung zensiert, es sei denn, der Patient starb innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen.

Die Progression war hierbei im Rahmen der REiNS-Kriterien definiert als 20 %ige Zunahme des Volumens der Zielläsion, gemessen anhand volumetrischer MRT-Aufnahmen. Die Beurteilung, ob eine Progression vorlag, erfolgte zentral durch einen erfahrenen Radiologen auf Basis der MRT-Aufnahmen.

Zusätzlich zum progressionsfreien Überleben wurde in der SPRINT-Studie auch die **Zeit bis zur Progression** (*time to progression, TTP*) erfasst. Diese war definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Bewertung, in der eine objektive Progression festgestellt wurde, unabhängig davon, ob der Patient die Studientherapie abbrach oder eine andere NF1-PN-Behandlung (nach Absetzen der Studienbehandlung) vor der Progression erhielt.

Für die oben beschriebenen Endpunkte wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Ereignis, bzw. die Zeit bis zum Ereignis dargestellt. Zum Vergleich des Therapieeffekts von Selumetinib gegenüber der Vergleichstherapie mit BSC werden *Time-to-Event*-Analysen für den Endpunkt PFS berechnet.

Das Tumoransprechen und das progressionsfreie Überleben werden unabhängig von subjektiven Einschätzungen bestimmt. Der Endpunkt ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Fallserie Baldo et al., 2020

In der Fallserie von Baldo et al., 2020 wurden die dreidimensionale PN-Volumenmessung und Auswertung anhand von axialen Scans von einer Radiologin oder einem Radiologen mit Fachkenntnissen in der PN-Bildauswertung durchgeführt. Aufgrund der komplexen Formen und der zum Teil erheblichen Größe der PN wurde das Tumoransprechen über die Volumenreduktion bestimmt.

Im Gegensatz zur SPRINT-Studie erfolgte die Volumenmessung in dieser Fallserie manuell ohne Unterstützung mit einem automatisierten Software-Tool.

Eine Volumenreduktion von > 20 % wurde als Tumoransprechen gewertet, eine Volumenreduktion zwischen 0 % und 20 % als Stabilisation des Tumorwachstums und jegliche Volumenerhöhung als Tumorwachstum.

Fallserie Espírito Santo et al., 2020

In der Fallserie Espírito Santo et al., 2020 wurde alle 6 Monate eine MRT-Untersuchung durchgeführt, um das Tumoransprechen zu erheben. Im Gegensatz zu der Studie SPRINT wurde die Tumorverkleinerung nicht volumetrisch erhoben, sondern eindimensional, da die entsprechende technische Ausrüstung hierfür nicht verfügbar war. Stattdessen basierte das Tumoransprechen auf den RECIST-Kriterien. Eine Verringerung der Summe des Durchmessers der Zielläsionen um 30 % im Verhältnis zu Baseline wurde demnach als Tumoransprechen gewertet.

Well et al., 2021

Die Patientinnen und Patienten wurden mittels volumetrischem Ganzkörper-MRT untersucht. Die Volumetrie von Tumoren wurde mit einer semi-automatischen MedX-Software durchgeführt. Hierfür wurde die Grenzen der Tumore von der Software automatisch erfasst oder alternativ manuell eingezeichnet, falls die automatische Erfassung nicht möglich war. Zehn Patienten wurden zufällig ausgewählt und die Volumetrie wurde von einem zweiten Radiologen wiederholt, um die *Inter-Rater-Reliabilität* zu bewerten. Die individuellen Wachstumsraten wurden bei allen Patienten mit verfügbaren Nachuntersuchungen berechnet, Angaben zu Definitionen zu Ansprechen oder Progression werden in der Publikation allerdings nicht gemacht.

Nguyen et al., 2013

In der Studie von *Nguyen et al., 2013* wurden MRT-Daten retrospektiv ausgewertet. Die dreidimensionale volumetrische Tumoranalyse wurde mit einem MRT-basierten Programm zur Tumorsegmentierung und volumetrischen Analyse durchgeführt. Da die Nachbeobachtungszeiträume von Patient zu Patient stark variierten, wurde zusätzlich zur üblichen Berechnung der Tumorveränderung gegenüber dem Ausgangswert auch die prozentuale Veränderung des postoperativen Tumorumfanges pro Jahr gemessen. Eine signifikante Tumorprogression wurde als Tumorwachstum von mehr als 20 % pro Jahr definiert:

Nguyen et al., 2012

Die Analyse des Tumorumfanges erfolgte mit der MedX Software. Die Differenz der Signalintensität in gesundem (niedrige Intensität) und Tumorgewebe (hohe Intensität) wurde verwendet, um die Tumorränder auf jeder axialen Schicht zu definieren und anschließend eine automatische Volumenberechnung durchzuführen. Diese volumetrische Bewertung ist sensitiv und reproduzierbar und liefert ähnliche Ergebnisse wie die manuelle Bestimmung der Tumorgrenzen. Wenn eine automatische Randabtastung für einen bestimmten Tumor nicht möglich war, wurde eine manuelle Abtastung durchgeführt. PNs mit einem größten Durchmesser von weniger als 3,0 cm wurden ausgeschlossen, da ihr Volumen auf den Ganzkörper-MRT-Bildern nicht genau beurteilt werden kann. Eine Zunahme des Tumorumfanges um mehr als 20 % pro Jahr im Vergleich zum vorherigen Volumen wurde als signifikantes Tumorwachstum angesehen.

Fisher et al. 2008

Die MRT-Untersuchung wurde kurz nach der Aufnahme in die Studie und ein Jahr nach der Baseline-Untersuchung durchgeführt. Die quantitative Bewertung der PN-Größe wurde mit einer Methode der automatisierten volumetrischen MRI-Analyse, durchgeführt. Die prozentuale Veränderung des PN Volumens von der Baseline bis zur Folgeuntersuchung wurde berechnet.

Patientenrelevanz

Patientinnen und Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 und symptomatischen PN haben ein hohes Risiko für ein weiteres Wachstum der PN. Das PN-Wachstum ist unkontrolliert und unvorhersehbar und tritt besonders bei jüngeren Kindern auf. In der Literatur wurde beschrieben, dass der überwiegende Anteil der PN im Krankheitsverlauf kontinuierlich wächst, ein besonders schnelles Wachstum ist in der Regel bei Kindern zu beobachten [2, 10].

Durch das Volumen, welches die PN einnehmen, werden je nach Lokalisation eine Vielzahl von Symptomen ausgelöst, welche die Patientinnen und Patienten in ihrem/seinem Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten können [2, 30, 32]. Besonders sind hier die durch PN verursachten massiven Entstellungen der Patientinnen und Patienten hervorzuheben, die insbesondere durch oberflächlich sitzende PN verursacht werden. Der Großteil der Patientinnen und Patienten ist von Entstellungen betroffen [2, 11]. PN, die im Kopf- oder Halsbereich auftreten, können verschiedene Grade kosmetischer und funktioneller Deformierungen bewirken und in schweren Fällen sogar das gesamte Gesicht der Patientinnen und Patienten entstellen [15, 16]. 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 [13]. Dies hat erhebliche negative Konsequenzen auf das Selbstbild der Patientinnen und Patienten. Sie finden sich unattraktiv und meiden soziale Kontakte [12, 13]. Dies führt zu einem hohen Maß an psychischem Stress und kann Depressionen bewirken [12, 14]. Zusätzlich sind immer wieder Operationen notwendig, um die Tumormasse zu verkleinern und das Ausmaß der Entstellung zu reduzieren [33]. Diese Operationen sind mit einer Vielzahl an Risiken, z. B. für Blutungen oder Hämatome, verbunden und sind in vielen Fällen nicht durchführbar ohne das umliegende Gewebe oder z. B. das Auge schwer zu schädigen [13, 34]. Daher haben Betroffene mit entstellenden PN einen immensen Leidensdruck.

Je größer die sichtbare Tumormasse bei den Patientinnen und Patienten ist, desto deutlicher ist die Entstellung. Somit hat die Größe der PN einen direkten Einfluss auf die Stärke der Entstellung. Die Volumenänderung der PN, bzw. das Wachstum durch eine Progression oder die Volumenreduktion durch chirurgische Eingriffe oder medikamentöse Behandlungen, ist daher für die Patientinnen und Patienten von direkt erfahrbarer Relevanz, die chirurgische Resektion ist jedoch in vielen Fällen nicht indiziert und außer Selumetinib gibt es keine weitere Option zur medikamentösen Behandlung. Eine Reduzierung von Tumoren bzw. Läsionen, die für die Patientinnen und Patienten sichtbar sind, wurde auch in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [35-37].

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Da die von den PN hervorgerufenen Beschwerden, insbesondere die Entstellung aufgrund der sichtbaren PN direkt von den Patientinnen und Patienten wahrgenommen werden und für ihn stark belastend sind und zu einem hohen Maß an psychischem Stress führen sowie direkt die Einschränkungen der Motorik, Sehfähigkeit oder Atmungsfähigkeit bedingen, wird die Verringerung des Volumens der PN als patientenrelevant eingestuft.

Morbidität: Symptomatik – Schmerz

PN sind eine häufige Ursache für neuropathische Schmerzen, die trotz analgetischer Therapie, deutliche Einschränkungen der Patientinnen und Patienten im Alltag hervorrufen können [30, 38]. In der Studie SPRINT wurde der Schmerz mittels der NRS-11-Schmerzskala, einer 11-stufigen numerischen Ratingskala für Schmerzen, und des PII erhoben.

Operationalisierung und Validität

Die **NRS-11**-Schmerzskala ist eine 11-stufige numerische Ratingskala zur Selbstbeurteilung der Intensität der auftretenden Schmerzen [39]. Sie besteht aus einer horizontalen Linie, wobei 0 am rechten Ende der Linie „keine Schmerzen“ und 10 am linken Ende „schlimmste vorstellbare Schmerzen“ repräsentiert. Die Patientinnen und Patienten werden gebeten, die Zahl von 0 bis 10 einzukreisen, die ihre schlimmsten Schmerzen in der letzten Woche am besten beschreibt. Die Intensität des auftretenden Schmerzes kann mittels dieses Instruments in weniger als einer Minute erhoben werden. Der Schmerz anhand der NRS-11-Schmerzskala wurde in der SPRINT-Studie für Kinder ab einem Alter von 8 Jahren bestimmt.

Der NRS-11 wird vom REiNS-Komitee als zentrales Ergebnismaß der Schmerzintensität für klinische Studien bei Kindern mit NF1 empfohlen [8, 40]. Es handelt sich hierbei um ein etabliertes, valides Instrument zur Erfassung und Selbstbeurteilung der Schmerzintensität [41-43].

Die primäre Kategorie für den NRS-11 war die Bewertung der Schmerzen eines bestimmten PN (z. B. der Zielläsion). Diese Schmerzbewertung bezog sich auf die vom Prüfarzt bestimmte Zielläsion, für die Patientinnen und Patienten, für die diese bei der Baseline-Untersuchung erhoben wurde.

Einige Patientinnen und Patienten erhielten bei der Baseline-Untersuchung eine frühere Version der NRS-11-Schmerzskala (Version 1), welche nicht spezifisch die Schmerzen der vom Prüfarzt gewählten Zielläsion abfragte. Stattdessen wurden, wie auch bei Patientinnen und Patienten, die eine neuere Version (Version 2) ausfüllten, zusätzlich die Schmerzen in den Kategorien Schmerzen eines selbst-gewählten PNs, Gesamttumorschmerz und Gesamtschmerz abgefragt. Somit wurden von den Patientinnen und Patienten, die bei der Baseline-Untersuchung Version 1 des Fragebogens ausfüllten, nur Patientinnen und Patienten in die primäre Ergebnisanalyse einbezogen, deren selbst-gewähltes PN mit der vom Prüfarzt bestimmten Zielläsion übereinstimmt. Dadurch konnte über alle Zeitpunkte hinweg der Schmerz desselben PNs erhoben werden.

Bei der Erhebung des NRS-11 war eine Veränderung von 2 Punkten auf der Skala als *minimal important difference* (MID) im SAP präspezifiziert. Dies ist in der Literatur belegt und wurde auch von G-BA bestätigt [41, 42, 44-47]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im NRS-11 von 2 Punkten dargestellt.

Auf Basis der Erfassung der Schmerzen mittels NRS-11 wurde ebenfalls die **Zeit bis zur Schmerzlinderung** (*time to pain palliation, TTPP*) erfasst. Dieser Endpunkt setzte sich aus den Komponenten Änderung der Schmerzintensität und dem Gleichbleiben oder der Reduzierung des Schmerzmitteleinsatzes zusammen. Der Einsatz von Schmerzmitteln wurde hierbei im Rahmen einer Schmerzmittelbefragung, bei welcher die Art, Dosis und Häufigkeit des Schmerzmittelgebrauchs angegeben wurde, sowie bei der Dokumentation begleitender Medikation erhoben und anhand des Stufenschemas der *World Health Organization* (WHO) des Schmerzmitteleinsatzes quantifiziert. Hierbei wurden die folgenden Kategorien der Schmerzbehandlung verwendet:

- Stufe 0 Kein Schmerzmittel
- Stufe 1 Nicht-Opioidanalgetika
- Stufe 2 Niederpotente Opioidanalgetika
- Stufe 3 Hochpotente Opioidanalgetika

Es werden alle Schmerzmedikamente innerhalb der letzten 7 Tage vor Erhebung der NRS-11 Schmerzskala zur Beurteilung der Schmerzbehandlung berücksichtigt. Wenn ein Patient innerhalb dieses Zeitraums mehr als eine Medikation mit unterschiedlicher Stufe erhält, wird nur die Medikation mit der höchsten Stufe verwendet.

Für den Endpunkt TTPP wurden 2 Definitionen der Schmerzlinderung betrachtet. Bei der ersten Definition werden nur Patientinnen und Patienten in die Analyse eingeschlossen, die bei Baseline ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zeigten. Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmitteln. Bei der 2. Definition wurden auch Patientinnen und Patienten mit einem Schmerzscore < 2 Punkten bei Baseline eingeschlossen. Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmittel oder als Gleichbleiben oder Reduktion des NRS-11-Schmerzskala bei gleichzeitiger Reduktion der Schmerzmittelbehandlung um mindestens eine Stufe.

Die TTPP wird definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienmedikation bis zum Datum der ersten beobachteten Schmerzlinderung. Patientinnen und Patienten, bei denen keine Schmerzlinderung beobachtet wurde, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung der *patient-reported outcome* (PRO)-Instrumente zensiert. Zusätzlich werden für Definition 1 Patientinnen und Patienten mit einer Punktzahl von < 2 Punkten auf der NRS-11-Schmerzskala bei Studienbeginn direkt bei Studienbeginn zensiert. Zusätzlich zu dem Kriterium für die Schmerzlinderung für Definition 1 war für Definition 2 für Patientinnen und Patienten mit Schmerzscore < 2 Punkten aber bei einem Einsatz von Schmerzmitteln von mindestens Stufe 2 bei Baseline eine Schmerzlinderung definiert als Gleichbleiben oder Reduktion der NRS-11-Schmerzskala bei gleichzeitiger Reduktion der Schmerzmittelbehandlung um mindestens eine Stufe.

Als weiteres Instrument zur Beurteilung des Schmerzes wurde die durch den Schmerz hervorgerufene Beeinträchtigung mittels des **PII** erhoben. Der PII ist eine validierte Skala, die das Ausmaß bewertet, in dem der Schmerz die Alltagsaktivitäten der Patientinnen und Patienten in den letzten 7 Tagen beeinträchtigt hat [48]. Die 6 Items werden auf einer 7-stufigen Likert-Skala bewertet (0 = „überhaupt nicht“ bis 6 = „vollkommen“), und der Gesamtscore als Mittelwert der Items berechnet. Der Gesamtscore kann berechnet werden, wenn die Hälfte der Items beantwortet wurde. Eine höhere Punktzahl bedeutet hierbei eine stärkere Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten der Patientinnen und Patienten. Der PII wurde als Selbstreport (für Kinder ab 8 Jahren) und als Elternreport (für Kinder ab 5 Jahren) durchgeführt.

Für den PII wurde in der Indikation NF1 bisher keine MID validiert. Daher wird *post hoc* als Schwelle der klinischen Relevanz des PII auf Basis der Empfehlung des IQWiG Methodenpapiers 6.0 eine MID festlegt, die genau 15 % der Skala umfasst [7]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im PII um durchschnittlich 0,9 Punkte dargestellt.

Patientenrelevanz

Da Schmerzen direkt von Patientinnen und Patienten wahrgenommen werden, wird das Auftreten dieser Beschwerden als auch deren Intensität als unmittelbar patientenrelevant eingestuft. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Auch der G-BA bewertete in früheren Nutzenbewertungen den Schmerz als patientenrelevanten Endpunkt [42, 43]. Somit ist auch in der vorliegenden Nutzenbewertung der Endpunkt „Schmerzen“, erhoben mittels NRS-11-Schmerzskala und PII, als patientenrelevant zu betrachten.

Morbidität: Symptomatik – Motorfunktion

PN können je nach Lokalisation die Bewegungsfreiheit eines Gelenks einschränken oder Schmerzen bei Bewegungen verursachen und somit zu einer entscheidenden Beeinträchtigung der motorischen Funktion führen. Für Patientinnen und Patienten, welche aufgrund dieser sogenannten Motor-PN Einschränkungen ihrer Motorfunktion aufweisen, wurde die Verbesserung dieser Symptomatik mittels des MMT, der Messung der ROM, einem Geschicklichkeitstest mittels Stecktafel (*grooved pegboard test*), Messung der Greifkraft und des Schlüsselgriff (*grip strength and key pinch*), Messung der Unterschiede in der Beinlänge beider Beine (*leg length discrepancy*), sowie des PROMIS für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten erhoben.

Operationalisierung und Validität

Die primären Ergebnisse zur Beurteilung der Motorfunktion waren bei Patientinnen und Patienten mit Motor-PN die Kraft für jede Muskelgruppe, gemessen mittels des **manuellen Muskeltests** (*manual muscle test, MMT*), einer validen und zuverlässigen Messmethode der Muskelstärke der Extremitäten [49] (Skala von 0 bis 5 des *Medical Research Council* [50]), und die **Bewegungsfreiheit** (*range of motion, ROM*) für jedes Gelenk (gemessen in Grad) [51]. Jedes Gelenk (ROM) bzw. jede Muskelgruppe (MMT) wurde, basierend auf der anatomischen Lage der PN, einem Körperquadranten der Patientinnen und Patienten zugewiesen:

- Oben oder Unten
- Rechts oder Links oder Bilateral

Der Score des MMT wurde als durchschnittliche Kraft aller Muskeln im gleichen Körperquadranten wie das PN berechnet. Analog wurde der ROM-Score als Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke berechnet; hierbei zeigt ein höherer ROM-Score eine höhere Bewegungsfreiheit an. Als Signifikanzschwelle für eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung der Kraft gemessen mittels MMT im Vergleich zur Baseline wurde basierend auf der Empfehlung des IQWiG-Methodenpapiers 6.0 eine MID von 15 % der gesamten Skala herangezogen [7]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung von 0,75 Punkten dargestellt. Für die Messung der Bewegungsfreiheit wird die Veränderung zur Baseline dargestellt.

Bei Patientinnen und Patienten ab 5 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression wurde ein **Geschicklichkeitstest mittels grooved pegboard** durchgeführt. Der *grooved pegboard*-Test ist ein Instrument, das die manuelle Geschicklichkeit und die Koordination untersucht [52]. Bei diesem Test müssen 25 schlüsselartige Stifte (*pegs*) in Löcher mit zufällig angeordneten Schlitzen auf der Stecktafel eingesetzt werden. Die Stifte müssen hierbei gedreht werden, damit sie in das Loch passen. Erhoben wird die Zeit bis zur Vervollständigung der Stecktafel, der Z-Score (also ein standardisierter Wert berechnet mittels im Handbuch angegebenen altersabhängigen Normwerten), sowie die Anzahl der fallengelassenen Stifte. Der Test wurde jeweils einmal mit der dominanten Hand und einmal mit der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Zusätzlich zu der Unterscheidung nach der Händigkeit, wurde auch jeweils die Lokalisation des PN berücksichtigt und die Ergebnisse jeweils einmal für die Hand auf der Seite der PN sowie für die Hand auf der anderen Seite dargestellt. Falls eine bilaterale PN-Beeinträchtigung vorhanden war, wurde zwischen der am meisten beeinträchtigten und der am wenigsten beeinträchtigten Hand unterschieden. Für den *grooved pegboard*-Test wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Veränderung der benötigten Zeit, des Z-Scores und der Anzahl fallengelassener Stifte im Vergleich zur Baseline-Untersuchung dargestellt.

Des Weiteren wurde die **Greifkraft und der Schlüsselgriff (*grip strength and key pinch*)** gemessen (in kg). Bei unilateraler PN-Lokalisation wurde hier analog zum *grooved pegboard*-Test zwischen der durch die PN beeinträchtigten und der nicht von der PN beeinträchtigten Seite unterschieden. Bei bilateraler PN-Lokalisation wurde zwischen der dominanten und der nicht-dominanten Hand unterschieden. Dargestellt wird die Veränderung der Greifkraft und des Schlüsselgriffs im Vergleich zur Baseline-Untersuchung.

Letztlich wurde zur patientenberichteten Erfassung der Veränderung der Motorfunktion der **PROMIS**-Fragebogen (*Patient Reported Outcome Measurement Information System*, [53]) für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten (*Pediatric Short Form v1.0*) erhoben. Das PROMIS-Instrument ist ein valides und reliables Instrument mit hoher Flexibilität, bei dem Fragestellungen mehrere in diesem System vorhandener Itembänke flexibel miteinander verbunden werden können [53-55]. Die PROMIS-Skala zur Motorfunktion bewertet die Bereiche Mobilität und Funktion der oberen Extremitäten innerhalb der letzten 7 Tage und beinhaltet Items zur Mobilität wie „Ich kann eine Treppe hinaufgehen, ohne mich an etwas festzuhalten“ und Items der oberen Extremitäten wie „Ich kann mein Hemd oder meine Hose zuknöpfen“. Hierbei wurde der Fragebogen bei Kindern ab 8 Jahren von ihnen selbst sowie der analoge Elternreport bei Kindern ab 5 Jahren von den Eltern ausgefüllt.

Die Kurzversionen (*Short Form*) bestehen jeweils aus 8 Items unter Verwendung einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = „kann ich nicht“, 4 = „kann ich ohne Schwierigkeiten“). Die Rohwerte wurden in T-Scores (*transformed scores*) umgewandelt, die auf Referenzdaten aus der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung basieren [56]. Sowohl die Roh- als auch die T-Scores wurden separat ausgewertet. Höhere Werte zeigen hierbei eine bessere Motorfunktion an. Die klinische Relevanzschwellen wurden auf Basis der Empfehlungen aus der Literatur gewählt [56]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung von 2 Punkten im T-Score sowie von 3 Punkten für den Elternfragebogen dargestellt.

Die Beurteilung der Motorfunktion mittels MMT, ROM, Geschicklichkeitstest, Messung der Greifkraft und Schlüsselgriff sowie der Diskrepanz zwischen den Beinlängen beider Beine wurden in der SPRINT-Studie sowohl zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen vorgenommen. Zusätzlich wurde der PROMIS-Fragebogen zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen 3, 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen erhoben.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Eine Verbesserung der Motorfunktion beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist somit direkt patientenrelevant. Daher gelten MMT, ROM, der *grooved pegboard*-Test, die Greifkraft und der Schlüsselgriff sowie der PROMIS als patientenrelevant. In früheren Verfahren wurde das PROMIS-Instrument vom G-BA als patientenrelevant eingeschätzt [55].

Morbidität: Symptomatik – Sehfunktion

PN im Bereich des Auges können die Sehfähigkeit der Patientinnen und Patienten erheblich einschränken. Die Analyse der Sehfunktion schließt nur die Patientinnen und Patienten ein, die PN im Bereich der Augenhöhle aufweisen.

Die Endpunkte für Patientinnen und Patienten mit PN im Bereich der Augenhöhlen waren die Sehschärfe und das Ausmaß des Exophthalmus, also dem Hervortreten eines oder beider Augen aus der Augenhöhle.

Operationalisierung und Validität

Die Sehschärfe wurde in der SPRINT-Studie mittels des **HOTV-Tests** (eine Sehtesttafel, bei welcher die Buchstaben H, O, T und V in abnehmender Größe erkannt werden müssen) oder, bei Patientinnen und Patienten, die zu jung waren, um einen HOTV-Test zuverlässig durchzuführen, mittels **Teller-Acuity-Sehtesttafeln** gemessen. Die Sehschärfe wurde beim HOTV-Test in logMAR (*logarithm of the minimum angle of resolution*) angegeben und bei den **Teller-Acuity-Sehtesttafeln** zunächst in Zyklen/cm aufgezeichnet und anschließend in logMAR umgerechnet. Der logMAR ist dabei der Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels. Ein Abnehmender logMAR-Wert entspricht also einer Verbesserung der Sehschärfe. Basierend auf der Empfehlung des REiNS-Komitees, wurde hierbei eine Abnahme von mehr als 0,2 logMAR als klinisch relevante Verbesserung angesehen und somit als MID verwendet [57].

Der Exophthalmus beschreibt das krankhafte Hervortreten eines oder beider Augen aus der Augenhöhle. Das Ausmaß des Exophthalmus wurde mittels **Exophthalmometrie** gemessen und in mm angegeben. Basierend auf der Empfehlung des REiNS-Komitees, wurde hierbei eine Abnahme von mehr als 2 mm als klinisch relevante Verbesserung angesehen und somit als MID verwendet [57].

Üblicherweise erfolgt die Darstellung der Sehschärfe und des Exophthalmus jeweils für das linke Auge (*oculus sinister*, OS) und das rechte Auge (*oculus dexter*, OD) einzeln. Zusätzlich wurde in der SPRINT-Studie jedoch auch jeweils die Darstellung für das von dem PN betroffene Auge und das nicht von dem PN betroffene Auge dargestellt.

Die Sehschärfe und das Ausmaß des Exophthalmus wurden in der SPRINT-Studie sowohl zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen gemessen. Für die Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung mit Selumetinib wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten erfasst, die im Studienverlauf eine Verbesserung um 0,2 logMAR oder 2 mm im Vergleich zur Baseline erreicht hatten.

Patientenrelevanz

Eine Verbesserung der Sehschärfe wird durch die Patientinnen und Patienten direkt wahrgenommen und spiegelt somit direkt die Veränderung des Gesundheitszustandes wider. Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um 0,2 logMAR gegenüber dem Ausgangswert liegt ein patientenrelevanter therapeutischer Behandlungseffekt im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV vor. Auch vom G-BA wurde die Sehschärfe in früheren Nutzenbewertungsverfahren als unmittelbar patientenrelevant angesehen [58].

Morbidität: Symptomatik – Atemfunktion

PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind, können die Atemfunktion der Patientinnen und Patienten erheblich einschränken. Diese Einschränkung kann potenziell lebensbedrohliche Ausmaße annehmen. Bei allen Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN wurde die Verbesserung der Atemfunktion gegenüber der Baseline durch Messung der Einsekundenkapazität ($FEV_{1/0.75}$) und des Atemwegswiderstands bei 20 Hz (R_{20}) mittels Oszillometrie bestimmt. Zudem wurden bei Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bestimmt. Es handelt sich hierbei um valide Methoden, welche zur Erhebung der Atemfunktion bei NF1 Patientinnen und Patienten vom REiNS-Komitee empfohlen werden [59].

Operationalisierung und Validität

Die Lungenfunktion wird mittels Spirometrie und der Messung der **Einsekundenkapazität (FEV_1)** bestimmt. Die FEV_1 ist das Volumen, welches sich bei maximal Expiration innerhalb 1 Sekunde ausatmen lässt. Für Kinder im Vorschulalter wird hierbei jedoch das Volumen innerhalb 0,75 Sekunden ($FEV_{0.75}$) betrachtet. Auf Grundlage der Empfehlung der REiNS-Komitees wurde eine klinisch relevante Verbesserung durch eine MID von 12 % des Wertes bei Baseline beschrieben [59]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um 12 % ihres Ausgangswertes dargestellt.

Zudem wurde zur Erhebung der Lungenfunktion der **Atemwegswiderstand bei 20 Hz (R_{20})** mittels Impulsoszillometrie erhoben. Die Impulsoszillometrie wurde vom REiNS-Komitee als Endpunkt der Atemwegfunktion in der Indikation empfohlen [59]. Eine Abnahme von 20 % im Vergleich zum Ausgangswert des R_{20} -Wertes wurde als vom REiNS-Komitee als klinische Relevanzschwelle empfohlen [59]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um 20 % ihres Ausgangswertes dargestellt.

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) wird durch einen wiederholten Kollaps der Atemwege während des Schlafs verursacht, der zu einer teilweisen Obstruktion (Hypopnoe) oder einer vollständigen Obstruktion (Apnoe) führt und durch Atemwegs-PN ausgelöst werden kann. In der SPRINT-Studie wurden die Bestimmung des **Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)** durchgeführt. Dadurch wurde die Anzahl von Apnoe- und Hypopnoe-Ereignissen pro Stunde im Schlaf bestimmt. Bei Patientinnen und Patienten mit einem AHI > 5 zu Beginn der Studie wurde eine klinisch relevante Verbesserung/Verschlechterung anhand der von Plotkin *et al.* vorgeschlagenen MIDs in Anhängigkeit des Baseline-AHIs bestimmt [59].

Die Verbesserung der Atemfunktion mittels Messung des $FEV_{1/0.75}$ sowie des R_{20} -Wertes wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen erhoben.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Eine Verbesserung der Atemwegfunktion stellt einen direkt spürbaren Nutzen und eine Verbesserung des Gesundheitszustandes für die Patientinnen und Patienten dar, dementsprechend werden die Messungen der Lungenfunktion als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Morbidität: Symptomatik – Darm- und Blasenfunktion

PN, die im Bereich des Darms oder der Blase lokalisiert sind, können eine Darm- und Blasenfunktionsstörung hervorrufen.

Operationalisierung und Validität

Die Veränderung der Darm- und Blasenfunktion wurde in der SPRINT-Studie mittels des **DVQ** erhoben [60]. Der DVQ ist ein valider Fragebogen, der die Symptome und den Schweregrad der Darm- und Blasenfunktion (z. B. Dringlichkeit, Verstopfung, Inkontinenz, nächtliches Harnlassen) bewertet [60]. Der Fragebogen wurde als Selbstreport von Patientinnen und Patienten ab 8 Jahren sowie als Elternreport für alle Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Symptomatik der Darm- und Blasenfunktion erhoben. Der Fragebogen besteht aus 14 Items, das letzte Item, welches lediglich das Feedback zum Fragebogen erhob, wurde hierbei nicht in die Berechnung des Gesamtscores mit einbezogen. Ein Score von ≥ 11 (von insgesamt 52 erreichbaren Punkten) wurde hierbei als Schwelle zur Klassifizierung einer Darm- und Blasenfunktionsstörung definiert [60]. Als Signifikanzschwelle für eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung im Vergleich zur Baseline wurde basierend auf der Empfehlung des IQWiG-Methodenpapiers 6.0 eine MID von 15 % der gesamten Skala herangezogen [7]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um 7,8 Punkte dargestellt.

Der DVQ wurde sowohl zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen durchgeführt.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Darm- und Blasenfunktionsstörung sind für den Patientinnen und Patienten sehr einschränkende und belastende Symptome, die er direkt spürt. Die Verbesserung der Symptome, erhoben mittels des DVQ-Fragebogens, ist daher als unmittelbar patientenrelevant einzuschätzen.

Morbidität: Symptomatik – Gehfähigkeit

PN im Bereich der Atemwege, der unteren Extremitäten oder solche, die eine Rückenmarkskompression bedingen, können eine erhebliche Einschränkung der körperlichen Funktion und Belastbarkeit und der Ausdauer der Patientinnen und Patienten hervorrufen, welche auch Einschränkungen im Alltag mit sich bringen.

Operationalisierung und Validität

Symptomübergreifend wurde für alle Patientinnen und Patienten ab 5 Jahren, welche PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege aufwiesen, die Ausdauer mittels des **6MWT** untersucht. Der 6MWT ist ein valides und reliables Instrument, welches in einer Vielzahl von Indikationen als Studienendpunkt Anwendung findet. Auch vom G-BA wurde der 6MWT als valides Instrument eingestuft [55]. In der SPRINT-Studie wurde die Veränderung der im Zeitrahmen von 6 Minuten zurückgelegten Strecke im Vergleich zur Baseline erhoben. Als klinisch relevante Veränderung wurde der in der Literatur empfohlene und im SAP präspezifizierte Wert von ≥ 30 m als MID verwendet [61]. Zudem wird auch der Prozentsatz der zu erwartenden Normalstrecke (adjustiert nach Alter, Geschlecht und BMI nach Geiger *et al.* [62]) angegeben.

Der 6MWT wurde sowohl zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen durchgeführt.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Eine Verbesserung der Ausdauer und der Gehfähigkeit ist für die Patientinnen und Patienten von direktem Nutzen, daher stellt der 6MWT einen validen und patientenrelevanten Endpunkt dar. In früheren Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA den 6MWT als patientenrelevant betrachtet [55].

Morbidität: Allgemeiner Gesundheitszustand***Operationalisierung und Validität***

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung wurde symptomübergreifend auch der allgemeine Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten erhoben. Der **Global Impression of Change (GIC)** ist ein valides und etabliertes Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes, der somit einen Rückschluss auf den Behandlungserfolg zulässt [63]. Der GIC gibt die Einschätzung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes seit Beginn der Behandlung wieder. Die Beurteilung der Behandlung erfolgt dabei anhand von sieben Kategorien zur Veränderung gegenüber Baseline:

- Sehr viel besser
- Viel besser

- Wenig besser
- Keine Veränderung
- Wenig schlechter
- Viel schlechter
- Sehr viel schlechter

Hierbei wurde die Verbesserung in den Dimensionen Tumorschmerz, Gesamtschmerz und PN-bedingte Symptome erfasst. Die Selbstauskunft mittels GIC wurde bei Kindern ab 8 Jahren erhoben, bei Kindern ab 5 Jahren erfolgte die Auskunft durch die Eltern. Als klinisch relevante Verbesserung wurde hierbei das Erreichen der Kategorien „Sehr viel besser“ oder „Viel besser“ angesehen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten, welche die Kategorien „Sehr viel besser“ oder „Viel besser“ erreichen, dargestellt. Der G-BA schätzte den GIC in früheren Nutzenbewertungen als prinzipiell valide und die Erhebung der beiden höchsten Kategorien als geeignet an [64].

Der GIC wurde zur Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen erhoben.

Patientenrelevanz

Da der GIC den allgemeinen Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten beschreibt, wird er als unmittelbar patientenrelevant eingestuft. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. der Linderung der Symptome auf das Befinden der Patientinnen und Patienten wider. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der SPRINT-Studie mittels des PedsQL-Fragebogens (*Pediatric Quality of Life Inventory*) sowohl patientenberichtet als auch elternberichtet erhoben.

Operationalisierung und Validität

Der **PedsQL** (*Pediatric Quality of Life Inventory*, Version 4.0) ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren [65]. Es handelt sich um eine standardisierte pädiatrische Lebensqualitätsskala, die sowohl generische als auch krankheitsspezifische Module enthält. Sie besteht aus einer 23-teiligen Kernskala der globalen Lebensqualität und ist aus vier multidimensionalen Unterskalen aufgebaut: physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion. Der Fragebogen liegt in einer Version zum Selbstreport durch die Kinder ab 8 Jahren und in einer Version zum Elternreport vor. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion: „nie“ bis 4 = schlechteste Funktion: „immer“); die Werte werden anschließend invertiert und in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen hierbei eine höhere Lebensqualität an.

Der Skalenwert der Unterskalen wurde berechnet als Summe der Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items, um auch fehlende Daten zu berücksichtigen. Wenn jedoch mehr als 50 % der Items in einer Skala fehlten, wurde der Skalenwert nicht berechnet. Die Werte der einzelnen Skalen wurden zusätzlich nicht-transformiert (aber dennoch invers) angegeben. Der Gesamtwert wurde ebenfalls berechnet als die Summe aller Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen. Als klinische Relevanzschwelle wird in der Literatur eine MID von 4,4 für den Gesamtwert des Patientenfragebogens angegeben sowie eine MID von 4,5 für den Gesamtwert des Elternfragebogens [65]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um 4,4 Punkte für den Gesamtwert des Patientenfragebogens bzw. um 4,5 Punkte für den Gesamtwert des Elternfragebogens dargestellt. Die Validität des PedsQL zur Erfassung der Lebensqualität wurde auch vom G-BA in früheren Verfahren bestätigt [66].

Die Selbstauskunft mittels PedsQL wurde von Kindern ab 8 Jahren durchgeführt, der Elternreport für Kinder ab 2 Jahren.

Der PedsQL wurden zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen erhoben.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels PedsQL wird somit als patientenrelevant angesehen. Diese Einschätzung wird auch vom G-BA geteilt [66].

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Für die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib wurden in der SPRINT-Studie die Auftretenden **UE** erhoben.

Operationalisierung und Validität

In der SPINT-Studie wurden alle unerwünschten Ereignisse erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation auftraten. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 21.0. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde anhand der *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 4.0 eingestuft. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der SPRINT-Studie nach internationalem Standard sowie detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können. Die Darstellung unerwünschter Ereignisse erfolgte sowohl als Gesamtraten, der Patientinnen und Patienten mit UE, als auch kategorisiert nach Schweregrad:

- Gesamtraten UE:
 - UE
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3
 - Nicht schwere UE vom CTCAE-Grad ≤ 2
 - UE, die zum Tod führen
 - Behandlungsabbruch aufgrund UE
 - Dosisreduktion aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Unterbrechung der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse (AESI):
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE Grad ≥ 3
 - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE-Grad 1 + 2.
- Unerwünschte Ereignisse ohne unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Erkrankung stehen
 - Unerwünschte Ereignisse

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3

UE, SUE, schwere UE sowie Behandlungsabbrüche aufgrund von UE wurden zudem für die Systemorganklassen (*system organ class*, SOC) und bevorzugte Begriffe (*preferred term*, PT) nach MedDRA zusammengefasst. Es wurde hierbei die Anzahl sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten berichtet, bei denen die entsprechenden Ereignisse auftraten. Bei einem Patienten mehrfach auftretende Ereignisse wurden nicht summiert.

UE wurden den CTCAE-Graden zugeordnet und die Zusammenfassungen der Anzahl und des Anteils der Patientinnen und Patienten wurden nach dem maximal berichteten CTCAE-Grad, sowie nach SOC und PT aufgelistet. Wenn es nicht möglich war, einen vom Prüfarzt gemeldeten Begriff einen CTCAE-Grad (Version 4.0) zuzuordnen, konnte dieser nicht als UE verzeichnet werden; daher wurde für alle Unterbrechungen, die aufgrund von Toxizität basierend auf diesen Ereignissen gemeldet wurden, keine entsprechende UE aufgezeichnet.

AESIs wurden festgelegt auf der Grundlage des sich abzeichnenden UE-Profiles laufender klinischer Studien, sowie auch präklinischer Studien und theoretisch zu erwartender Effekte basierend auf der Pharmakologie von Selumetinib als MEK-Inhibitor.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Da durch den Endpunkt Sicherheit das Auftreten bzw. die Verringerung von Nebenwirkungen beurteilt werden kann, handelt es sich hierbei um einen patientenrelevanten Endpunkt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib liegt die einarmige Studie SPRINT (Phase II, Stratum 1) vor (s. Abschnitt 4.3.2.3.1.1). Da keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vorliegen, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Morbiditätspunkte „Volumenänderung der PN“ und „Objektive Ansprechrate“ auf ihre Robustheit zu untersuchen, wurde als präspezifizierte Sensitivitätsanalyse eine erneute Auswertung (zusätzlich zu der zentralen Auswertung des Studiensponsors NCI) der MRT-Scans der PN durch ein ICR durchgeführt.

Hierbei wurden die Scans retrospektiv von unabhängigen erfahrenen Radiologen des Dienstleisters PAREXEL Medical Imaging ausgewertet und das Tumolvolumen anhand der REiNS-Kriterien bestimmt. Um sicherzustellen, dass dasselbe, für die PN-assoziierten Symptome primär verantwortliche PN beurteilt wurde, wurde PAREXEL vom NCI eine schriftliche Beschreibung der Lokalisation der Zielläsion zur Verfügung gestellt.

Für die Konturerkennung der PN verwendeten die unabhängigen Gutachter ein automatisiertes Software-Tool zur Vorauswahl der Grenzen der Zielläsion. Anschließend wurden die Grenzen der Zielläsion von den unabhängigen Gutachtern für jede Schicht des 3D-MRT-Scans angepasst, wodurch das automatische Tool das Volumen der Zielläsion erfassen konnte. Das Tumorsprechen der PN wurde für jede MRT-Aufnahme im Rahmen der Studienvisiten vor Beginn eines neuen Behandlungszyklus anhand der REiNS-Kriterien automatisch berechnet und anschließend von einem unabhängigen Gutachter verifiziert. Hierbei war auf Basis der REiNS-Kriterien eine Volumenverringerung von 20 % die Schwelle für ein partielles Ansprechen und eine Volumenzunahme von 20 % die Schwelle für eine Progression.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im der vorliegenden Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppen *post hoc* für alle Endpunkte betrachtet. Hierbei wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn in jeder Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen und Patienten in der Studie SPRINT vorhanden sind.

Tabelle 4-8: Subgruppen sowie Subgruppenkategorien

Subgruppe	Ausprägung
Alter	< 6 Jahre
	6 – 12 Jahre
	> 12 Jahre
Geschlecht	Männlich
	Weiblich
PN-Status bei Studieneinschluss	Progressiv
	Nicht progressiv
	Unbekannt
Region	Nordamerika
	Rest der Welt
PN: Plexiformes Neurofibrom	

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Ein adjustierter indirekter Vergleich oder eine Netzwerk-Metaanalyse wurden nicht durchgeführt, da keine RCT mit Selumetinib bei der Informationsbeschaffung identifiziert werden konnte. Aus diesem Grund wird im vorliegenden Nutzendossier zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib ein historischer Vergleich zwischen Selumetinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC durchgeführt.

Nachfolgend werden die wesentlichen methodischen Aspekte, die diesem Vergleich zugrunde liegen, beschrieben.

Historischer Vergleich

Im Rahmen der Zulassung von Selumetinib durch die EMA wurde ein Vergleich der Ergebnisse der pivotalen Studie SPRINT mit der Studie NCI-08-C-0079 und dem Placebo-Arm der Studie 01-C-0222 herangezogen. Diesem Vorgehen wird auch grundsätzlich in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Für den historischen Vergleich mit der Studie NCI-08-C-0079 werden *Propensity Score* (PS)-Analysen durchgeführt um eine mögliche Verzerrung der Effektschätzung aufgrund potenziell unterschiedlicher Patientencharakteristika zu minimieren. Aufgrund fehlender Information zu den Confoundern kann für den Placebo-Arm der Studie 01-C-0222 jedoch keine PS-Adjustierung durchgeführt werden.

Selumetinib wird im historischen Vergleich mit BSC der Kontrollgruppe aus der Studie NCI-08-C-0079 verglichen. Die Beurteilung des Therapieeffekts von Selumetinib im historischen Vergleich erfolgt anhand der Verringerung des Progressionsrisikos, da Daten für diese Endpunkte für alle Studien auf patientenindividueller Ebene vorlagen. Um Unterschiede bei prognostischen Faktoren zwischen den Studien auszugleichen und dadurch die Strukturgleichheit der unterschiedlichen Behandlungsgruppen zu gewährleisten, werden für die vorliegende Nutzenbewertung PS-Analysen für den Vergleich mit der Studie NCI-08-C-0079 durchgeführt.

Mögliche Verzerrungen der Effektschätzung aufgrund potenziell unterschiedlicher Patientencharakteristika können mittels PS-Analysen minimiert werden [67]. Hierzu werden zunächst alle Confounder (Kovariablen), die die Endpunkte Volumenveränderung und PFS beeinflussen könnten, identifiziert. Anschließend wird mittels logistischer Regression unter Einbeziehung aller Confounder als Modellparameter für die jeweiligen Patientinnen und Patienten der PS berechnet. Im historischen Vergleich werden nur jene Patientinnen und Patienten miteinander verglichen, für die ähnliche PS berechnet wurden oder sie Patientinnen und Patienten werden anhand ihres PS gewichtet.

Es werden für den Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen der Behandlungs- und Kontrollgruppe ein 1:1-Matching auf Basis der PS mit einer Caliper-Breite von 0,2 Standardabweichungen, Gewichtung mittels stabilisiertem IPTW, eine IPTW-Schätzung sowie ein 1:2-Matching mit Ersetzung durchgeführt.

In einem ersten Schritt werden Patientinnen und Patienten der SPRINT-Studie sowie die der Kontrollstudie hinsichtlich der folgenden Patientencharakteristika verglichen: Alter, Geschlecht, Abstammung, Gewicht, Größe, Volumen der Zielläsion, Position der Zielläsion und Status der Zielläsion bei Studieneintritt (progressiv, nicht-progressiv). Im zweiten Schritt wird der Propensity-Score für alle Patientinnen und Patienten mittels multivariater logistischer Regression unter Berücksichtigung aller festgestellten Kovariablen bei Baseline bestimmt.

Folgende Kovariablen wurden berücksichtigt:

- Geschlecht
- Abstammung
- Alter
- Gewicht
- Größe
- Volumen der Zielläsion
- Lokalisation der Zielläsion
- PN Status bei Baseline

Für diese Analyse konnte lediglich die Kontrollstudie NCI-08-C-0079 herangezogen werden, da für die Studie 01-C-0222 keine patientenindividuellen Daten zu Baseline für die identifizierten Confounder vorlagen.

Die mittels PS angeglichenen Baselinecharakteristika sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt und die Ergebnisse der Propensity-Score-Analysen sind in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegt keine RCT des pharmazeutischen Unternehmers vor.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend, es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

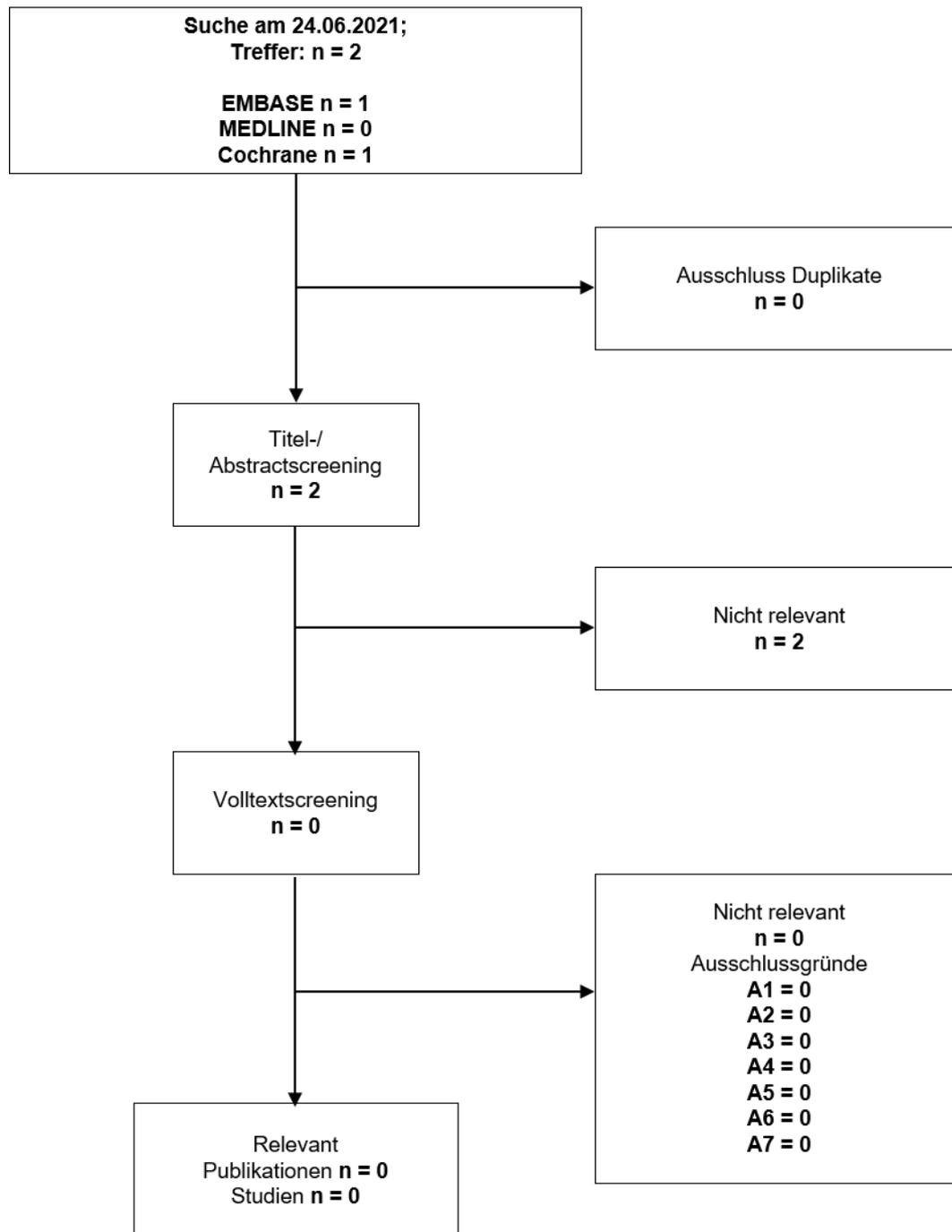


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 24. Juni 2021.

Es wurde bei der Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine relevante Publikation zu einer RCT identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Studienregistern erfolgte am 24. Juni 2021.

Es konnte bei der Suche in Studiendatenbanken/ Studienergebnisdatenbanken keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden. Auch über das Suchportal der EMA oder der AMIS-Datenbank konnten bei der Suche am 24. Juni 2021 keine RCT identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es konnten auf der Website des G-BA keine Informationen zu bewertungsrelevanten RCTs identifiziert werden. Stand der Tabelle 4-12 ist der 24. Juni 2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.4 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von

und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

¹⁶ unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-23 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SPRINT	ja	nein	laufend	<u>Phase-I</u> Datenschnitt 1: 4. Januar 2016 Datenschnitt 2: 29. Juni 2018 Datenschnitt 3: 27. Februar 2021 <u>Phase-II, Stratum 1</u> Datenschnitt 1: 29. Juni 2018 Datenschnitt 2: 29. März 2019 Datenschnitt 3: 31. März 2021	<u>Phase-I:</u> Selumetinib, 20 mg/m ² KOF, 25 mg/m ² KOF oder 30 mg/m ² KOF BID <u>Phase-II:</u> Selumetinib, 25 mg/m ² KOF BID
D1346C00013	nein	ja	laufend	Von August 2020 bis September 2022	Selumetinib, 25 mg/m ² KOF BID
D1346C00011	nein	ja	laufend	Von Dezember 2020 bis September 2027	Selumetinib, 25 mg/m ² KOF BID
BID: zweimal täglich					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-33 hat den Stand 24. Juni 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-33 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D1346C00013	Bei der D1346C00013 handelt es sich um eine laufende Phase-I-Studie bei japanischen Patientinnen und Patienten, für die bisher noch keine Studienergebnisse vorliegen. Daher wurden auch keine Daten dieser Studie für die Zulassung eingereicht.
D1346C00011	Bei der D1346C00011 handelt es sich um eine laufende Phase-I-Studie bei chinesischen Patientinnen und Patienten, für die bisher noch keine Studienergebnisse vorliegen. Daher wurden auch keine Daten dieser Studie für die Zulassung eingereicht.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

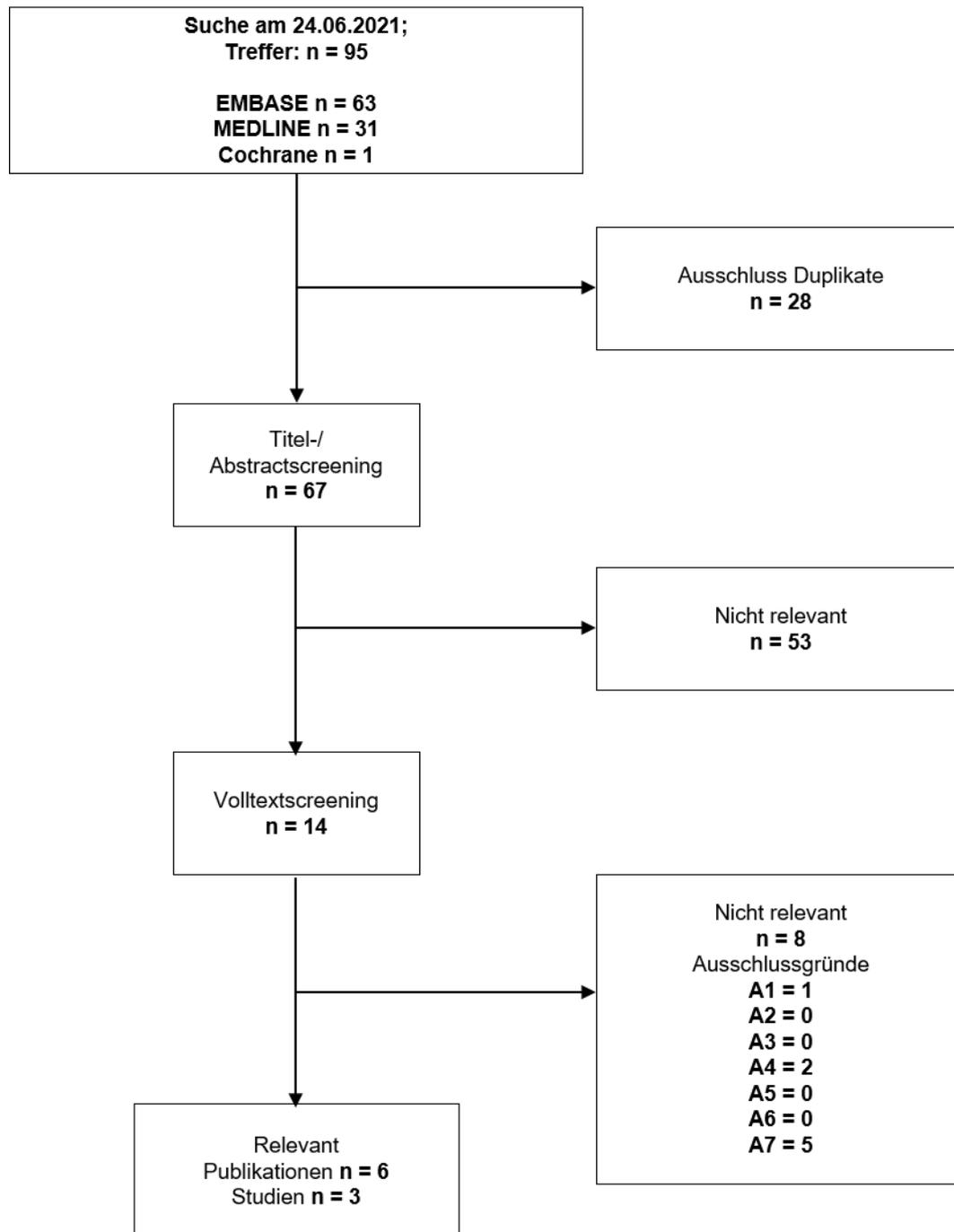
Suche nach allen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach allen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für alle Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die am 24. Juni 2021 durchgeführt wurde, ergab insgesamt 95 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Bei 28 der Treffer handelte es sich um Duplikate. 67 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Es wurden 14 Publikationen im Volltext gescreent [6, 68-80]. Davon wurden 6 Publikationen als relevant identifiziert:

- *Dombi et al., 2016* [72]
- *Gross et al., 2020* [6]
- *Baldo et al., 2020* [69]
- *Baldo et al., 2021* [70]
- *Espírito Santo et al., 2020* [73]
- *Passos et al., 2020* [79]

Hierbei berichteten die Publikationen *Dombi et al., 2016*, und *Gross et al., 2020* Ergebnisse aus der SPRINT-Studie. *Dombi et al., 2016* berichtet Ergebnisse der Phase I, in der jedoch im Rahmen der Dosisfindung z. T. eine Dosierung abweichend von der im Anwendungsgebiet zugelassenen Dosis eingesetzt wurde. Somit bildet nur Phase II, Stratum 1, in der Selumetinib in der zugelassenen Dosis verabreicht wird, den pivotalen Datensatz, welcher im vorliegenden Dossier dargestellt wird. *Gross et al., 2020* berichtet Ergebnisse des Datenschnitts von 2019 aus der Studie SPRINT Phase II, Stratum 1. Im vorliegenden Dossier werden primär Daten des Datenschnitts von Juni 2018, für den AstraZeneca patientenindividuelle Daten vorlagen berichtet. Die in der Publikation von *Gross et al., 2020* berichteten Daten vom Datenschnitt von März 2019 werden ergänzend dargestellt.

Bei den Publikationen von *Baldo et al., 2020* und *Espírito Santo et al., 2020* handelt es sich um Fallserien, welche von Patienten, bei denen ein *Compassionate Use* von Selumetinib für die Behandlung von hochsymptomatischen, schweren, inoperablen Neurofibromen genehmigt wurde, berichten. Des Weiteren berichten *Baldo et al.* in einer weiteren Veröffentlichung von 2021 drei einzelne Fälle. Aufgrund des limitierten Informationsgehalts dieser Publikation lassen sich jedoch keine detaillierten Ergebnisse darstellen. Ein weiterer Fallbericht wurde von *Passos et al., 2020* veröffentlicht, welcher wie auch die Fallserie von *Espírito Santo et al.* aus dem Krankenhaus *Instituto Portugues de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil* in Lissabon, Portugal berichtet. Auch diesem Einzelfallbericht sind nicht ausreichend Informationen für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung zu entnehmen.

Abschließend wurden folgende Studien im Anwendungsgebiet von Selumetinib mittels der systematischen Literaturrecherche identifiziert, die für die Nutzenbewertung relevant sind:

- Studie SPRINT
- Fallserie von *Baldo et al., 2020*
- Fallserie von *Espírito Santo et al., 2020*

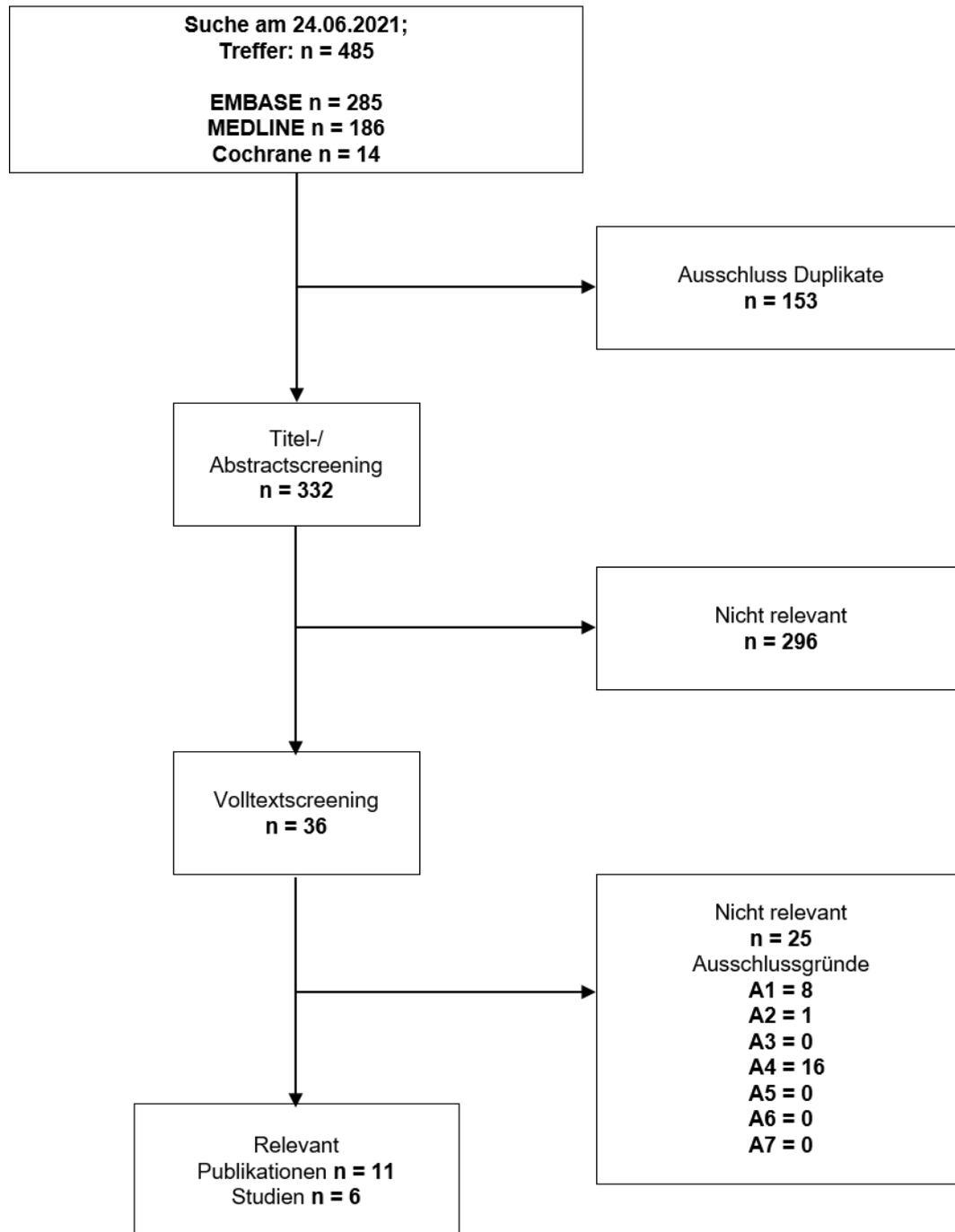
Suche nach allen Studien mit dem Best Supportive Care

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit *Best Supportive Care* im Anwendungsgebiet

Die bibliographische Literaturrecherche für alle Studien mit *Best Supportive Care* im Anwendungsgebiet, die am 24. Juni 2021 durchgeführt wurde, ergab insgesamt 485 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Bei 153 der Treffer handelte es sich um Duplikate, 296 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Für die Suche nach Studien mit BSC wurden 36 Publikationen im Volltext gescreent [2, 6, 10, 20, 28, 30, 34, 81-109]. Es wurden hierbei 11 relevante Publikationen identifiziert:

- *Gross et al., 2020* [6]
- *Akshintala et al., 2020* [20]
- *Dagalakis et al., 2014* [82]
- *Widemann et al., 2014* (Neuro Oncol.) [108]
- *Jakacki et al., 2017* [87]
- *Weiss et al., 2015* [105]
- *Widemann et al., 2014* (Pediatr. Blood Cancer) [107]
- *Well et al., 2021* [106]
- *Nguyen et al., 2013* [34]
- *Nguyen et al., 2012* [96]
- *Fisher et al., 2008* [85]

Die Veröffentlichung von *Gross et al., 2020* berichtet Ergebnisse der SPRINT Studie, in der auch der Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung unter BSC und somit Ergebnisse aus der NF1 *Natural History* Studie NCI-08-C-0079 dargestellt wird. Ebenfalls Ergebnisse aus der Studie NCI-08-C-0079 berichten die Veröffentlichungen *Akshintala et al., 2020* und *Dagalakis et al., 2014*. Da für die Studie NCI-08-C-0079 für die berichteten Endpunkte AstraZeneca patientenindividuelle Daten vorlagen, wird in diesem Nutzendossier die statistische Auswertung der altersangepassten Kohorte aus dieser Studie (3 – 17 Jahre) dargestellt. Weitere Veröffentlichungen, welche im Volltext gesichtet wurden (so z. B. [93] oder [2]) berichten ebenfalls Daten, welche aus dem Patientenkollektiv der *Natural History* Studie NCI-08-C-0079 stammen. Diese Publikationen berichten jedoch nur Ergebnisse aller Altersklassen. Daher können die Auswertungen für das pädiatrische Anwendungsgebiet von Selumetinib nicht herangezogen werden. Diese Veröffentlichungen werden daher ausgeschlossen.

Die Veröffentlichung von *Widemann et al. 2014* (Neuro Oncol.)[108] berichtet die Ergebnisse aus der Studie 01-C-0222, einer placebokontrollierten RCT zu Tipifarnib. Da der Placebo-Arm Patientinnen und Patienten bis 17 Jahre enthielt, befanden sich diese Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Selumetinib und somit kann der Placebo-Arm dieser Studie als externe Kontrolle herangezogen werden. Für diese externe Kontrolle lagen AstraZeneca für einen Teil der Endpunkte patientenindividuelle Daten vor, sodass in dem vorliegenden Dossier primär eigene statistische Auswertungen berichtet werden. Auch die Veröffentlichungen von *Jakacki et al., 2017*, *Weiss et al., 2015* und *Widemann et al., 2014* (Pediatr. Blood Cancer) berichten Ergebnisse des Placebo-Arms der Tipifarnib-Studie 01-C-0222, welcher für diese Studien ebenfalls als externe Kontrolle herangezogen wurde.

Letztlich wurden mit *Well et al., 2021* [106], *Nguyen et al., 2013* [34], *Nguyen et al., 2012* [96] und *Fisher et al., 2008* [85] Veröffentlichungen zu Studien identifiziert, welche Angaben zur Wachstumsrate von PN unter BSC enthalten. Es wurden Studien berücksichtigt, sofern den Publikationen Angaben zur Wachstumsrate in der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Selumetinib entnommen werden konnten. Da jedoch nur limitierte verwertbare Ergebnisse berichtet werden, werden diese nur ergänzend zu dem historischen Vergleich gegenüber den Studien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 dargestellt.

Zusammenfassend wurden folgende Studien mit BSC im Anwendungsgebiet mittels der systematischen Literaturrecherche identifiziert:

- Studie NCI-08-C-0079
- Studie 01-C-0222

Weitere Studien mit Angaben zur Wachstumsrate von PN unter BSC in der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Selumetinib, die ergänzend herangezogen werden, sind:

- *Well et al., 2021* [106]
- *Nguyen et al., 2013* [34]
- *Nguyen et al., 2012* [96]
- *Fisher et al., 2008* [85]

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-33) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SPRINT	clinicaltrials.gov [110] EU-CTR [111] WHO ICTRP [112]	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: <i>EU Clinical Trials Register</i>; WHO ICTRP: <i>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</i></p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 24.06.2021.

Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit BSC

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NCI-08-C-0079	clinicaltrials.gov [113] WHO ICTRP [114]	nein	ja	laufend
01-C-0222	clinicaltrials.gov [115] WHO ICTRP [116]	nein	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR: *EU Clinical Trials Register*; WHO ICTRP: *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform*

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 24. Juni 2021.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist Tabelle 4-33 und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Suche vom 24. Juni 2021 nach weiteren Untersuchungen mit Selumetinib auf der Internetseite des G-BA lieferte keine Ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 24. Juni 2021.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-38: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
SPRINT	ja	nein	ja	ja [9]	ja [110-112]	ja [6, 72]
<i>Baldo et al., 2020</i>	nein	nein	ja	nein	nein	ja [69]
<i>Espírito Santo et al., 2020</i>	nein	nein	ja	nein	nein	ja [73]
Studien mit der Vergleichstherapie^e						
NCI-08-C-0079	nein ^f	nein	ja	nein	ja [113, 114]	ja [20, 82]
01-C-0222	nein ^f	nein	ja	nein	ja [115, 116]	ja [108]
<i>Well et al., 2021</i>	nein	nein	ja	nein	nein	ja [106]
<i>Nguyen et al., 2013</i>	nein	nein	ja	nein	nein	ja [34]
<i>Nguyen et al., 2012</i>	nein	nein	ja	nein	nein	ja [96]
<i>Fisher et al., 2008</i>	nein	nein	ja	nein	nein	ja [85]
NF1: Neurofibromatose Typ 1						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.4 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Diese Studien werden in der vorliegenden Nutzenbewertung im Rahmen von historischen Vergleichen herangezogen.</p> <p>f: Im Zulassungsprozess wurden Ergebnisse dieser Studien als externe Kontrollen vorgelegt.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SPRINT (im vorliegenden Dossier wird Phase-II, Stratum 1 dargestellt)	Einarmig, offen, Phase-I/II	<u>Phase II, Stratum 1</u> Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1. Inoperable PN waren definiert als PN, die chirurgisch nicht vollständig entfernt werden konnten, ohne das Risiko einer erheblichen Morbidität aufgrund der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität der PN.	<u>Phase II, Stratum 1</u> Selumetinib 25 mg/m ² BID (N = 50)	Laufend <u>Phase-I</u> Datenschnitt 1: 4. Januar 2016 Datenschnitt 2: 29. Juni 2018 Datenschnitt 3: 27. Februar 2021 <u>Phase-II, Stratum 1</u> Datenschnitt 1: 29. Juni 2018 Datenschnitt 2: 29. März 2019 Datenschnitt 3: 31. März 2021 Nachbeobachtung für 7 Jahre oder 5 Jahre nach Absetzen von Selumetinib	4 Studienzentren in der USA <u>Zeitraum:</u> <u>Phase-I:</u> ab September 2011 <u>Phase II, Stratum 1</u> ab Juli 2015, noch nicht abgeschlossen geplantes Studienende: Januar 2025	<u>Phase II, Stratum 1</u> <u>Primärer Endpunkt</u> • ORR <u>Sekundäre Endpunkte</u> • Verringerung des Tumorzvolumens • TTR • BOR • DOR • PFS • Symptomcheckliste • NRS-11- Schmerzskala • PII • MMT • ROM • Greifkraft und Schlüsselgriff • PROMIS • Beinlängen- diskrepanz • Sehtest • Exophthalmometrie • FEV ₁

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

						<ul style="list-style-type: none"> • R₂₀ • AHI • DVQ • 6MWT • GIC • PedsQL • UE
<i>Baldo et al., 2020</i>	Fallserie, monozentrisch	Patientinnen und Patienten von 4–18 Jahren mit inoperablen PN bei NF1	Selumetinib 25 mg/m ² BID (N = 9)	<u>Follow-up</u> 3–26 Monate	Ein Studienzentrum in Italien <u>Zeitraum:</u> November 2017 bis Januar 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Verringerung des Tumorzvolumens • ORR • Unerwünschte Ereignisse
<i>Espírito Santo et al., 2020</i>	Fallserie, monozentrisch	Patientinnen und Patienten von 3–19 Jahren mit inoperablen PN bei NF1, die mit erheblicher oder potenziell erheblicher Morbidität verbunden sind	Selumetinib 25 mg/m ² BID (N = 19)	<u>Follow-up</u> 35–420 Tage	Ein Studienzentrum in Portugal <u>Zeitraum:</u> April 2018 bis April 2019	<ul style="list-style-type: none"> • ORR • Unerwünschte Ereignisse
<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BID: Zweimal täglich; BOR: <i>Best Objective Response</i>; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; DOR: <i>Duration of Response</i>; DVQ: <i>Disfunctional Voiding Questionnaire</i>; FEV: <i>Forced Expiratory Volume</i>; NF1: Neurofibromatose Typ 1; GIC: <i>Global Impression of Change</i>; NRS-11: <i>Numerical Rating Scale</i>; ORR: <i>Objective Response Rate</i>; PFS: Progressionsfreies Überleben; PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>; PII: Pain Interference Index; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: <i>Time to Response</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit der Vergleichstherapie

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der (randomisierten) Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NCI-08-C-0079	Longitudinale, prospektive Kohortenstudie	Patientinnen und Patienten ≤ 35 Jahre mit klinischer Diagnose von NF1	<p>Jegliche für die Patienten nötige begleitende symptomatische Therapie war erlaubt.</p> <p>Auch konnten die Patientinnen und Patienten während der Studie gleichzeitig an anderen Behandlungsprotokollen teilnehmen und experimentelle medikamentöse NF1- oder PN-gerichtete Therapien erhalten. Berichtet wurden unter anderem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEG-intron • Sirolimus • Tipifarnib • Pirfenidone, • Thalidomide • Imatinib, • Sorafenib 	Die Für den Vergleich vorliegende Daten haben den Stand Februar 2019	1 Studienzentrum in der USA Startdatum: Februar 2008, laufend	Verringerung des Tumorvolumens, PFS

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der (randomisierten) Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<p>N = 176 (Stand 19. Februar 2019)</p> <p>Patientinnen und Patienten mit PN: N = 111</p> <p><u>Altersangepasste Kohorte:</u></p> <p>Patientinnen und Patienten im Alter von 3 – 18 Jahre mit PN N = 92</p>			
01-C-0222	RCT, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II Studie, cross-over-Design	Patientinnen und Patienten im Alter zwischen ≥ 3 und ≤ 25 Jahren mit einer klinischen Diagnose von NF1 und inoperablen, progressiven PN mit dem Potenzial, eine signifikante Morbidität zu verursachen	<p><u>Behandlungsarm 1:</u> Tipifarnib, 200 mg/m² alle 12 Stunden über 21 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Ruhephase in jedem 28- tägigen Behandlungszyklus.</p> <p><u>Behandlungsarm 2:</u> Placebo</p> <p><u>Phase A</u> (vor cross-over) Tipifarnib: N = 31 Placebo: N = 29</p> <p><u>Phase B</u> (cross-over)</p>	Datenschnitt für Primäranalyse: 19. Februar 2009	10 Studienzentren in der USA <u>Zeitraum:</u> Juli 17, 2001 bis Februar 2009	Verringerung des Tumorvolumens, PFS

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der (randomisierten) Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Tipifarnib: N = 22 Placebo: N = 19			
<i>Well et al., 2021</i>	Retrospektive Studie	Patientinnen und Patienten mit NF1- Gendelektionen sowie einer Kontrollgruppe mit NF1 ohne große Deletionen	Keine Intervention N = 76	Variable Zeit zwischen MRT- Untersuchungen	MRT-Untersuchungen zwischen September 2003 bis März 2019 am Universitäts- klinikum Hamburg- Eppendorf	Wachstumsrate der PN
<i>Nguyen et al., 2013</i>	Retrospektive Studie	Patientinnen und Patienten mit NF1 und PN, postoperativ	Keine Intervention N = 52	Variable Nach- beobachtungszeit	MRT-Untersuchungen zwischen 1999 and 2010 am Universitäts- klinikum Hamburg- Eppendorf	Wachstumsrate der PN
<i>Nguyen et al., 2012</i>	Retrospektive Kohortenstudie	Patientinnen und Patienten mit NF1	Keine Intervention N = 201	Mediane Nach- beobachtungszeit 2,2 Jahre	MRT-Untersuchungen zwischen 2003 und 2008 am Universitäts- klinikum Hamburg- Eppendorf	Wachstumsrate der PN
<i>Fisher et al. 2008</i>	Prospektive Studie	Patientinnen und Patienten mit NF1 und PN und hohem Risiko für Progression aber keiner dokumentierten Progression.	Keine Intervention N = 18	MRT- Untersuchungen im Abstand von ca. einem Jahr	Neuro- Onkologische- Klinik am <i>Children's Hospital of Philadelphia, USA</i>	Wachstumsrate der PN

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der (randomisierten) Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MRT: Magnetresonanztomographie; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; PN: Plexiformes Neurofibrom; RCT: <i>Randomized controlled trial</i>						

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung mit Selumetinib
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Selumetinib 25 mg/m ² BID
<i>Baldo et al., 2020</i>	Selumetinib 25 mg/m ² BID
<i>Espírito Santo et al. 2020</i>	Selumetinib 25 mg/m ² BID
BID: Zweimal täglich	

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Interventionen – mit der Vergleichstherapie

Studie	Behandlung
Placebo-Arm der Studie 01-C-0222	Placebo ^a
Studie NCI-08-C-0079	Individuell optimierte symptomatische Therapie entsprechend BSC
<i>Well et al., 2021</i>	Keine
<i>Nguyen et al., 2013</i>	Keine
<i>Nguyen et al., 2012</i>	Keine
<i>Fisher et al., 2008</i>	Keine
BSC: Best Supportive Care	
a: Da es für PN bislang keine zugelassene medikamentöse Therapieoption gibt, wird davon ausgegangen, dass eine Gabe von Placebo in Verbindung mit üblicher und regelmäßiger ärztlicher Überwachung BSC repräsentiert.	

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		SPRINT Phase-II, Stratum 1 N = 50	<i>Baldo et al., 2020</i> N = 9	<i>Espírito Santo et al., 2020</i> N = 19
Alter, Jahre	Mittelwert ± s	10,3 ± 3,92	-	-
	Median	10,2	11	13
	Min – Max	3,5 – 17,4	4 – 18	3 – 19
Geschlecht, n (%)	Männlich	30 (60,0)	7 (77)	15 (79,0)
	Weiblich	20 (40,0)	2 (22)	4 (21,0)
Abstammung, n (%)	Kaukasisch	42 (84,0)	-	-
	Afroamerikanisch	4 (8,0)	-	-
	Asiatisch	1 (2,0)	-	-
	Andere	3 (6,0)	-	-
Ethnie, n (%)	Nicht hispanisch oder Lateinamerikanisch	45 (90,0)	-	-
	Hispanisch oder Lateinamerikanisch	2 (4,0)	-	-
	Unbekannt	2 (4,0)	-	-
	Nicht berichtet	1 (2,0)	-	-
Körpergröße, cm	Mittelwert ± s	133,78 ± 21,023	-	-
	Median	132,78	-	-
	Min – Max	100,3 – 171,2	-	-
Gewicht, kg	Mittelwert ± s	34,94 ± 16,484	-	-
	Median	29,55	-	-
	Min – Max	15,7 – 88,7	-	-
KOF, m²	Mittelwert ± s	1,127 ± 0,3401	-	-
	Median	1,040	-	-
	Min – Max	0,67 – 1,93	-	-
BMI, kg/m²	Mittelwert ± s	18,559 ± 4,2856	-	-
	Median	17,587	-	-
	Min – Max	12,60 – 39,21	-	-
BMI: <i>Body-Mass-Index</i> ; KOF: Körperoberfläche; s: Standardabweichung				

Tabelle 4-44: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		SPRINT Phase-II, Stratum 1 N = 50	<i>Baldo et al., 2020</i> N = 9	<i>Espírito Santo et al., 2020</i> N = 19
Zeit seit der Diagnose von NF1, Jahre	N*	48	-	-
	Mittelwert ± s	9,03 ± 4,148	-	-
	Median	7,99	-	-
	Min – Max	2,0 – 16,5	-	-
Zeit seit der Diagnose des PN, Jahre	N*	45	-	-
	Mittelwert ± s	7,55 ± 3,822	-	-
	Median	6,34	-	-
	Min – Max	0,7 – 16,5	-	-
Volumen der Zielläsion, ml	Mittelwert ± s	837,11 ± 925,011	-	-
	Median	487,50	-	-
	Min – Max	5,6–3820,0	-	-
Klassifikation der Zielläsion, n (%)	Typisch	45 (90,0)	-	-
	Nodulär	4 (8,0)	-	-
	Einzel nodulär	1 (2,0)	-	-
Status der Zielläsion, n (%)	Progressiv	21 (42,0)	-	8 (42,1)
	Nicht progressiv	15 (30,0)	-	11 (57,9)
	Unbekannt	14 (28,0)	-	0
Von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik^a, n (%)	Entstellung	44 (88,0)	-	-
	Schmerzen	26 (52,0)	-	-
	Beeinträchtigung der Motorfunktion	33 (66,0)	-	-
	Beeinträchtigung der Atemfunktion	16 (32,0)	-	-
	Beeinträchtigung der Darm- und Blasenfunktion	10 (20,0)	-	-
	Beeinträchtigung der Sehfähigkeit	10 (20,0)	-	-
	Andere	12 (24,0)	-	-

Studie		SPRINT Phase-II, Stratum 1 N = 50	<i>Baldo et al., 2020</i> N = 9	<i>Espírito Santo et al., 2020</i> N = 19
Wichtigste von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik, n (%)	Entstellung	-	-	8 (42,1)
	Schmerzen	-	-	5 (26,3)
	Beeinträchtigung der Motorfunktion	-	-	3 (15,8)
	Beeinträchtigung der Atemfunktion	-	-	-
	Beeinträchtigung der Darm- und Blasenfunktion	-	-	4 (21,0)
	Beeinträchtigung der Sehfähigkeit	-	-	-
	Andere	-	-	-
	Von der Zielläsion hervorgerufene Schmerzen, n (%)	N*	48	-
Ja		26 (52,0)	-	5 (26,3)
Nein		22 (44,0)	-	-
Anzahl der von der Zielläsion hervorgerufenen Symptome	Median	3,0	-	-
	Min – Max	1 – 4	-	-
Lokalisation der Zielläsion, n (%)	Hals/Rumpf	12 (24,0)	-	-
	Kopf	9 (18,0)	-	-
	Kopf/Hals	8 (16,0)	-	6 (31,5)
	Rumpf/Extremitäten	12 (24,0)	-	-
	Rumpf	5 (10,0)	-	-
	Becken	-	-	5 (26,3)
	Brust	-	-	5 (26,3)
	Extremitäten	4 (8,0)	-	3 (15,8)
Lokalisation aller PN, n (%)	N*	-	17	-
	Kopf/Hals	-	6 (35)	-
	Becken/Unterleib	-	3 (18)	-
	Brust/Rücken	-	3 (18)	-
	Untere Extremitäten	-	4 (23)	-
	Obere Extremitäten	-	1 (6)	-
Lansky Performance Status	N*	47	-	-
	Mittelwert ± s	86,8 ± 8,10	-	-
	Median	90	-	-
	Min – Max	70 – 100	-	-
Karnofsky Performance Status	N*	3	-	-
	Mittelwert ± s	83,3 ± 5,77	-	-
	Median	80	-	-
	Min – Max	80 – 90	-	-

Studie		SPRINT Phase-II, Stratum 1 N = 50	<i>Baldo et al., 2020</i> N = 9	<i>Espírito Santo et al., 2020</i> N = 19
Lansky- oder Karnofsky- Performance Status	Mittelwert ± s	-	-	-
	Median	-	-	80
	Min – Max	-	-	50 – 90
Vorbehandlung der NF1/PN, n (%)	Jegliche Vorbehandlung	39 (78,0)	-	-
	Medikamentöse Therapie	31 (62,0)	-	5 (26,3)
	Operation	28 (56,0)	-	7 (36,7)
	Strahlentherapie	1 (2,0)	-	-
NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung				
N*: Anzahl Patientinnen und Patienten, von denen Daten für das jeweilige Charakteristikum vorliegen				
^a Es können mehrere Symptome von der Zielläsion hervorgerufen werden				

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit der Vergleichstherapie

Studie		NCI-08-C-0079 altersangepasste Kohorte N = 92	01-C-0222 Placebo Arm N = 29
Alter, Jahre	Mittelwert \pm s	8,4 \pm 4,15	-
	Median	7,8	8,2
	Min - Max	3,0 – 17,0	3,0 – 17,7
Geschlecht, n (%)	Männlich	56 (60,9)	14 (48,3)
	Weiblich	36 (39,1)	15 (51,7)
Abstammung, n (%)	Kaukasisch	71 (77,2)	-
	Afroamerikanisch	7 (7,6)	-
	Asiatisch	1 (1,1)	-
	Andere	13 (14,1)	-
Körpergröße, cm	N*	69	-
	Mittelwert \pm s	127,44 \pm 23,614	-
	Median	125,20	-
	Min - Max	90,7 – 180,3	-
Gewicht, kg	N*	69	-
	Mittelwert \pm s	30,64 \pm 16,642	-
	Median	25,10	-
	Min - Max	11,4 – 78,8	-
BMI, kg/m²	N*	69	-
	Mittelwert \pm s	17,522 \pm 3,1458	-
	Median	16,774	-
	Min - Max	12,04 – 26,61	-
BMI: <i>Body-Mass-Index</i> ; NF1: Neurofibromatose Typ 1; s: Standardabweichung N*: Patientinnen und Patienten, von denen Daten vorliegen			

Tabelle 4-46: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen – Studien mit der Vergleichstherapie

Studie		NCI-08-C-0079 altersangepasste Kohorte N = 92	Tipifarnib Placebo Arm N = 29
Volumen der Zielläsion, ml	Mittelwert \pm s	538,09 \pm 700,753	
	Median	301,50	316
	Min - Max	3,7 – 4895,0	39,6 – 4896
Anzahl der Zielläsionen			31

Studie		NCI-08-C-0079 altersangepasste Kohorte N = 92	Tipifarnib Placebo Arm N = 29
Lokalisation der Zielläsion, n (%)	Kopf	13 (14,1)	-
	Kopf/Hals	5 (5,4)	4 (13,8)
	Hals/Rumpf	13 (14,1)	-
	Rumpf	36 (39,1)	-
	Rumpf/Extremitäten	17 (18,5)	3 (10,3)
	Extremitäten	7 (7,6)	1 (3,4)
	Ganzer Körper	1 (1,1)	-
	Hals/Brust		9 (31,0)
	Gesicht		3 (10,3)
	Becken		6 (20,7)
	Bauch		2 (6,9)
	Rücken		3 (10,3)
	Vorbehandlung für NF1/PN, n (%)	Jegliche Vorbehandlung	
Medikamentöse Therapie			
Operation			
Strahlentherapie			
ECOG PS, n (%)	0		24 (82,7)
	1		4 (13,8)
	2		1 (3,4)
ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie SPRINT

Studiendesign

Bei der SPRINT-Studie handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Phase-I/II Studie mit Selumetinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 – 18 Jahren bei Studieneinschluss mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1. Inoperable PN waren definiert als PN, die chirurgisch nicht vollständig entfernt werden konnten, ohne das Risiko einer erheblichen Morbidität aufgrund der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität der PN. Diese Studie wurde vom NCI *Cancer Therapy Evaluation Program* (CTEP) gesponsert und vom NCI POB koordiniert. Die Studie wurde in 4 Zentren in der USA durchgeführt.

Das Ziel der Phase-I war es, die maximale tolerierbare Dosis (MTD) von Selumetinib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit inoperablen, symptomatischen PN zu bestimmen. Daran anschließend war das Ziel der Phase-II die Untersuchung der partiellen oder vollständigen Ansprechrate der Zielläsion auf Selumetinib sowie die Charakterisierung der langfristigen Verträglichkeit, Sicherheit und der Ansprechdauer. Die Phase-II war unterteilt in 2 Strata. Stratum 1 umfasste Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität bei Studieneinschluss, Stratum 2 umfasst Patientinnen und Patienten mit PN, die potenziell Morbidität verursachen könnten. Für das vorliegende Dossier ist ausschließlich das Stratum 1 der Phase-II der SPRINT-Studie relevant, da dieses Stratum die Patientinnen und Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Selumetinib untersucht.

Behandlung

In Phase-II erhielten die Patientinnen und Patienten die aus der Phase-I ermittelte MTD von 25 mg/m² BID (zweimal täglich). Selumetinib wurde in einem kontinuierlichen Dosierungsschema in einem Abstand von etwa 12 Stunden verabreicht. Eine Einzeldosis wurde auf maximal 50 mg begrenzt, wenn die KOF der Patientin bzw. dem Patienten $\geq 1,9$ m² betrug.

Die Behandlungsdauer war nicht grundsätzlich begrenzt. Dadurch wird sichergestellt, dass die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit erhielten, einen klinischen Nutzen durch die Behandlung mit Selumetinib zu erreichen. Abhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten innerhalb der letzten 1,5 Jahre vor Studieneinschluss eine Krankheitsprogression hatten, konnten jedoch Beschränkungen für die Behandlungsdauer auftreten:

- Für Patientinnen und Patienten mit dokumentierter Krankheitsprogression (Volumenzunahme der PN $\geq 20\%$ bestimmt mittels volumetrischer MRT, alternativ $\geq 13\%$ Zunahme des Produkts der längsten 2 senkrecht zueinanderstehenden Durchmesser, oder $\geq 6\%$ Zunahme des längsten Durchmessers) innerhalb der letzten 1,5 Jahre vor Studieneinschluss wurde die Behandlungsdauer nicht begrenzt.

- Für Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsprogression innerhalb der letzten 1,5 Jahre vor Studienbeginn, sollte die Dauer der Studie auf 2 Jahre begrenzt werden, wenn kein Tumoransprechen (Volumenreduktion um $\geq 20\%$) beobachtet wurde.
 - Patientinnen und Patienten, die nach 2 Jahren aus anderen Gründen als einer Toxizität oder einer Progression mit einer stabilen Erkrankung (Volumenveränderung um $< 20\%$) die Studienmedikation abbrechen, wurden weiterhin mittels volumetrischen MRT alle 4 bis 6 Monate nachbeobachtet. Wenn die PN innerhalb von 2 Jahren nach Absetzen von Selumetinib ein Wachstum mit einer Volumenzunahme von $\geq 15\%$ zeigte, wurde die Behandlung mit Selumetinib wieder aufgenommen mit dem Ziel, das weitere Wachstum der PN zu verhindern. Die Patientinnen und Patienten sollten erneut in die Studie aufgenommen werden und mussten vor der Wiederaufnahme der Therapie alle Einschlusskriterien erfüllen (abgesehen von dem Ausschlusskriterium einer vorherigen Behandlung mit Selumetinib oder einem anderen spezifischen MEK 1/2-Inhibitor). Bei diesen Patientinnen und Patienten konnte die Behandlung bis zu einer möglichen Progression fortgesetzt werden.
 - Bei Patientinnen und Patienten, die ein Tumoransprechen mit einer Volumenreduktion von $\geq 20\%$ zeigten, war die Behandlungsdauer nicht begrenzt, es sei denn, die Patientin bzw. der Patient erlitt eine nachfolgende Progression oder erfüllte andere Kriterien (bspw. Toxizitäten) für ein Therapieabbruch.

Begleitende symptomatische medikamentöse Therapien, welche für die Patientinnen als nötig erachtet werden, waren erlaubt (z. B. Schmerzmittel). Chemotherapien, Bestrahlung, Immuntherapien, biologische Therapien, hämatopoetische Wachstumsfaktoren oder experimentelle PN-gerichtete Therapien durften den Patientinnen und Patienten während der Behandlung mit Selumetinib nicht verabreicht werden.

Studiendauer

Ein Therapiezyklus mit Selumetinib dauerte 28 Tage ohne Unterbrechung zwischen den Zyklen. Die Studienuntersuchungen wurden jeweils vor dem Start eines neuen Zyklus durchgeführt. Die Behandlungsdauer betrug mindestens 12 Monate und die Patientinnen und Patienten wurden für 5 Jahre nach Beendigung der Einnahme des Studienmedikamentes oder für eine Dauer von 7 Jahren nachbeobachtet. Bis zum Datenschnitt (DCO, *Data cut off*) vom 29. Juni 2018, der in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt wird, betrug die maximale Nachbeobachtungszeit 2,8 Jahre, bis zum 2. DCO vom 29. März 2019 ca. 3,6 Jahre. AstraZeneca liegen vom DCO vom 29. März 2019 lediglich patientenindividuelle Daten zu unerwünschten Ereignissen vor, welche in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.7 dargestellt werden. Daten weiterer in der Studie erhobener Endpunkte für diesen DCO sind lediglich in der Literatur berichtet [6]. Für den 3. DCO aus 2021 liegen bislang keine Auswertungen vor. Aus diesem Grund werden in der vorliegenden Nutzenbewertung primär Daten vom DCO vom 29. Juni 2018 dargestellt, die dargestellten Ergebnisse beziehen sich, sofern nicht anderweitig angegeben, auf den DCO von Juni 2018.

Studienpopulation und Patientencharakteristika zu Baseline

In SPRINT Phase-II, Stratum 2 waren 50 Patientinnen und Patienten im Alter von 2 – 18 Jahren mit inoperablen, symptomatischen PN eingeschlossen. Von diesen 50 Patientinnen und Patienten erhielten alle mindestens 1 Dosis Selumetinib.

Bis zum DCO (29. Juni 2018) verblieben 46 (92,0 %) Patientinnen und Patienten in der Studie; 34 (68,0 %) Patientinnen und Patienten erhielten weiterhin Selumetinib. Insgesamt brachen 16 Patientinnen und Patienten bis zum DCO die Therapie mit Selumetinib ab.

Bei Baseline betrug das durchschnittliche Alter 10,3 Jahre (3,5 – 17,4 Jahre) und es waren 30 Jungen (60 %) und 20 Mädchen (40 %). Im Mittel lag die Diagnose der NF1 9,03 Jahre (2,0 – 16,5 Jahre) und die Diagnose des PN 7,55 Jahre (0,7 – 16,5) Jahre zurück. Das Volumen der PN variierte zwischen 5,6 ml und 3820 ml (durchschnittlich 837,11 ml) und 21 (42 %) der Patientinnen und Patienten hatten progressive PN bei Baseline, 15 (30 %) nicht-progressive PN bei Baseline und bei 14 Patientinnen und Patienten (28 %) war der PN-Status zu Baseline unbekannt. Die PN waren im Bereich Hals/Rumpf (12/50, 24,0 %), Kopf (9/50, 18,0 %), Kopf/Hals (8/50, 16,0 %), Rumpf/Extremitäten (12/50, 24,0 %), Rumpf (5/50, 10,0 %) und Extremitäten (4/50, 8,0 %) lokalisiert.

39 (78 %) der Patientinnen und Patienten hatten vor Studienbeginn eine oder mehrere NF1- oder PN-spezifische Behandlungen erhalten, davon 31 (62 %) eine medikamentöse Therapie (überwiegend Interferone oder Imatinib), 28 (56 %) eine Operation und 1 (2 %) Patientin/Patient eine Strahlentherapie.

Bei der Baseline-Untersuchung wurden alle Patientinnen und Patienten eine oder mehreren Morbiditätskategorien zugeordnet. Diese Zuordnung erfolgte durch die Prüffärztin/ den Prüfarzt auf Basis der Lokalisation der PN und der vorhandenen Morbidität. Es fielen 26 Patientinnen und Patienten (52 %) in die Morbiditätskategorie „PN-assoziierte Schmerzen“, 33 (66 %) in die Kategorie „PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion“, 16 (32 %) in die Kategorie „PN-assoziierte Morbidität der Atemfunktion“, 10 (20 %) in die Kategorie „PN-assoziierte Morbidität der Darm- und Blasenfunktion“, 10 (20 %) in die Kategorie „PN-assoziierte Morbidität der Sehfähigkeit“, und 44 (88 %) in die Kategorie „PN-assoziierte Entstellung“. Eine Zuteilung in mehrere Kategorien war möglich, im Median lagen bei den Patientinnen und Patienten 3 Morbiditäten bei Baseline vor (1 – 4 Morbiditäten).

Endpunkte

Bei allen Patientinnen und Patienten wurde die Verringerung des Tumolvolumens bei Baseline und vor den jeweiligen Behandlungszyklen 3, 5, 9, 13, 25 und 37 mittels volumetrischer MRT-Analyse erhoben und basierend hierauf die objektive Ansprechrage, die Zeit bis zum Ansprechen, das beste objektive Ansprechen, die Dauer des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zur Progression bestimmt. Ebenso wurde bei allen Patientinnen und Patienten eine Symptomcheckliste geführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse wurden nach den CTCAE Version 4.0 klassifiziert.

Des Weiteren war ein Vergleich des progressionsfreien Überlebens mit dem Placebo-Arm der Studie 01-C-0222 sowie der Studie NCI-08-C-0079 im SAP präspezifiziert.

Endpunkte, die Verbesserungen bestimmter PN-assoziiierter Morbidität untersuchen, wurde bei den Patientinnen und Patienten erhoben, die zu Baseline zu der entsprechenden Morbiditätskategorie zugeteilt wurden (siehe Abbildung 4-4).

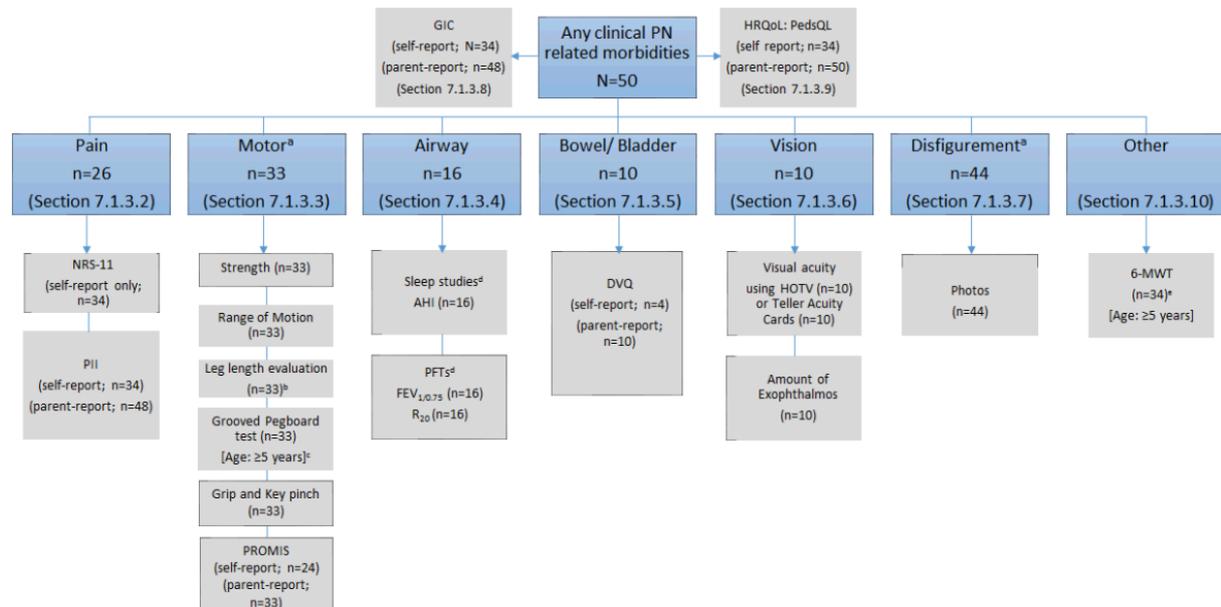


Abbildung 4-4: SPRINT Phase-II, Stratum 1: Einteilung in Morbiditätskategorien und Endpunkte, die zur Untersuchung der jeweiligen Morbidität erhoben wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SPRINT wurde in 4 Studienzentren in den USA durchgeführt. Alle Studienzentren zeichneten sich durch große Expertise in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NF1 aus. Die beteiligten Prüfärztinnen und Prüfärzte sind führende Experten auf dem Gebiet, welche in engem wissenschaftlichen Austausch mit den NF1-Experten in Deutschland stehen. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft. Auch die Studienpopulation ist uneingeschränkt übertragbar, alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten fallen in das Anwendungsgebiet von Selumetinib und ihr Altersdurchschnitt (10 Jahre) entspricht dem der deutschen Bevölkerung im Anwendungsgebiet von Selumetinib (3 – 17 Jahre). Dementsprechend gibt es keine Hinweise, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Es kann daher von einer vollständigen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Fallserie von *Espírito Santo et al., 2020****Studiendesign***

In der Fallserie von *Espírito Santo et al., 2020* sollte die Erfahrung mit Selumetinib, das im Rahmen des nationalen *Compassionate Use* in einem Krebszentrum in Portugal angewendet wird, beschrieben werden. Hierbei sollten Charakteristika, Behandlungseffekte sowie Nebenwirkungen bei Patientinnen und Patienten mit inoperablen PN bei NF1 beschrieben werden.

Es handelt sich um eine monozentrische Fallserie bei der Patientinnen und Patienten, die am Krebszentrum „*Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil*“ in Portugal im Zeitraum von April 2018 bis April 2019 im Rahmen des *Compassionate Use* die Behandlung mit Selumetinib begannen, untersucht wurden.

Behandlung

Die Behandlung mit 25 mg/m² BID Selumetinib erfolgte kontinuierlich.

Studiendauer

Patientinnen und Patienten, die am Krebszentrum „*Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil*“ in Portugal im Zeitraum von April 2018 bis April 2019 im Rahmen des *Compassionate Use* die Behandlung mit Selumetinib begannen, wurden in dieser Fallserie betrachtet. In den Bericht wurden hierbei nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nach dem Beginn der Behandlung mit Selumetinib für mindestens 6 Monate nachbeobachtet wurden.

Studienpopulation und Patientencharakteristika zu Baseline

In dieser Fallserie wurden Patientinnen und Patienten mit inoperablen PN in Verbindung mit signifikanter oder potenziell signifikanter PN-assoziiertes Morbidität betrachtet. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem mindestens für 6 Monate nach der Behandlung mit Selumetinib nachbeobachtet worden sein. Zudem sollten sie unauffällige Laborwerte und Herzfunktionen aufweisen und nicht unter einem MPNST leiden.

Es wurden 19 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 3 und 19 Jahren mit Selumetinib behandelt, das mediane Alter betrug 13 Jahre und es waren 15 Jungen und 4 Mädchen in die Fallserie eingeschlossen. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten hatte entweder eine (47,4 %, 9/19) oder zwei (31,6 %, 6/19) PN, vorherrschend lokalisiert am Kopf und Hals (31,6 %, 6/19), Brustkorb (26,3 %, 5/19) und Becken (26,3 %, 5/19). Die häufigsten PN-assoziierten Symptome bei Baseline waren Entstellung (8/19, 42 %), Schmerzen (5/19, 26 %), motorische Funktionsstörungen (3/19, 16 %) und Beeinträchtigung der Harnfunktion (4/19, 21 %). Zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Selumetinib litten die Patientinnen und Patienten durchschnittlich seit 58 Monaten (5 – 134 Monate) an PN-assoziierten Morbidität. Zudem hatten 5 (26,3 %) der Patientinnen und Patienten bereits zuvor zielgerichtete experimentelle medikamentöse Behandlung der PN erhalten (pegyliertes Interferon alfa-2b und/oder Imatinib), sprachen auf die Behandlung allerdings nicht an. Bei 7 (36,8 %) der Patientinnen und Patienten wurde eine Teilresektion eines PN durchgeführt. Bei 8 Patientinnen und Patienten (42 %) wurde die Zielläsion vor Behandlungsbeginn als progressiv eingestuft und bei 11 Patientinnen und Patienten (58 %) als nicht-progressiv.

Endpunkte

Für die Bewertung des klinischen Nutzens von Selumetinib wurde bei allen Patientinnen und Patienten jeweils das von der Ärztin bzw. dem Arzt bestimmte relevanteste PN-assoziierte Symptom vor Beginn der Behandlung betrachtet (darunter Schmerz, Entstellung, Beeinträchtigung der Motorfunktion und Beeinträchtigung der Harnfunktion) und dessen Verbesserung während der Behandlung mit Selumetinib beurteilt. Der klinische Nutzen wurde auch von den Patientinnen und Patienten selbstberichtet bewertet.

Des Weiteren wurde alle 6 Monate eine MRT-Untersuchung durchgeführt, um das Tumoransprechen zu erheben. Im Gegensatz zu der Studie SPRINT wurde die Tumorverkleinerung nicht volumetrisch erhoben, da die entsprechende technische Ausstattung hierfür nicht verfügbar war. Stattdessen wurde das Tumoransprechen mit den RECIST-Kriterien beurteilt [117]. Das Tumoransprechen ist definiert als eine Verringerung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um 30 % im Verhältnis zu Baseline.

Unerwünschte Ereignisse wurden nach den CTCAE Version 4.0 klassifiziert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Fallserie wurde in Lissabon, in einem der größten Krebszentren in Portugal durchgeführt, der Versorgungsstandard in Portugal ist mit Deutschland vergleichbar. Somit ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Fallserie von Baldo et al., 2020***Studiendesign***

In dieser Fallserie sollte Selumetinib als Behandlung von symptomatischen, inoperablen NF1-assoziierten PN untersucht werden. Der Schwerpunkt dieser Studie lag hierbei auf der Erhebung von unerwünschten Ereignissen, um das Sicherheitsprofil von Selumetinib zu charakterisieren.

Es handelt sich um eine monozentrische Fallserie zu Patientinnen und Patienten, die in der pädiatrischen Abteilung des wissenschaftlichen Forschungsinstituts und Krankenhauses „Burlo Garofolo“ in Trieste, Italien im Zeitraum von November 2017 bis Januar 2020 im Rahmen des *Compassionate Use* mit Selumetinib behandelt wurden.

Behandlung

Selumetinib wurde in einer Dosis von 25 mg/m² BID verabreicht.

Studiendauer

Die Patientinnen und Patienten wurden im Zeitraum von November 2017 bis Januar 2020 beobachtet und alle 3 Monate nachuntersucht. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate.

Studienpopulation

In diese Fallserie wurden Patientinnen und Patienten mit NF1-assoziierten inoperablen PN eingeschlossen, die im Zeitraum November 2017 bis Januar 2020 in der pädiatrischen Abteilung des wissenschaftlichen Forschungsinstituts und Krankenhauses „Burlo Garofolo“ in Trieste, Italien im Rahmen des *Compassionate Use* mit Selumetinib behandelt wurden.

Insgesamt wurden 9 Patientinnen und Patienten mit einer Gesamtzahl von 17 PN und einem Alter zwischen 4 und 18 Jahren in dieser Fallserie untersucht. Alle Patientinnen und Patienten litten unter progressiven PN, welche Entstellung, Schmerzen, oder die Kompression innerer Organe verursachten. Das mittlere Alter betrug 11 Jahre bei Beginn der Behandlung (4 – 18 Jahre) und es waren 7 Jungen (78 %) und 2 Mädchen (22 %) eingeschlossen. Die PN waren am Kopf/Hals (6/17, 35 %), Hüfte/Unterleib (3/17, 18 %), Brust/Rücken (3/17, 18 %), an den unteren Extremitäten (4/17, 23 %) und den oberen Extremitäten (1/17, 6 %) lokalisiert.

Endpunkte

Es wurden alle 3 Monate Folgeuntersuchungen durchgeführt, bei denen eine gründliche Anamnese mit ausführlicher Besprechung der potenziellen Nebenwirkungen von Selumetinib, eine vollständige klinische Untersuchung durch Ärztinnen und Ärzte mit Expertise in der Indikation NF1, eine vollständige augenärztliche Untersuchung, eine pneumologische Untersuchung mit Spirometrie, eine kardiologische Untersuchung mit Elektrokardiogramm und Echokardiogramm, sowie Bluttests durchgeführt wurden.

Es erfolgte eine telefonische Kommunikation mit den Eltern der Patientinnen und Patienten und/oder den Patientinnen und Patienten selbst, so dass neu aufgetretene Symptome oder unerwünschte Ereignisse sofort der Ärztin oder dem Arzt berichtet werden können. Somit konnte ggf. eine Anpassung der Therapie vorgeschlagen werden.

Des Weiteren wurden MRT- oder Computertomographie(CT)-Untersuchungen durchgeführt, um die Volumenänderung der PN drei Monate nach Beginn der Behandlung mit Selumetinib und anschließend alle 6 – 9 Monate zu beurteilen. Die dreidimensionale PN-Volumenmessung und Auswertung wurde anhand von axialen Scans von einer Radiologin oder einem Radiologen mit Fachkenntnissen in der PN-Bildauswertung durchgeführt. Aufgrund der komplexen Formen und der zum Teil erheblichen Größe der PN wurde das Tumoransprechen über die Volumenreduktion bestimmt. Im Gegensatz zur SPRINT-Studie erfolgte die Volumenmessung in dieser Fallserie manuell, ohne Unterstützung einer automatisierten Software.

Eine Volumenreduktion von > 20 % wurde als Tumoransprechen gewertet; eine Volumenreduktion zwischen 0 – 20 % als Stabilisation des Tumorwachstums und jegliche Volumenzunahme als Tumorwachstum.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Fallserie wurde in Trieste, Italien durchgeführt, der Versorgungsstandard in Italien ist mit Deutschland vergleichbar. Des Weiteren wurden die klinische Untersuchung durch Ärztinnen und Ärzte mit Expertise in der Indikation NF1 durchgeführt und die MRT-Scans von einer Radiologin oder einem Radiologen mit Fachkenntnissen in der PN-Bildauswertung durchgeführt, sie entsprechen also dem Stand der medizinischen Wissenschaft. Somit ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Studie 01-C-0222

Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie mit flexiblem Cross-over-Design mit dem Farnesyltransferase-Inhibitor Tipifarnib bei Kindern und jungen Erwachsenen mit progressiven PN bei NF1. Diese Studie wurde vom NCI CTEP gesponsert und vom NCI POB koordiniert. Sie umfasst 10 teilnehmende Zentren in der USA.

Ziel dieser Studie war es zu ermitteln, ob Tipifarnib im Vergleich zu Placebo die Zeit bis zur Progression (*Time to Progression*, TTP) verdoppeln kann. Zusätzlich sollte die Toxizität, Ansprechrates und Auswirkung auf die Lebensqualität von Tipifarnib untersucht werden

Aufgrund des Cross-over-Designs gab es eine Phase A und eine Phase B. Für Phase A der Studie wurden die Patientinnen und Patienten in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert. In Behandlungsarm 1 erhielten sie 200 mg/m² Tipifarnib oral alle 12 Stunden, in Behandlungsarm 2 erhielten sie Placebo. Die Randomisierung selbst erfolgte mithilfe eines Computerprogrammes, hierbei wurde eine Blockrandomisierung angewendet, mit einer Blockgröße von 4 zu Beginn und einer Blockgröße von 2 nachdem 16 Patientinnen und Patienten randomisiert wurden.

Die Randomisierungsreihenfolge wurde nur den Apotheken der Behandlungszentren mitgeteilt, in denen die Prüfmedikationen vorbereitet und abgegeben wurde. Weder die Patientinnen und Patienten noch die Prüffärztin/der Prüffarzt erfuhren welche Behandlung verabreicht wurde. Nach der Aufnahme der Patientinnen und Patienten in die Studie über eine zentrale Registrierungsstelle, welche die Teilnahmeberechtigung überprüfte, benachrichtigte die zentrale Stelle die Studienapothekerin/den Studienapotheker, die/der den nächsten zufällig zugewiesenen Platz auf der Liste auswählte und diesen als Behandlung für diese Studienteilnehmerin bzw. -teilnehmer zuwies.

Zum Zeitpunkt einer Tumorprogression (unabhängig davon in welchem Behandlungsarm), wechselten die Patientinnen und Patienten in den anderen Behandlungsarm (Phase B). Eine Progression wurde als Zunahme des Volumens eines PN um $\geq 20\%$ im Vergleich zu Baseline definiert. Die Bestimmung erfolgte mittels volumetrischer MRT-Analysen, um Änderungen im Volumen der PN sensitiv messen zu können.

Durch das Cross-over-Design konnte sichergestellt werden, dass alle Patientinnen und Patienten Tipifarnib erhalten konnten. Zusätzlich gewährleistete der Wechsel der Patientinnen und Patienten in den anderen Behandlungsarm bei einer PN-Progression (und nicht zu einem festen Zeitpunkt), dass die Patientinnen und Patienten, die von Tipifarnib profitierten, das Medikament weiter erhielten. Die Patientinnen und Patienten wurden weiterhin regelmäßig mittels volumetrischem MRT untersucht, bis in Phase B eine Progression des PN festgestellt wurde. Dies führte zu einem Ausschluss aus der Studie. Als Baseline-Untersuchung für die Phase B, wurde die letzte MRT-Untersuchung der Phase A verwendet, also die Untersuchung, bei der eine Progression festgestellt wurde.

Behandlung

Tipifarnib wurde oral mit der MTD für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren (200 mg/m² pro Dosis) nach einer Mahlzeit alle 12 Stunden über 21 Tage verabreicht, gefolgt von einer 7-tägigen Pause ohne Medikamenteneinnahme. Diese 28 Tage entsprechen einem Behandlungszyklus. Die Dosis der jeweiligen Patientinnen und Patienten wurde anhand eines auf der KOF basierenden Dosierungsnomogramms auf die nächsten 50 mg aufgerundet. Die Dosen für morgens und abends waren identisch und konnten zur leichteren Einnahme bei Kleinkindern zerkleinert werden. Zum Zeitpunkt des Wechsels von Phase A zu Phase B war eine 2-wöchige Auswaschphase ohne Medikamentengabe angesetzt. Die tägliche Einnahme von Tipifarnib/Placebo wurde von den Teilnehmerinnen und Teilnehmern oder ihren Erziehungsberechtigten in Medikamententagebüchern dokumentiert. Diese wurden zum Zeitpunkt der Auswertung des Tumoransprechens durch das medizinische Studienteam evaluiert.

Studiendauer

Die Patientinnen und Patienten wurden in Phase A bis zum Zeitpunkt einer Tumorprogression (Zunahme des Volumens eines PN um $\geq 20\%$ im Vergleich zur Baseline) behandelt, und konnten anschließend in den anderen Behandlungsarm wechseln (Phase B). Eine Tumorprogression in Phase B führte zum Ausschluss aus der Studie. Für die Berechnung der Fallzahlen wurde hier von einer durchschnittlichen TTP für unbehandelte PN von 6 Monaten ausgegangen. Die volumetrischen MRT-Untersuchungen zur Bestimmung der Progression wurden hierbei vor Beginn der Zyklen 1, 4, 7 und 10 und im Anschluss alle 6 Zyklen durchgeführt.

Studienpopulation und Patientencharakteristika zu Baseline

Es wurden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 2 – 25 Jahren, mit einem NF1-assoziierten PN und mittels MRT nachgewiesener Tumorprogression in die Studie eingeschlossen. Insgesamt wurden 62 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen. Zwei Patientinnen und Patienten wurden jedoch als *Screening-Failure* nicht randomisiert.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird aus der Studie 01-C-0222 ausschließlich der Placebo-Arm als Kontrollpopulation für den historischen Vergleich dargestellt. Aus diesem Grunde werden nachfolgend nur die 29 Patientinnen und Patienten dieser Population charakterisiert. Im Placebo-Arm dieser Studie waren 14 (48 %) Jungen und 15 (52 %) Mädchen mit einem medianen Alter von 8,2 Jahren (3 – 17,7 Jahre) mit insgesamt 52 PN, von denen 31 PN als Zielläsionen klassifiziert wurden, eingeschlossen. Alle Patientinnen und Patienten hatten bei Studieneinschluss progressive PN. Die Patientinnen und Patienten hatten Zielläsionen am Kopf/Hals (4/29, 13,8 %), Rumpf/Extremitäten (3/29, 10,3 %), Extremitäten (1/29, 3,4 %), Hals/Brust (9/29, 31,0 %), Gesicht (3/29, 10,3 %), Hüfte (6/29, 20,7 %) Bauch (2/29, 6,9 %), und Rücken (3/29, 10,3 %). Zudem erhielten 4 (14 %) der Patientinnen und Patienten zuvor bereits NF1/PN-spezifische experimentelle medikamentöse Behandlungen (Methotrexat/Vinblastin oder Pirfenidon).

Die Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms der Studie 01-C-0222 haben also ähnliche Baselinecharakteristika wie die Patientinnen und Patienten der Studie SPRINT, weshalb sie sich als externe Kontrolle eignen. Es sind allerdings auch einige Unterschiede festzustellen. In SPRINT Phase II Stratum 1 nahmen mehr männliche Patienten teil und das mittlere Alter war höher als in der Studie 01-C-0222 (siehe Tabelle 4-47) aber die Altersspannen waren in beiden Studien ähnlich. In der Studie 01-C-0222 waren nur Patientinnen und Patienten mit progressiven PN bei Baseline eingeschlossen, in SPRINT hatten 42 % bei Baseline progressive PN. Deutlich mehr der Patientinnen und Patienten aus SPRINT hatten zuvor eine PN-gerichtete medikamentöse Therapie erhalten, was dadurch zu erklären ist, dass SPRINT 14 Jahre später als die Studie 01-C-0222 begann, so hatten die Patientinnen und Patienten deutlich mehr Gelegenheit an Studien zu experimentellen Therapien teilzunehmen.

Tabelle 4-47: Vergleich der Studienpopulationen der Studie SPRINT und des Placebo-Arms der Studie 01-C-0222

Studie		SPRINT Phase-II, Stratum 1 N = 50	01-C-0222 Placebo Arm N = 29
Alter, Jahre	Mittelwert ± s	10,3 ± 3,92	-
	Median	10,2	8,2
	Min - Max	3,5 – 17,4	3,0 – 17,7
Geschlecht, n (%)	Männlich	30 (60,0)	14 (48,3)
	Weiblich	20 (40,0)	15 (51,7)
Volumen der Zielläsion, ml	Mittelwert ± s	837,11 ± 925,011	
	Median	487,50	316
	Min - Max	5,6 – 3820,0	39,6 – 4896
Anzahl der Zielläsionen		50	31
Status der Zielläsion, n (%)	Progressiv	21 (42,0)	29 (100)
	Nicht progressiv	15 (30,0)	
	Unbekannt	14 (28,0)	
Vorbehandlung für NF1/PN, n (%)	Jegliche Vorbehandlung	39 (78,0)	4 (13,8)
	Medikamentöse Therapie	31 (62,0)	
	Operation	28 (56,0)	
	Strahlentherapie	1 (2,0)	
Lansky-Performance Status	N*	47	-
	Mittelwert ± s	86,8 ± 8,10	
	Median	90	
	Min – Max	70 – 100	
Karnofsky-Performance Status	N*	3	-
	Mittelwert ± s	83,3 ± 5,77	
	Median	80	
	Min – Max	80 – 90	

Studie		SPRINT Phase-II, Stratum 1 N = 50	01-C-0222 Placebo Arm N = 29
ECOG PS, n (%)	0	-	24 (82,7)
	1		4 (13,8)
	2		1 (3,4)
BMI: Body-Mass-Index; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung			

Endpunkte

Die primären Endpunkte der Studie waren die Zeit bis zur Progression und unerwünschte Ereignisse. Die mediane Zeit bis zur Progression basierte hierbei auf der Zeit bis zur Zunahme von $\geq 20\%$ in der Summe des Volumens aller Zielläsionen basierend auf einer volumetrischen Analyse mittels MRT. Die volumetrischen MRT-Untersuchungen zur Bestimmung der Progression wurden hierbei vor Beginn der Zyklen 1, 4, 7 und 10 und im Anschluss alle 6 Zyklen durchgeführt. Die Zeit bis zur Progression war hierbei definiert als die Zeit von Beginn der Phase A oder Phase B bis zum Zeitpunkt der Progression.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 01-C-0222 wurde in 10 Studienzentren in den USA durchgeführt. Alle Studienzentren zeichneten sich durch große Expertise in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NF1 aus. Die beteiligten Prüfarzte sind führende Experten auf dem Gebiet, welche in engem wissenschaftlichen Austausch mit den NF1-Experten in Deutschland stehen. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft. Dementsprechend gibt es keine Hinweise, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Es kann daher von einer vollständigen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Studie NCI-08-C-0079

Studiendesign

Es handelt sich hier um eine prospektive Kohortenstudie, die als Schwerpunkte die longitudinale klinische Bewertung von NF1-bezogenen Manifestationen und die longitudinale Analyse des Volumens von PN mittels MRT untersucht. Die Studie wurde gesponsert und durchgeführt durch das NCI POB am *National Institutes of Health Clinical Center* in Bethesda, Maryland USA und läuft aktuell noch.

Behandlung

Die Studie NCI-08-C-0079 ist eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Es liegen jedoch keine Einschränkungen hinsichtlich voriger sowie zeitgleicher Behandlung für NF1-assoziierte Symptome vor. Alle Patientinnen und Patienten, die eine medikamentöse Behandlung und/oder Bestrahlung für ihre NF1-bedingten Manifestation (unter anderem PN, dermale Neurofibrome, Optikusgliome oder MPNST) erhielten, waren teilnahmeberechtigt. Die zurückliegende und aktuelle Behandlung für NF1-bedingte Manifestationen wird vom Zeitpunkt des Studieneintritts während der gesamten Studiendauer erfasst. Auch die Teilnahme an anderen klinischen Studien zu experimentellen medikamentösen Therapien für die Behandlung der NF1 und NF1-assoziiertes PN war zulässig. Die Verwendung aller begleitenden Medikamente/Therapien, die für die Versorgung der Patientin bzw. des Patienten von der Ärztin oder dem Arzt als notwendig erachtet wurden, waren während der gesamten Studie erlaubt. Dazu gehörte unter anderem der Einsatz von Schmerzmitteln. Auch konnten die Patientinnen und Patienten während der Studie gleichzeitig an anderen Behandlungsprotokollen teilnehmen und experimentelle medikamentöse NF1- oder PN-gerichtete Therapien erhalten. Dies war auch bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten der Fall und es wurde die Behandlung mit unter anderem PEG-intron, Sirolimus, Tipifarnib, Pirfenidone, Thalidomide, Imatinib, Sorafenib registriert. Einige der Patientinnen und Patienten nahmen während der Beobachtungszeit sogar an mehreren Behandlungsprotokollen teil und erhielten mehrere dieser Optionen nacheinander. Des Weiteren wurden die Patientinnen und Patienten im Rahmen von Studienvisiten regelmäßig untersucht und in ihrem Krankheitsverlauf begleitet. Dementsprechend erhielten die Patientinnen und Patienten eine patientenindividuell-optimierte symptomatische Therapie. Dieses kann als BSC erachtet werden.

Studiendauer

Es war geplant 250 Patientinnen und Patienten mit NF1 über einen Zeitraum von 10 Jahren in diese Studie einzuschließen. Die Studie sollte bis 10 Jahren nach der Aufnahme der letzten Patientin/des letzten Patienten laufen.

Die Studie NCI-08-C-0079 begann 2008 und ist bisher noch nicht abgeschlossen. Aus dieser Studie wurden die volumetrischen MRT-Messungen, die vom NCI POB bis zum Februar 2019 durchgeführt wurden, an AstraZeneca übergeben, um die Analyse der Volumenänderung der Zielläsion und des PFS von Patientinnen und Patienten mit NF1-assoziierten PN zu ermöglichen.

Studienpopulation und Patientencharakteristika zu Baseline

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit NF1 im Alter von ≤ 35 Jahren eingeschlossen. Für den Vergleich mit der Studie SPRINT waren jedoch nur Patientinnen und Patienten mit PN im Alter von 3 – 17 Jahren relevant.

Folgende Patientenpopulationen werden im vorliegenden Dossier betrachtet:

- **Vollständiger NH-Analysesatz:** Der vollständige NH-Analysesatz umfasst alle Patientinnen und Patienten jeglicher Altersgruppen mit PN, für die mindestens 2 volumetrische MRT-Scans vorliegen. Zum Stand Februar 2019 traf dies auf 111 Patientinnen und Patienten zu.
- **Altersangepasste Population:** Diese Population umfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten, die den Einschlusskriterien der Studie SPRINT in Bezug auf das Alter entsprechen würden. Somit ist dies eine Teilpopulation des vollständigen NH-Analysesatzes, die nur Patientinnen und Patienten im Alter von 3 – 17 Jahre einschließt. Zudem werden nur Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 volumetrischen MRT-Scans in dieser Population berücksichtigt. Hierbei wurde der erste Scan, welcher im Alter von 3 – 18 Jahren durchgeführt wurde, als Baseline-Messung betrachtet. Durch die Auswahl dieser Patientinnen und Patienten anhand des Alters und des Auswertungszeitpunkt der volumetrischen MRT-Scans wird ein robuster Vergleich zur Population der SPRINT Phase-II Stratum 1 ermöglicht. Zum Stand Februar 2019 erfüllten 92 Patientinnen und Patienten dieses Kriterium.
- **An der SPRINT-Studie teilnehmende Population:** Dies ist eine Teilpopulation des vollständigen NH-Analysesatzes. Sie umfasst Patientinnen und Patienten der Studie NCI-08-C-0079, die auch in der SPRINT-Studie Phase-II Stratum 1 eingeschlossen waren und für die kontinuierliche MRT-Aufnahmen der Zielläsion verfügbar waren (für dasselbe PN in beiden Studien). Für Patientinnen und Patienten in der NH-Untergruppe kann sich die Zielläsion in der Analyse der Studie NCI-08-C-0079 von der Zielläsion in der Analyse der NH-Untergruppe (entspricht der Zielläsion in SPRINT) unterscheiden, sofern für beide Daten vorliegen. 2 Patientinnen und Patienten wurden aus diesem Datensatz ausgeschlossen, da in SPRINT und der NCI-08-C-0079-Studie unterschiedliche PN als Zielläsion definiert waren und nicht über den gesamten Zeitraum beider Studien von beiden PN Daten vorlagen. Zum Stand Februar 2019 erfüllten 9 Patientinnen und Patienten das Kriterium für den Einschluss in diese Population.

In der altersangepassten Kohorte, welche für den Vergleich zur Studie SPRINT relevant ist, waren 56 (60,9 %) Jungen und 36 (39,1 %) Mädchen eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter betrug 8,4 Jahre (3,0 – 17,0 Jahre). Die Patientinnen und Patienten hatten PN am Kopf (13/92, 14,1 %), Hals/Rumpf (13/92, 14,1 %), Rumpf (36/92, 39,1 %), Rumpf/Extremitäten (17/92, 18,5 %), Extremitäten (7/92, 7,6 %) oder am ganzen Körper (1/92, 1,1 %). Das durchschnittliche Volumen der PN betrug 538,09 ml (3,7 – 4895,0 ml).

Die Patientinnen und Patienten der altersangepassten Kohorte der Studie NCI-08-C-0079 haben also ähnliche Baselinecharakteristika wie die Patientinnen und Patienten der Studie SPRINT, weshalb sie sich als externe Kontrolle eignen und im Rahmen von historischen Vergleichen herangezogen werden können.

Tabelle 4-48: Vergleich der Studienpopulationen der Studie SPRINT und der Studie NCI-08-C-0079

Studie		SPRINT Phase-II, Stratum 1 N = 50	NCI-08-C-0079 altersangepasste Kohorte N = 92
Alter, Jahre	Mittelwert ± s	10,3 ± 3,92	8,4 ± 4,15
	Median	10,2	7,8
	Min - Max	3,5 – 17,4	3,0 – 17,0
Geschlecht, n (%)	Männlich	30 (60,0)	56 (60,9)
	Weiblich	20 (40,0)	36 (39,1)
Abstammung, n (%)	Kaukasisch	42 (84,0)	71 (77,2)
	Afroamerikanisch	4 (8,0)	7 (7,6)
	Asiatisch	1 (2,0)	1 (1,1)
	Andere	3 (6,0)	13 (14,1)
Volumen der Zielläsion, ml	Mittelwert ± s	837,11 ± 925,011	538,09 ± 700,753
	Median	487,50	301,50
	Min - Max	5,6–3820,0	3,7 – 4895,0
Körpergröße, cm	N*	50	69
	Mittelwert ± s	133,78 ± 21,023	127,44 ± 23,614
	Median	132,78	125,20
	Min - Max	100,3 – 171,2	90,7 – 180,3
Gewicht, kg	N*	50	69
	Mittelwert ± s	34,94 ± 16,484	30,64 ± 16,642
	Median	29,55	25,10
	Min - Max	15,7 – 88,7	11,4 – 78,8
BMI, kg/m²	N*	50	69
	Mittelwert ± s	18,559 ± 4,2856	17,522 ± 3,1458
	Median	17,587	16,774
	Min - Max	12,60 – 39,21	12,04 – 26,61
BMI: <i>Body-Mass-Index</i> ; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung N*: Patientinnen und Patienten, von denen Daten vorliegen			

Endpunkte

Die Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen der Studie NCI-08-C-0079 umfassend auf den natürlichen Verlauf der NF1-assoziierten Manifestationen unter BSC untersucht. Für den historischen Vergleich zur Studie SPRINT liegen AstraZeneca Daten zur Volumenänderung der PN vor, die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt werden. Die Volumenänderung der PN im natürlichen Krankheitsverlauf wurde mittels volumetrischer MRT-Analysen bestimmt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie NCI-08-C-0079 wurde in einem Studienzentrum in den USA durchgeführt. Das Studienzentrum zeichnet sich durch große Expertise in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NF1 aus. Die beteiligten Ärztinnen und Ärzte sind führende Experten auf dem Gebiet, welche in engem wissenschaftlichen Austausch mit den NF1-Experten in Deutschland stehen. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft. Dementsprechend gibt es keine Hinweise, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Es kann daher von einer vollständigen Übertragbarkeit ausgegangen werden.

Studie von Well et al., 2021

In der Studie von Well et al., 2021 wurden retrospektiv MRT-Scans von Patientinnen und Patienten mit großen Deletionen des NF1-Gens sowie von einer Kontrollgruppe mit NF1 aber ohne große Deletionen ausgewertet und die mittleren jährlichen Wachstumsraten von kutanen und subkutanen Neurofibromen sowie PN ermittelt. Die Studie war nicht auf Kinder und Jugendliche beschränkt, da jedoch Wachstumsraten für die Subgruppe der Kinder und Jugendliche berichtet wurden, können diese herangezogen werden. Baselinecharakteristika für die Subgruppe der Kinder und Jugendliche sind dieser Publikation allerdings nicht separat zu entnehmen.

Studie von Nguyen et al., 2013

In der Studie von Nguyen et al., 2013 wurden retrospektiv MRT-Scans von Patientinnen und Patienten mit NF1 und postoperativen PN ausgewertet. Ziel war die Analyse der Wachstumsrate und Identifikation prognostischer Faktoren für die Progression von postoperativen PN. Es wurden insgesamt 52 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Studie war nicht auf Kinder und Jugendliche beschränkt, da jedoch patientenindividuelle Wachstumsraten berichtet werden, kann eine Spanne für die Wachstumsraten der PN in pädiatrischen Patientinnen und Patienten extrahiert werden. Baselinecharakteristika für Kinder und Jugendliche sind in der Publikation nicht separat angegeben.

Studie von Nguyen et al., 2012

Studie von Nguyen et al., 2012 wurden retrospektiv MRT-Scans von 201 Patientinnen und Patienten mit NF1 ausgewertet und die Wachstumsrate bzw. ggf. das Auftreten von PN bestimmt. Nicht alle Patientinnen und Patienten hatten zu Baseline PN und die Studie war nicht auf Kinder und Jugendliche beschränkt. Da jedoch patientenindividuelle Wachstumsraten bereitgestellt werden, kann eine Spanne für die Wachstumsraten von PN in pädiatrischen Patientinnen und Patienten extrahiert werden.

Studie von *Fisher et al., 2008*

In der beobachtende prospektive Studie von *Fisher et al., 2008* wurde die Rolle der [18F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie für die Vorhersage der Progression von PN untersucht. In diesem Rahmen wurden ebenfalls im Abstand von ca. einem Jahr volumetrische MRT-Untersuchungen durchgeführt und die jährlichen Wachstumsraten für die jeweiligen Patientinnen und Patienten berichtet. PN-Wachstumsraten von 13 einzelnen Patientinnen und Patienten sind angegeben, 12 hiervon waren im Alter zwischen 3 – 17 Jahren.

PFS der Studie SPRINT im Vergleich zu der Studie NCI-08-C-0079 mittels PS-Adjustierung

Zusätzlich wird für Selumetinib ein historischer Vergleich für den Endpunkt PFS mittels PS-gestützten Methoden zur Studie NCI-08-C-0079 vorgelegt.

Die Studie NCI-08-C-0079 umfasste 111 Patientinnen und Patienten mit NF1-assoziierten PN. Bei 92 Patientinnen und Patienten wurde mindestens eine volumetrische PN-MRT-Untersuchung durchgeführt und sie waren im Alter zwischen 3 und 18 Jahren (altersangepasste Kohorte). Um den PN-Status der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn zu bestimmen, wurde für diese Patienten ein Algorithmus entwickelt, um eine neue Baseline-MRT-Untersuchung zu identifizieren, die innerhalb der Altersspanne von 3 bis 18 Jahren durchgeführt wurde und mindestens eine weitere MRT-Untersuchung im Zeitraum von 12 bis 24 Monaten vor dieser Untersuchung aufwies. Mit diesem Ansatz konnte der PN-Status bei Baseline adäquat bewertet werden. Für Patientinnen und Patienten in der altersangepassten Kohorte, bei denen die neue Baseline-Untersuchung nicht gemäß der oben beschriebenen Kriterien bestimmt werden konnte, wurde die Baseline als die erste durchgeführte volumetrische MRT-Analyse im Alter zwischen 3 und 18 Jahren definiert, und der PN-Status wird als unbekannt angesehen.

7 der Patientinnen und Patienten nahmen anschließend an der SPRINT Phase-II Stratum 1 teil. Daher wurden die in der Studie NCI-08-C-0079 erhobenen Daten für diese Patientinnen und Patienten für die PS-Analyse nicht herangezogen, um die Unabhängigkeit zwischen den Studien zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden 10 Patientinnen und Patienten mit fehlenden Angaben zu Gewicht und Größe bei Baseline ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt umfasste die PS-Analyse daher 75 Patientinnen und Patienten aus der Studie NCI-08-C-0079.

Die Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-49 dargestellt. Für einige der Variablen sind hohe absolute standardisierte Differenzen und somit ein Ungleichgewicht zwischen den beiden Studien zu erkennen.

Tabelle 4-49: Patientencharakteristika aus der PS-Adjustierung – naiver Vergleich ohne PS-Adjustierung – weitere Untersuchungen

Variable		SPRINT Phase-II Stratum 1 N = 50	NCI-08-C-0079 Altersangepasste Kohorte N = 75	St.Diff.
Geschlecht, n (%)	Männlich	20 (40,0)	27 (36,0)	0,082
	Weiblich	30 (60,0)	48 (64,0)	
Abstammung, n (%)	Kaukasisch	42 (84,0)	58 (77,3)	0,169
	Andere	8 (16,0)	17 (22,7)	
Alter, Jahre	N	50	75	0,058
	Mittelwert \pm s	10,3 \pm 3,92	10,1 \pm 4,10	
	Median	10,2	9,8	
	Min – Max	4 – 17	3 – 18	
Gewicht, kg	N	50	75	0,017
	Mittelwert \pm s	34,9 \pm 16,48	34,6 \pm 17,59	
	Median	29,6	29,9	
	Min – Max	16 – 89	12 – 78	
Größe, cm	N	50	75	0,021
	Mittelwert \pm s	133,8 \pm 21,02	133,3 \pm 22,83	
	Median	132,8	131,5	
	Min – Max	100 – 171	83 – 180	
Volumen der Zielläsion, ml	N	50	75	0,148
	Mittelwert \pm s	837,1 \pm 925,01	703,8 \pm 871,69	
	Median	487,5	422,0	
	Min – Max	6 – 3820	24 – 5759	
Lokalisation der Zielläsion, n (%)	Kopf, Kopf/Hals, Hals/Rumpf	29 (58,0)	25 (33,3)	0,511
	Rumpf, Rumpf/Extremitäten, Extremitäten, gesamter Körper	21 (42,0)	50 (66,7)	
PN-Status, n (%)	Progressiv	21 (42,0)	25 (33,3)	0,597
	Nicht progressiv	15 (30,0)	42 (56,0)	
	Unbekannt	14 (28,0)	8 (10,7)	

PN: Plexiformes Neurofibrom; St.Diff.: Absolute standardisierte Differenz

Berechnung der PS

Der PS für die Selumetinib-Behandlung wurde mithilfe einer multivariaten logistischen Regression geschätzt, wobei die Studie (SPRINT bzw. NCI-08-C-0079) als abhängige Variable und alle Baseline-Confounder (Alter, Abstammung, Geschlecht, PN-Status, Gewicht, Größe, PN-Volumen und -Lokalisation) als unabhängige Variablen in das Modell eingingen. Alter, Gewicht, Größe und PN-Volumen wurden als kontinuierliche Variablen im Modell beibehalten.

Für alle Patientinnen und Patienten wurden PS berechnet und 4 verschiedene Methoden der Propensity-Score-Analyse verwendet:

- 1:1 Matching
- Gewichtung mittels stabilisiertem IPTW
- IPTW-Schätzung
- 1:2 Matching mit Ersetzung

1:1 Matching

Tabelle 4-50: Patientencharakteristika aus der PS-Adjustierung nach 1:1 Matching – weitere Untersuchungen

Variable		SPRINT Phase-II Stratum 1 N = 37	NCI-08-C-0079 Altersangepasste Kohorte N = 37	St.Diff.
Geschlecht, n (%)	Männlich	15 (40,5)	14 (37,8)	0,055
	Weiblich	22 (59,5)	23 (62,2)	
Abstammung, n (%)	Weiß	30 (81,1)	30 (81,1)	0,000
	Andere	7 (18,9)	7 (18,9)	
Alter, Jahre	N	37	37	0,084
	Mittelwert \pm s	10,1 \pm 4,01	10,5 \pm 4,53	
	Median	10,2	10,9	
	Min – Max	4 – 17	3 – 17	
Gewicht, kg	N	37	37	0,086
	Mittelwert \pm s	35,4 \pm 17,37	37,0 \pm 20,70	
	Median	30,3	29,5	
	Min – Max	16 – 89	12 – 78	

Variable		SPRINT Phase-II Stratum 1 N = 37	NCI-08-C-0079 Altersangepasste Kohorte N = 37	St.Diff.
Größe, cm	N	37	37	0,061
	Mittelwert ± s	133,8 ± 21,84	135,3 ± 25,39	
	Median	136,0	131,7	
	Min – Max	100 – 171	93 – 180	
Volumen der Zielläsion, ml	N	37	37	0,149
	Mittelwert ± s	0,7 ± 0,70	0,8 ± 1,11	
	Median	0,5	0,4	
	Min – Max	0,01 – 3,31	0,02 – 5,76	
Lokalisation der Zielläsion, n (%)	Kopf, Kopf/Hals, Hals/Rumpf	16 (43,2)	14 (37,8)	0,110
	Rumpf, Rumpf/Extremitäten, Extremitäten, gesamter Körper	21 (56,8)	23 (62,2)	
PN-Status, n (%)	Progressiv	18 (48,6)	15 (40,5)	0,247
	Nicht progressiv	15 (40,5)	15 (40,5)	
	Unbekannt	4 (10,8)	7 (18,9)	

PN: Plexiformes Neurofibrom; St.Diff.: Absolute standardisierte Differenz

Beim 1:1 Matching wurden allen Patientinnen und Patienten der SPRINT anhand des PS einer Patientin/ einem Patienten der Studie NCI-08-C-0079 unter Verwendung eines *Greedy-Matching-Algorithmus* zugeordnet. Es wurde eine Caliper-Breite von 0,2 Standardabweichungen des PS verwendet. Ein präspezifizierter Caliper definiert die maximale Distanz, die zwischen den beiden PS liegen darf. Insgesamt wurde somit 37 Patientinnen und Patienten aus SPRINT mit Hilfe der PS mit 37 Patientinnen und Patienten aus der Studie NCI-08-C-0079 gematcht. Tabelle 4-50 zeigt die Baseline-Charakteristika für die gematchten Patienten. Es konnte eine deutliche Reduktion der absoluten standardisierten Differenz wurde ein Gleichgewicht in Bezug auf alle Baseline-Merkmale erreicht. Die gematchten Patientenpopulationen sind also vergleichbar.

Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)

Tabelle 4-51: Patientencharakteristika aus der PS-Adjustierung mittels IPTW – weitere Untersuchungen

Variable		SPRINT Phase-II Stratum 1 N = 51,6	NCI-08-C-0079 Altersangepasste Kohorte N = 73,3	St.Diff.
Geschlecht, n (%)	Männlich	22 (42,3)	28 (38,1)	0,086
	Weiblich	30 (57,7)	45 (61,9)	
Abstammung, n (%)	Weiß	40 (77,1)	57 (78,4)	0,031
	Andere	12 (22,9)	16 (21,6)	
Alter, Jahre	N	52	73	0,034
	Mittelwert ± s	9,9 ± 4,19	10,1 ± 4,20	
	Median	9,4	9,8	
	Min, Max	4, 17	3, 18	
Gewicht, kg	N	52	73	0,005
	Mittelwert ± s	34,8 ± 18,40	34,9 ± 18,26	
	Median	28,3	29,8	
	Min – Max	16 – 89	12 – 78	
Größe, cm	N	52	73	0,061
	Mittelwert ± s	131,6 ± 22,63	133,0 ± 23,33	
	Median	126,0	131,0	
	Min – Max	100 – 171	83 – 180	
Volumen der Zielläsion, ml	N	52	73	0,034
	Mittelwert ± s	0,8 ± 0,87	0,7 ± 0,90	
	Median	0,5	0,4	
	Min – Max	0,01 – 3,82	0,02 – 5,76	
Lokalisation der Zielläsion, n (%)	Kopf, Kopf/Hals, Hals/Rumpf	21 (39,8)	30 (40,5)	0,014
	Rumpf, Rumpf/Extremitäten, Extremitäten, Gesamter Körper	31 (60,2)	44 (59,5)	
PN-Status, n (%)	Progressiv	19 (37,0)	28 (37,8)	0,030
	Nicht progressiv	24 (46,6)	34 (46,9)	
	Unbekannt	8 (16,4)	11 (15,3)	
PN: Plexiformes Neurofibrom; St.Diff.: Absolute standardisierte Differenz				

Bei der Methode des IPTW wurde allen Patientinnen und Patienten aus SPRINT und allen Patientinnen und Patienten aus der Studie NCI-08-C-0079 ein Gewicht zugewiesen, das auf dem Kehrwert des PS basiert. Beim herkömmlichen IPTW (IPTW-Schätzung) ist die Fallzahl künstlich erhöht, somit wird die Varianz unterschätzt und die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art erhöht [118]. Um dies zu vermeiden wurden in einem zusätzlichen Ansatz stabilisierte Gewichte verwendet, also die Methode des stabilisierten IPTW (Gewichtung mittels stabilisiertem IPTW) durchgeführt.

Tabelle 4-51 zeigt die Baseline-Charakteristika nach der Gewichtung jedes Patienten unter Verwendung der stabilisierten Gewichte. Auch mit dieser Methode wurde eine deutliche Reduktion der absoluten standardisierten Differenz und somit ein Gleichgewicht in Bezug auf alle Baseline-Merkmale erreicht. Die gewichteten Patientenpopulationen sind also vergleichbar.

1:2 Matching mit Ersetzung

Tabelle 4-52: Patientencharakteristika aus der PS-Adjustierung mittels 1:2 Matching mit Ersetzung – weitere Untersuchungen

Variable		SPRINT Phase-II Stratum 1 N = 46	NCI-08-C-0079 Altersangepasste Kohorte N = 43	St.Diff.
Geschlecht, n (%)	Männlich	19 (41,3)	14 (33,7)	0,158
	Weiblich	27 (58,7)	29 (66,3)	
Abstammung, n (%)	Weiß	38 (82,6)	36 (82,6)	0,000
	Andere	8 (17,4)	7 (17,4)	
Alter, Jahre	N	46	43	0,152
	Mittelwert \pm s	10,0 \pm 3,88	10,5 \pm 3,14	
	Median	9,3	9,7	
	Min – Max	4 – 17	3 – 18	
Gewicht, kg	N	46	43	0,132
	Mittelwert \pm s	34,8 \pm 17,01	36,8 \pm 14,40	
	Median	29,3	26,8	
	Min – Max	16 – 89	12 – 78	
Größe, cm	N	46	43	0,074
	Mittelwert \pm s	133,0 \pm 21,10	134,4 \pm 16,53	
	Median	132,8	130,8	
	Min – Max	100 – 171	93 – 180	
Volumen der Zielläsion, ml	N	46	43	0,178
	Mittelwert \pm s	0,7 \pm 0,77	0,8 \pm 0,64	
	Median	0,5	0,4	
	Min – Max	0,01 – 3,31	0,02 – 5,76	

Variable		SPRINT Phase-II Stratum 1 N = 46	NCI-08-C-0079 Altersangepasste Kohorte N = 43	St.Diff.
Lokalisation der Zielläsion, n (%)	Kopf, Kopf/Hals, Hals/Rumpf	25 (54,3)	21 (48,9)	0,109
	Rumpf, Rumpf/Extremitäten, Extremitäten, Gesamter Körper	21 (45,7)	22 (51,1)	
PN-Status, n (%)	Progressiv	21 (45,7)	20 (45,7)	0,110
	Nicht progressiv	15 (32,6)	13 (29,3)	
	Unbekannt	10 (21,7)	11 (25,0)	
PN: Plexiformes Neurofibrom; St.Diff.: Absolute standardisierte Differenz				

Als Sensitivitätsanalyse wurden alle Patientinnen und Patienten aus SPRINT jeweils mit bis zu 2 Patientinnen und Patienten aus der Studie NCI-08-C-0079 mit Ersetzungen (Die Patientinnen und Patienten aus der Studie NCI-08-C-0079 konnten also für mehr als eine Patientin/ ein Patient als Match verwendet werden) unter Verwendung der PS gematcht. 46 Patientinnen und Patienten aus SPRINT konnten gematcht werden; Patientinnen und Patienten aus der Studie NCI-08-C-0079 konnten mehrfach verwendet werden. 43 Patientinnen und Patienten der Studie NCI-08-C-0079 dienten als Match für SPRINT.

Tabelle 4-52 zeigt die Baseline-Charakteristika nach dem Matching der Patienten im Verhältnis 1:2 mit den Ersetzungen. Auch mit dieser Methode wurde eine deutliche Reduktion der absoluten standardisierten Differenz und somit ein Gleichgewicht in Bezug auf alle Baseline-Merkmale erreicht.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SPRINT	- ^a	nein	nein	nein	ja	ja	- ^b
<i>Baldo et al., 2020</i>	- ^a	nein	nein	nein	ja	ja	- ^b
<i>Espírito Santo et al., 2020</i>	- ^a	nein	nein	nein	ja	ja	- ^b
a: Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.							
b: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.							

Tabelle 4-54: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit der Vergleichstherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NCI-08-C-0079	- ^a	nein	nein	nein	ja	ja	- ^b
01-C-0222	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
<i>Well et al., 2021</i>	- ^a	nein	nein	nein	ja	ja	- ^b
<i>Nguyen et al., 2013</i>	- ^a	nein	nein	nein	ja	ja	- ^b
<i>Nguyen et al., 2012</i>	- ^a	nein	nein	nein	ja	ja	- ^b
<i>Fisher et al. 2008</i>	- ^a	nein	nein	nein	ja	ja	- ^b
a: Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt							
b: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SPRINT, NCI-08-C-0079, den Fallserien von *Baldo et al., 2020* und *Espírito Santo et al., 2020* sowie den Studien, welche Wachstumsraten der PN berichten (*Well et al., 2021; Nguyen et al., 2013; Nguyen et al., 2012; Fisher et al. 2008*) handelt es sich um nicht randomisierte, offene, einarmige Studien ohne Kontrollgruppe. Daher können keine Aussagen zur Verdeckung der Gruppenzuteilung getroffen werden. Die Patientinnen und Patienten sowie die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber waren aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns nicht verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Für die vorliegenden einarmigen Studien wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen, dementsprechend ist keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgesehen. Je nach Art des Endpunktes und der Größe des beobachteten Effektes können dennoch Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit der herangezogenen Evidenz wird Abschnitt 4.4.1 bestimmt.

Bei der Studie 01-C-0222 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II Studie mit flexiblem Cross-over-Design. Für die Randomisierung wurde eine Blockrandomisierung angewendet, mit einer Blockgröße von 4 zu Beginn und einer Blockgröße von 2 nachdem 16 Patientinnen und Patienten randomisiert wurden. Die Randomisierungsreihenfolge wurde auf einer Papierliste nur der Krankenhausapotheke mitgeteilt, in der das Medikament vorbereitet und abgegeben wurde; weder die Patientinnen und Patienten noch die Prüfärztin/der Prüfarzt erfuhren, welche Behandlung verabreicht wurde. Sie waren somit verblindet. Da zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert wurden und keine sonstigen Aspekte vorliegen, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie 01-C-0222 insgesamt als niedrig eingestuft.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die in Tabelle 4-55 dargestellten Endpunkte, werden als patientenrelevant eingestuft und zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib herangezogen. Hierbei wird betrachtet, ob für die jeweilige Studie für den entsprechenden patientenrelevanten Endpunkt Ergebnisse für die pädiatrische Patientenpopulation im Anwendungsgebiet vorliegen und dargestellt werden können.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkt	Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			Studien mit der Vergleichstherapie					
	SPRINT Phase-II, Stratum 1	Baldo et al., 2020	Espírito Santo et al., 2020	NCI-08-C-0079	01-C-0222 Placebo-Arm	Well et al., 2021	Nguyen et al., 2013	Nguyen et al., 2012	Fisher et al., 2008
Mortalität									
Gesamtüberleben	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Morbidität									
Tumoransprechen									
Verringerung des Tumolvolumens	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja
Objektive Ansprechrate (ORR)	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Bestes objektives Ansprechen (BOR)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dauer des Ansprechens (DOR)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Progressionsfreies Überleben (PFS)	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Verbesserung der PN-assoziierten Symptome									
Schmerzen									
Numerical rating scale (NRS-11)-Schmerzskala	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Zeit bis zur Schmerzlinderung	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pain Interference Index (PII)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			Studien mit der Vergleichstherapie					
	SPRINT Phase-II, Stratum 1	Baldo et al., 2020	Espírito Santo et al., 2020	NCI-08-C-0079	01-C-0222 Placebo-Arm	Well et al., 2021	Nguyen et al., 2013	Nguyen et al., 2012	Fisher et al., 2008
Motorfunktion									
Manueller Muskeltest	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Bewegungsfreiheit	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Grooved pegboard test	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Greifkraft und Schlüsselgriff	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Unterschiede in der Beinlänge	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
PROMIS (Mobilität und obere Extremitäten)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Sehfähigkeit									
Sehtest (HOTV-Tafel oder Teller-Acuity-Sehtesttafeln)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Exophthalmometrie	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Atemfunktion									
Einsekundenkapazität (FEV _{1,0,75})	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Atemwegswiderstand (R ₂₀)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
DVQ (Dysfunctional Voiding Questionnaire)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Allgemeiner Gesundheitszustand									
Symptomcheckliste	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gehfähigkeit mittels 6-Minuten Gehstest (6MWT)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels GIC	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			Studien mit der Vergleichstherapie					
	SPRINT Phase-II, Stratum 1	Baldo et al., 2020	Espírito Santo et al., 2020	NCI-08-C-0079	01-C-0222 Placebo-Arm	Well et al., 2021	Nguyen et al., 2013	Nguyen et al., 2012	Fisher et al., 2008
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
PedsQL (<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Sicherheit									
Unerwünschte Ereignisse									
Unerwünschte Ereignisse ^b (UE)	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Schwerwiegende UE ^c (SUE)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Schwere UE ^c (CTCAE Grad ≥ 3)	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Nicht schwere UE vom CTCAE-Grad ≤ 2	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
UEs, die zum Tod führen	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Behandlungsabbruch aufgrund UEs	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dosisreduktion aufgrund unerwünschter Ereignisse	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Unterbrechung der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Schwerwiegende AESI	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Schwere AESI mit CTCAE Grad ≥ 3	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Nicht schwere AESI mit CTCAE-Grad 1 + 2.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
AESI: Adverse Events of special Interest (<i>Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</i>); AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BOR: <i>Best Objective Response</i> (bestes Gesamtansprechen); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; DOR: <i>Duration of Response</i> ; DVQ: <i>Disfunctional Voiding Questionnaire</i> ; FEV:									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			Studien mit der Vergleichstherapie					
	SPRINT Phase-II, Stratum 1	<i>Baldo et al., 2020</i>	<i>Espírito Santo et al., 2020</i>	NCI-08-C-0079	01-C-0222 Placebo-Arm	<i>Well et al., 2021</i>	<i>Nguyen et al., 2013</i>	<i>Nguyen et al., 2012</i>	<i>Fisher et al., 2008</i>
<p><i>Forced Expiratory Volume</i> (Einsekundenkapazität); GIC: <i>Global Impression of Change</i>; NF1: Neurofibromatose Typ 1; NRS-11: <i>Numerical Rating Scale</i>; ORR: <i>Objective Response Rate</i> (Objektive Ansprechrate); PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>; PFS: <i>Progression-free Survival</i> (Progressionsfreies Überleben); PII: <i>Pain Interference Index</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: <i>Time to Response</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Gesamtüberleben war in den Studien nicht als Endpunkt präspezifiziert, da die Mortalität in der hier vorliegenden pädiatrischen Indikation nicht die hauptsächliche Krankheitslast darstellt. Todesfälle wurden jedoch erhoben, sofern eingetreten. In den Studien SPRINT, 01-C-0222 und den Fallserien von <i>Baldo et al., 2020</i> und <i>Espírito Santo et al., 2020</i> traten keine Todesfälle auf. In der Studie NCI-08-C-0079 wurden bis zum Stand der vorliegenden Informationen von Februar 2019 insgesamt 3 Todesfälle berichtet, 2 davon in der altersangepassten Kohorte.</p> <p>b: zusätzlich Darstellung nach SOC und PT bei ≥ 5 Patientinnen und Patienten</p> <p>c: zusätzlich Darstellung nach SOC und PT bei ≥ 3 Patientinnen und Patienten</p>									

4.3.2.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – weitere Untersuchungen

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben

In Bezug auf die Mortalität haben Patientinnen und Patienten mit NF1 eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung [1]; das mittlere und mediane Sterbealter von Patientinnen und Patienten mit NF1 liegt bei 54,4 – 59 Jahren [1]. Aufgrund des hohen Sterbealters und da es sich bei den PN selbst nicht um maligne Tumore handelt, stellt die Mortalität in der hier vorliegenden pädiatrischen Indikation nicht die wesentliche Krankheitslast dar. Bei Patientinnen und Patienten mit NF1 im Kindes- und Jugendalter wird noch nicht mit einer gegenüber der Allgemeinbevölkerung signifikant erhöhten Mortalität gerechnet. Aus diesem Grund war das Gesamtüberleben in der pivotalen Studie SPRINT nicht als Endpunkt präspezifiziert, Todesfälle wurden jedoch erhoben sofern eingetreten. In der pivotalen Studie SPRINT, den Fallserien von *Baldo et al., 2020* und *Espírito Santo et al., 2020* sowie im Placebo-Arm der Studie 01-C-0222 traten keine Todesfälle auf. In der Studie NCI-08-C-0079 wurden bis zu Stand der vorliegenden Informationen von Februar 2019 insgesamt 3 Todesfälle berichtet, 2 davon in der altersangepassten Kohorte.

4.3.2.3.3.1.2 Morbidität: Tumoransprechen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Tumoransprechen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Um das Ansprechen der Zielläsion zu erfassen und zu charakterisieren, wurden in der SPRINT-Studie die prozentuale Volumenänderung der Zielläsion, die objektive Ansprechrates, die Zeit bis zum Ansprechen, die Dauer des Ansprechens und das beste Gesamtansprechen erhoben.</p> <p>In der SPRINT-Studie wurden die volumetrischen MRT-Scans mittels einer automatisierten Methode zentral am <i>Pediatric Oncology Branch</i> des <i>National Cancer Institute</i> (NCI POB) ausgewertet. Das Volumen der Zielläsion wurde anhand der <i>Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis</i> (REiNS)-Kriterien [5] evaluiert. Diese Kriterien wurden angewandt, um das Ansprechen oder die Progression der Zielläsion zu bestimmen. Eine 20 %ige Volumenveränderung des PN entsprach einem Ansprechen (Volumenverringern) bzw. einer Progression (Volumenzunahme)¹⁸.</p> <p>Die Größe der Zielläsion wurde zu Baseline und jeweils vor dem 5., 9., 14., 17., 21., und 25. Behandlungszyklus und im Anschluss nach jedem 6. Behandlungszyklus bestimmt. Hierbei wurde das Ansprechen auf die Behandlung bzw. die Progression anhand der REiNS-Kriterien folgendermaßen bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges Ansprechen (<i>complete response, CR</i>): Vollständige Rückbildung der Zielläsion. • Partielles Ansprechen (<i>partial response, PR</i>): Verringerung des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum dem Ausgangswert bei der Baseline-Untersuchung. Das partielle Ansprechen wird beim ersten Feststellen als unbestätigt angesehen und wird bestätigt, wenn das partielle Ansprechen bis zur nächsten Untersuchung innerhalb von 3 – 6 Monaten bestehen bleibt. • Stabile Erkrankung (<i>stable disease, SD</i>): Keine bis geringe Volumenänderung (< 20 %ige Zunahme oder < 20 %ige Abnahme des Volumens der Zielläsion) • Krankheitsprogression (<i>progressive disease, PD</i>): Zunahme des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei der Baseline-Untersuchung oder im Vergleich zum Zeitpunkt des besten Ansprechens nach partiellem Ansprechen.

¹⁸ Die Krankheitsprogression konnte entsprechend des SPRINT-Protokolls Veränderungen in der Zielläsion aber auch bei zwei weiteren PN involvieren, sodass eine Krankheitsprogression, abweichend von den REiNS-Kriterien auch auf Basis einer Progression klinisch relevanter Nicht-Zielläsion bestimmt werden konnte. Eine Zielläsion war hierbei definiert als das klinisch relevanteste PN, das im Wesentlichen für die auftretenden PN-assoziierten Symptome verantwortlich war. Im Rahmen der SPRINT-Studie wurden jedoch keine klinisch relevanten PN über die Zielläsionen hinaus festgestellt, sodass die Feststellung einer Krankheitsprogression, analog zu den REiNS-Kriterien ausschließlich auf der Untersuchung der Zielläsionen beruhte.

Studie	Operationalisierung
	<p>Die objektive Ansprechrates (<i>objective response rate, ORR</i>) war in der SPRINT-Studie definiert als prozentualer Anteil an Patientinnen und Patienten mit CR oder PR, basierend auf Patientinnen und Patienten, die mindesten eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Es wurden hierbei Daten bis zur Krankheitsprogression oder in Abwesenheit einer Progression bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung einbezogen.</p> <p>Zudem wurde das beste objektive Ansprechen (<i>best objective response, BOR</i>), vom Beginn der Behandlung bis zur Progression oder, in Abwesenheit von Progression, der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung für alle Patientinnen und Patienten bestimmt.</p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen (<i>time to response, TTR</i>) war definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung vor einem neuen Behandlungszyklus, bei dem ein vollständiges Ansprechen oder ein unbestätigtes partielles Ansprechen (sofern dieses im Nachgang bestätigt wird) festgestellt wird. Hierbei soll die entsprechende MRT-Untersuchung mit der MRT-Untersuchung übereinstimmen, welche den unten beschriebenen Beginn der Dauer des Ansprechens markiert. Die Bestimmung der TTR beruhte stets auf den geplanten MRT-Untersuchungen zu Beginn eines neuen Behandlungszyklus. Es wurden Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung der TTR einbezogen.</p> <p>Die Dauer des Ansprechens (<i>duration of response, DOR</i>) war definiert als die Zeit von der ersten MRT-Untersuchung vor Beginn eines Behandlungszyklus, bei der ein Tumoransprechen festgestellt (und im Nachgang bestätigt) wurde, bis zu der MRT-Untersuchung, bei der eine Krankheitsprogression festgestellt wurde oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Das Ende der Dauer des Ansprechens fällt mit der MRT-Untersuchung der Progression oder des Todes jeglicher Ursache, welche für den Endpunkt progressionsfreies Überleben berücksichtigt wurden, zusammen.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (<i>progression-free survival, PFS</i>) war in der SPRINT-Studie definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Bewertung, in der eine Progression oder der Tod durch jegliche Ursache festgestellt wurde, unabhängig davon, ob die Patientin/ der Patient die Studientherapie abbrach oder eine andere PN-Behandlung (nach Absetzen der Studienbehandlung) vor der Progression erhielt.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse weder eine Krankheitsprogression erfahren haben noch verstorben waren, wurden bei ihrer letzten auswertbaren MRT-Untersuchung zensiert. Wenn die Patientin/ der Patient nach zwei oder mehr verpassten MRT-Untersuchungen eine Krankheitsprogression erfuhr oder starb, wurde die Patientin/ der Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Bewertung zensiert. Falls für eine Patientin/ ein Patienten keine auswertbaren MRT-Bewertungen oder keine Baseline-Daten vorlagen, wurde sie/er zum ersten Tag des ersten Zyklus der Studienbehandlung zensiert, es sei denn, die Patientin/ der Patient starb innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen.</p> <p>Die Progression war hierbei im Rahmen der REiNS-Kriterien definiert als 20 %ige Zunahme des Volumens der Zielläsion, gemessen anhand volumetrischer MRT-Aufnahmen. Die Beurteilung, ob eine Progression vorlag, erfolgte zentral durch eine erfahrene Radiologin bzw. einen erfahrenen Radiologen auf Basis der MRT-Aufnahmen.</p>

Zusätzlich zum progressionsfreien Überleben wurde in der SPRINT-Studie auch die **Zeit bis zur Progression (*time to progression*, TTP)** erfasst. Diese war definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Bewertung, in der eine objektive Progression festgestellt wurde, unabhängig davon, ob die Patientin/ der Patient die Studientherapie abbrach oder eine andere PN-Behandlung (nach Absetzen der Studienbehandlung) vor der Progression erhielt.

Für die oben beschriebenen Endpunkte wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Ereignis, bzw. die Zeit bis zum Ereignis dargestellt. Zum Vergleich des Therapieeffekts von Selumetinib gegenüber der Vergleichstherapie mit BSC werden *Time-to-Event*-Analysen für den Endpunkt PFS berechnet.

Um die Endpunkte Volumenveränderung, Ansprechrate und Dauer des Ansprechens auf ihre Robustheit zu untersuchen, wurde als Sensitivitätsanalyse eine erneute Auswertung (zusätzlich zu der zentralen Auswertung des Studiensponsors NCI) der MRT-Scans der PN durch ein *Independent Centralized Review* (ICR) durchgeführt.

Hierbei wurden die Scans retrospektiv von unabhängigen erfahrenen Radiologinnen bzw. Radiologen des Dienstleisters PAREXEL Medical Imaging ausgewertet und das Tumolvolumen anhand der REiNS-Kriterien bestimmt. Um sicherzustellen, dass dasselbe für die PN-assoziierten Symptome primär verantwortliche PN (= Zielläsion) beurteilt wurde, wurde PAREXEL vom NCI eine schriftliche Beschreibung der Lokalisation der Zielläsion zur Verfügung gestellt.

Für die Konturerkennung der PN verwendeten die unabhängigen Gutachterinnen und Gutachter ein automatisiertes Software-Tool zur Vorauswahl der Grenzen der Zielläsion. Anschließend wurden die Grenzen der Zielläsion von den unabhängigen Gutachterinnen und Gutachtern für jede Schicht des 3D-MRT-Scans angepasst, wodurch das automatische Tool das Volumen der Zielläsion erfassen konnte. Das Tumoransprechen der PN wurde für jede MRT-Aufnahme im Rahmen der Studienvisiten vor Beginn eines neuen Behandlungszyklus anhand der REiNS-Kriterien automatisch berechnet und anschließend von einer unabhängigen Gutachterin bzw. Gutachter verifiziert. Hierbei war auf Basis der REiNS-Kriterien eine Volumenverringerung von 20 % die Schwelle für ein partielles Ansprechen und eine Volumenzunahme von 20 % die Schwelle für eine Progression.

Analysepopulationen

Die Analyse des Tumoransprechens und des PFS beruht auf dem *Full Analysis Set* (FAS). Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.

Analysen und Darstellung im Dossier

Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:

- Volumenänderung der Zielläsion
- Objektive Ansprechrate: Anteil der Patientinnen und Patienten mit PR oder CR
- Bestes Objektives Ansprechen: Anteil der Patientinnen und Patienten mit den PR, CR, SD, PR als bestes objektives Ansprechen.
- Ansprechen bei Datenschnitt: Anteil der Patientinnen und Patienten mit den PR, CR, SD, PR bei Datenschnitt
- Zeit bis zum Ansprechen
- Dauer des Ansprechens
- Progressionsfreies Überleben/Zeit bis zur Progression

Studie	Operationalisierung
	<p><i>Historischer Vergleich</i></p> <p>Für die Endpunkte Volumenveränderung der PN sowie PFS wird zusätzlich ein historischer Vergleich zu den Studien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 dargestellt. Für die Volumenveränderung wird die jährliche Wachstumsrate verglichen sowie eine MMRM-Analyse dargestellt. Für PFS erfolgt der Vergleich des Medianen PFS mit Angabe von HR, 95 %-KI und P-Wert.</p> <p>Zudem wird für den Vergleich mit der Studie NCI-08-C-0079 eine Adjustierung mittels <i>Propensity-Score-Matching</i> dargestellt um den Effekt einer möglichen Ungleichverteilung prognostischer Faktoren zu minimieren. Im historischen Vergleich mittels <i>Propensity-Score-Matching</i> werden jene Patientinnen und Patienten miteinander verglichen, für die ähnliche <i>Propensity-Scores</i> berechnet wurden.</p> <p>Es werden für den Vergleich des PFS zwischen der Behandlungs- und Kontrollgruppe ein 1:1-Matching mit einer Caliper-Breite von 0,2 Standardabweichungen, eine IPTW-Schätzung (<i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i>) sowie eine Gewichtung mittels stabilisiertem IPTW und ein 1:2-Matching mit Ersetzungen durchgeführt.</p>
<i>Baldo et al., 2020</i>	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Die dreidimensionale PN-Volumenmessung und Auswertung wurde anhand von axialen Scans von einer Radiologin oder einem Radiologen mit Fachkenntnissen in der PN-Bildauswertung durchgeführt. Aufgrund der komplexen Formen und der zum Teil erheblichen Größe der PN wurde das Tumoransprechen über die Volumenreduktion bestimmt.</p> <p>Im Gegensatz zur SPRINT-Studie erfolgte die Volumenmessung in dieser Fallserie manuell ohne Unterstützung mit einem automatisierten Software-Tool.</p> <p>Eine Volumenreduktion von > 20 % wurde als Tumoransprechen gewertet, eine Volumenreduktion zwischen 0 und 20 % als Stabilisation des Tumorwachstums und jegliche Volumenerhöhung als Tumorwachstum.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Dargestellt wird die Anzahl der PN mit Ansprechen um > 20 %</p>
<i>Espírito Santo et al., 2020</i>	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Es wurde alle 6 Monate eine MRT-Untersuchung durchgeführt, um das Tumoransprechen zu erheben. Im Gegensatz zu der Studie SPRINT wurde die Tumorverkleinerung nicht volumetrisch erhoben, sondern eindimensional, da die entsprechende technische Ausrüstung hierfür nicht verfügbar war. Stattdessen basierte das Tumoransprechen auf den RECIST-Kriterien. Eine Verringerung der Summe des Durchmesser der Zielläsionen um 30 % im Verhältnis zu Baseline wurde demnach als Tumoransprechen gewertet.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Anteil der Patienten mit Tumoransprechen anhand RECIST-Kriterien um 30 % der Summe der Zielläsionen</p>

Studie	Operationalisierung
NCI-08-C-0079	<p>Die Erhebung und Operationalisierung erfolgten analog zu SPRINT.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volumenänderung der Zielläsion sowie Vergleich der Volumenänderung zu SPRINT • Progressionsfreies Überleben und historischer Vergleich zu SPRINT inklusive HR, 95 %-KI und p-Wert • Historischer Vergleich des PFS zu SPRINT mittels Propensity-Score-Analysen.
01-C-0222	<p>Die Erhebung und Operationalisierung erfolgten analog zu SPRINT.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volumenänderung der Zielläsion sowie Vergleich der Volumenänderung zu SPRINT • Progressionsfreies Überleben und historischer Vergleich zu SPRINT inklusive HR, 95 %-KI und p-Wert
<i>Well et al., 2021</i>	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Die Patientinnen und Patienten wurden mittels volumetrischem Ganzkörper-MRT untersucht. Die Volumetrie von Tumoren wurde mit einer semi-automatischen MedX-Software durchgeführt. Hierfür wurden die Grenzen der Tumore von der Software automatisch erfasst oder alternativ manuell eingezeichnet, falls die automatische Erfassung nicht möglich war. Zehn Patientinnen und Patienten wurden zufällig ausgewählt und die Volumetrie wurde von einer zweiten Radiologin bzw. einem zweiten Radiologen wiederholt, um die Inter-Rater-Reliabilität zu bewerten. Die individuellen Wachstumsraten wurden bei allen Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Nachuntersuchungen berechnet. Angaben zur Definition einer Progression werden in der Publikation nicht gemacht.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Dargestellt wird die jährliche prozentuale Wachstumsrate der PN.</p>
<i>Nguyen et al., 2013</i>	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>In der Studie von <i>Nguyen et al., 2013</i> wurden MRT-Daten retrospektiv ausgewertet. Die dreidimensionale volumetrische Tumoranalyse wurde mit einem MRT-basierten Programm zur Tumorsegmentierung und volumetrischen Analyse durchgeführt. Da die Nachbeobachtungszeiträume von Patientin/Patient zu Patientin/Patient stark variierten, wurde zusätzlich zur üblichen Berechnung der Tumorveränderung gegenüber dem Ausgangswert auch die prozentuale Veränderung des postoperativen Tumolvolumens pro Jahr gemessen. Eine signifikante Tumorprogression wurde als Tumorwachstum von mehr als 20 % pro Jahr definiert.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Dargestellt wird die jährliche prozentuale Wachstumsrate der PN.</p>

Studie	Operationalisierung
Nguyen et al., 2012	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Die Analyse des Tumolvolumens erfolgte mit der MedX-Software. Die Differenz der Signalintensität in gesundem (niedrige Intensität) und Tumorgewebe (hohe Intensität) wurde verwendet, um die Tumorränder auf jeder axialen Schicht zu definieren und anschließend eine automatische Volumenberechnung durchzuführen. Diese volumetrische Bewertung ist sensitiv und reproduzierbar und liefert ähnliche Ergebnisse wie die manuelle Bestimmung der Tumorgrenzen. Wenn eine automatische Randabtastung für einen bestimmten Tumor nicht möglich war, wurde eine manuelle Abtastung durchgeführt. PNs mit einem größten Durchmesser von weniger als 3,0 cm wurden ausgeschlossen, da ihr Volumen auf den Ganzkörper-MRT-Bildern nicht genau beurteilt werden kann. Eine Zunahme des Tumolvolumens um mehr als 20 % pro Jahr im Vergleich zum vorherigen Volumen wurde als signifikantes Tumorwachstum angesehen.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Dargestellt wird die jährliche prozentuale Wachstumsrate der PN.</p>
Fisher et al., 2008	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Die MRT-Untersuchung wurde kurz nach der Aufnahme in die Studie und ein Jahr nach der Baseline-Untersuchung durchgeführt. Die quantitative Bewertung der PN-Größe wurde mit einer Methode der automatisierten volumetrischen MRT-Analyse durchgeführt. Die prozentuale Veränderung des PN Volumens von der Baseline bis zur Folgeuntersuchung wurde berechnet.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Dargestellt wird die jährliche prozentuale Wachstumsrate der PN.</p>
<p>BOR: Bestes objektives Ansprechen; CR: vollständiger Ansprechen (<i>complete response</i>); DOR: Dauer des Ansprechens; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; HR: Hazard Ratio; ICR: <i>Independent Centralized Review</i>; IPTW: <i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i>; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>mixed model repeated measures</i>; MRT: Magnetresonanztomographie; ORR: Objektives Gesamtansprechen; PFS: Progressionsfreies Überleben; PD: Progression (<i>progressive disease</i>) NCI POB; <i>Pediatric Oncology Branch</i> des <i>National Cancer Institute</i>; PN: Plexiformes Neurofibrom; PR: Partielles Ansprechen (<i>partial response</i>); RECIST: <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumor</i>; REiNS: <i>Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis</i>; SD: Stabile Erkrankung (<i>stable disease</i>); TTP: Zeit bis zur Progression; TTR: Zeit bis zum Ansprechen</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase II, Stratum 1	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
<i>Baldo et al., 2020</i>	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
<i>Espírito Santo et al., 2020</i>	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
NCI-08-C-0079	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
01-C-0222	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<i>Well et al., 2021</i>	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
<i>Nguyen et al., 2013</i>	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
<i>Nguyen et al., 2012</i>	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
<i>Fisher et al., 2008</i>	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Da in SPRINT Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich re-

produzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des Tumoransprechens wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Bei *Baldo et al., 2020* handelt es sich um eine einarmige Fallserie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Bei der Berichterstattung wurden alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in der Publikation berichtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Die Erhebung der Volumenveränderung der PN erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des Tumoransprechens wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Bei *Espírito Santo et al., 2020* handelt es sich um eine einarmige Fallserie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Bei der Berichterstattung wurden alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in der Publikation berichtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Die Erfassung des Ansprechens der PN erfolgte mittels MRT-Analyse anhand der RECIST-Kriterien, welche valide und etablierte Kriterien zur Beurteilung des Tumoransprechens darstellen. Daher erfolgt die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des Tumoransprechens wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Bei der Studie **NCI-08-C-0079** handelt es sich um eine einarmige Beobachtungsstudie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Alle Patientinnen und Patienten, welche sich im Anwendungsgebiet von Selumetinib befanden, wurden bei der Auswertung berücksichtigt, das ITT-Prinzip ist also adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

dieses Endpunkts vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des Tumoransprechens wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Bei der Studie **01-C-0222** handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II Studie mit flexiblem Cross-over-Design, das Verzerrungspotential auf Studienebene wird demnach als niedrig eingestuft. Die Randomisierungsreihenfolge wurde auf einer Papierliste nur der Krankenhausapotheke mitgeteilt, in der das Medikament vorbereitet und abgegeben wurde; weder die Patientinnen und Patienten noch die Prüferin/ der Prüfer erfuhren, welche Behandlung verabreicht wurde. Sie waren somit verblindet. Alle Patientinnen und Patienten, welche randomisiert wurden, wurden bei der Berichterstattung berücksichtigt, das ITT-Prinzip ist also adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des Tumoransprechens wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Bei *Well et al., 2021* handelt es sich um keine randomisierte Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt somit nicht. Alle Patientinnen und Patienten die den Analysekriterien entsprechen werden in die Analyse eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist also umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Wachstumsrate der PN wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Bei *Nguyen et al., 2013* handelt es sich um eine einarmige Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Alle Patientinnen und Patienten die den Analysekriterien entsprechen werden in die Analyse eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist also umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Wachstumsrate der PN wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Bei *Nguyen et al., 2012* handelt es sich um eine einarmige Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Alle Patientinnen und Patienten die den Analysekriterien entsprechen werden in die Analyse eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist also umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Wachstumsrate der PN wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Bei *Fisher et al., 2008* handelt es sich um eine einarmige Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Alle Patientinnen und Patienten die den Analysekriterien entsprechen werden in die Analyse eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist also umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung des Tumoransprechend unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Wachstumsrate der PN wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.3.1.2.1 Volumenänderung der Zielläsion

Tabelle 4-58: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Volumenänderung der Zielläsion“ – Veränderung gegenüber Baseline – Hauptanalyse des NCI POB – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml)	Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Hauptanalyse des NCI POB		
Zyklus 5 (N = 48)	-136,12 ± 174,289 -68,50 -678,0 – 14,0	-14,27 ± 7,808 -14,31 -27,0 – 5,2
Zyklus 9 (N = 45)	-160,62 ± 224,045 -77,00 -936,0 – 80,0	-17,59 ± 10,900 -20,21 -37,5 – 6,8

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml)	Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)
	Mittelwert ± s Median Min – Max	Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 13 (N = 43)	-191,12 ± 232,442 -105,00 -884,0 – 46,0	-20,31 ± 12,371 -22,39 -38,9 – 17,1
Zyklus 17 (N = 41)	-166,55 ± 211,692 -101,00 -964,0 – 72,0	-22,08 ± 14,542 -25,32 -45,9 – 18,5
Zyklus 21 (N = 37)	-153,09 ± 177,567 -92,50 -592,0 – 90,0	-22,16 ± 16,179 -26,35 -50,0 – 30,4
Zyklus 25 (N = 33)	-165,37 ± 170,323 -131,00 -602,0 – 0,0	-24,94 ± 10,762 -26,71 -50,6 – 0,0
Zyklus 31 (N = 14)	-188,51 ± 160,005 -135,50 -542,0 – (-4,1)	-26,86 ± 12,202 -25,21 -53,0 – (-5,4)
Zyklus 37 (= 5)	-148,58 ± 131,519 -100,90 -378,0 – (-58,0)	-30,06 ± 14,042 -25,89 -54,5 – (-20,2)

BID: Zweimal täglich; FAS: *Full Analysis Set*; NCI POB: *Pediatric Oncology Branch* des *National Cancer Institute*; s: Standardabweichung

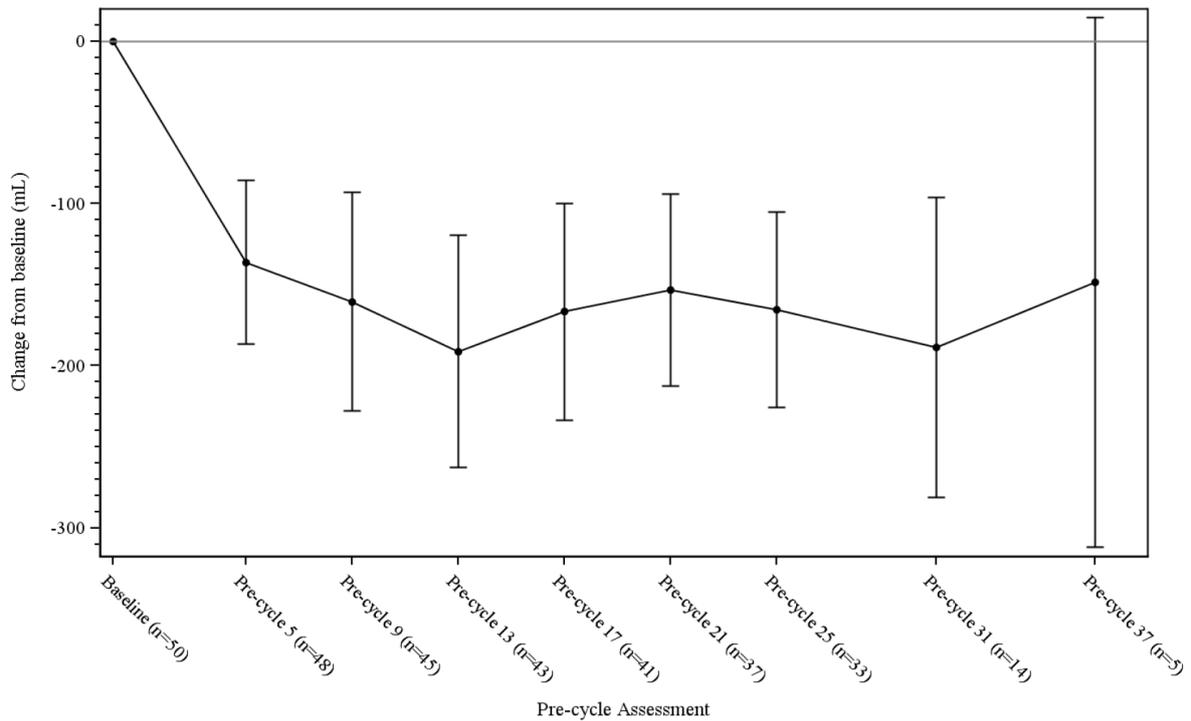


Abbildung 4-5: Absolute Volumenänderung der Zielläsion – Analyse des NCI POB – weitere Untersuchungen

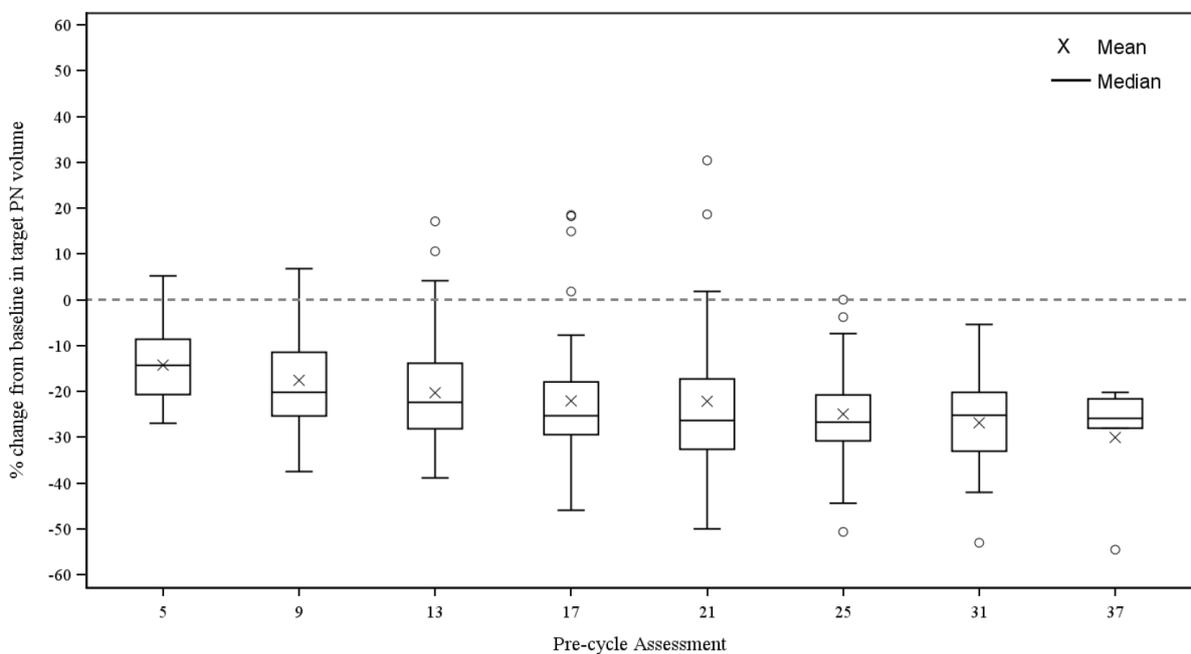


Abbildung 4-6: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion – Analyse des NCI POB – weitere Untersuchungen

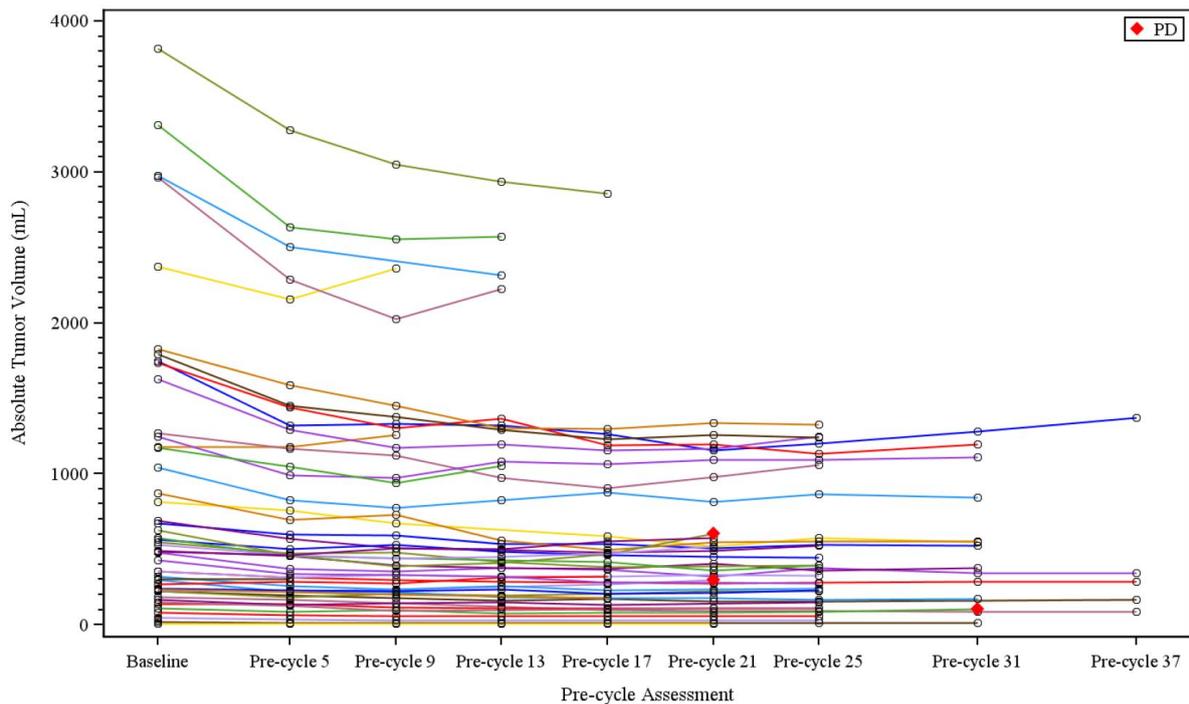


Abbildung 4-7: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des NCI POB – weitere Untersuchungen

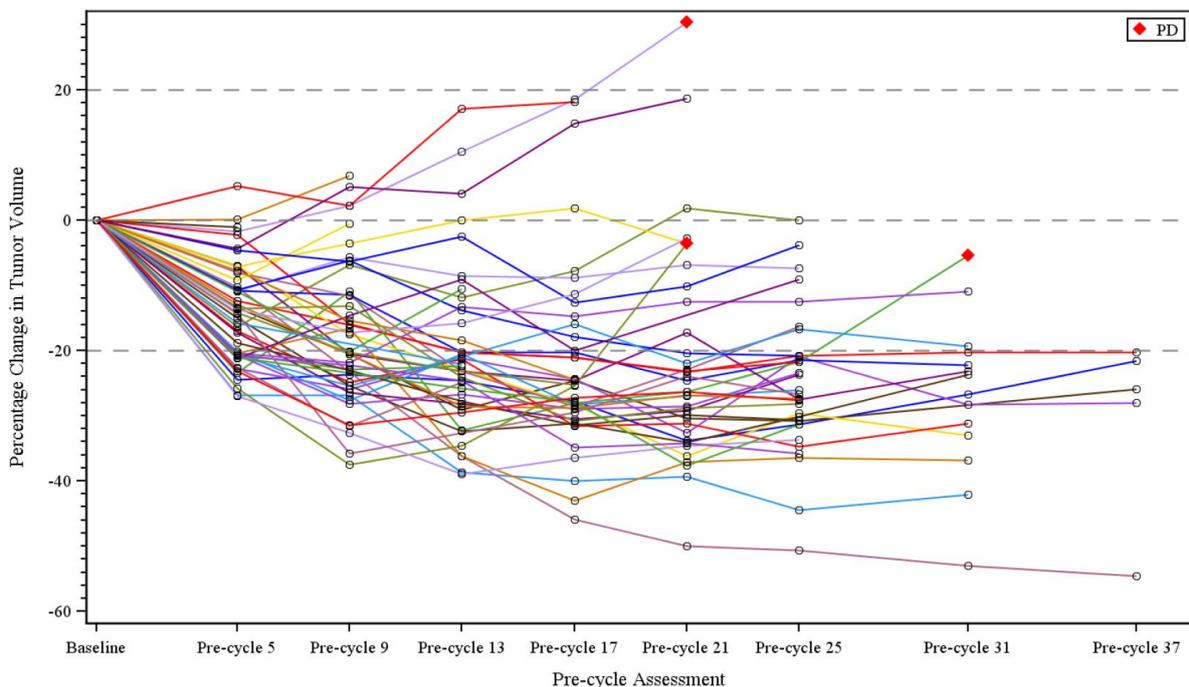


Abbildung 4-8: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des NCI POB – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion“ – Analyse des NCI – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018 Analyse des NCI POB	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50
Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion	
N*	48
Mittelwert ± s	-25,28 ± 12,330
Median	-27,85
Min – Max	-54,5 – 2,2
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung (%)	
Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verringerung	95,8
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %	77,1
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 40 %	6,3
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 60 %	0
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 80 %	0
BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; NCI POB: <i>Pediatric Oncology Branch</i> des <i>National Cancer Institute</i> ; s: Standardabweichung N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein	

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Volumenänderung der Zielläsion“ – Sensitivitätsanalyse – Analyse des ICR – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018 ICR-Auswertung	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml)	Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Sensitivitätsanalyse ICR		
Zyklus 5 (N = 48)	-118,70 ± 150,945 -56,52 -587,7 – 58,1	-11,80 ± 8,284 -12,80 -25,0 – 15,3
Zyklus 9 (N = 47)	-123,95 ± 163,301 -67,80 -604,0 – 83,5	-12,95 ± 10,383 -15,00 -38,1 – 9,5

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018 ICR-Auswertung	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml)	Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Zyklus 13 (N = 45)	-130,41 ± 167,701 -59,48 -612,6 – 103,2	-15,23 ± 13,195 -15,60 -40,5 – 26,8
Zyklus 17 (N = 43)	-118,11 ± 152,198 -72,50 -496,0 – 84,9	-16,56 ± 15,579 -17,10 -43,7 – 33,9
Zyklus 21 (N = 40)	-127,23 ± 159,662 -85,75 -677,6 – 78,9	-17,38 ± 16,454 -18,65 -50,2 – 27,2
Zyklus 25 (N = 35)	-98,65 ± 258,191 -92,91 -573,2 – 1124,5	-18,36 ± 17,095 -20,00 -49,2 – 36,7
Zyklus 31 (N = 16)	-183,96 ± 141,046 -140,55 -504,6 – -1,5	-23,99 ± 13,250 -19,90 -53,7 – -9,4
Zyklus 37 (N = 5)	-165,42 ± 183,823 -109,22 -483,0 – -36,6	-26,90 ± 16,307 -23,00 -52,9 – -10,8
BID: Zweimal täglich; ICR: <i>Independent Centralized Review</i> ; s: Standardabweichung;		

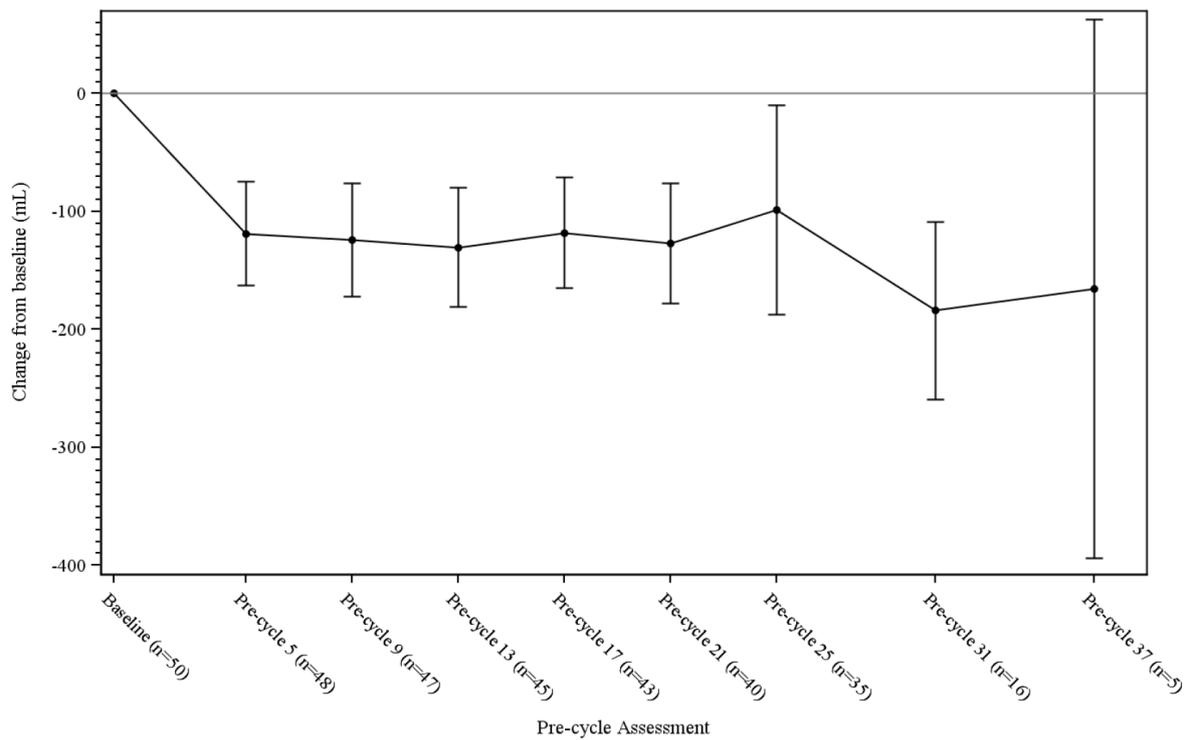


Abbildung 4-9: Absolute Volumenanänderung der Zielläsion – Analyse des ICR – weitere Untersuchungen

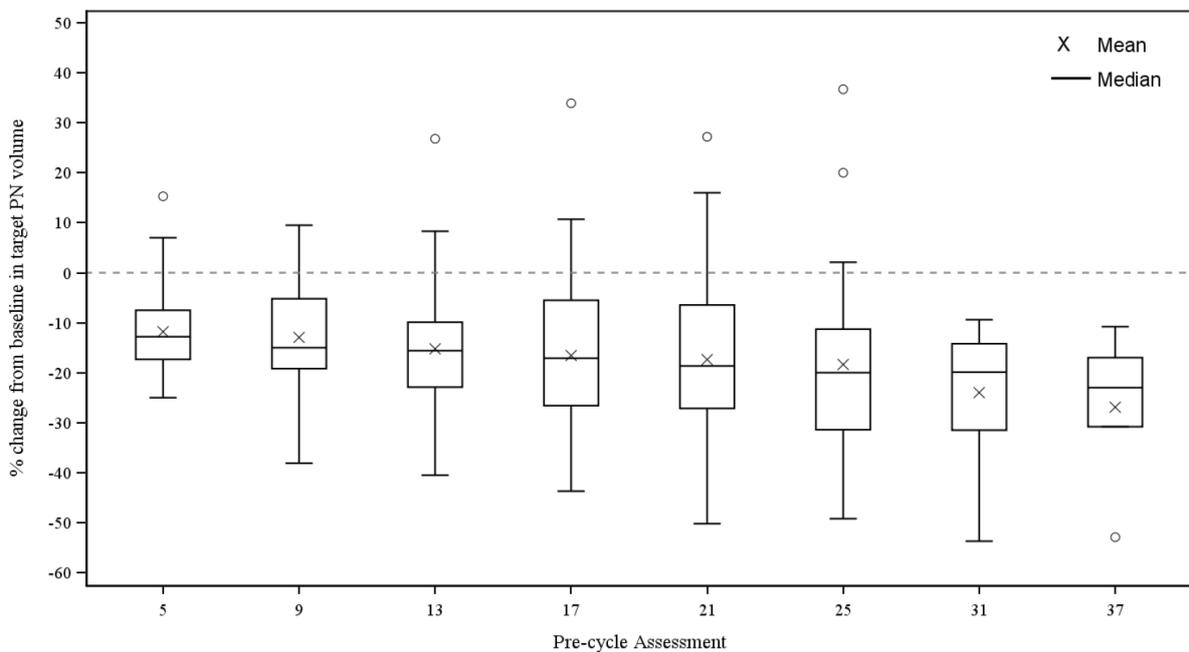


Abbildung 4-10: Prozentuale Volumenanänderung der Zielläsion – Analyse des ICR – weitere Untersuchungen

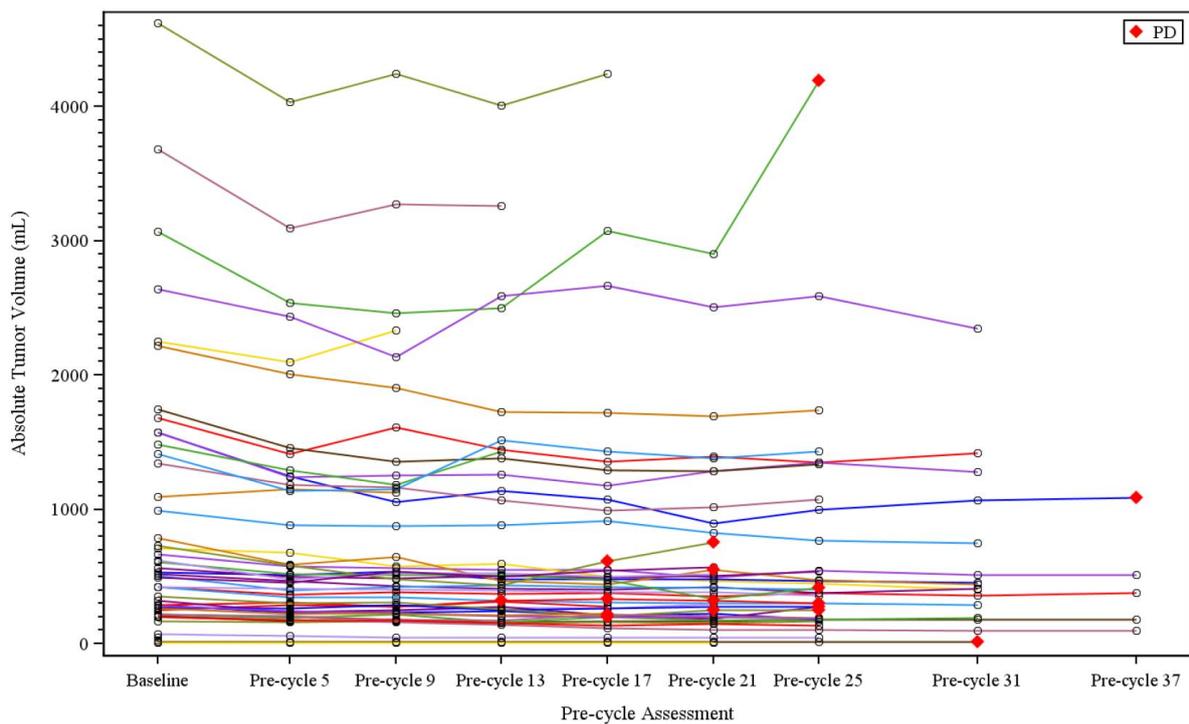


Abbildung 4-11: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des ICR – weitere Untersuchungen

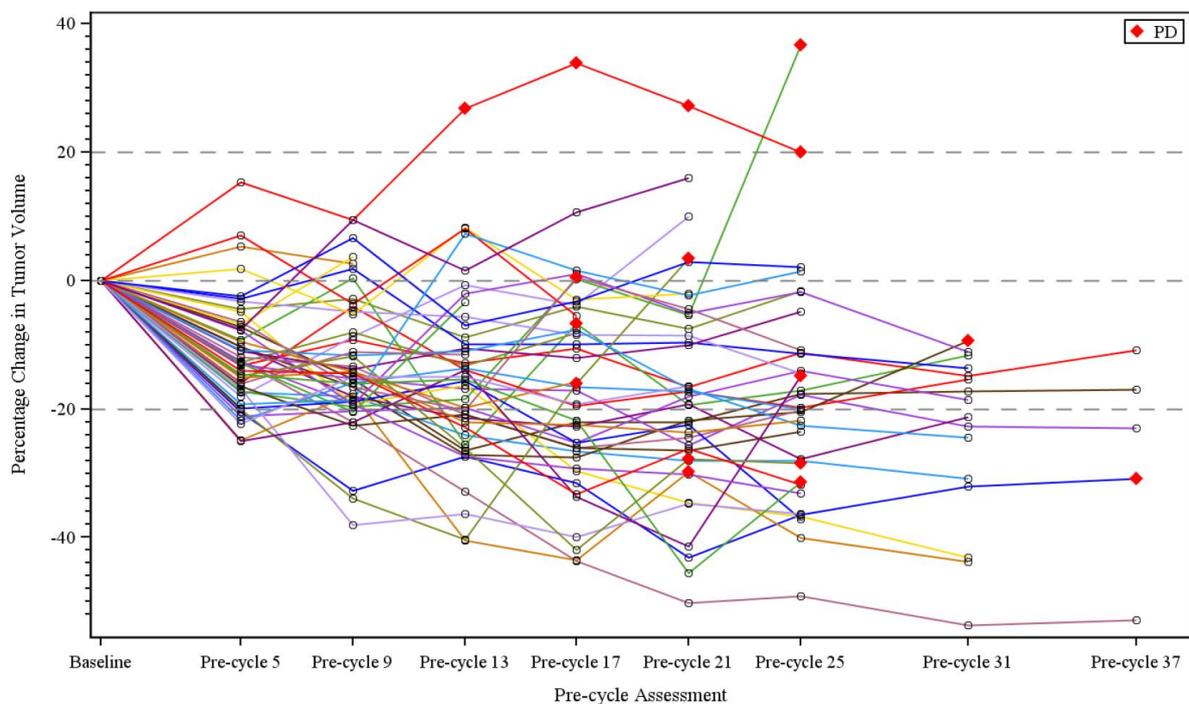


Abbildung 4-12: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des ICR – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion“ – Sensitivitätsanalyse – Analyse des ICR – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018 ICR-Auswertung	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50
Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion	
N*	48
Mittelwert ± s	-23,41 ± 13,348
Median	-22,05
Min – Max	-53,7 – 9,5
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung (%)	
Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verringerung	95,8
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %	56,3
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 40 %	18,8
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 60 %	0
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 80 %	0
BID: Zweimal täglich; ICR: <i>Independent Centralized Review</i> ; s: Standardabweichung;	

Sowohl für die NCI POB-Analyse als auch für die Auswertung des ICR im Rahmen der Sensitivitätsanalyse ist eine kontinuierliche Reduktion des mittleren Volumen der Zielläsionen zu beobachten.

Das Mittel der besten erreichten prozentualen Volumenreduktion aller Patientinnen und Patienten mittels NCI POB-Auswertung betrug -25,28 % ± 12,330 %. 95,8 % der Patientinnen und Patienten erfuhren eine Volumenreduktion im Verlauf der Studie während der Behandlung mit Selumetinib, 77,1 % sogar eine Reduktion über 20 %. In der graphischen Darstellung der Volumenveränderungen auf patientenindividueller Ebene in Abbildung 4-8 ist bei fast allen Patientinnen und Patienten eine abnehmende Tendenz zu erkennen.

Das Mittel der besten erreichten prozentualen Volumenreduktion aller Patientinnen und Patienten mittels ICR-Auswertung betrug -23,41 % ± 13,348 %. Auch bei dieser Auswertung erfuhren 95,8 % der Patientinnen und Patienten eine Volumenreduktion im Verlauf der Studie während der Behandlung mit Selumetinib, 56,3 % davon eine Reduktion über 20 %. In der graphischen Darstellung der Volumenveränderungen auf patientenindividueller Ebene in Abbildung 4-12 ist ebenfalls bei einem überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten eine abnehmende Tendenz zu erkennen.

Das Median der besten erreichten prozentualen Volumenreduktion aller Patientinnen und Patienten für den in der Literatur publizierten Datenschnitt von März 2019 wurde als -27,9 % (Spanne: -55,1 % bis 2,2 %) berichtet [6].

Um die durchschnittliche Volumenveränderung unter der Behandlung mit Selumetinib mit der Volumenveränderung im Verlauf der Erkrankung ohne aktive Behandlung zu vergleichen, wurden die jährlichen Wachstumsraten der PN der Patientinnen und Patienten der SPRINT mit denen aus den Studien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 verglichen, bei denen die Patientinnen lediglich eine symptomatische Therapie nach bislang bestmöglichem Versorgungsstandard im Rahmen von BSC erhalten. Zusätzlich wird auch die Volumenveränderung mittels MMRM-Analyse dargestellt.

Tabelle 4-62: Vergleich der Volumenänderung der PN der Studien SPRINT, NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 – weitere Untersuchungen

Studie	N*	Beobachtungsdauer, Jahre [95 %-KI]	Volumenänderung pro Jahr, Mittelwert [95 %-KI]	MMRM-Analyse	
				Adjustierter Mittelwert	[95 %-KI]
Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion pro Jahr (%)					
SPRINT Phase-II Stratum I DCO 2018	48	1,8 [1,7; 2,0]	-9,4 [-12,2; -6,5]	-16,9	[-20,2; -13,5]
NCI-08-C-0079 Altersangepasste Kohorte	92	7,2 [6,3; 8,0]	22,9 [17,6; 28,3]	20,5	[16,5; 24,5]
01-C-0222 Placebo-Arm	29	1,2 [0,8; 1,6]	27,4 [19,9; 35,0]	NC	NC
SPRINT vs. NCI-08-C-0079					
Adjustierte mittlere Differenz				-37,3	[-42,4; -32,2]
Absolute Volumenänderung der Zielläsion pro Jahr (ml)					
SPRINT Phase-II Stratum I DCO 2018	48	1,8 [1,7; 2,0]	-116 [-178,5; -52,4]	-89,5	[-112,4; -66,6]
NCI-08-C-0079 Altersangepasste Kohorte	92	7,2 [6,3; 8,0]	97,9 [62,0; 133,8]	NC	NC
01-C-0222 Placebo-Arm	29	1,2 [0,8; 1,6]	115,9 [39,4; 192,4]	NC	NC
SPRINT vs. NCI-08-C-0079					
Adjustierte mittlere Differenz				NC	NC
DCO: Datenschnitt; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measure</i> ; NC: Nicht kalkulierbar					

Tabelle 4-63: Wachstumsrate der PN im natürlichen Verlauf – weitere Studien mit Angaben zur Wachstumsrate für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet – weitere Untersuchungen

Studie	Spanne der jährlichen Wachstumsraten für Kinder und Jugendliche
<i>Well et al., 2021</i> [106]	-0,6 – 78,4 %
<i>Nguyen et al., 2013</i> [34]	-12,9 – 88,1 %
<i>Nguyen et al., 2012</i> [96]	-13,4 – 90 %
<i>Fisher et al. 2008</i> [85]	-0,6 – 63 %

Die mittlere prozentuale jährliche Wachstumsrate der Zielläsionen in SPRINT beträgt -9,4 %, in der Studie NCI-08-C-0079 22,9 % und in der Studie 01-C-0222 27,4 %. Die mittlere jährliche Wachstumsrate ist während der Behandlung mit Selumetinib negativ, bei der Behandlung mit Selumetinib ist daher eine **Tumorschrumpfung** zu beobachten. Die Wachstumsraten für die Kontrollstudien ohne aktive Therapie sind positiv. Dies zeigt, dass die PN im Verlauf der Erkrankung wachsen. Diese Tendenzen werden auch bei der Betrachtung der absoluten Wachstumsraten der PN bestätigt.

Des Weiteren wurden im Rahmen der Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie auch weitere Studien identifiziert, welche Wachstumsraten für PN ohne aktive medikamentöse Behandlung angeben. Es wurden hierbei solche Veröffentlichungen berücksichtigt, die entweder Daten für die pädiatrische Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Selumetinib berichten, oder für die Wachstumsraten für einzelne Patientinnen und Patienten berichtet werden, sodass Angaben für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Selumetinib (Alter 3 – 17 Jahre) entnommen werden können. Die in diesen Veröffentlichungen angegebenen Wachstumsraten für Patientinnen und Patienten im Alter von 3 – 17 Jahre sind in Tabelle 4-63 zusammengefasst.

In der Studie von *Well et al. 2021* sind zwar auch erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, es sind jedoch Wachstumsraten der PN für Kinder und Jugendliche separat angegeben. Eine Limitation der Übertragbarkeit dieser Studie ist, dass hierbei eine Unterscheidung der Patientinnen und Patienten nach ihrem Genotyp erfolgte. Informationen zum Genotyp waren in der Pivotalen Studie SPRINT nicht erhoben. Das Fazit der Publikation von *Well et al. 2021* spricht jedoch dafür, dass die Patientinnen und Patienten mit tumorassoziierter Morbidität möglicherweise diejenigen sind, die größere Gendeletionen aufweisen. Nichtsdestotrotz ist in Tabelle 4-63 die Spanne der Wachstumsraten der Kontrollgruppe sowie auch der Patientinnen und Patienten mit größeren Deletionen des NF1-Gens angegeben. Die jährliche Wachstumsrate der Kontrollgruppe ohne große Deletionen ist als -0,6 – 3,7 % angegeben und für die Patientengruppe mit großen Gendeletionen als 12,2 – 78,4 %. Insgesamt reicht die Spanne also von -0,6 % bis +78,4 % jährlichem Wachstum, wobei davon auszugehen ist, dass Patienten im Anwendungsgebiet von Selumetinib mit starker Morbidität der PN eher im oberen Bereich dieser Spanne anzusiedeln sind.

In der Studie von *Nguyen et al., 2012* wurden 201 Patientinnen und Patienten im Alter von 1,7 – 63,4 Jahren retrospektiv auf PN-Wachstum untersucht. Nicht alle dieser Patientinnen und Patienten hatten PN. Aus den in der *Supplementary Information* gelisteten patientenindividuellen Daten, lässt sich für Patientinnen und Patienten im Alter von 3 – 17 Jahren und PN eine jährliche Wachstumsrate von -13,4 – 90 % entnehmen.

In der Studie von *Nguyen et al., 2013* waren Patientinnen und Patienten im Alter von 3,2 – 64,2 Jahren eingeschlossen, es wird jedoch für jede Patientin/jeden Patienten das jeweilige Alter und die jährliche Wachstumsrate angegeben, sodass die Spanne des jährlichen Wachstums für Patientinnen und Patienten im Alter von 3 – 17 Jahren -12,9 – 88,1 % beträgt.

In der Studie von *Fisher et al., 2008* sind PN-Wachstumsraten von 13 einzelnen Patientinnen und Patienten angegeben, 12 hiervon im Alter von 3 – 17 Jahren. Für diese 12 Patientinnen und Patienten ergibt sich eine Spanne von -0,6 – 63 % für die jährliche Wachstumsrate der PN.

Trotz der beschriebenen Limitationen, beschreiben diese Publikationen für einen Großteil der pädiatrischen Population positive Wachstumsraten der PN im Verlauf der Erkrankung. Negative Wachstumsraten (Schrumpfen) treten hingegen nur sehr selten auf. Insgesamt werden durch diese Publikationen die in den Studien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 beschriebenen Ergebnisse (22,9 % bzw. 27,4 %) für das mittlere Wachstum der PN ohne aktive medikamentöse Behandlung bestätigen. Aus den unterschiedlichen Quellen wird also deutlich, dass die PN im natürlichen Verlauf unter BSC im Durchschnitt wachsen.

Bei der Behandlung mit Selumetinib ist hingegen eine Tumorschrumpfung von -9,4 % jährlich zu beobachten. Die Behandlung mit Selumetinib kann somit nicht nur das im natürlichen Verlauf unter BSC auftretende weitere Wachstum der PN aufhalten oder reduzieren, sondern die Tendenz umkehren und so eine Volumenverringerung der PN bewirken.

4.3.2.3.3.1.2.2 Bestes objektives Ansprechen (BOR)

Tabelle 4-64: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Bestes objektives Ansprechen (BOR) – NCI“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50
Hauptanalyse des NCI POB	
Ereignisse – n/N (%^a)	
Patientinnen und Patienten mit CR	0
Patientinnen und Patienten mit bestätigtem PR	33/50 (66,0)
Patientinnen und Patienten mit unbestätigtem PR	4/50 (8,0)
Patientinnen und Patienten mit SD	11/50 (22,0)
Patientinnen und Patienten mit PD	0
Nicht evaluierbar	2/50 (4,0)
BID: Zweimal täglich; CR: Vollständiges Ansprechen (<i>complete response</i>); FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; NCI POB: <i>Pediatric Oncology Branch</i> des <i>National Cancer Institute</i> ; PD: Progression (<i>progressive disease</i>); PR: Partielles Ansprechen (<i>partial response</i>); SD: Stabile Erkrankung (<i>stable disease</i>) a: Prozentangaben beziehen sich auf das FAS	

Tabelle 4-65: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Bestes objektives Ansprechen (BOR) – Sensitivitätsanalyse ICR“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50
Sensitivitätsanalyse ICR	
Ereignisse – n/N (%^a)	
Patientinnen und Patienten mit CR	0
Patientinnen und Patienten mit bestätigtem PR	22/50 (44,0)
Patientinnen und Patienten mit unbestätigtem PR	5/50 (10,0)
Patientinnen und Patienten mit SD	21/50 (42,0)
Patientinnen und Patienten mit PD	0
Nicht evaluierbar	2/50 (4,0)
BID: Zweimal täglich; CR: Vollständiges Ansprechen (<i>complete response</i>); FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; ICR: <i>Independent Centralized Review</i> ; PD: Progression (<i>progressive disease</i>); PR: Partielles Ansprechen (<i>partial response</i>); SD: Stabile Erkrankung (<i>stable disease</i>); a: Prozentangaben beziehen sich auf das FAS	

In der Hauptanalyse des NCI POB, wurde ein bestätigtes **PR bei 66,0 %** der Patientinnen und Patienten, ein unbestätigtes PR bei 8,0 % der Patientinnen und Patienten und SD bei 22,0 % der Patientinnen und Patienten als BOR durch die Behandlung mit Selumetinib bestimmt. Keine Patientinnen und Patienten sprachen vollständig auf die Behandlung mit Selumetinib an, zeigten aber auch kein PD als BOR. 2 Patientinnen und Patienten (4 %) waren nicht evaluierbar. Dies war der Fall, wenn bei der MRT-Analyse bei Baseline mehrere partielle PN-Volumen vorhanden waren, welche in den darauffolgenden MRT-Analysen nicht eindeutig zugeordnet werden konnten.

Für den in der Literatur publizierten Datenschnitt von März 2019 wurde ein bestätigtes PR bei 68,0 % der Patientinnen und Patienten und ein unbestätigtes PR bei 6,0 % der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib bestimmt, die Ergebnisse des dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Datenschnitts von Juni 2018 werden also bestätigt [6].

In der Sensitivitätsanalyse der Beurteilung der MRT-Scans mittels des ICR wurde ein bestätigtes PR bei 44,0 %, ein unbestätigtes PR bei 10,0 % und ein SD bei 42,0 % der Patientinnen und Patienten als BOR bestimmt. Wie in der Hauptanalyse des NCI POB sprachen keine Patientinnen und Patienten vollständig auf die Behandlung mit Selumetinib an, zeigten aber auch kein PD als BOR. Ebenso waren 2 Patientinnen und Patienten (4 %) nicht evaluierbar.

Tabelle 4-66 zeigt die Matrix für den Vergleich der BOR aus den Analysen des NCI POB und des ICR.

Tabelle 4-66: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Bestes objektives Ansprechen (BOR) – Sensitivitätsanalyse Vergleich NCI und ICR“ – weitere Untersuchungen

ICR	NCI						
	CR	Best. PR	Unbest. PR	SD	PD	NE	Gesamt
CR	0	0	0	0	0	0	0
Bestätigte PR	0	21 (42,0)	1 (2,0)	0	0	0	22 (44,0)
Unbestätigte PR	0	3 (6,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0	0	5 (10,0)
SD	0	9 (18,0)	2 (4,0)	10 (20,0)	0	0	21 (42,0)
PD	0	0	0	0	0	0	0
NE	0	0	0	0	0	2 (4,0)	2 (4,0)
Gesamt	0	33 (66,0)	4 (8,0)	11 (22,0)	0	2 (4,0)	50 (100)

BID: Zweimal täglich; CR: Vollständiges Ansprechen (*complete response*); FAS: *Full Analysis Set*; ICR: *Independent Centralized Review*; NCI POB: *Pediatric Oncology Branch* des *National Cancer Institute*; NE: Nicht evaluierbar; PD: Progression (*progressive disease*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*)

Bei 42 % der Patientinnen und Patienten (21/50) stellten das NCI POB und das ICR übereinstimmend ein bestätigtes PR fest. Von den verbleibenden 12 Patientinnen und Patienten, bei denen in der Hauptanalyse ebenfalls ein bestätigtes PR festgestellt worden war, wurden in der Sensitivitätsanalyse durch das ICR bei 3 Patientinnen und Patienten ein unbestätigtes PR angegeben und bei 9 Patientinnen und Patienten ein SD. Für 8 dieser 9 Patientinnen und Patienten wurde jedoch auch im ICR eine deutliche Volumenreduktion festgestellt (Spanne von -13,3 % bis -19,8 %). Davon lag für 3 Patientinnen und Patienten eine Volumenreduktion im Bereich zwischen -19,2 % bis -19,8 %. Diese Volumenreduktion war somit nur um 1 Prozentpunkt geringer als das Kriterium für ein PR (20 %). Nur für eine Patientin/ einen Patienten wichen die Angaben des NCI POB und des ICR deutlich voneinander ab (+ 9,5 % ICR vs. -23,19 % NCI POB).

Von den 4 Patientinnen und Patienten mit unbestätigtem PR durch das NCI POB, wurde 1 Patientin/ Patient durch das ICR ebenfalls als unbestätigtes PR eingestuft. Von den übrigen 3 Patientinnen und Patienten hatte 1 Patientin/ Patient ein bestätigtes PR und 2 Patientinnen und Patienten hatten ein SD in der Analyse des ICR. Bei den 2 Patientinnen und Patienten mit einer SD stellte die Änderung des PN-Zielvolumens jedoch eine starke Volumenreduktion dar (-19,2 % und -19,8 %).

Von den 11 Patientinnen und Patienten mit stabiler Erkrankung als BOR in der Hauptanalyse des NCI POB gab es eine Übereinstimmung mit der Analyse des ICR für 10 Patientinnen und Patienten. Eine Patientin/ ein Patient hatte ein unbestätigtes PR in der ICR-Sensitivitätsanalyse (-22,3 % Volumenreduktion in der Analyse des ICR vs. -17,29 % in der Hauptanalyse des NCI POB).

Das NCI POB und das ICR stimmten überein, dass es keine Patientinnen und Patienten eine Progression (PD) als BOR während der Behandlung mit Selumetinib zeigten.

Hieraus wird deutlich, dass die Unterschiede in der Kategorisierung des BOR zwischen der Hauptanalyse des NCI POB und der Sensitivitätsanalyse des ICR basierend auf dem gewählten Schwellenwert von 20 % Volumenreduktion zur Bestimmung des Ansprechens vor allem in der Zuordnung von bestätigter PR und SD lagen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen daher die Robustheit der Ergebnisse aus der Hauptanalyse des NCI POB.

4.3.2.3.1.2.3 Objektive Ansprechrate (ORR)

Tabelle 4-67: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Objektive Ansprechrate (ORR) – NCI“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50
Hauptanalyse des NCI POB	
Ereignisse – n/N (%^a)[95 %-KI^b] Patientinnen und Patienten mit CR oder bestätigtem ^c PR (REiNS)	33/50 (66) [51,2; 78,8]
BID: Zweimal täglich; CR: Vollständiges Ansprechen; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielles Ansprechen; REiNS: <i>Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis</i> ; NCI POB: <i>Pediatric Oncology Branch des National Cancer Institute</i> a: Prozentangaben beziehen sich auf das FAS b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet. c: Das PR gilt beim ersten Auftreten als unbestätigt, bei erneuter Beobachtung nach 3 – 6 Monaten als bestätigt.	

Tabelle 4-68: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Objektive Ansprechrate (ORR) – Sensitivitätsanalyse ICR“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50
Sensitivitätsanalyse ICR	
Ereignisse – n/N (%^a)[95 %-KI^b] Patientinnen und Patienten mit CR oder bestätigtem ^c PR	22/50 (44) [30,0; 58,7]
BID: Zweimal täglich; CR: Vollständiges Ansprechen; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielles Ansprechen; ICR: <i>Independent Centralized Review</i> ; REiNS: <i>Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis</i> a: Prozentangaben beziehen sich auf das FAS b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet. c: Die PR gilt beim ersten Auftreten als unbestätigt, bei erneuter Beobachtung nach 3 – 6 Monaten als bestätigt.	

Tabelle 4-69: Ergebnisse aus *Baldo et al.* für „Objektive Ansprechrate (ORR) – Fallserien“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
<i>Baldo et al.</i> (Fallserie)	Alle Patientinnen und Patienten N = 9
Ereignisse – n/N (% ^a) PN mit PR	16/17 (94 %)
BID: Zweimal täglich; PN: Plexiformes Neurofibrom; PR: Partielles Ansprechen a: Prozentangaben beziehen sich auf das FAS	

Tabelle 4-70: Ergebnisse aus *Espírito Santo et al.* für „Objektive Ansprechrate (ORR) – Fallserien“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
<i>Espírito Santo et al.</i> (Fallserie)	Alle Patientinnen und Patienten N = 50
Ereignisse – n/N (% ^a) Patientinnen und Patienten mit PR (RECIST)	9/19 (47,3)
BID: Zweimal täglich; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> a: Prozentangaben beziehen sich auf das FAS	

In der Hauptanalyse des NCI POB, wurde eine objektive Ansprechrate von 66 % festgestellt. 33 der 50 Patientinnen und Patienten hatten also ein vollständiges oder bestätigtes partielles Ansprechen während der Behandlung mit Selumetinib.

Bei der erneuten Auswertung des ICR wurde eine objektive Ansprechrate von 44 % bestimmt. Dies weicht von der in der Hauptanalyse ermittelte Ansprechrate von 66 % ab. Hervorzuheben ist, dass in der Mehrzahl der abweichenden Einschätzungen die Volumenreduktion von 20 %, welche als Ansprechen definiert war um weniger als 1 Prozentpunkt verfehlt wurde. Hingegen wurden vom ICR bei einem höheren Anteil (18,8 %) der Patientinnen und Patienten mit Ansprechen im Vergleich zur Analyse durchs NCI POB sogar eine Verringerung von 40 % festgestellt, lediglich die Verteilung der jeweils erreichten Volumenverringering weicht also zwischen beiden Analysen leicht ab. Die Einschätzung, dass 95,8 % der Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Daten eine Volumenreduktion unter der Behandlung mit Selumetinib erführen, wurde jedoch sowohl vom NCI POB als auch dem ICR geteilt und die mittlere beste erreichte prozentuale Volumenreduktion war zwischen beiden Analysen ebenfalls ähnlich. Insgesamt zeigt dies, dass die Selumetinib-Behandlung zu einer zuverlässig nachweisbaren Volumenverringering der Zielläsion führt.

In der Studie zu BSC wurde eine solche Volumenverringering um ≥ 20 % in derselben Beobachtungszeit wie für die Studie SPRINT und sogar in demselben Zeitraum wie der 2. Datenschnitt für SPRINT aus März 2019 (~3,2 Jahre) von keinem der Patientinnen und Patienten der altersangepassten Kohorte erreicht.

In der Fallserie von *Baldo et al., 2020* wurde ein Ansprechen, definiert als ≥ 20 %ige Volumenverringerung der PN, bei 16 von 17 PN der Patientinnen und Patienten berichtet, lediglich ein PN blieb stabil (SD) und bei keinem PN war während der Nachbeobachtung ein Tumorwachstum zu verzeichnen. Die mediane Volumenreduktion betrug 23 %, die Spanne reichte von 57 %iger Reduktion bis zur 14 %igen Reduktion.

In der Fallserie von *Espírito Santo et al., 2020* wurde ein Ansprechen der PN bei 47,3 % der Patientinnen und Patienten bei der Behandlung mit Selumetinib berichtet. Hierbei ist zu beachten, dass aufgrund nicht vorhandener Instrumentation für volumetrische MRT-Analysen, das Ansprechen mittels RECIST-Kriterien bestimmt wurde (Verringerung der Summe der Durchmesser der Läsionen um ≥ 30 %). Im Vergleich zu den REiNS-Kriterien ist je nach Form der PN eine deutlich stärkere Volumenverringerung nötig, um eine PR anhand der RECIST-Kriterien zu erreichen, dennoch wurde ein PR bei 9 der 19 Patientinnen und Patienten in dieser Fallserie festgestellt. Dies bestätigt die Ergebnisse aus der Studie SPRINT und zeigt, dass die Ansprechrate auf Selumetinib hoch ist.

4.3.2.3.3.1.2.4 Ansprechen bei DCO

Tabelle 4-71: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Ansprechen bei DCO – NCI“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50
Ereignisse – n/N (% ^a)	
Patientinnen und Patienten mit CR	0
Patientinnen und Patienten mit bestätigtem PR	28/50 (56,0)
Patientinnen und Patienten mit unbestätigtem PR	2/50 (4,0)
Patientinnen und Patienten mit SD	15/50 (30,0)
Patientinnen und Patienten mit PD	3/50 (6,0)
Nicht evaluierbar	2/50 (4,0)
a: Prozentangaben beziehen sich auf das FAS BID: Zweimal täglich; CR: Vollständiges Ansprechen; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; NCI POB: <i>Pediatric Oncology Branch</i> des <i>National Cancer Institute</i> ; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung; PD: Progression a: Prozentangaben beziehen sich auf das FAS	

Tabelle 4-72: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Ansprechen bei DCO – Sensitivitätsanalyse ICR“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50
Ereignisse – n /N (% ^a)	
Patientinnen und Patienten mit CR	0
Patientinnen und Patienten mit bestätigtem PR	14/50 (28,0)
Patientinnen und Patienten mit unbestätigtem PR	1/50 (2,0)
Patientinnen und Patienten mit SD	25/50 (50,0)
Patientinnen und Patienten mit PD	8/50 (16,0)
Nicht evaluierbar	2/50 (4,0)
BID: Zweimal täglich; CR: Vollständiges Ansprechen; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; ICR: <i>Independent Centralized Review</i> ; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung; PD: Progression a: Prozentangaben beziehen sich auf das FAS	

In der Hauptanalyse des NCI POB hatten beim Datenschnitt am 29. Juni 2018 56,0 % der Patientinnen und Patienten ein bestätigtes PR, 4,0 % ein unbestätigtes PR, 30,0 % eine SD, 6,0 % einen PD und 4,0 % waren nicht evaluierbar.

Für den in der Literatur publizierten Datenschnitt vom 29. März 2019 hatten beim Datenschnitt 46,0 % der Patientinnen und Patienten ein PR, 12,0 % eine SD und 42 % hatten die Studienmedikation abgebrochen. Insgesamt trat eine Progression bei 12 % der Patientinnen und Patienten bis zu diesem Zeitpunkt auf [6].

In der Sensitivitätsanalyse des IRC hatten beim Datenschnitt am 29. Juni 2018 28,0 % der Patientinnen und Patienten ein bestätigtes PR, 2,0 % ein unbestätigtes PR, 50,0 % eine SD, 16,0 % einen PD und 4,0 % waren nicht evaluierbar. Wie auch in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2.2 beschrieben, war in der Analyse des ICR für ein Großteil der Patientinnen und Patienten mit einem SD eine Volumenreduktion vorhanden, die 20 %-Schwelle wurde jedoch knapp nicht erreicht.

Da es sich bei den NF-assoziierten PN um eine im natürlichen Verlauf fortschreitende Krankheit handelt, bringt auch die Stabilisierung der Erkrankung einen klinischen Nutzen, da dem weiteren Wachstum der PN so entgegengewirkt wird. Eine Stabilisierung oder Verringerung des Volumens der PN war zum Datenschnitt sowohl in der Hauptanalyse als auch in der Sensitivitätsanalyse bei 80 % der Patientinnen zu verzeichnen, Selumetinib wirkt dem Fortschreiten der Krankheit entgegen und bewirkt in 44 % – 66 % der Fälle sogar eine klinisch signifikante Volumenreduktion.

4.3.2.3.3.1.2.5 Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

Tabelle 4-73: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50
Ereignisse – n/N (%) Tumoransprechen ^a	33/50 (66)
Beobachtungsdauer, Zyklen ^b Median Maximum	8,0 4,0 – 20,0
Mediane Zeit bis zum Ansprechen ^b , Zyklen [95 %-KI ^c]	8,0 [4,0; 8,0]
Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen ^d , % ^d [95 %-KI ^c]	
Zyklus 5	57,6 [39,1; 72,3]
Zyklus 9	27,3 [13,6; 42,9]
Zyklus 13	3,0 [0,2; 13,4]
Zyklus 17	3,0 [0,2; 13,4]
Zyklus 21	0,0 [NC; NC]
<p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; NC: nicht berechenbar; TTR: <i>time to response</i> – Zeit bis zum Ansprechen</p> <p>a: Patientinnen und Patienten mit vollständigem Ansprechen oder bestätigtem partiellen Ansprechen gemäß REiNS-Kriterien.</p> <p>b: TTR ist definiert als die Zeit vom ersten Zyklus Behandlung mit Selumetinib bis zur MRT-Untersuchung vor einem neuen Behandlungszyklus, bei dem ein vollständiges Ansprechen oder ein unbestätigtes partielles Ansprechen (sofern dieses im Nachgang bestätigt wird) festgestellt wird. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung der TTR einbezogen.</p> <p>c: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung einbezogen.</p> <p>d: Prozentangaben beziehen sich auf Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen.</p>	

Um die Zeit bis zum Tumoransprechen (CR oder PR) zu bestimmen wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 8,0 Zyklen mit einer Spanne von 4,0 – 20,0 Zyklen. Bis Zyklus 5 zeigten 57,6 % der Patientinnen und Patienten mit Tumoransprechen im Studienverlauf noch keine CR oder PR, bis spätestens zu Beginn von Zyklus 21 war das Tumoransprechen bei allen Patientinnen und Patienten erfolgt, welche im Studienverlauf auf die Behandlung mit Selumetinib ansprachen.

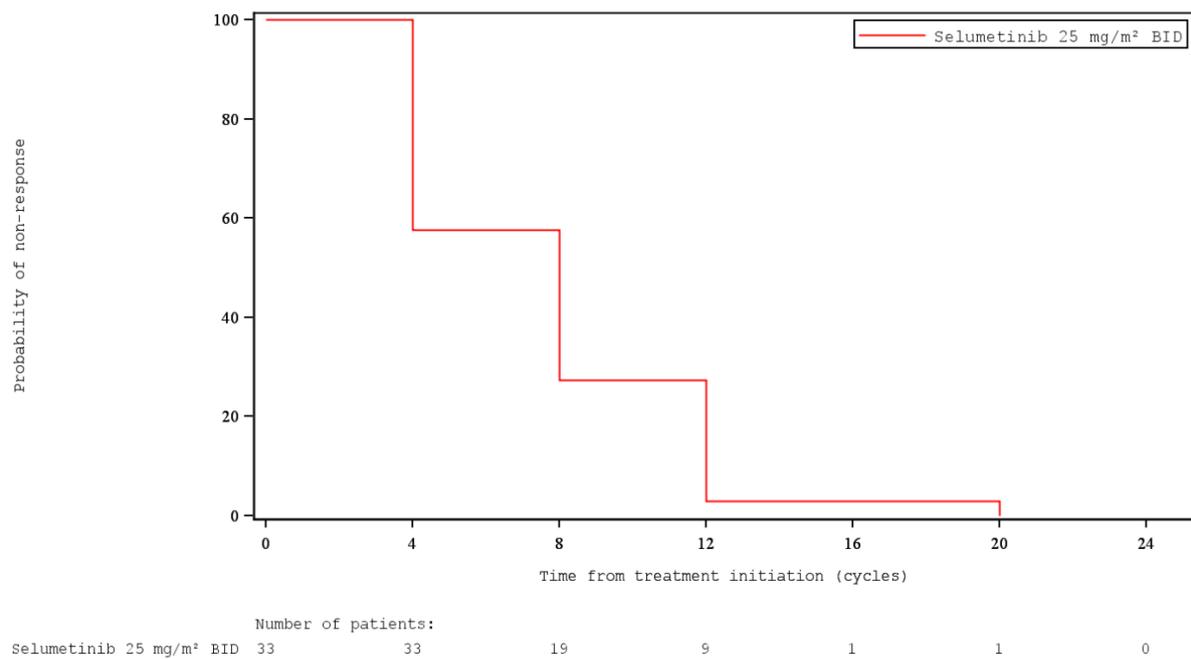


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR) – weitere Untersuchungen

Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung vor einem neuen Behandlungszyklus, bei dem ein vollständiges Ansprechen oder ein unbestätigtes partielles Ansprechen (sofern dieses im Nachgang bestätigt wurde) festgestellt wurde. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Analyse einbezogen.

4.3.2.3.3.1.2.6 Dauer des Ansprechens (DOR)

Tabelle 4-74: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Dauer des Ansprechens (DOR) – NCI“
– weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50
Hauptanalyse des NCI POB - DOR	
Ereignisse – n/N (%) Tumoransprechen ^a Patientinnen und Patienten mit Tumoransprechen und anschließender Progression (oder Tod) ^e	33/50 (66) 2/33 (6)
Dauer des Ansprechens, ab Zeitpunkt des Tumoransprechens ^{c,d} 25. Perzentil Median, Zyklen [95 %-KI] 75. Perzentil Min – Max	NC NC NC 4,0 – 32,0
Patientinnen und Patienten mit anhaltendem Ansprechen ^d , % [95 %-KI ^d] – Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode ≥ 4 Zyklen [95 %-KI] ≥ 8 Zyklen [95 %-KI] ≥ 12 Zyklen [95 %-KI] ≥ 16 Zyklen [95 %-KI] ≥ 20 Zyklen [95 %-KI] ≥ 24 Zyklen [95 %-KI]	100 [NC; NC] 100 [NC; NC] 100 [NC; NC] 96,2 [75,7;99,4] 91,6 (70,1, 97,8) 91,6 (70,1, 97,8)
Anzahl Patientinnen und Patienten mit anhaltendem Ansprechen, n/N, (% ^e) ≥ 4 Zyklen ≥ 8 Zyklen ≥ 12 Zyklen ≥ 16 Zyklen ≥ 20 Zyklen ≥ 24 Zyklen	33 (100) 32 (97,0) 29 (87,9) 26 (78,8) 17 (51,5) 9 (27,3)
<p>DOR: Dauer des Ansprechens (<i>duration of response</i>); FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; NC: nicht kalkulierbar; NCI POB: <i>Pediatric Oncology Branch</i> des <i>National Cancer Institute</i></p> <p>a: Patientinnen und Patienten mit vollständigem Ansprechen oder bestätigtem partiellen Ansprechen gemäß REiNS-Kriterien.</p> <p>b: Ein Behandlungszyklus umfasst 28 Tage.</p> <p>c: TTR ist definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung vor einem neuen Behandlungszyklus, bei dem ein vollständiges Ansprechen oder ein unbestätigtes partielles Ansprechen (sofern dieses im Nachgang bestätigt wird) festgestellt wird. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung der TTR einbezogen.</p> <p>d: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung einbezogen.</p> <p>e: Prozentangaben beziehen sich auf Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen.</p>	

Tabelle 4-75: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Dauer des Ansprechens (DOR) – Sensitivitätsanalyse ICR“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50
Sensitivitätsanalyse des ICR - DOR	
Ereignisse – n/N (%)	
Tumoransprechen ^a	22/50 (44)
Patientinnen und Patienten mit Tumoransprechen und anschließender Progression (oder Tod) ^e	7/22 (32)
Dauer des Ansprechens, ab Zeitpunkt des Tumoransprechens ^{c,d}	
25. Perzentil	18,0
Median, Zyklen [95 %-KI]	32,0 [18,0; 32,0]
75. Perzentil	32,0
Min – Max	6,0 – 32,0
Patientinnen und Patienten mit anhaltendem Ansprechen ^d , % [95 %-KI ^d] – Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode	
≥ 4 Zyklen [95 %-KI]	100 [NC; NC]
≥ 8 Zyklen [95 %-KI]	85,0 [60,4; 94,9]
≥ 12 Zyklen [95 %-KI]	79,7 [54,5; 91,9]
≥ 16 Zyklen [95 %-KI]	79,7 [54,5; 91,9]
≥ 20 Zyklen [95 %-KI]	55,8 [21,9; 79,9]
≥ 24 Zyklen [95 %-KI]	55,8 [21,9; 79,9]
Anzahl Patientinnen und Patienten mit anhaltendem Ansprechen, n/N, (% ^e)	
≥ 4 Zyklen	22 (100)
≥ 8 Zyklen	20 (90,9)
≥ 12 Zyklen	16 (72,7)
≥ 16 Zyklen	10 (45,5)
≥ 20 Zyklen	5 (22,7)
≥ 24 Zyklen	4 (18,2)
<p>DOR: <i>duration of response</i> – Dauer des Ansprechens; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; ICR: <i>Independent Centralized Review</i>; KI: Konfidenzintervall; NC: nicht kalkulierbar;</p> <p>a: Patientinnen und Patienten mit vollständigem Ansprechen oder bestätigtem partiellen Ansprechen gemäß REiNS-Kriterien.</p> <p>b: Ein Behandlungszyklus umfasst 28 Tage.</p> <p>c: TTR ist definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung vor einem neuen Behandlungszyklus, bei dem ein vollständiges Ansprechen oder ein unbestätigtes partielles Ansprechen (sofern dieses im Nachgang bestätigt wird) festgestellt wird. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung der TTR einbezogen.</p> <p>d: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung einbezogen.</p> <p>e: Prozentangaben beziehen sich auf Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen.</p>	

Nur 2 (6 %) der Patientinnen und Patienten mit objektivem Tumoransprechen im Studienverlauf erfuhren nach dem Zeitpunkt des Ansprechens eine Progression (oder Tod), daher konnte eine mediane Dauer des Ansprechens nicht berechnet werden, dies war auch zum in der Literatur berichteten Datenschnitt von März 2019 weiterhin der Fall [6]. Die mittels Kaplan Meier-Methode geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass das Ansprechen 12 Zyklen nach Beginn des Ansprechens andauert, beträgt 100 %.

Die real beobachteten Ansprechdauern bewegten sich in einer Spanne von 4,0 – 32,0 Zyklen. 31 der 33 Patientinnen und Patienten zeigten zum Datenschnitt jedoch weiterhin keine Progression.

Auch für die Sensitivitätsanalyse des ICR betrug die mittels Kaplan Meier-Methode geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass das Ansprechen 12 Zyklen nach Beginn des Ansprechens andauert noch 79,7 %. Für die ICR-Analyse wurde eine mediane Dauer des Ansprechens (mittels Kaplan-Meier-Methode) von 32 Zyklen berechnet. Die real beobachteten Ansprechdauern bewegten sich hierbei in einer Spanne von 6,0 – 32,0 Zyklen.

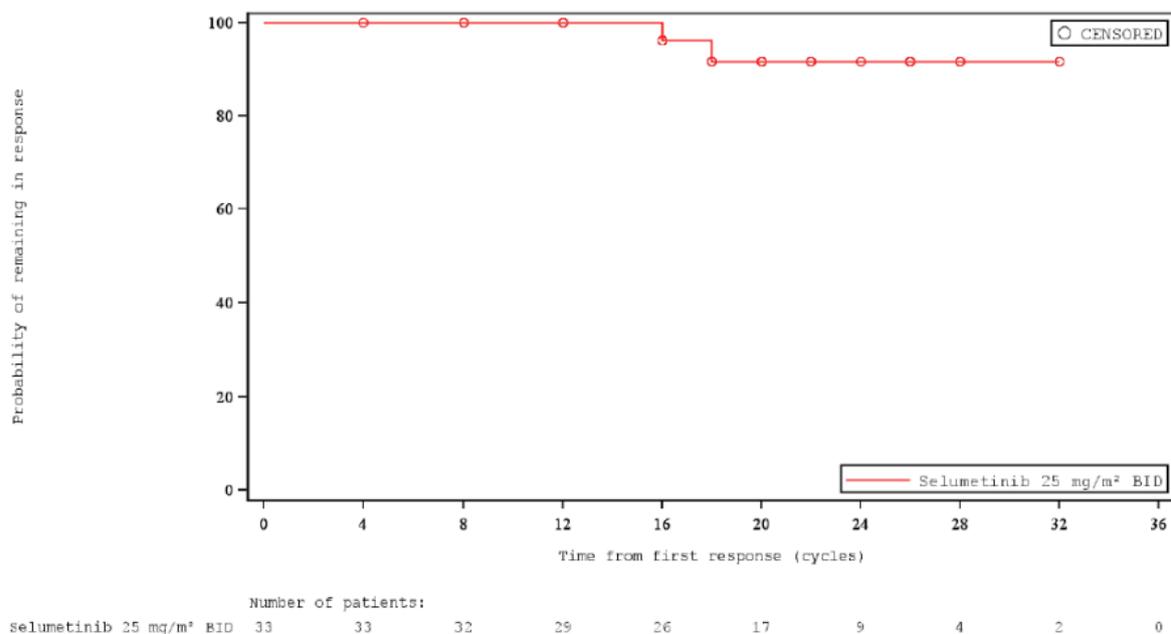


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) – Hauptanalyse des NCI POB – weitere Untersuchungen:

Zeit von der ersten MRT-Untersuchung vor Beginn eines Behandlungszyklus, bei der ein Tumoransprechen festgestellt (und im Nachgang bestätigt) wurde, bis zu der MRT-Untersuchung, bei der eine Krankheitsprogression festgestellt wurde oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Analyse einbezogen. – weitere Untersuchungen

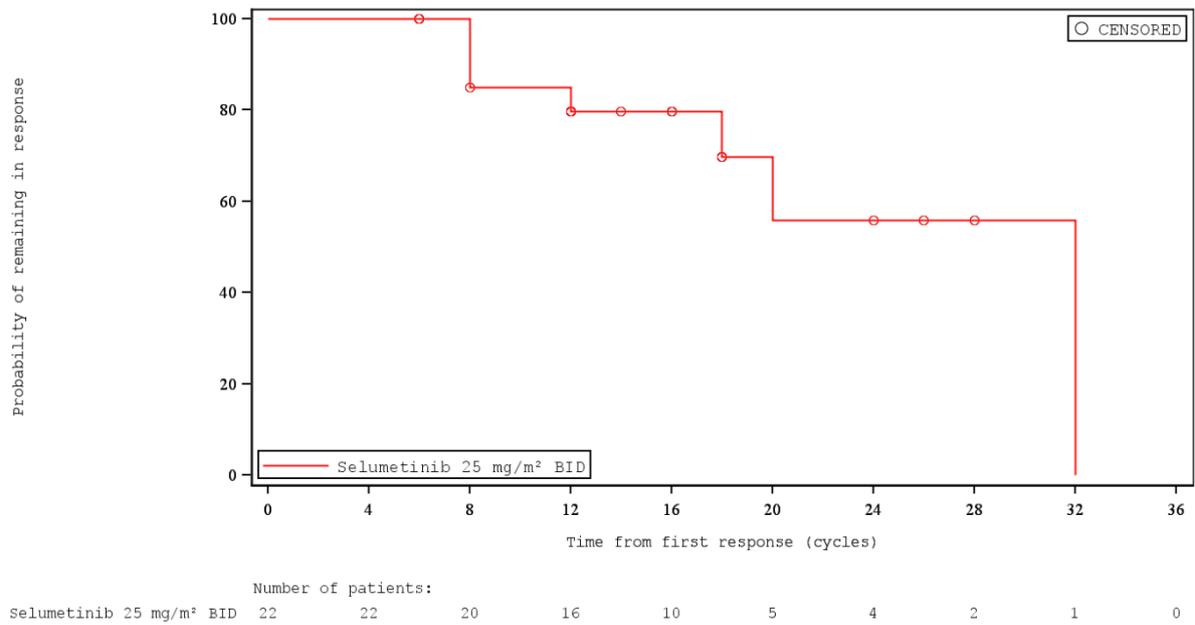


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) – Sensitivitätsanalyse des ICR – weitere Untersuchungen

Zeit von der ersten MRT-Untersuchung vor Beginn eines Behandlungszyklus, bei der ein Tumoransprechen festgestellt (und im Nachgang bestätigt) wurde, bis zu der MRT-Untersuchung, bei der eine Krankheitsprogression festgestellt wurde oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Analyse einbezogen.

4.3.2.3.3.1.2.7 Progressionsfreies Überleben (PFS)

PFS in der Studie SPRINT

Tabelle 4-76: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „progressionsfreies Überleben (PFS) – NCI“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50		
Hauptanalyse des NCI POB			
Ereignisse, n/N (%)	3/50 (6)		
Tod	0		
Progression ^a	3/50 (6)		
Zensierungen, n (%)	47 (94,0)		
Beobachtungsdauer, Zyklen^b	Für PFS ^c	Zensierte Patientinnen und Patienten ^d	Gesamt ^e
Median	20,0	24,0	24,0
Min – Max	20,0 – 30,0	0 – 36,0	0 – 36,0
Medianes progressionsfreies Überleben, Zyklen [95 %-KI]	NC [NC; NC]		
Patientinnen und Patienten ohne Ereignis^f, % [95 %-KI^f]			
Zyklus 4	100 [NC; NC]		
Zyklus 8	100 [NC; NC]		
Zyklus 12	100 [NC; NC]		
Zyklus 16	100 [NC; NC]		
Zyklus 24	94,7 [80,6; 98,7]		
Zyklus 30	88,8 [66,4; 96,6]		
Zyklus 36	88,8 [66,4; 96,6]		
<p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; NC: nicht berechenbar; NCI POB: <i>Pediatric Oncology Branch</i> des <i>National Cancer Institute</i>; PFS: Progressionsfreies Überleben</p> <p>a: Progression gemäß REiNS-Kriterien.</p> <p>b: Ein Behandlungszyklus umfasst 28 Tage.</p> <p>c: Berechnet als die mediane Zeit vom Beginn der Behandlung bis zur objektiven Krankheitsprogression oder dem Tod (durch jegliche Ursache bei fehlender Progression).</p> <p>d: Berechnet als mediane Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur Zensierung (letzte auswertbare volumetrische MRT-Bewertung vor einem neuen Zyklus, von der bekannt ist, dass es sich um nicht um eine Progression handelt) - nur bei zensierten Patientinnen und Patienten.</p> <p>e: Berechnet als die mediane Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Datenschnitt oder dem Abbruch der Studie (je nachdem, was früher eintrat).</p> <p>f: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode.</p>			

Tabelle 4-77: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „progressionsfreies Überleben (PFS) – Sensitivitätsanalyse des ICR“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50		
Sensitivitätsanalyse des ICR			
Ereignisse – n/N (%)	11/50 (22,0)		
Tod	0		
Progression ^a	11/50 (22,0)		
Zensierungen – n (%)	39 (78,0)		
Beobachtungsdauer, Zyklen^b	Für PFS ^c	Zensierte Patientinnen und Patienten ^d	Gesamt ^e
Median	20,0	24,0	24,0
Min – Max	12,0 – 30,0	0 – 36,0	0 – 36,0
Medianes progressionsfreies Überleben, Zyklen [95 %-KI]	NC [NC; NC]		
Patientinnen und Patienten ohne Ereignis^f, % [95 %-KI^f]			
Zyklus 4	100 [NC; NC]		
Zyklus 8	100 [NC; NC]		
Zyklus 12	97,8 [85,3; 99,7]		
Zyklus 16	90,8 [77,3; 96,4]		
Zyklus 24	77,2 [60,5; 87,5]		
Zyklus 30	71,7 [52,0; 84,4]		
Zyklus 36	57,3 [26,0; 79,5]		
<p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; NC: nicht berechenbar; PFS: Progressionsfreies Überleben, a: Progression gemäß REiNS-Kriterien b: Ein Behandlungszyklus umfasst 28 Tage c: Berechnet als die mediane Zeit vom Beginn der Behandlung bis zur objektiven Krankheitsprogression oder dem Tod (durch jegliche Ursache bei fehlender Progression) d: Berechnet als mediane Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur Zensierung (letzte auswertbare volumetrische MRT-Bewertung vor einem neuen Zyklus, von der bekannt ist, dass es sich um nicht um eine Progression handelt) - nur bei zensierten Patientinnen und Patienten. e: Berechnet als die mediane Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Datenschnitt oder dem Abbruch der Studie (je nachdem, was früher eintritt). f: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode</p>			

Da nur 3 (6,0 %) der Patientinnen und Patienten eine Progression zeigten (keine Todesfälle), konnte ein medianes progressionsfreies Überleben für die Hauptanalyse der NCI POB nicht kalkuliert werden, dies war auch zum in der Literatur berichteten Datenschnitt von März 2019 weiterhin der Fall, bis zu diesem Zeitpunkt wurden 6 Fälle von Progression berichtet [6]. Die mittels Kaplan Meier-Methode geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass die Progression bis zum Zyklus 16 noch nicht eintritt, beträgt 100 %.

Für die Sensitivitätsanalyse des ICR betrug die mittels Kaplan Meier-Methode geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass die Progression bis zum Zyklus 16 noch nicht eintritt 90,8 %. Für die ICR-Analyse konnte ebenfalls kein medianes progressionsfreies Überleben berechnet werden. Insgesamt 11 Patientinnen und Patienten erfuhren laut ICR-Analyse eine Progression. Die Kaplan-Meier-Plots für das PFS sind in Abbildung 4-16 und Abbildung 4-17 dargestellt.

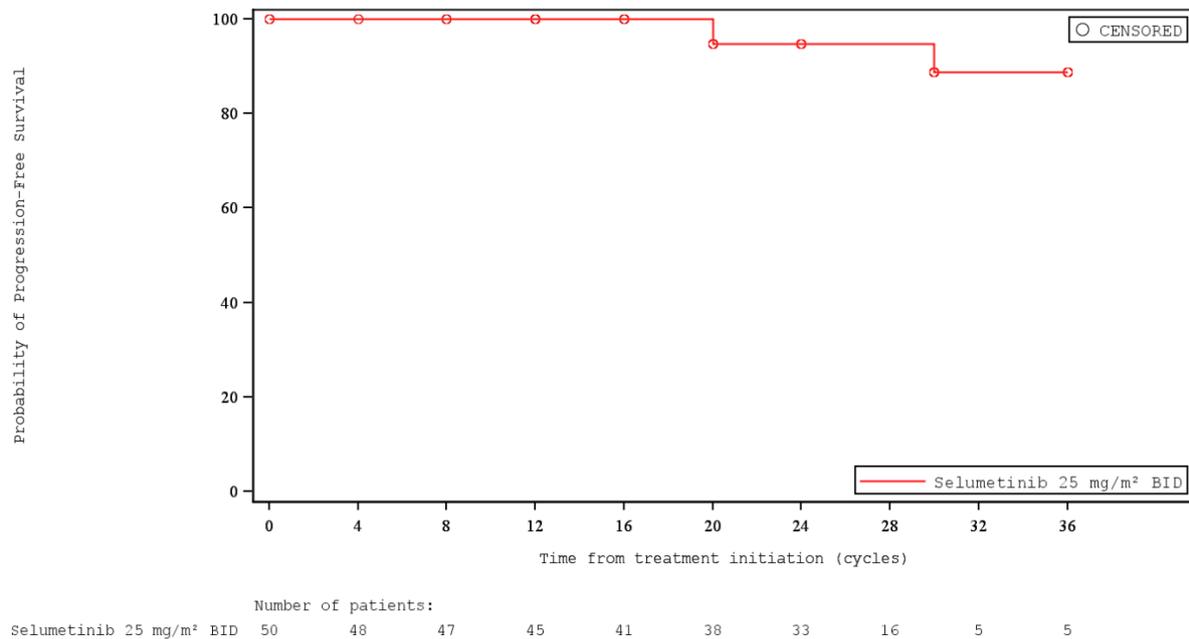


Abbildung 4-16: SPRINT: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (PFS) – NCI POB-Analyse – weitere Untersuchungen

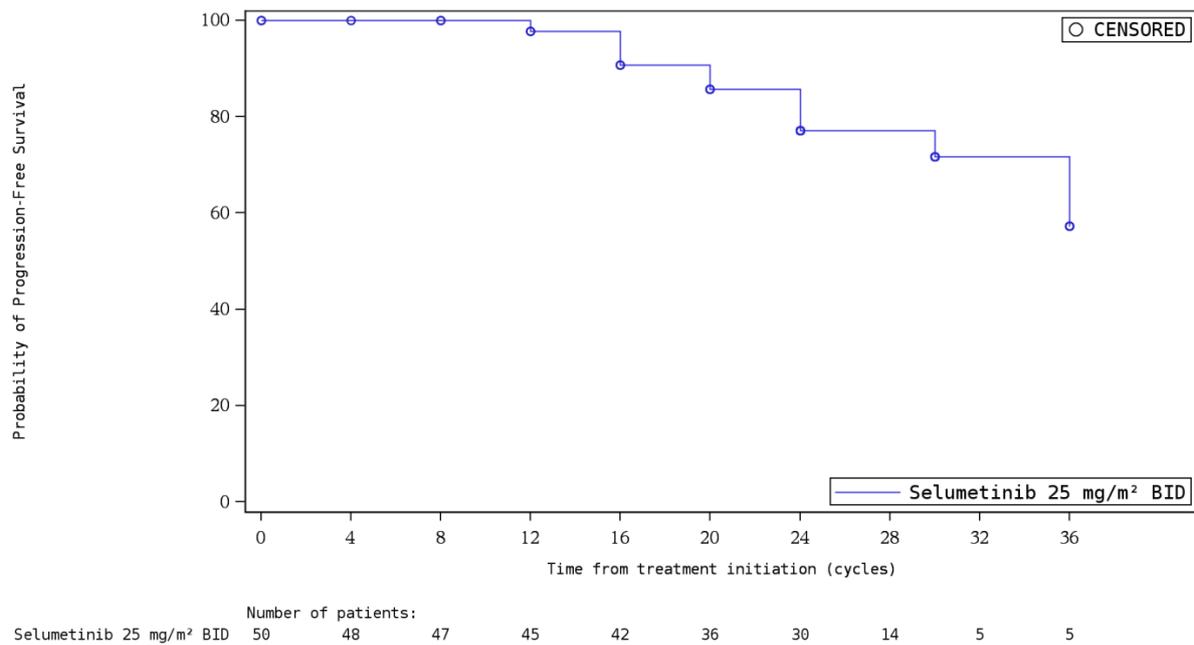


Abbildung 4-17: SPRINT: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (PFS) – ICR-Analyse – weitere Untersuchungen

PFS der Studie NCI-08-C-0079

Tabelle 4-78: Ergebnisse aus NCI-08-C-0079 für „progressionsfreies Überleben (PFS)“ – weitere Untersuchungen

Studie	BSC		
NCI-08-C-0079	NCI-08-C-0079 Altersangepasste Kohorte N = 92		
Ereignisse – n/N (%)	80/92 (87,0)		
Tod	2/92 (2,2)		
Progression ^a	78/92 (84,8)		
Beobachtungsdauer, Jahre^b	Für PFS^b	Zensierungen^c	Gesamt^d
Median	1,2	6,8	1,3
Medianes progressionsfreies Überleben, Jahre [95 %-KI]	1,3 [1,1; 1,6]		
Patientinnen und Patienten ohne Ereignis^e, % [95 %-KI^e]			
1 Jahr	64,1 [53,4; 73,0]		
2 Jahre	32,7 [23,3; 42,4]		
3 Jahre	22,2 [14,2; 31,3]		
4 Jahre	19,9 [12,3; 28,8]		
5 Jahre	18,6 [11,3; 27,4]		
6 Jahre	16,0 [9,1; 24,5]		
7 Jahre	14,5 [8,0; 22,9]		
8 Jahre	11,2 [5,3; 19,5]		
9 Jahre	9,3 [4,0; 17,5]		
10 Jahre	9,3 [4,0; 17,5]		
11 Jahre	9,3 [4,0; 17,5]		
12 Jahre	9,3 [4,0; 17,5]		
13 Jahre	9,3 [4,0; 17,5]		
14 Jahre	4,7 [0,6; 15,9]		
15 Jahre	4,7 [0,6; 15,9]		
16 Jahre	4,7 [0,6; 15,9]		
<p>BSC: <i>Best-Supportive-Care</i>; KI: Konfidenzintervall; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase; MRT: Magnetresonanztomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben</p> <p>a: Progression gemäß REiNS-Kriterien.</p> <p>b: Berechnet als die mediane Zeit von der ersten MRT-Analyse bis zur objektiven Krankheitsprogression oder dem Tod (durch jegliche Ursache bei fehlender Progression).</p> <p>c: Berechnet als mediane Zeit von der ersten MRT-Analyse bis zur Zensierung (letzte auswertbare volumetrische MRT-Bewertung vor einem neuen Zyklus, von der bekannt ist, dass es sich um nicht um eine Progression handelt) - nur bei zensierten Patientinnen und Patienten.</p> <p>d: Mediane Zeit von der ersten MRT-Analyse bis zur letzten MRT-Analyse oder der letzten MRT-Analyse vor der ersten Anwendung eines MEK-Inhibitors einschließlich Selumetinib.</p> <p>e: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode</p>			

Das mediane Progressionsfreie Überleben der Studie NCI-08-C-0079 betrug 1,3 Jahre. Insgesamt zeigten 78/92 (84,8 %) Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine Progression (bzw. 76,1 % und 78,5 % innerhalb eines jeweils auf die maximale Nachbeobachtungszeit von SPRINT DCO 2018 und DCO 2019 angepassten Zeitrahmens), 2 (2,2 %) Patientinnen und Patienten starben. Da jedoch bei diesen 2 Patientinnen oder Patienten die Progression vor dem Tod eintrat, ist auch für diese Ergebnis der Endpunkt PFS der Zeit bis zur Progression (TTP) gleichzusetzen. Die mediane Nachbeobachtungszeit für zensierte Patientinnen und Patienten in dieser Studie betrug 6,8 Jahre. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass für die Patientinnen und Patienten ohne aktive Therapie mit ausschließlicher symptomatischer Behandlung eine Progression zu erwarten ist.

PFS der Studie 01-C-0222

Tabelle 4-79: Ergebnisse aus 01-C-0222 für „progressionsfreies Überleben (PFS)“ – weitere Untersuchungen

Studie	BSC		
01-C-0222	Placebo-Arm		
	N = 29		
Ereignisse – n/N (%)	23/29 (79,3)		
Tod	0		
Progression ^a	23/29 (20,7)		
Zensierungen – n (%)	6 (94,0)		
Beobachtungsdauer, Jahre^b	Für PFS ^b	Zensierungen ^c	Gesamt ^d
Median	0,7	1,8	0,7
Medianes progressionsfreies Überleben, Jahre [95 %-KI]	1,0 [0,7; 1,5]		
Patientinnen und Patienten ohne Ereignis^e, % [95 %-KI^e]			
1 Jahr	48,6 [29,1; 65,6]		
2 Jahre	20,6 [7,7; 37,8]		
3 Jahre	8,2 [0,8; 27,4]		
4 Jahre	8,2 [0,8; 27,4]		
BSC: <i>Best-Supportive-Care</i> ; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben, a: Progression gemäß REiNS-Kriterien b: Berechnet als die mediane Zeit vom Beginn der Placebogabe bis zur objektiven Krankheitsprogression oder dem Tod (durch jegliche Ursache bei fehlender Progression) c: Berechnet als mediane Zeit vom Beginn der Placebogabe bis zur Zensierung (letzte auswertbare volumetrische MRT-Bewertung vor einem neuen Zyklus, von der bekannt ist, dass es sich um nicht um eine Progression handelt) – nur bei zensierten Patientinnen und Patienten. d: Mediane Zeit vom Beginn der Placebogabe bis zur letzten auswertbaren MRT-Analyse. e: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode			

Das mediane progressionsfreie Überleben der Studie 01-C-0222 betrug 1,0 Jahre. Insgesamt zeigten 23/29 (20,7 %) Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine Progression und es traten keine Todesfälle auf. Die mediane Nachbeobachtungszeit für zensierte Patientinnen und Patienten in dieser Studie betrug 1,8 Jahre. In dieser Studie waren nur Patientinnen und Patienten mit progressiven PN zu Studienbeginn eingeschlossen. Auch die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass ohne aktive Behandlung im natürlichen Verlauf der Erkrankung unter BSC eine Progression der PN zu erwarten ist.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PFS der Studie SPRINT im historischen Vergleich zu den Studien 01-C-0222 und NCI-08-C-0079

Tabelle 4-80: Vergleich der Ergebnisse aus den Studien SPRINT, NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 für „progressionsfreies Überleben (PFS)“ – weitere Untersuchungen

	Selumetinib 25 mg/m ² BID			BSC			Vergleich		
PFS	SPRINT NCI POB-Analyse, FAS N = 50			NCI-08-C-0079, Altersangepasste Kohorte N = 92					
	N	Ereignisse n/N (%)	Medianes PFS, Jahre [95 %-KI]	N	Ereignisse n/N (%)	Medianes PFS, Jahre [95 %-KI]	HR ^a	[95 %-KI ^a]	p-Wert ^a
	50	3/50 (6,0)	NC	92	80/92 (87,0)	1,3 [1,1; 1,6]	0,23	[0,14; 0,37]	< 0,0001
PFS	SPRINT ICR-Analyse, FAS N = 50			NCI-08-C-0079, Altersangepasste Kohorte N = 92					
	N	Ereignisse n/N (%)	Medianes PFS, Jahre [95 %-KI]	N	Ereignisse n/N (%)	Medianes PFS, Jahre [95 %-KI]	HR ^a	[95 %-KI ^a]	p-Wert ^a
	50	11/50 (22,0)	NC	92	80/92 (87,0)	1,3 [1,1; 1,6]	0,35	[0,22; 0,55]	< 0,0001
PFS	SPRINT NCI POB-Analyse, FAS N = 50			01-C-0222 ^b , Placebo-Arm N = 29					
	N	Ereignisse n/N (%)	Medianes PFS, Jahre [95 %-KI]	N	Ereignisse n/N (%)	Medianes PFS, Jahre [95 %-KI]	HR ^a	[95 %-KI ^a]	p-Wert ^a
	50	3/50 (6,0)	NC	29	23/29 (79,3)	1,0 [0,7; 1,5]	0,04	[0,02; 0,10]	< 0,0001
PFS	SPRINT ICR-Analyse, FAS N = 50			01-C-0222, Placebo-Arm N = 29					
	N	Ereignisse n/N (%)	Medianes PFS, Jahre [95 %-KI]	N	Ereignisse n/N (%)	Medianes PFS, Jahre [95 %-KI]	HR ^a	[95 %-KI ^a]	p-Wert ^a
	50	11/50 (22,0)	NC	29	23/29 (79,3)	1,0 [0,7; 1,5]	0,10	[0,05; 0,23]	< 0,0001

BID: Zweimal täglich; BSC: *Best-Supportive-Care*; FAS: *Full Analysis Set*; HR: Hazard-Ratio; ICR: *Independent Centralized Review*; KI: Konfidenzintervall; NC: Nicht kalkulierbar; NCI POB: *Pediatric Oncology Branch* des *National Cancer Institute*; PFS: Progressionsfreies Überleben
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
b: Patientinnen und Patienten mit progressiven PN bei Studienbeginn

Mittels Kaplan-Meier-Methode wurde das PFS aus der Studie SPRINT (sowohl NCI POB-Analyse als auch ICR-Analyse) mit den PFS aus den beiden externen Kontrollen, den Studien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 verglichen. Die Behandlung in den externen Kontrollstudien entspricht BSC, da Patientinnen und Patienten in den Studien eine symptomatische Behandlung im Rahmen der aktuellen Versorgungsstandards erhalten. Für die jeweiligen Vergleiche wurde ein HR, KI und ein p-Wert berechnet. Ein HR < 1 begünstigt hierbei Selumetinib.

Für die Ergebnisse der Hauptanalyse der NCI POB ergab der Vergleich mit der Studie NCI-08-C-0079 ein HR von 0,23 und für den Vergleich mit der Studie 01-C-0222 ein HR von 0,04. Es ist also eine statistisch signifikante dramatische Reduktion des Risikos für eine Progression um 77 % bzw. 96 %. Für die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des ICR ergab der Vergleich mit der Studie NCI-08-C-0079 ein HR von 0,35 und für den Vergleich mit der Studie 01-C-0222 ein HR von 0,10. Dies ist ebenso eine statistisch signifikante dramatische Reduktion des Risikos für eine Progression um 65 % bzw. 90 %.

Aus den Analysen geht hervor, dass Selumetinib sowohl für die Analyse des NCI POB als auch für die Sensitivitätsanalyse das mediane PFS deutlich erhöht bzw. das Risiko für eine Progression statistisch signifikant reduziert.

PFS der Studie SPRINT im Vergleich zu der Studie NCI-08-C-0079 mittels PS-Analysen *Ergebnisse des historischen Vergleichs mit PS-Adjustierungen für PFS*

Tabelle 4-81: Ergebnisse der PS-Analyse für den naiven Vergleich von PFS in der Studie SPRINT und der Studie NCI-08-C-0079 sowie PS-Matching mit 1:1 Matching, gewichtet mittels stabilisiertem IPTW, gewichtet mittels IPTW-Schätzung und mittels 1:2 Matching mit Ersetzung.

Selumetinib 25 mg/m ² BID (SPRINT)		BSC (NCI-08-C-0079)		Vergleich		
Ereignisse (PFS), n/N (%)	Medianes PFS, Jahre [95 %-KI]	Ereignisse (PFS), n/N (%)	Medianes PFS, Jahre [95 %-KI]	HR ^d	[95 %-KI]	p-Wert
Cox-Modell: Naiver Vergleich						
3/50 (6,0)	NC	56/75 (74,7)	1,7 [1,4; 2,5]	0,09	[0,03; 0,30]	< 0,001
Cox-Modell: 1:1 Matching ^{a,b}						
3/37 (8,1)	NC	27/37 (73,0)	1,7 [1,2; 2,8]	0,12	[0,04; 0,37]	< 0,001
Cox-Modell: Gewichtet mittels stabilisiertem IPTW						
3/52 (5,8)	NC	55/73 (75,3)	1,6 [1,3; 2,1]	0,08	[0,02; 0,26]	< 0,001
Cox-Modell: IPTW-Schätzung						
-	-	-	-	0,08	[0,02; 0,25]	< 0,001
Cox-Modell: 1:2 Matching mit Ersetzung ^{b,c}						
3/46 (6,5)	NC	33/43 (76,7)	2,0 [1,5; 2,1]	0,11	[0,04; 0,31]	< 0,001
HR: Hazard Ratio; IPTW: inverse Wahrscheinlichkeitsgewichtung (<i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i>); KI: Konfidenzintervall; PS: <i>P propensity-Score</i> a: Greedy-Matching-Algorithmus ohne Ersetzung.						

Selumetinib 25 mg/m ² BID (SPRINT)		BSC (NCI-08-C-0079)		Vergleich		
Ereignisse (PFS), n/N (%)	Medianes PFS, Jahre [95 %-KI]	Ereignisse (PFS), n/N (%)	Medianes PFS, Jahre [95 %-KI]	HR ^d	[95 %-KI]	p-Wert
b: Caliper-Breite von 0,2 Standardabweichungen des PS.						
c: Alle behandelten Patientinnen und Patienten werden jeweils mit bis zu 2 Kontrollen gematcht. Das Matching wird mit Ersetzung durchgeführt.						
d: HR wurde mittels Cox-Regression bestimmt						

Mittels Propensity-Score-Adjustierungen konnten die Ungleichgewichte bei der Verteilung der Baselinecharakteristika zwischen den beiden Studien reduziert werden, sodass von balancierten Baselinecharakteristika ausgegangen werden kann. Zudem sind die Ergebnisse für alle PS-Methoden sehr konsistent und deuten auf einen sehr starken Effekt von Selumetinib im Vergleich zu BSC auf das PFS hin. Hierbei liegt für alle angewandten PS-Methoden ein HR von $\leq 0,12$ vor. Das Risiko einer Progression kann daher durch die Behandlung mit Selumetinib im Vergleich zu BSC dramatisch und statistisch signifikant um 88 – 92 % reduziert werden. Diese Schlussfolgerung ist robust und unabhängig von der verwendeten Propensity-Score-Methode.

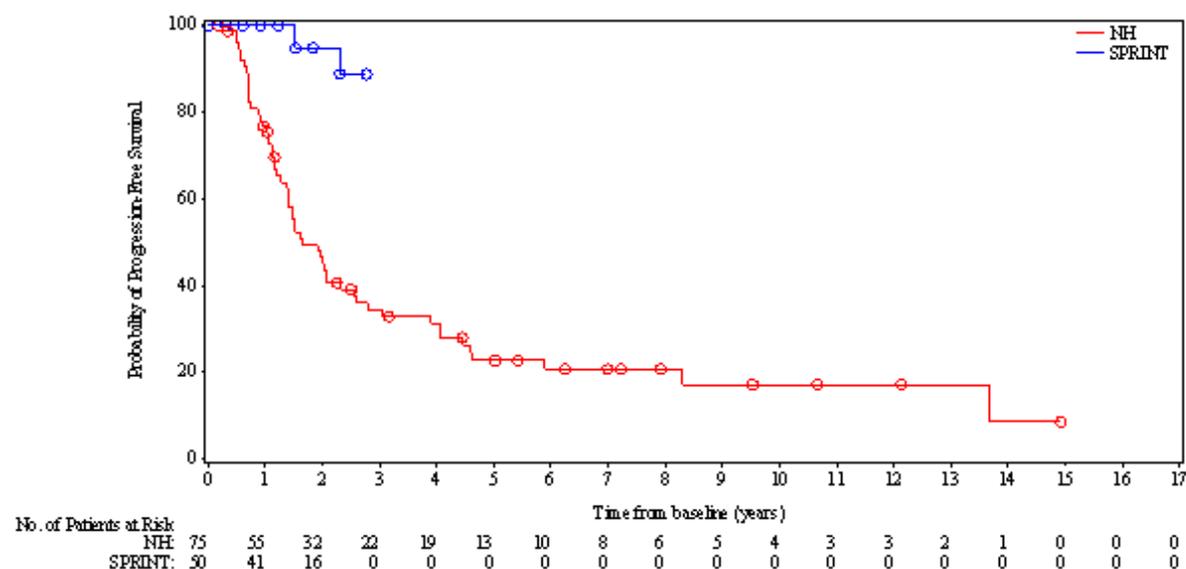


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus der PS-Adjustierung für den Vergleich zwischen den Studien SPRINT und NCI-08-C-0079 – naive Analyse – weitere Untersuchungen

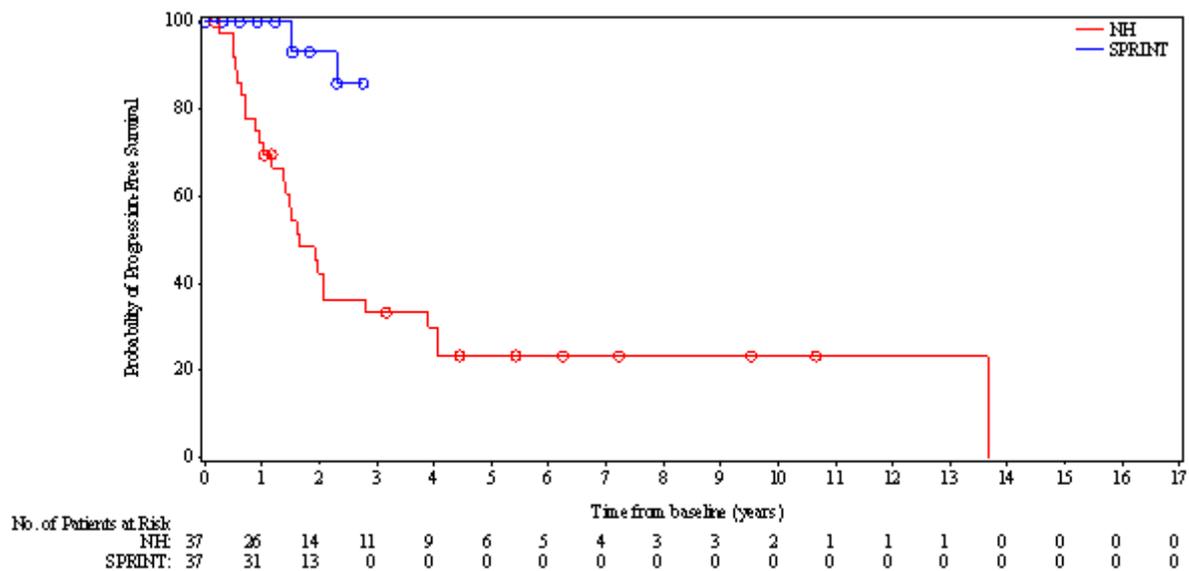


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus der PS-Adjustierung für den Vergleich zwischen den Studien SPRINT und NCI-08-C-0079 – 1:1 Matching – weitere Untersuchungen

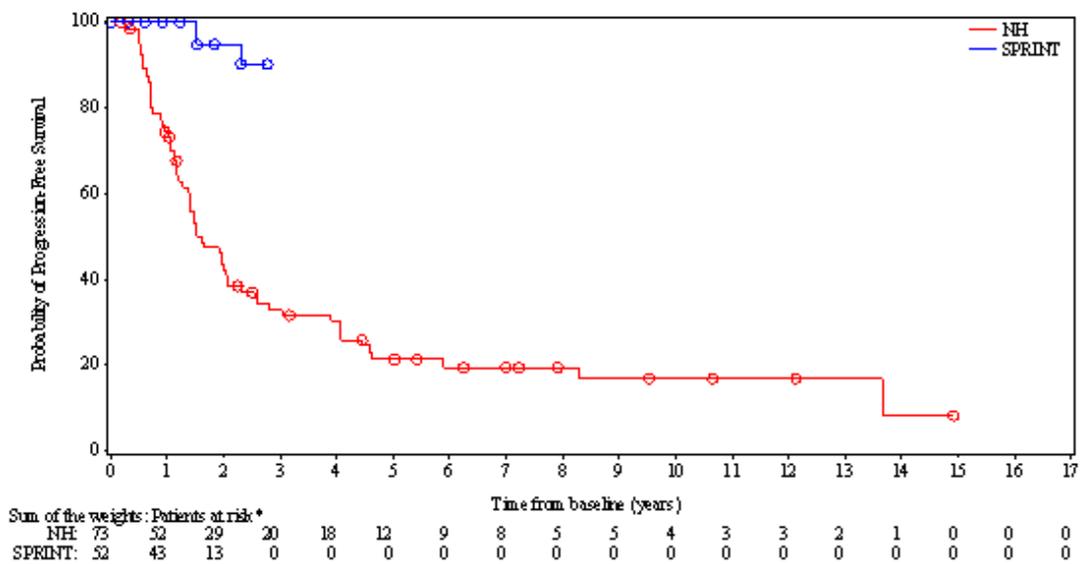


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus der PS-Adjustierung für den Vergleich zwischen den Studien SPRINT und NCI-08-C-0079 – IPTW – weitere Untersuchungen

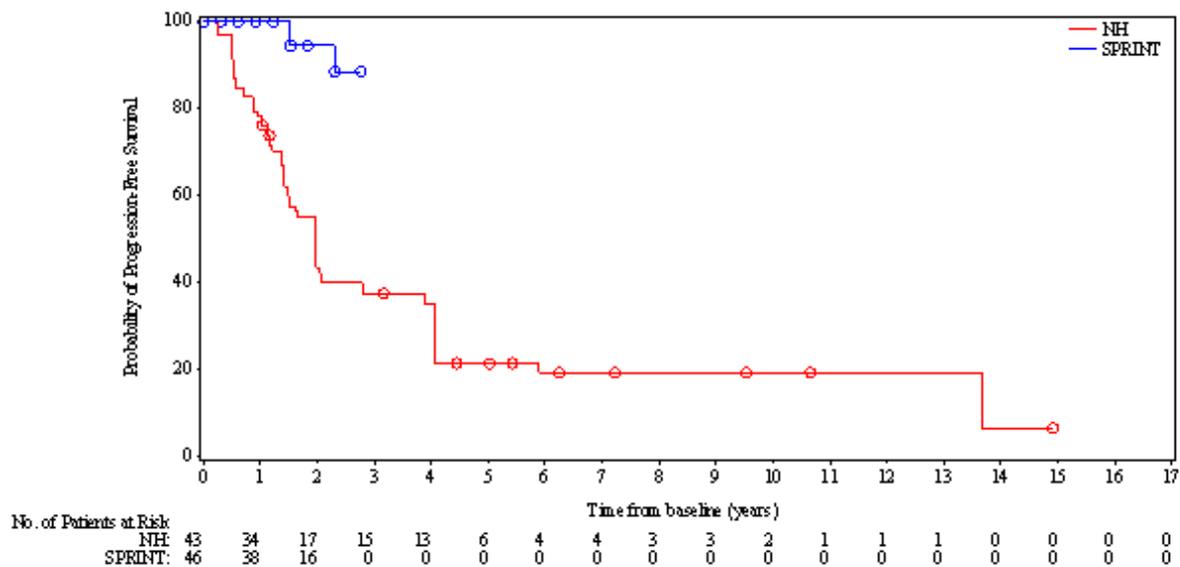


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus der PS-Adjustierung für den Vergleich zwischen den Studien SPRINT und NCI-08-C-0079 – 1:2 Matching – weitere Untersuchungen

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben sind die eingeschlossenen Studien vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.3 : Morbidität: Schmerzen**4.3.2.3.3.1.3.1 NRS-11-Schmerzskala**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Operationalisierung von „NRS-11-Schmerzskala“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Die NRS-11-Schmerzskala ist eine 11-stufige numerische Ratingskala zur Selbstbeurteilung der Intensität der auftretenden Schmerzen [39]. Sie besteht aus einer horizontalen Linie, wobei 0 am rechten Ende der Linie „keine Schmerzen“ und 10 am linken Ende „schlimmste vorstellbare Schmerzen“ repräsentiert. Die Patientinnen und Patienten werden gebeten, die Zahl von 0 bis 10 einzukreisen, die ihre schlimmsten Schmerzen in der letzten Woche am besten beschreibt.</p> <p>Der Endpunkt NRS-11-Schmerzskala wurde zu Baseline sowie jeweils vor den Behandlungszyklen 3, 5, 9, 13, 25 und 37 erhoben.</p> <p>Der Schmerz anhand der NRS-11-Schmerzskala wurde in der SPRINT-Studie für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 8 Jahren bestimmt (N=34).</p> <p>Die primäre Kategorie für den NRS-11 war die Bewertung der Schmerzen eines bestimmten PN (z. B. der Zielläsion). Es wurde der Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN, der Schmerz eines von der Prüferärztin/ dem Prüferarzt bestimmten PN (der Zielläsion), der Gesamttumorschmerz sowie von sonstigen Schmerzen mittels NRS-11-Schmerzskala erhoben.</p> <p>Einige Patientinnen und Patienten erhielten bei der Baseline-Untersuchung eine frühere Version der NRS-11-Schmerzskala (Version 1), welche nicht spezifisch die Schmerzen der von der Prüferärztin/ dem Prüferarzt gewählten Zielläsion abfragte. Stattdessen wurden, wie auch bei Patientinnen und Patienten, die eine neuere Version (Version 2) ausfüllten, zusätzlich die Schmerzen in den Kategorien Schmerzen eines selbst-gewählten PN, Gesamttumorschmerz und Gesamtschmerz abgefragt. Somit wurden von den Patientinnen und Patienten, die bei der Baseline-Untersuchung Version 1 des Fragebogens ausfüllten, nur Patientinnen und Patienten in die primäre Analyse einbezogen, deren selbst-gewähltes PN mit dem von der Prüferärztin/ dem Prüferarzt bestimmten Zielläsion übereinstimmt. Dadurch konnte über alle Zeitpunkte hinweg der Schmerz desselben PN erhoben werden.</p> <p><i>Analysepopulationen</i></p> <p>Die Analyse der NRS-11-Schmerzskala beruht auf dem FAS. Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline bei der Untersuchung vor den jeweiligen Behandlungszyklen 3, 5, 9, 13, 25 und 37 mit Mittelwert \pm s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Änderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung der Schmerzintensität auf der NRS-11-Skala mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM. • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer

Studie	Operationalisierung
	<p>Verbesserung in der NRS-Schmerzskala im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um ≥ 2 Punkte.</p> <p>Bei der Analyse des NRS-11 war eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf der Skala als <i>Minimal Important Difference</i> (MID) im <i>Statistical Analysis Plan</i> (SAP) präspezifiziert. Diese klinische Relevanzschwelle ist auch in der Literatur belegt [41, 44-47].</p> <p>Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline der Schmerzintensität auf der NRS-11-Skala mittels MMRM-Analyse basierte auf einer eingeschränkten <i>Maximum-Likelihood</i>-Schätzung (<i>restricted maximum likelihood</i>, REML). Alle Patientinnen und Patienten mit einem erhobenen Wert bei Baseline wurden in die Analyse einbezogen. Die Analyse basiert auf den beobachteten Daten, ohne fehlende Werte zu imputieren. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen durchgeführt. Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.</p>
<p>NRS-11: <i>Numerical Rating Scale</i>; PN: Plexiformes Neurofibrom; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; SAP: <i>Statistical Analysis Plan</i>; s: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; REML: <i>restricted maximum likelihood</i></p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „NRS-11-Schmerzskala“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die Erhebung der Schmerzintensität wurde bei Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn erhoben. Da in SPRINT Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

Die Erhebung der Schmerzintensität erfolgte mittels der NRS-11-Skala, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem wurde der Fragebogen für mindestens eine Frage konsistent von über 96 % der Patientinnen und Patienten beantwortet (Tabelle 4-84). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der NRS-11-Schmerzskala wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-84: Rücklaufquoten für „NRS-11-Schmerzskala“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 34 ^a		
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Erwartete Antworten, N*	Alle Fragen beantwortet, n (%)	≥ eine Frage beantwortet, n (%)
NRS-11			
Baseline	34	20 (58,8)	33 (97,1)
Zyklus 3	32	22 (68,8)	31 (96,9)
Zyklus 5	32	21 (65,6)	31 (96,9)
Zyklus 9	30	23 (76,7)	29 (96,7)
Zyklus 13	30	20 (66,7)	29 (96,7)
Zyklus 25	23	15 (65,2)	23 (100)
Zyklus 37	4	1 (25,0)	4 (100)

BID: Zweimal täglich; FAS: *Full Analysis Set*; NRS-11: *Numerical Rating Scale*; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort
a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn.

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-85: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „NRS-11-Schmerzskala – Veränderung gegenüber Baseline“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 34 ^a	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber der Baseline
	N* Mittelwert ± s Median Min – Max	N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN		
Baseline	33 3,39 ± 3,181 3,00 0,0 – 10,0	NA
Zyklus 3	31 1,71 ± 2,053 1,00 0,0 – 8,0	31 -1,84 ± 2,782 -1,00 -9,0 – 3,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 34 ^a	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber der Baseline
	N* Mittelwert ± s Median Min – Max	N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 5	31 1,42 ± 1,979 1,00 0,0 – 7,0	31 -2,13 ± 2,419 -2,00 -8,0 – 3,0
Zyklus 9	31 1,23 ± 2,186 0,00 0,0 – 8,0	31 -2,32 ± 2,242 -2,00 -8,0 – 0,0
Zyklus 13	29 1,10 ± 1,915 0,00 0,0 – 7,0	29 -2,34 ± 2,690 -2,00 -9,0 – 1,0
Zyklus 25	22 0,86 ± 1,807 0,00 0,0 – 5,0	22 -1,77 ± 2,617 -2,00 -6,0 – 5,0
Zyklus 37	4 0,00 ± 0,000 0,00 0,0 – 0,0	4 -1,50 ± 1,732 -1,50 -3,0 – 0,0
Schmerz eines von der Prüffärztin/ dem Prüffarzt bestimmten PN		
Baseline	26 3,15 ± 3,146 2,50 0,0 – 10,0	NA
Zyklus 3	25 1,84 ± 1,908 1,00 0,0 – 8,0	25 -1,36 ± 2,271 -1,00 -7,0 – 3,0
Zyklus 5	25 1,72 ± 2,301 0,00 0,0 – 7,0	25 -1,48 ± 2,347 -1,00 -8,0 – 3,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 34 ^a	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber der Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Zyklus 9	25 1,32 ± 2,322 0,00 0,0 – 8,0	25 -1,88 ± 1,878 -2,00 -6,0 – 0,0
Zyklus 13	24 1,00 ± 1,911 0,00 0,0 – 7,0	24 -2,21 ± 2,889 -1,50 -9,0 – 1,0
Zyklus 25	18 0,78 ± 1,700 0,00 0,0 – 5,0	18 -1,50 ± 2,618 -1,00 -6,0 – 5,0
Zyklus 37	1 NC NC 0,0 – 0,0	1 NC NC 0,0 – 0,0
Gesamttumorschmerz		
Baseline	28 3,00 ± 3,127 2,00 0,0 – 10,0	NA
Zyklus 3	28 1,82 ± 1,806 1,00 0,0 – 6,0	25 -1,40 ± 2,677 0,00 -7,0 – 3,0
Zyklus 5	27 1,19 ± 1,922 0,00 0,0 – 6,0	24 -1,71 ± 3,057 -0,50 -7,0 – 4,0
Zyklus 9	29 0,90 ± 1,319 0,00 0,0 – 4,0	26 -2,19 ± 2,698 -1,00 -8,0 – 1,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren	
	FAS	
	N = 34 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber der Baseline
N*	N*	
Mittelwert ± s	Mittelwert ± s	
Median	Median	
Min – Max	Min – Max	
Zyklus 13	24 1,17 ± 1,810 0,00 0,0 – 5,0	23 -2,04 ± 2,900 0,00 -7,0 – 3,0
Zyklus 25	17 0,65 ± 1,618 0,00 0,0 – 6,0	15 -1,67 ± 2,024 0,00 -5,0 – 0,0
Zyklus 37	4 0,00 ± 0,000 0,00 0,0 – 0,0	4 -1,00 ± 2,000 0,00 -4,0 – 0,0
Sonstige Schmerzen		
Baseline	29 3,93 ± 2,751 5,00 0,0 8,0	NA
Zyklus 3	25 3,48 ± 2,786 4,00 0,0 – 10,0	22 -0,50 ± 2,483 -0,50 -6,0 – 4,0
Zyklus 5	21 2,48 ± 1,721 2,00 0,0 – 6,0	19 -1,21 ± 2,974 -1,00 -6,0 – 5,0
Zyklus 9	23 3,13 ± 2,510 3,00 0,0 – 9,0	21 -0,90 ± 3,270 -1,00 -5,0 – 6,0
Zyklus 13	20 2,70 ± 2,408 3,00 0,0 – 7,0	18 -1,33 ± 2,473 -0,50 -6,0 – 3,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 34^a	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber der Baseline N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 25	13 2,15 ± 2,267 1,00 0,0 – 7,0	12 -1,83 ± 3,010 0,00 -6,0 – 1,0
Zyklus 37	3 1,00 ± 1,732 0,00 0,0 – 3,0	3 -3,00 ± 3,000 -3,00 -6,0 – 0,0
<p>BID: Zweimal täglich; s: Standardabweichung; PN: Plexiformes Neurofibrom; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; NA: Nicht anwendbar; NC: Nicht kalkulierbar; NRS-11: <i>Numerical Rating Scale</i></p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein</p> <p>a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn. Patientinnen und Patienten, deren Baseline-Bewertung mit einer früheren Version des NRS-11 erfolgte, die das Item „von der Prüferärztin/dem Prüferarzt bestimmtes PN (Zielläsion)“ noch nicht enthielt, wurden berücksichtigt, wenn das selbst gewählte PN mit der Zielläsion übereinstimmte.</p>		

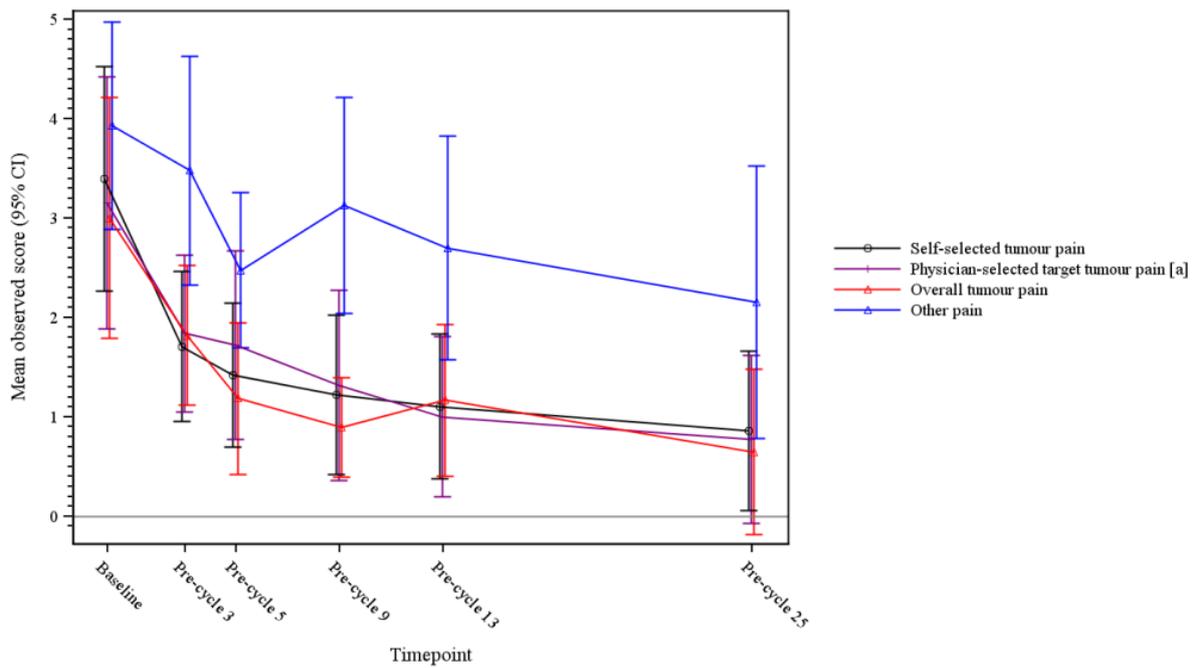


Abbildung 4-22: NRS-11-Schmerzskala – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

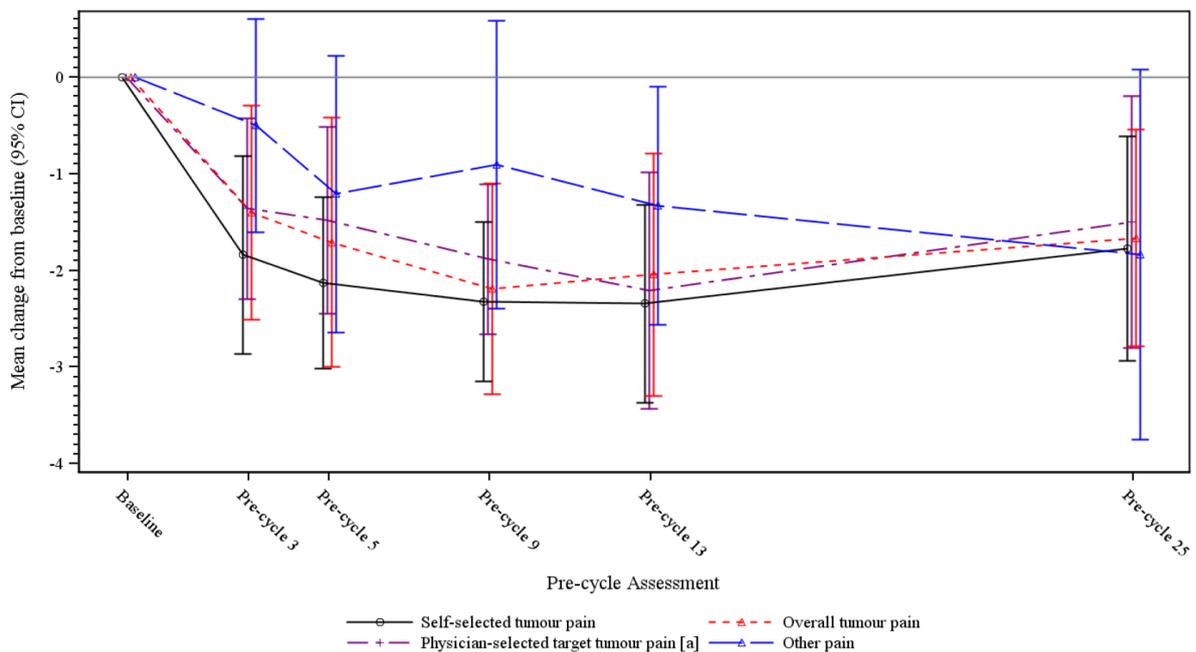


Abbildung 4-23: NRS-11-Schmerzskala – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

MMRM-Analyse

Tabelle 4-86: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „NRS-11-Schmerzskala – MMRM“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 34 ^a				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	N*	adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline	SE	[95 %-KI]	p-Wert
Schmerz eines von der Prüffärztin/ dem Prüfarzt bestimmten PN - MMRM^b					
Zyklus 3	25	-1,28	0,270	[-1,84; -0,72]	< 0,001
Zyklus 5	25	-1,41	0,345	[-2,13; -0,70]	< 0,001
Zyklus 9	25	-1,83	0,265	[-2,38; -1,28]	< 0,001
Zyklus 13	24	-2,07	0,368	[-2,84; -1,31]	< 0,001
Zyklus 25	18	-2,32	0,474	[-3,34; -1,30]	< 0,001
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; NRS-11: <i>Numerical Rating Scale</i>; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler;</p> <p>N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt</p> <p>a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn. Patientinnen und Patienten, deren Baseline-Bewertung mit einer früheren Version des NRS-11 erfolgte, die das Item „von der Prüffärztin/dem Prüfarzt bestimmte PN (Zielläsion)“ noch nicht enthielt, wurden berücksichtigt, wenn das selbst gewählte PN mit der Zielläsion übereinstimmte.</p> <p>b: Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.</p>					

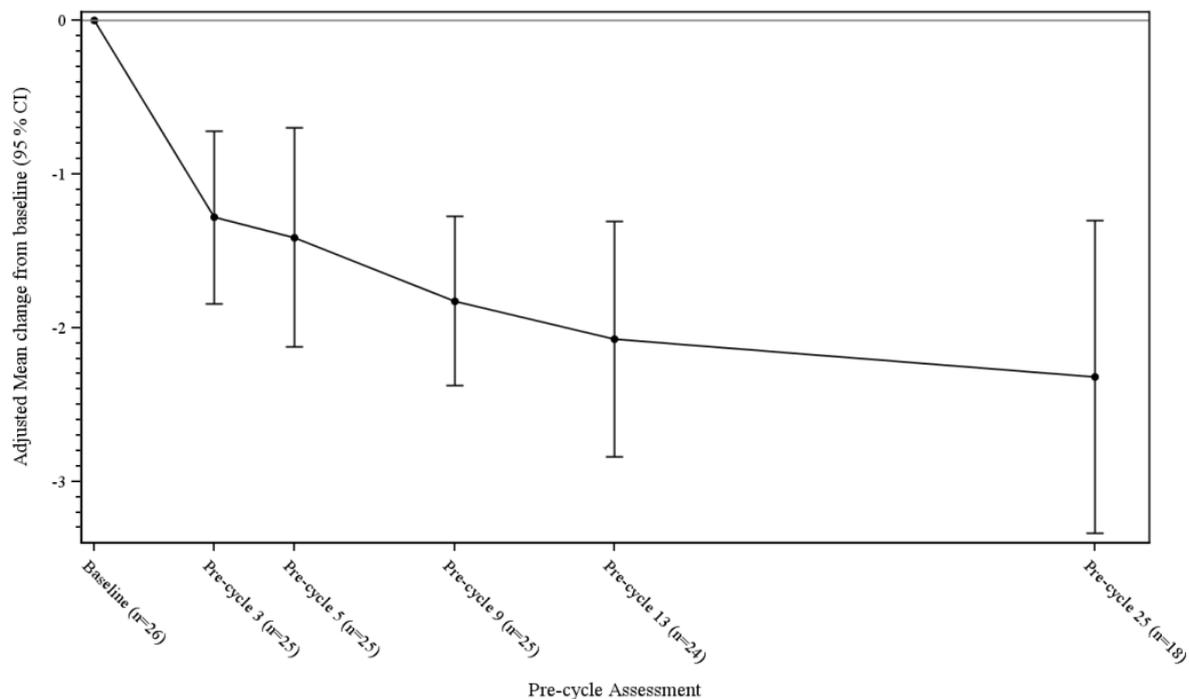


Abbildung 4-24: NRS-11 – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Schmerz eines von der Prüffärztin/dem Prüffarzt bestimmten PN“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM – weitere Untersuchungen

PN sind eine häufige Ursache für neuropathische Schmerzen, die trotz analgetischer Therapie deutliche Einschränkungen der Patientinnen und Patienten im Alltag hervorrufen können [30, 38]. In der Studie SPRINT wurde der Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN, der Schmerz eines von der Prüffärztin/dem Prüffarzt bestimmten PN, der Gesamttumorschmerz sowie der sonstige Schmerz auf der NRS-11-Schmerzskala bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn erhoben.

Insgesamt waren 34 Kinder und Jugendliche im Alter von 8 bis 18 Jahren in der Studie eingeschlossen und sollten die Schmerzintensität mittels NRS-11-Skala beurteilen. Die Rücklaufquoten lagen bei 58,8% – 76,7 % für die Beantwortung aller Fragen. Mindestens eine Frage wurde jedoch zu jedem Zeitpunkt von mindestens 96,7 % der Patientinnen und Patienten beantwortet (siehe Tabelle 4-84).

Die bei Baseline niedrigen Rücklaufquoten sind dadurch bedingt, dass einige Patientinnen und Patienten bei der Baseline-Untersuchung eine frühere Version der NRS-11-Schmerzskala (Version 1) erhielten, welche nicht spezifisch die Schmerzen der von der Prüffärztin/ dem Prüffarzt gewählten Zielläsion abfragte. Stattdessen wurden, wie auch bei Patientinnen und Patienten, die eine neuere Version (Version 2) ausfüllten, zusätzlich die Schmerzen in den Kategorien Schmerzen eines selbst-gewählten PN, Gesamttumorschmerz und Gesamtschmerz abgefragt.

Bei Studieneinschluss litten Patientinnen und Patienten unter milden bis moderaten Schmerzen. Die Verteilung war hierbei sehr heterogen und es traten Werte von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmste vorstellbare Schmerzen) auf. Im Mittel lagen die Schmerzen eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN zu Baseline bei $3,39 \pm 3,181$, für den Schmerz eines von der Prüferärztin/ dem Prüferarzt bestimmten PN bei $3,15 \pm 3,146$, für den Gesamttumorschmerz bei $3,00 \pm 3,127$ und für den sonstigen Schmerz bei $3,93 \pm 2,751$. Im Laufe der Studie zeigt sich, dass die selbstberichtete Schmerzintensität für die drei tumorassoziierten-Schmerz-kategorien nach der Behandlung mit Selumetinib im Durchschnitt um 1 – 2 Punkte abnahm. Dieser Effekt blieb bis zum Ende der Beobachtung erhalten. Die Schmerzintensität der sonstigen Schmerzen verringerte sich ebenfalls, wenn auch in einem geringen Ausmaß. Aus der Analyse mittels MMRM für den Schmerz eines von der Prüferärztin/dem Prüferarzt bestimmten PN zeigen sich unterstützend dazu statistisch signifikante Verbesserungen in der Schmerzintensität zu jedem Erhebungszeitpunkt.

Responderanalysen

Tabelle 4-87: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „NRS-11-Schmerzskala – Responderanalysen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 34^a
Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN	
Responder ^b – n/N* (% ^c) [95 %-KI ^d]	20/31 (64,5) [45,4; 80,8]
Schmerz eines von der Prüferärztin/ dem Prüferarzt bestimmten PN	
Responder ^b – n/N* (% ^c) [95 %-KI ^d]	14/25 (56,0) [34,9; 75,6]
Gesamttumorschmerz	
Responder ^b – n/N* (% ^c) [95 %-KI ^d]	14/26 (53,8) [33,4; 73,4]
Sonstige Schmerzen	
Responder ^b – n/N* (% ^c) [95 %-KI ^d]	15/26 (57,7) [36,9; 76,6]
BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; NRS-11: <i>Numerical Rating Scale</i> ; PN: Plexiformes Neurofibrom; N*: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahre bei Studienbeginn. b: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala c: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt d: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.	

Zudem wurden Responderanalysen durchgeführt, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 2 Punkte in der jeweiligen Schmerzkategorie zu bestimmen. Die MID von ≥ 2 Punkten wurde im SAP präspezifizierte und liegt oberhalb der vom IQWiG definierten Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite [7]. Die Ergebnisse der Responderanalysen sind in Tabelle 4-87 dargestellt. Der Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN verbesserte sich klinisch relevant nach der Behandlung mit Selumetinib während der Beobachtungszeit in der Studie bei **64,5 %** (20 von 31), der Schmerz eines von der Prüffärztin/dem Prüffarzt bestimmten PN bei **56,0 %** (14 von 25), der Gesamttumorschmerz bei **53,8 %** (14 von 26), und der sonstigen Schmerzen bei **57,7 %** (15 von 26) der Patientinnen und Patienten. Bei 10 Patientinnen und Patienten, welche in der Kategorie „Schmerz eines von der Prüffärztin/dem Prüffarzt bestimmten PN“ keine Verbesserung um mindestens 2 Punkte zeigten, wurde bei Baseline ein sehr geringer Schmerz mit einem Wert von 0 oder 1 festgestellt, sodass diese Patientinnen und Patienten eine Verbesserung um mindestens 2 Punkte nicht erreichen konnten. Von einer Patientin/einem Patienten lagen nach der der Baseline-Untersuchung keine weiteren Werte vor. Somit wurden lediglich bei einer oder einem der Patientinnen oder Patienten, welche bei Baseline einen Score von mindestens 2 Punkten hatten und von denen Daten von mindestens einer post-Baseline-Untersuchung vorlagen die Schmerzlinderung um ≥ 2 Punkten nicht erreicht.

Abschließend reduzierte sich der Schmerz nach der Behandlung mit Selumetinib in allen Schmerzkategorien klinisch relevant bei einer Mehrheit der Patientinnen und Patienten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die eingeschlossene Studie SPRINT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.3.2 Zeit bis zur Schmerzlinderung

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung von „Zeit bis zur Schmerzlinderung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Sprint Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts:</i></p> <p>Die Zeit bis zur Schmerzlinderung (time to pain palliation, TTPP) wurde basierend auf den Ergebnissen der NRS-11-Schmerzskala bestimmt. Dieser Endpunkt setzte sich aus den Komponenten Änderung der Schmerzintensität der von der Prüffärztin/ dem Prüffarzt bestimmten Zielläsion und dem unveränderten oder reduzierten Schmerzmitteleinsatz zusammen. Der Einsatz von Schmerzmitteln wurde hierbei im Rahmen einer Schmerzmittelbefragung, bei welcher die Art, Dosis und Häufigkeit des Schmerzmittelgebrauchs angegeben wurde, sowie bei der Dokumentation begleitender Medikation erhoben und anhand des Stufenschemas der <i>World Health Organization</i> (WHO) des Schmerzmitteleinsatzes quantifiziert. Hierbei wurden die folgenden Kategorien der Schmerzbehandlung verwendet:</p> <p style="padding-left: 40px;">Stufe 0 Kein Schmerzmittel Stufe 1 Nicht-Opioidanalgetika Stufe 2 Niedrigpotente Opioidanalgetika Stufe 3 Hochpotente Opioidanalgetika</p> <p>Es wurden alle Schmerzmittel innerhalb der letzten 7 Tage vor Erhebung der NRS-11-Schmerzskala zur Beurteilung der Schmerzbehandlung berücksichtigt. Wenn die Patientinnen oder Patienten innerhalb dieses Zeitraums mehr als eine Medikation mit unterschiedlicher Stufe erhielten, wurde nur die Medikation mit der höchsten Stufe verwendet.</p> <p><i>Analysepopulationen:</i></p> <p>Die Analyse des Zeit bis zur Schmerzlinderung beruht auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS). Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis Selumetinib erhielten, und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier:</i></p> <p>Für den Endpunkt TTPP wurden 2 Definitionen der Schmerzlinderung betrachtet und im Dossier dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bei der Definition 1 werden nur Patientinnen und Patienten in die Analyse eingeschlossen, die bei Baseline ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zeigten. Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmitteln. 2. Bei der Definition 2 wurden auch Patientinnen und Patienten mit einem Schmerzscores auf der NRS-11-Schmerzskala < 2 Punkte bei Baseline eingeschlossen. Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmittel oder als unveränderte oder reduzierte Schmerzintensität anhand der NRS-11-Schmerzskala bei gleichzeitiger Reduktion der Schmerzmittelbehandlung um mindestens eine Stufe.

Studie	Operationalisierung
	<p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für beide Definitionen die mediane Zeit bis zur Schmerzlinderung sowie Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Berechnung der medianen Zeit bis zur Schmerzlinderung wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.</p> <p>Die TTPP ist hierbei definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienmedikation bis zum Datum der ersten beobachteten Schmerzlinderung. Patientinnen und Patienten, bei denen keine Schmerzlinderung beobachtet wurde, werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des NRS-11 zensiert.</p> <p>Für die Auswertung der Definition 1 wurden Patientinnen und Patienten mit einer Punktzahl von < 2 Punkten auf der NRS-11-Schmerzskala direkt zu Studienbeginn zensiert.</p>
FAS: Full Analysis Set; NRS-11: Numerical Rating Scale; TTPP: Time to Pain palliation; WHO: World Health Organization	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur Schmerzlinderung“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	.. ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, welche mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. In der SPRINT-Studie Phase-II, Stratum 1 entspricht die FAS-Population der ITT-Population, das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Unstimmigkeiten zwischen dem Studienprotokoll, dem Studienbericht, dem Statistischen Analyseplan sowie den Datenbanken klinischer Studien. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Analyse der Zeit bis zur Schmerzlinderung erfolgte auf Basis der Schmerzintensität, erhoben mittels NRS-11, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt, sowie der Dokumentation des Schmerzmitteleinsatzes. Die Schmerzintensität mittel NRS-11 sowie auch die Dokumentation des Schmerzmitteleinsatzes wird objektiv erfasst, somit erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität und des Schmerzmitteleinsatzes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem wurde der NRS-11 Fragebogen für mindestens eine Frage konsistent von über 96 % der Patientinnen und Patienten beantwortet (Siehe Rücklaufquoten in Tabelle 4-84). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Zeit bis zur Schmerzlinderung“ wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-90: Ergebnisse aus der SPRINT-Studie für „Zeit bis zur Schmerzlinderung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 34^a
Ereignisse – n/N (% ^e) Schmerzlinderung – Definition 1 ^b Schmerzlinderung – Definition 2 ^c	14/34(41,2) 15/34 (44,1)
Zensierte Patientinnen und Patienten n/N (% ^e) Schmerzlinderung – Definition 1 ^b Schmerzlinderung – Definition 2 ^c	12/34 (35,3) 11/34 (32,4)
Mediane Zeit bis Zur Schmerzlinderung, Monate [95 %-KI ^d] Schmerzlinderung – Definition 1 ^b Schmerzlinderung – Definition 2 ^c	1,87/34 [1,74, 3,55] 3,71/34 [1,87, NC]
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; NC: Nicht kalkulierbar</p> <p>a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahre bei Studienbeginn.</p> <p>b: Definition 1: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline. Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl auf der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmitteln.</p> <p>c: Definition 2: Patientinnen und Patienten mit < 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline. Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmittel oder als unveränderte oder reduzierte Schmerzintensität anhand der NRS-11-Schmerzskala bei gleichzeitiger Reduktion der Schmerzmittelbehandlung um mindestens eine Stufe.</p> <p>d: Mediane und Konfidenzintervalle wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>e: Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl aller Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn.</p>	

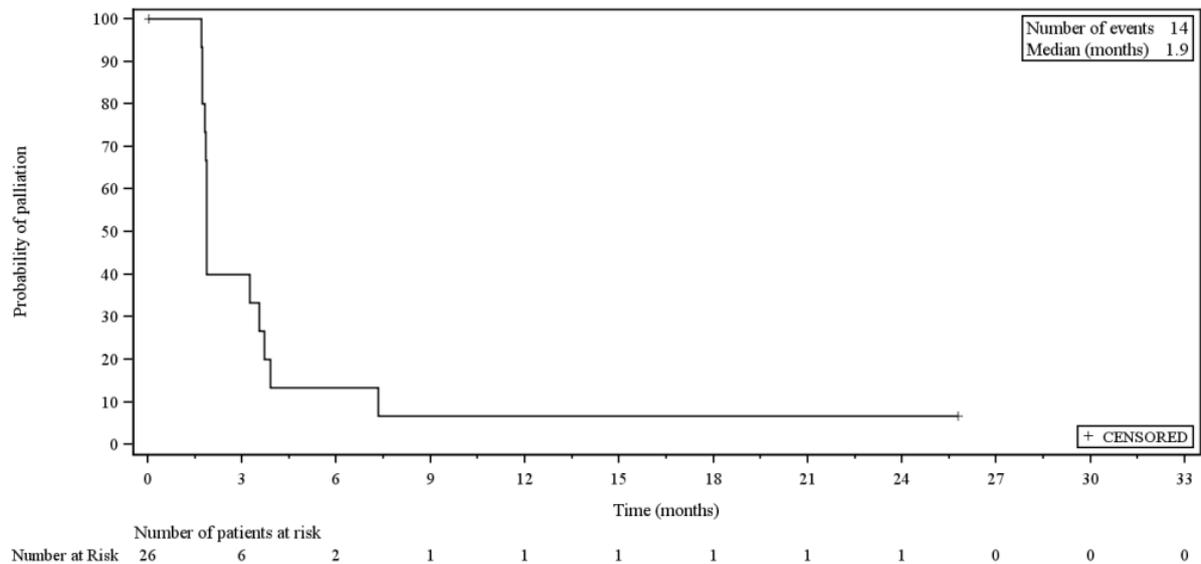


Abbildung 4-25: Zeit bis zur Schmerzlinderung: Definition 1 – Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline.

Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl auf der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmitteln – weitere Untersuchungen

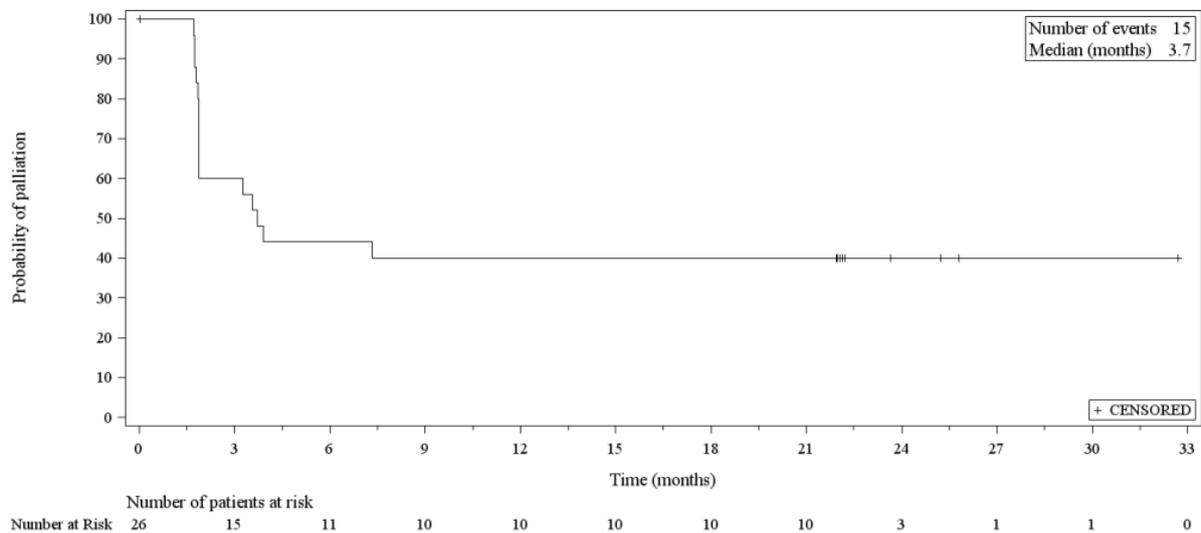


Abbildung 4-26: Zeit bis zur Schmerzlinderung: Definition 2 – Patientinnen und Patienten mit < 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline.

Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmittel oder als unveränderte oder reduzierte Schmerzintensität anhand der NRS-11-Schmerzskala bei gleichzeitiger Reduktion der Schmerzmittelbehandlung um mindestens eine Stufe – weitere Untersuchungen

Die Zeit bis zur Schmerzlinderung setzt sich aus den Komponenten Änderung der Schmerzintensität der von der Prüffärztin/dem Prüffarzt bestimmten Zielläsion und dem unveränderten oder reduzierten Schmerzmitteleinsatz zusammen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-90 zusammengefasst und in Abbildung 4-25 und Abbildung 4-26 jeweils für Definition 1 und Definition 2 graphisch dargestellt.

Insgesamt 14 Patientinnen und Patienten (41,2 %) mit einem NRS-11-Ausgangswert von ≥ 2 Punkten zeigten eine Reduktion der Schmerzintensität (Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf der NRS-11 Skala) ohne erhöhten Schmerzmitteleinsatz (Definition 1). Die Schmerzlinderung wurde bis auf einen Fall innerhalb von 2 bis 4 Monaten nach Beginn der Behandlung mit Selumetinib erreicht. Die mediane Zeit bis zur Schmerzlinderung gemäß Definition 1 beträgt **1,87 Monate**. Zu Baseline lag bei 10 der 26 Patientinnen und Patienten (38,5 %), welche die Version des NRS-11 mit dem Item „von der Prüffärztin/dem Prüffarzt bestimmte PN (Zielläsion)“ erhielten, die Schmerzintensität anhand des NRS-11 < 2 Punkte. Diese Patientinnen und Patienten wurden somit zu Studienbeginn zensiert. Für Definition 2, bei der sowohl symptomatische als auch asymptomatische (jedoch mit einem Einsatz von Schmerzmitteln von mindestens Stufe 2) Patientinnen und Patienten zu Baseline betrachtet wurden, linderten sich die Schmerzen bei 15 von 34 Patientinnen und Patienten (44,4 %). Diese Schmerzlinderung trat im Median nach 3,71 Monaten ein.

In beiden Auswertungen linderten sich die Schmerzen bereits innerhalb von weniger als 8 Monaten nach der Behandlung mit Selumetinib bei 41,2 % bzw. 44,4 % der Patientinnen und Patienten, bei denen der NRS-11 erhoben wurde, dies entspricht **87,5 % (14 von 16)** der Patientinnen und Patienten bei denen zu Baseline Daten vorlagen und die zu Studienbeginn unter Schmerzen litten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die eingeschlossene Studie SPRINT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.3.3 Pain Interference Index (PII)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Operationalisierung von „PII“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts:</i></p> <p>Als weiteres Instrument zur Beurteilung des Schmerzes wurde die durch den Schmerz hervorgerufene Beeinträchtigung mittels des <i>Pain Interference Index</i> (PII) erhoben. Der PII ist eine validierte Skala, die das Ausmaß bewertet, in dem der Schmerz die Alltagsaktivitäten der Patientinnen und Patienten in den letzten 7 Tagen beeinträchtigt hat [48]. Folgende Items wurden abgefragt:</p> <p>Die Schmerzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • machen es schwierig, aufmerksam zu sein • erschweren Aktivitäten außerhalb der Schule • erschweren es, Zeit mit Freunden zu verbringen • beeinflussen die Stimmung • beeinträchtigen die Fähigkeit, körperliche Aktivitäten auszuüben • beeinträchtigen den Schlaf <p>Die 6 Items werden auf einer 7-stufigen Likert-Skala bewertet (0 = „überhaupt nicht“ bis 6 = „vollkommen“), und der PII als Mittelwert der Items berechnet. Der PII kann berechnet werden, wenn die Hälfte der Items beantwortet wurde. Eine höhere Punktzahl bedeutet hierbei eine stärkere Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten der Patientinnen und Patienten.</p> <p><i>Analysepopulationen:</i></p> <p>Die Analyse des PII beruht auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS). Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern. Der PII wurde als Selbstreport (für Kinder ab 8 Jahren) und als Elternreport (für Kinder ab 5 Jahren) durchgeführt.</p> <p><i>Auswertung und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline bis zu der Untersuchung vor den jeweiligen Behandlungszyklen 3, 5, 9, 13, 25 und 37 mit Mittelwert \pm s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Änderung mit 95 %-KI. • Mittlere Änderung der Beeinträchtigung aufgrund von Schmerzen im PII mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM. • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,9$ Punkte im PII im Studienverlauf im Vergleich zur Baseline .

Studie	Operationalisierung
	<p>Für den PII wurde in der Indikation NF1 bisher keine MID validiert. Daher wird <i>post hoc</i> als Schwelle der klinischen Relevanz des PII auf Basis der Empfehlung des IQWiG Methoden-Papiers 6.0 eine MID festlegt, die genau 15 % der Skala umfasst [7]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im PII um durchschnittlich 0,9 Punkte dargestellt.</p> <p>Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline der des PII mittels MMRM -Analyse basierte auf einer eingeschränkten <i>Maximum-Likelihood</i>-Schätzung (<i>restricted maximum likelihood</i>, REML). Alle Patientinnen und Patienten mit einem erhobenen Wert bei Baseline wurden in die Analyse einbezogen. Die Analyse basiert auf den beobachteten Daten, ohne fehlende Werte zu imputieren. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen durchgeführt. Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.</p>
FAS: Full Analysis Set; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PII: Pain Interference Index	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Pain Interference Index“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die Erhebung der Beeinträchtigung durch Schmerzen wurde bei Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn selbstberichtet und bei Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren bei Studienbeginn elternberichtet erhoben. Da in der SPRINT-Studie Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

Die Erhebung der Beeinträchtigung aufgrund von Schmerzen erfolgte mittels des *Pain Interference Index* (PII), welcher ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da dieser Fragebogen objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Beeinträchtigung aufgrund von Schmerzen unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem waren die Rücklaufquoten sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII durchgehend über 83,3 %, von Baseline bis einschließlich dem 25. Zyklus sogar über 90 % (siehe Tabelle 4-93 und Tabelle 4-94). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des PII wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-93: Rücklaufquoten für „PII – selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 34 ^a		
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Erwartete Antworten, N*	Alle Fragen beantwortet, n (%)	≥ 50 % der Fragen beantwortet, n (%)
PII – selbstberichtet			
Baseline	34	32 (94,1)	33 (97,1)
Zyklus 3	32	30 (93,8)	31 (96,9)
Zyklus 5	32	30 (93,8)	31 (96,9)
Zyklus 9	30	27 (90,0)	29 (96,7)
Zyklus 13	30	28 (93,3)	29 (96,7)
Zyklus 25	23	23 (100)	23 (100)
Zyklus 37	4	4 (100)	4 (100)

BID: Zweimal täglich; FAS: *Full Analysis Set*; PII: *Pain Interference Index*; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort
a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn.

Tabelle 4-94: Rücklaufquoten für „PII – elternberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 48 ^a		
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Erwartete Antworten, N*	Alle Fragen beantwortet, n/N* (%)	≥ 50 % der Fragen beantwortet, n (%)
PII – elternberichtet			
Baseline	48	46 (95,8)	47 (97,9)
Zyklus 3	46	45 (97,8)	46 (100)
Zyklus 5	46	43 (93,5)	44 (95,7)
Zyklus 9	43	41 (95,3)	43 (100)
Zyklus 13	43	42 (97,7)	43 (100)
Zyklus 25	34	34 (100)	34 (100)
Zyklus 37	6	5 (83,3)	5 (83,3)

BID: Zweimal täglich; FAS: *Full Analysis Set*; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PII: *Pain Interference Index*
a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren bei Studienbeginn.

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-95: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PII – Veränderung gegenüber Baseline – Selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Selbstberichtet Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 34 ^a	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Baseline	33 1,22 ± 1,499 0,67 0,0 – 5,5	NA
Zyklus 3	31 0,81 ± 0,974 0,50 0,0 – 3,8	31 -0,43 ± 1,780 0,00 -5,0 – 3,8
Zyklus 5	31 0,75 ± 0,958 0,40 0,0 – 3,3	31 -0,49 ± 1,380 -0,33 -3,5 – 3,3
Zyklus 9	31 0,64 ± 1,029 0,17 0,0 – 4,2	31 -0,60 ± 1,485 -0,33 -3,8 – 3,6
Zyklus 13	29 0,56 ± 0,867 0,00 0,0 – 3,2	29 -0,62 ± 1,062 -0,33 -3,5 – 0,8
Zyklus 25	23 0,41 ± 1,080 0,00 0,0 – 5,2	23 -0,59 ± 1,164 -0,17 -4,0 – 0,7
Zyklus 37	4 0,00 ± 0,000 0,00 0,0 – 0,0	4 -0,54 ± 0,975 -0,08 -2,0 – 0,0

BID: Zweimal täglich; FAS: *Full Analysis Set*; NA: Nicht anwendbar; PII: *Pain Interference Index*; s: Standardabweichung

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Selbstberichtet	
	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren	
	FAS	
	N = 34^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
N*	N*	
Mittelwert ± s	Mittelwert ± s	
Median	Median	
Min – Max	Min – Max	
N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Der PII kann berechnet werden, wenn die Hälfte der Items beantwortet wurde.		
a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahre bei Studienbeginn.		

Tabelle 4-96: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PII – Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Elternberichtet	
	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren	
	FAS	
	N = 48^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
N*	N*	
Mittelwert ± s	Mittelwert ± s	
Median	Median	
Min – Max	Min – Max	
Baseline	47 1,50 ± 1,478 1,50 0,0 – 4,8	NA
Zyklus 3	46 0,84 ± 0,998 0,42 0,0 – 3,7	45 -0,70 ± 1,348 -0,33 -3,8 – 2,2
Zyklus 5	44 0,84 ± 1,122 0,33 0,0 – 4,0	43 -0,74 ± 1,567 -0,50 -3,5 – 4,0
Zyklus 9	46 0,85 ± 1,158 0,25 0,0 – 3,7	45 -0,67 ± 1,617 -0,83 -4,0 – 3,7

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Elternberichtet Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 48^a	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 13	43 0,67 ± 1,150 0,17 0,0 – 6,0	42 -0,81 ± 1,619 -0,75 -3,7 – 4,3
Zyklus 25	35 0,60 ± 1,005 0,00 0,0 – 3,8	33 -0,70 ± 1,215 -0,33 -3,3 – 2,2
Zyklus 37	5 0,07 ± 0,149 0,00 0,0 – 0,3	5 -1,13 ± 1,406 -0,67 -3,3 – 0,0
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; NA: Nicht anwendbar; PII: <i>Pain Interference Index</i>; s: Standardabweichung</p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Der PII kann berechnet werden, wenn die Hälfte der Items beantwortet wurde.</p> <p>a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahre bei Studienbeginn.</p>		

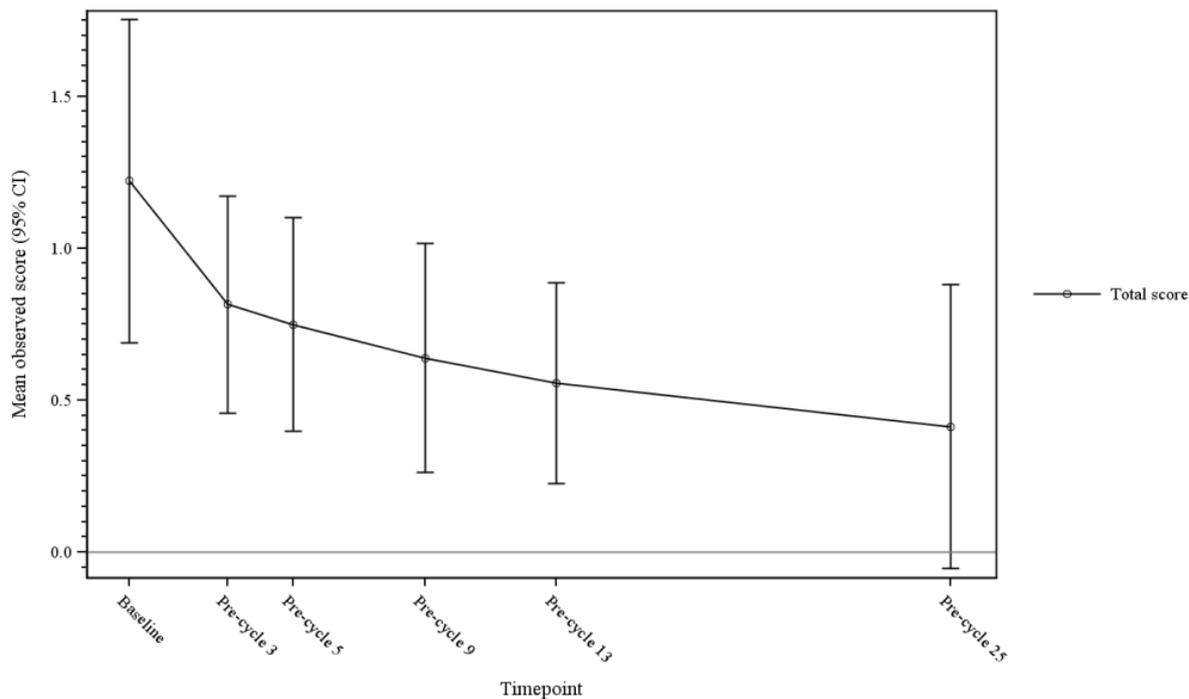


Abbildung 4-27: PII – selbstberichtet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

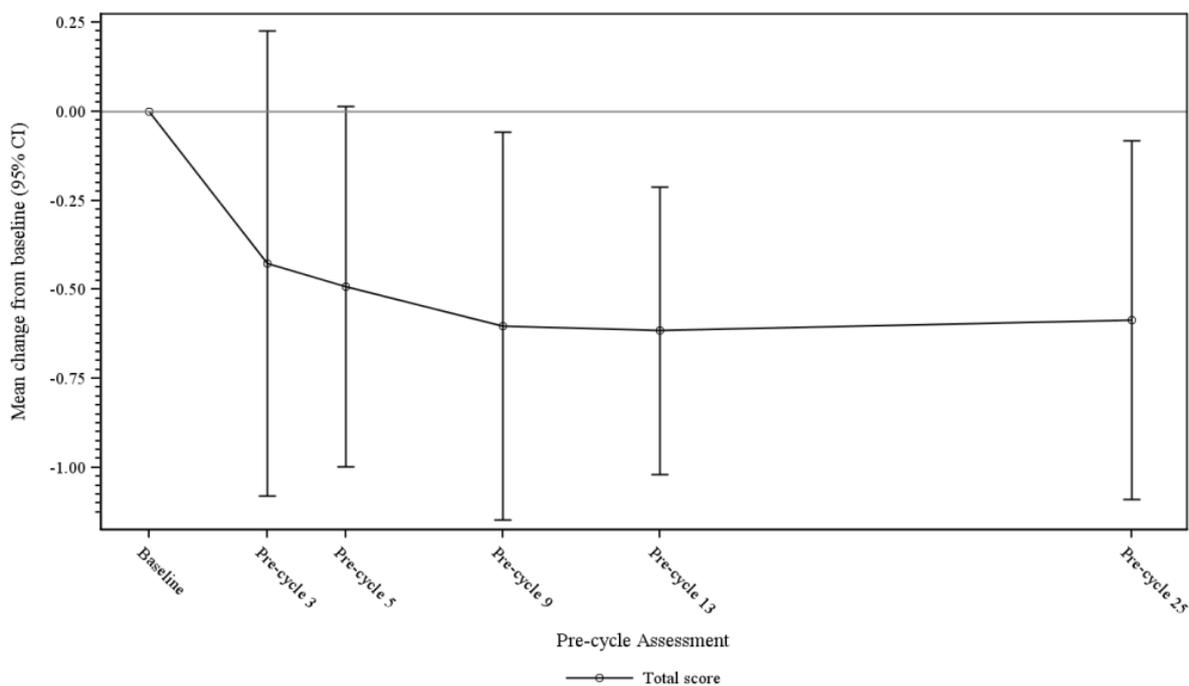


Abbildung 4-28: PII – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

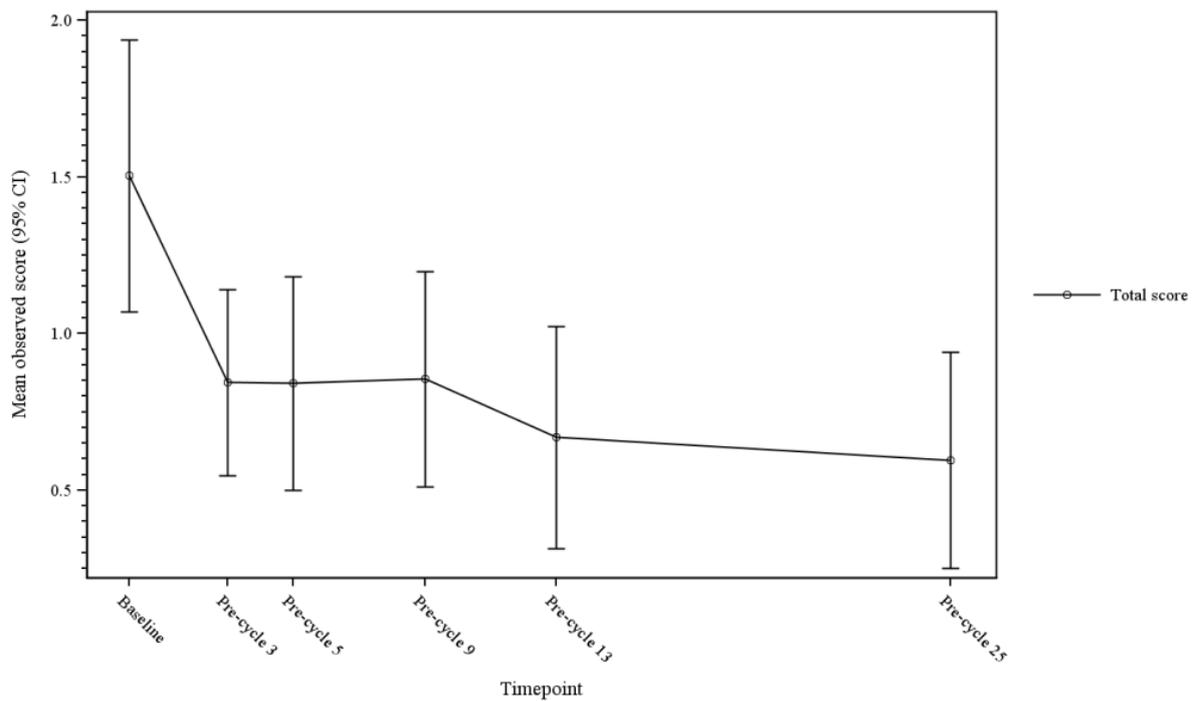


Abbildung 4-29: PII – elternberichtet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

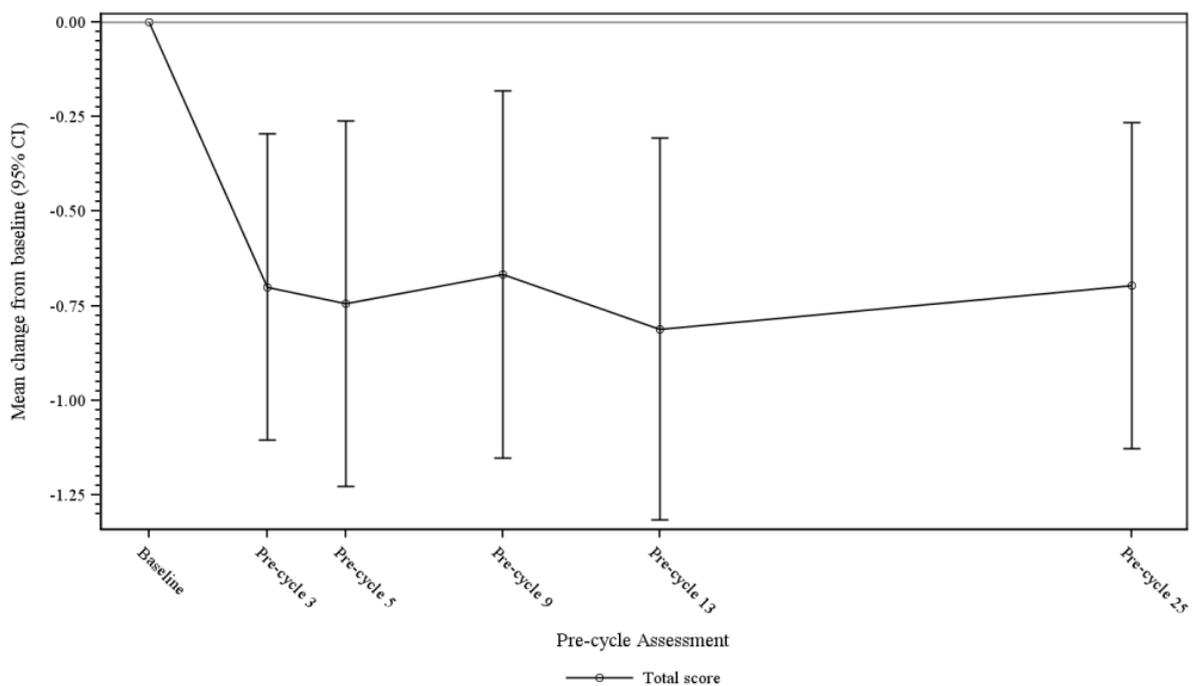


Abbildung 4-30: PII – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

MMRM-Analyse

Tabelle 4-97: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PII – MMRM – selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 34 ^a				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	N*	adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline	SE	[95 %-KI]	p-Wert
PII selbstberichtet - MMRM^b					
Zyklus 3	31	-0,38	0,180	[-0,75; -0,01]	0,045
Zyklus 5	31	-0,46	0,158	[-0,78; -0,13]	0,007
Zyklus 9	31	-0,57	0,179	[-0,93; -0,20]	0,004
Zyklus 13	29	-0,65	0,115	[-0,89; -0,42]	< 0,001
Zyklus 25	23	-0,65	0,184	[-1,02; -0,27]	0,002
BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> ; PII: <i>Pain Interference Index</i> ; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler (<i>standard error</i>) N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn. b: Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.					

Tabelle 4-98: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PII – MMRM – elternberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren				
	FAS N = 48 ^a				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	N*	adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline	SE	[95 %-KI]	p-Wert
PII elternberichtet - MMRM^b					
Zyklus 3	45	-0,67	0,130	[-0,93; -0,41]	< 0,001
Zyklus 5	43	-0,71	0,165	[-1,04; -0,37]	< 0,001
Zyklus 9	45	-0,63	0,170	[-0,98; -0,29]	< 0,001
Zyklus 13	42	-0,82	0,172	[-1,17; -0,47]	< 0,001
Zyklus 25	33	-0,78	0,152	[-1,09; -0,47]	< 0,001
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; PII: <i>Pain Interference Index</i>; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler</p> <p>N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt</p> <p>a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren bei Studienbeginn.</p> <p>b: Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.</p>					

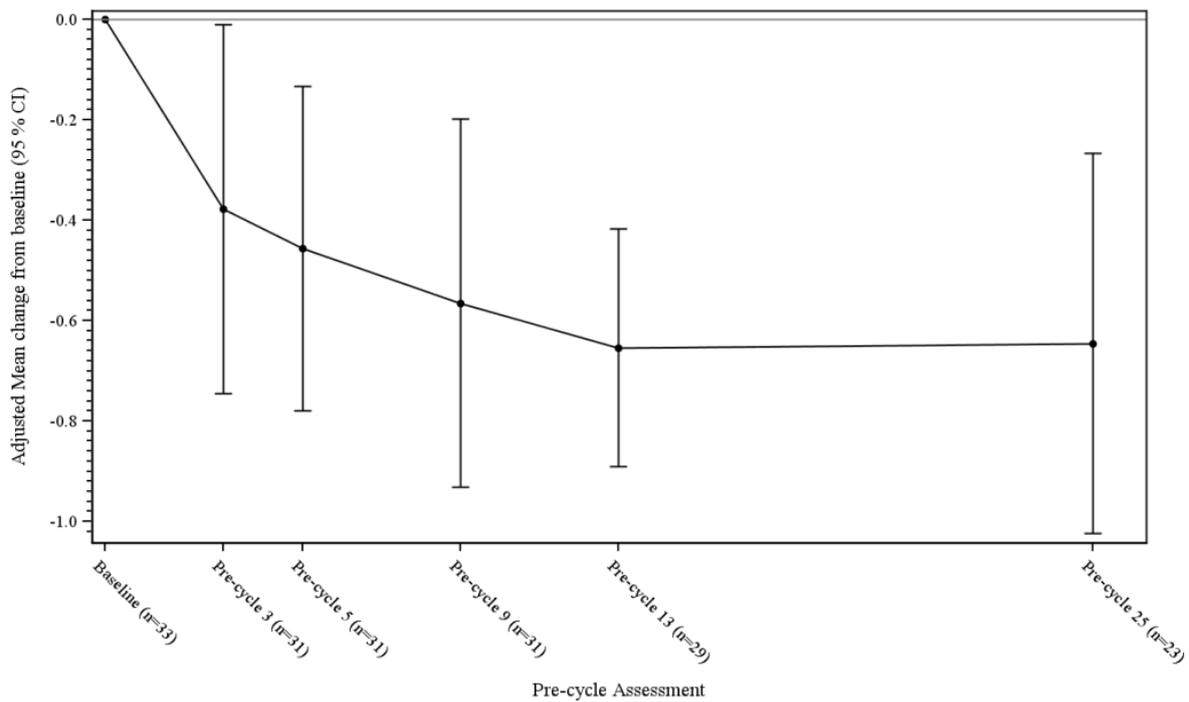


Abbildung 4-31: PII – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM – weitere Untersuchungen

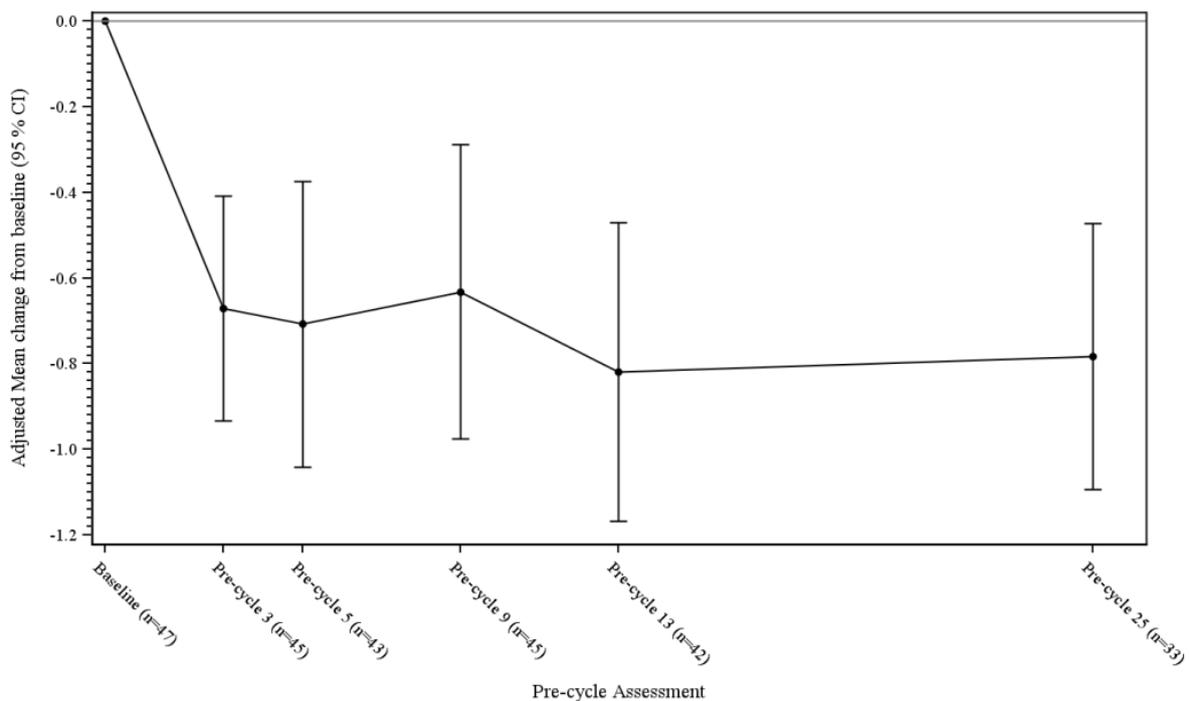


Abbildung 4-32: PII – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM – weitere Untersuchungen

Die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline bei den Untersuchungen vor den jeweiligen Behandlungszyklen 3, 5, 9, 13, 25 und 37 sind für den selbstberichteten PII durch Kinder und Jugendliche im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn in Tabelle 4-95 für den durch die Eltern- oder Erziehungsberechtigten durchgeführten PII (für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 – 18 Jahren) in

Tabelle 4-96 dargestellt und in Abbildung 4-27 und Abbildung 4-28 für den selbstberichteten und in Abbildung 4-29 und Abbildung 4-30 für den elternberichteten PII graphisch aufgetragen.

Während des Einschlusses in die Studie waren die Beeinträchtigungen der Patientinnen und Patienten durch Schmerzen sehr heterogen. Bei einigen Patientinnen und Patienten lag keine Beeinträchtigung vor (PII – selbstberichtet und PII – elternberichtet = 0), während andere Patientinnen und Patienten erhebliche Beeinträchtigung durch Schmerzen hatten (PII – selbstberichtet = 5,5 und PII – elternberichtet = 4,8). So wurde bei Baseline die Beeinträchtigung durch Schmerzen von den Kindern und Jugendlichen selbst im Durchschnitt als $1,22 \pm 1,499$ und von den Eltern und Erziehungsberechtigten als $1,50 \pm 1,478$ eingeschätzt. Im Verlauf der Studie, bis zur Untersuchung vor Beginn von Zyklus 13, verbesserte sich der PII durchschnittlich um **-0,62 ± 1,062 Punkte** für den selbstberichteten und um **-0,81 ± 1,619 Punkte** für den elternberichteten Fragebogen. Diese Ergebnisse werden auch für den in Datenschnitt von März von 2019 in der Literatur bestätigt [6]. Zudem wird ab Zyklus 13 für den selbstberichteten bzw. ab Zyklus 25 für den elternberichteten PII ein medianer PII = 0 erreicht, d. h., dass über die Hälfte der Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt „überhaupt nicht“ von Schmerzen beeinträchtigt werden. Diese positiven Therapieeffekte durch Selumetinib werden durch die Analyse mittels MMRM bestätigt. In dieser Analyse zeigen sich statistisch signifikante Verbesserungen sowohl für den selbstberichteten PII als auch für den elternberichteten PII zu jedem Erhebungszeitpunkt nach der Behandlung mit Selumetinib.

Responderanalysen

Tabelle 4-99: Ergebnisse für „PII – Responderanalysen – elternberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Selbstberichtet FAS: 8 – 18 Jahren N = 34 ^a	Elternberichtet FAS: 5 – 18 Jahren N = 45 ^b
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018		
Responder^c – n/N* (%^d)[95 %-KI^e]	12/31 (38,7) [21,8; 57,8]	25/45 (55,6) [40,0; 70,4]
BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; PII: <i>Pain Interference Index</i> ; PN: Plexiformes Neurofibrom N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn b: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren bei Studienbeginn c: Verbesserung um 0,9 Punkte d: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt e: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.		

Um zu bestimmen, wie viele der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkten, also um 15 % der Skalenspannweite, erreichten, wurden Responderanalysen durchgeführt. Diese sind in Tabelle 4-99 dargestellt. Eine solche Verbesserung wurde im selbstberichteten PII bei **38,7 %** (12 von 31) und im elternberichteten PII bei **55,6 %** der Patientinnen und Patienten (25 von 45) erreicht. Diese Ergebnisse belegen, dass sich durch die Behandlung mit Selumetinib bei 38,7 – **55,6 %** der Patientinnen und Patienten die schmerzbedingten Beeinträchtigungen des Alltags reduzieren.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die eingeschlossene Studie SPRINT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.4 Morbidität: Verbesserung der Symptomatik

4.3.2.3.3.1.4.1 Motorfunktion: PROMIS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Operationalisierung von „Motorfunktion: PROMIS“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Zur patientenberichteten Erfassung der Veränderung der Motorfunktion wird der PROMIS-Fragebogen (<i>Patient Reported Outcome Measurement Information System</i>, [53]) für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten (<i>Pediatric Short Form v1.0</i>) erhoben. Das PROMIS-Instrument ist ein valides und reliables Instrument mit hoher Flexibilität, bei dem Fragestellungen mehrere in diesem Instrument vorhandener Itembänke flexibel miteinander verbunden werden können [53-55]. Die PROMIS-Skala zur Motorfunktion bewertet die Bereiche Mobilität und Funktion der oberen Extremitäten innerhalb der letzten 7 Tage und beinhaltet Items zur Mobilität wie „Ich kann eine Treppe hinaufgehen, ohne mich an etwas festzuhalten“ und Items der oberen Extremitäten wie „Ich kann mein Hemd oder meine Hose zuknöpfen“.</p> <p>Die Kurzversionen (<i>Short Form</i>) bestehen jeweils aus 8 Items unter Verwendung einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = „kann ich nicht“, 4 = „kann ich ohne Schwierigkeiten“). Die Rohwerte wurden in T-Scores (<i>transformed scores</i>) umgewandelt, die auf Referenzdaten aus der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung basieren [56]. Beim T-Score ist 50 der Mittelwert der US-Referenzpopulation und 10 die Standardabweichung (s) dieser Population. Sowohl die Rohwerte als auch die T-Scores wurden separat ausgewertet. Höhere Werte zeigen hierbei eine bessere Motorfunktion an.</p> <p>Die Beurteilung der Motorfunktion mittels des PROMIS-Fragebogen wurde zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen 3, 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen erhoben.</p> <p><i>Analysepopulationen</i></p> <p>Die Erhebung des PROMIS beruhte auf dem FAS. Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.</p> <p>Hierbei wurde der Fragebogen bei Kindern ab 8 Jahren mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion von ihnen selbst sowie der analoge Elternreport bei Kindern ab 5 Jahren mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion von den Eltern ausgefüllt. Ob eine PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied die Prüffärztin/ der Prüffarzt bei Studienbeginn auf Basis der Lage der PN und den vorhandenen Symptomen.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline sowohl für den Rohwert als auch den T-Score bis zu der Untersuchung vor den jeweiligen Behandlungszyklen 3, 5, 9, 13, 25 und 37 mit Mittelwert \pm s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Änderung mit 95 %-KI bis zum 25. Behandlungszyklus. • Mittlere Veränderung der selbst- oder elternberichteten Motorfunktion erhoben mittels PROMIS mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung im Rohwert des PROMIS im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um $\geq 4,8$ Punkte. <p>Für den PROMIS wurde post hoc als Schwelle der klinischen Relevanz auf Basis der Empfehlung des IQWiG-Methoden-Papiers 6.0 eine MID festgelegt, die genau 15 % der Skalenspannweite umfasst [7]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im PROMIS um durchschnittlich 4,8 Punkte im Rohwert dargestellt.</p> <p>Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline des PROMIS mittels MMRM-Analyse basierte auf einer eingeschränkten Maximum-Likelihood-Schätzung (<i>restricted maximum likelihood</i>, REML). Alle Patientinnen und Patienten mit einem erhobenen Wert zu Baseline wurden in die Analyse einbezogen. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt. Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.</p>
<p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; s: Standardabweichung; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; REML: <i>restricted maximum likelihood</i>; PROMIS: <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i></p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Motorfunktion: PROMIS“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die Erhebung des PROMIS wurde bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion bei Studienbeginn erhoben. Da in der SPRINT-Studie Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Die Erhebung der selbstberichteten Motorfunktion erfolgte mittels PROMIS, welches ein valides und anerkanntes Instrument ist. Da der PROMIS objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Motorfunktion unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem wurde der komplette Fragebogen konsistent von über 75 % der Patientinnen und Patienten (oder stellvertretend der Eltern) und für mindestens eine Frage konsistent von über 91 % der Patientinnen und Patienten beantwortet (siehe Tabelle 4-102 und Tabelle 4-103). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des PROMIS wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-102: Rücklaufquoten für „PROMIS – selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 24 ^a		
	Erwartete Antworten, N*	Alle Fragen beantwortet, n (%)	Mindestens eine Frage beantwortet, n
PROMIS selbstberichtet – Mobilität			
Baseline	24	16 (66,7)	23 (95,8)
Zyklus 3	23	18 (78,3)	21 (91,3)
Zyklus 5	23	21 (91,3)	22 (95,7)
Zyklus 9	21	20 (95,2)	20 (95,2)
Zyklus 13	21	20 (95,2)	20 (95,2)
Zyklus 25	14	12 (85,7)	14 (100)
Zyklus 37	1	1 (100)	1 (100)
PROMIS selbstberichtet – obere Extremitäten			
Baseline	24	19 (79,2)	22 (91,7)
Zyklus 3	23	18 (78,3)	21 (91,3)
Zyklus 5	23	21 (91,3)	22 (95,7)
Zyklus 9	21	20 (95,2)	20 (95,2)
Zyklus 13	21	19 (90,5)	20 (95,2)
Zyklus 25	14	14 (100)	14 (100)
Zyklus 37	1	1 (100)	1 (100)
BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PROMIS: <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i> a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion.			

Tabelle 4-103: Rücklaufquoten für „PROMIS – elternberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 33 ^a		
	Erwartete Antworten, N*	Alle Fragen beantwortet, n (%)	Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)
PROMIS – elternberichtet – Itembank Mobilität			
Baseline	33	25 (75,8)	32 (97,0)
Zyklus 3	32	29 (90,6)	31 (96,9)
Zyklus 5	32	29 (90,6)	31 (96,9)
Zyklus 9	29	28 (96,6)	29 (100)
Zyklus 13	29	29 (100)	29 (100)
Zyklus 25	21	20 (95,2)	20 (95,2)
Zyklus 37	1	1 (100)	1 (100)
PROMIS – elternberichtet – Itembank obere Extremitäten			
Baseline	33	27 (81,8)	31 (93,9)
Zyklus 3	32	29 (90,6)	31 (96,9)
Zyklus 5	32	30 (93,8)	31 (96,9)
Zyklus 9	29	29 (100)	29 (100)
Zyklus 13	29	29 (100)	29 (100)
Zyklus 25	21	20 (95,2)	20 (95,2)
Zyklus 37	1	1 (100)	1 (100)
BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PROMIS: <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i> a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren bei Studienbeginn mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion.			

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-104: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Motorfunktion: PROMIS – Veränderung gegenüber Baseline – Selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Selbstberichtet 8 – 18 Jahre mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 24 ^a	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Itembank Mobilität – T-Score		
Baseline	23 46,57 ± 6,537 45,80 32,3 – 58,5	NA
Zyklus 3	21 46,32 ± 7,437 46,70 30,3 – 58,5	21 0,60 ± 6,529 0,00 -18,0 – 11,2
Zyklus 5	22 47,93 ± 7,131 45,75 36,9 – 58,5	22 1,90 ± 5,868 1,45 -14,1 – 14,4
Zyklus 9	22 47,17 ± 7,221 46,55 30,9 – 58,5	22 1,15 ± 8,160 1,50 -20,0 – 15,7
Zyklus 13	20 48,02 ± 6,683 48,00 38,3 – 58,5	20 1,82 ± 6,937 0,70 -17,9 – 14,4
Zyklus 25	14 50,31 ± 7,294 50,00 37,4 – 58,5	14 2,98 ± 8,410 2,20 -14,0 – 15,5
Zyklus 37	2 NC NC 33,2 – 45,0	2 NC NC -10,3 – -0,8

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Selbstberichtet	
	8 – 18 Jahre mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion	
	N = 24^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
N*	N*	
Mittelwert ± s	Mittelwert ± s	
Median	Median	
Min – Max	Min – Max	
Itembank Mobilität – Rohwert		
Baseline	23 27,4 ± 4,52 29,0 15 – 32	NA
Zyklus 3	21 27,5 ± 4,37 28,0 15 – 32	21 0,4 ± 3,68 0,0 -8 – 9
Zyklus 5	22 28,2 ± 3,42 29,0 20 – 32	22 1,0 ± 2,63 1,0 -5 – 6
Zyklus 9	22 28,4 ± 3,95 29,0 15 – 32	22 1,1 ± 3,89 1,0 -9 – 6
Zyklus 13	20 28,7 ± 3,13 30,0 22 – 32	20 1,5 ± 3,41 1,5 -7 – 11
Zyklus 25	14 29,6 ± 3,18 30,0 20 – 32	14 1,1 ± 2,48 1,5 -3 – 6
Zyklus 37	2 NC NC 17 – 29	2 NC NC -4 – 2

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Selbstberichtet	
	8 – 18 Jahre mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion	
	N = 24^a	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Itembank obere Extremitäten – T-Score		
Baseline	22 45,95 ± 12,908 52,50 20,4 – 56,7	NA
Zyklus 3	21 45,84 ± 12,238 48,00 18,7 – 56,7	21 0,40 ± 6,897 0,00 -15,8 – 14,1
Zyklus 5	22 45,38 ± 10,923 46,15 21,9 – 56,7	21 -0,02 ± 5,310 0,00 -16,5 – 7,9
Zyklus 9	22 44,69 ± 11,139 46,40 24,8 – 56,7	21 -1,32 ± 10,199 0,00 -25,8 – 13,5
Zyklus 13	20 47,38 ± 10,853 52,75 25,5 – 56,7	19 1,58 ± 6,894 0,00 -16,7 – 11,4
Zyklus 25	14 49,94 ± 9,857 56,70 29,6 – 56,7	13 3,34 ± 8,124 2,70 -18,1 – 14,2
Zyklus 37	1 NC NC 42,2 – 42,2	1 NC NC 15,2 – 15,2

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Selbstberichtet	
	8 – 18 Jahre mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion	
	N = 24^a	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Itembank obere Extremitäten – Rohwert		
Baseline	22 26,9 ± 7,47 31,5 9 – 32	NA
Zyklus 3	21 27,4 ± 7,19 31,0 9 – 32	21 0,8 ± 3,75 0,0 -8 – 10
Zyklus 5	22 27,2 ± 6,32 29,5 10 – 32	21 0,5 ± 3,34 0,0 -8 – 7
Zyklus 9	22 26,8 ± 6,01 30,5 13 – 32	21 0,0 ± 4,55 0,0 -11 – 11
Zyklus 13	20 27,9 ± 6,09 31,5 14 – 32	19 1,2 ± 3,57 0,0 -5 – 10
Zyklus 25	14 29,7 ± 4,23 32,0 17 – 32	13 2,3 ± 4,59 1,0 -5 – 11
Zyklus 37	1 NC NC 29 – 29	1 NC NC 13 – 13
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; NC: Nicht kalkulierbar; NA: Nicht anwendbar; PROMIS: <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i></p> <p>N*: Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.</p> <p>a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion.</p>		

Tabelle 4-105: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Motorfunktion: PROMIS – Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Elternberichtet 5 – 18 Jahre mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29 Juni 2018	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Itembank Mobilität – T-Score		
Baseline	32 37,43 ± 7,323 37,85 19,8 – 56,5	NA
Zyklus 3	31 38,75 ± 6,116 40,10 27,5 – 56,5	30 2,04 ± 2,944 1,75 -3,9 – 10,0
Zyklus 5	31 39,31 ± 8,087 39,60 17,5 – 56,5	30 1,75 ± 5,790 1,70 -9,7 – 16,0
Zyklus 9	32 39,86 ± 7,416 40,25 17,5 – 56,5	31 2,36 ± 5,754 2,60 -9,7 – 18,5
Zyklus 13	29 41,14 ± 8,958 40,10 21,1 – 56,5	28 3,03 ± 4,358 2,25 -3,4 – 15,4
Zyklus 25	20 43,02 ± 7,442 41,50 28,0 – 56,5	19 4,51 ± 5,225 3,20 -3,7 – 17,9
Zyklus 37	1 NC NC 38,9 – 38,9	1 NC NC 4,5 – 4,5

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29 Juni 2018	Elternberichtet	
	5 – 18 Jahre mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion	
	N = 33 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
N*	N*	
Mittelwert ± s	Mittelwert ± s	
Median	Median	
Min – Max	Min – Max	
Itembank Mobilität – Rohwert		
Baseline	32 22,5 ± 6,71 22,5 3 – 32	NA
Zyklus 3	31 24,3 ± 5,76 26,0 10 – 32	30 2,2 ± 3,13 2,5 -3 – 10
Zyklus 5	31 24,4 ± 7,22 26,0 0 – 32	30 1,8 ± 4,21 2,0 -7 – 9
Zyklus 9	32 25,2 ± 6,50 26,5 1 – 32	31 2,7 ± 4,03 3,0 -8 – 11
Zyklus 13	29 25,2 ± 6,52 26,0 4 – 32	28 2,6 ± 3,19 2,0 -3 – 11
Zyklus 25	20 27,3 ± 5,33 29,0 11 – 32	19 3,4 ± 3,59 3,0 -5 – 10
Zyklus 37	1 NC NC 25 – 25	1 NC NC 5 – 5

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29 Juni 2018	Elternberichtet	
	5 – 18 Jahre mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion	
	N = 33^a	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Itembank obere Extremitäten – T-Score		
Baseline	31 38,15 ± 12,355 36,90 14,0 – 54,8	NA
Zyklus 3	31 37,49 ± 11,597 35,10 16,6 – 54,8	30 -0,24 ± 6,968 0,00 -20,9 – 15,5
Zyklus 5	31 38,55 ± 12,000 35,10 16,6 – 54,8	29 0,79 ± 4,974 0,00 -13,5 – 10,5
Zyklus 9	32 38,35 ± 11,607 36,90 15,8 – 54,8	30 -0,34 ± 7,092 0,10 -25,3 – 8,9
Zyklus 13	29 40,58 ± 12,531 38,30 14,0 – 54,8	27 1,85 ± 6,545 0,90 -16,7 – 17,9
Zyklus 25	20 42,26 ± 11,831 41,25 18,0 – 54,8	18 4,49 ± 5,433 3,90 -3,3 – 17,9
Zyklus 37	1 NC NC 29,7 – 29,7	1 NC NC 6,1 – 6,1

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29 Juni 2018	Elternberichtet	
	5 – 18 Jahre mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion	
	N = 33^a	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Itembank obere Extremitäten – Rohwert		
Baseline	31 23,7 ± 9,27 28,0 0 – 32	NA
Zyklus 3	31 23,5 ± 8,86 27,0 1 – 32	30 -0,1 ± 3,67 0,0 -9 – 8
Zyklus 5	31 24,5 ± 8,89 28,0 1 – 32	29 0,9 ± 2,78 0,0 -3 – 11
Zyklus 9	32 24,5 ± 8,58 28,0 1 – 32	30 0,6 ± 5,45 0,5 -17 – 10
Zyklus 13	29 25,9 ± 8,57 29,0 0 – 32	27 1,7 ± 3,74 0,0 -4 – 10
Zyklus 25	20 27,2 ± 7,28 30,0 2 – 32	18 2,7 ± 3,36 1,5 0 – 10
Zyklus 37	1 NC NC 22 – 22	1 NC NC 11 – 11
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; NA: nicht Anwendbar; NC: Nicht kalkulierbar; PROMIS: <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>;</p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein</p> <p>a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren bei Studienbeginn mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion.</p>		

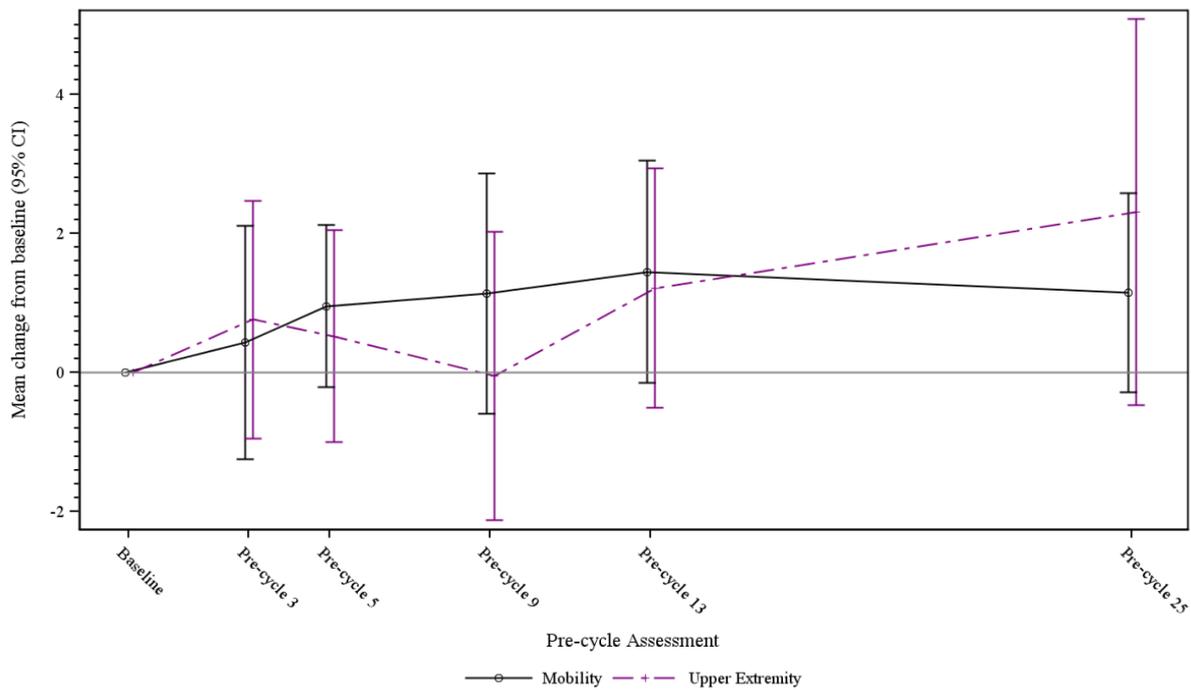


Abbildung 4-33: Selbstberichteter PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline – weitere Untersuchungen

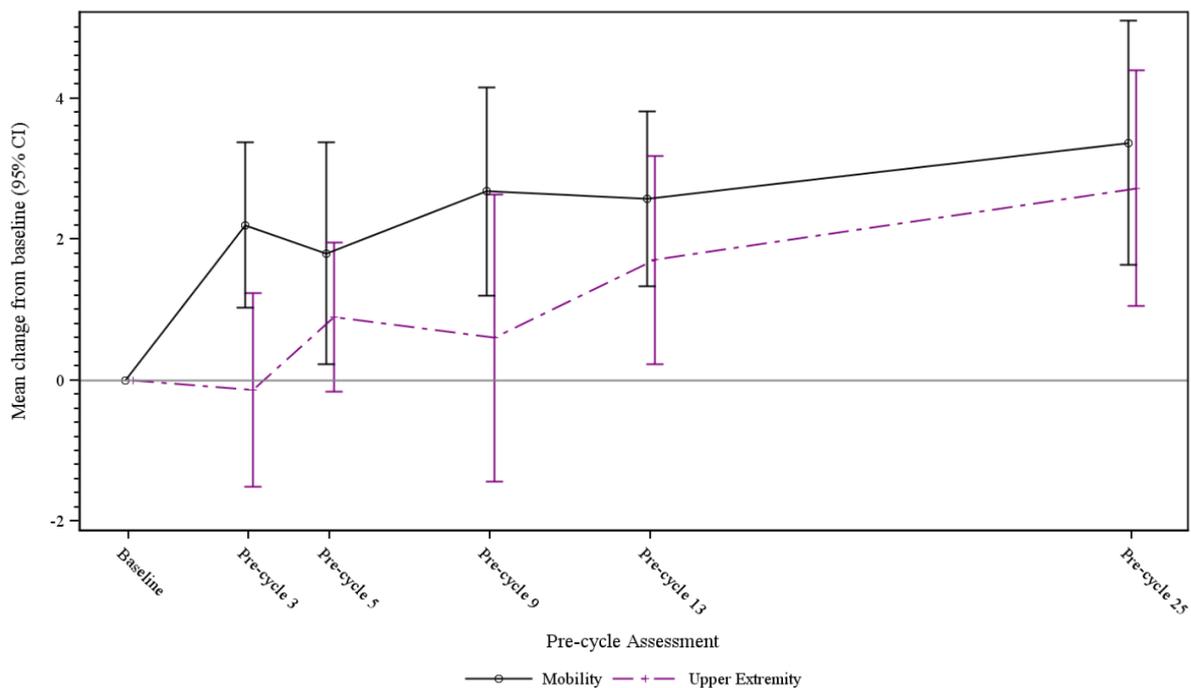


Abbildung 4-34: Elternberichteter PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline – weitere Untersuchungen

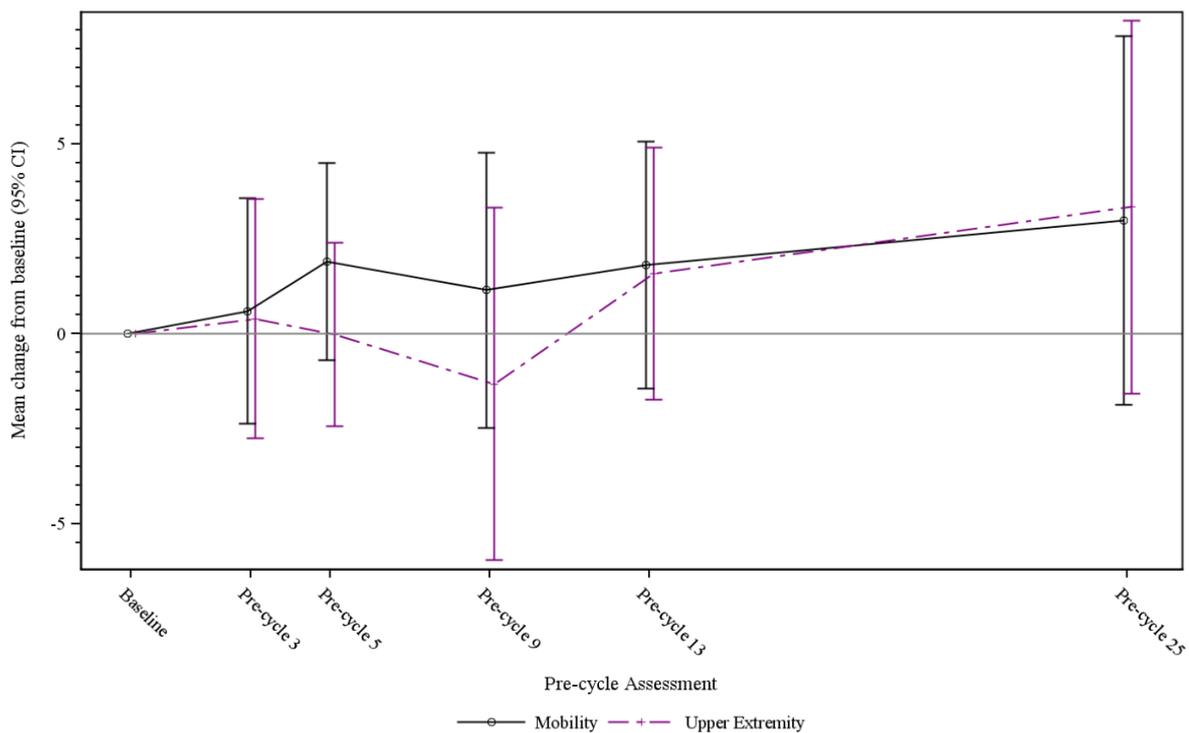


Abbildung 4-35: Selbstberichteter PROMIS – T-Score – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline – weitere Untersuchungen

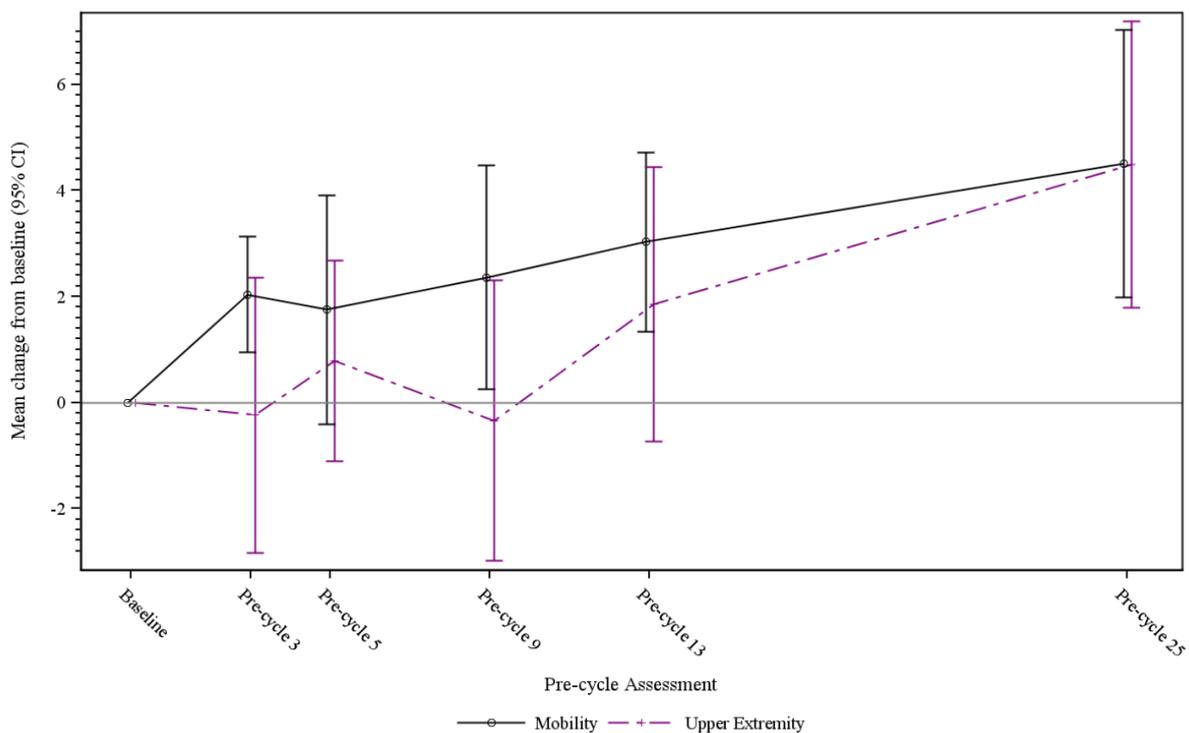


Abbildung 4-36: Elternberichteter PROMIS – T-Score – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline – weitere Untersuchungen

MMRM-Analyse

Tabelle 4-106: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PROMIS – selbstberichtet – MMRM“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 33 ^a				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	N*	adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline	SE	[95 %-KI]	p-Wert
PROMIS – selbstberichtet – Itembank Mobilität^b					
Zyklus 3	21	0,69	1,481	[-2,44, 3,82]	0,647
Zyklus 5	22	1,83	1,204	[-0,69, 4,35]	0,145
Zyklus 9	22	1,01	1,469	[-2,06, 4,08]	0,500
Zyklus 13	20	1,75	1,163	[-0,70, 4,19]	0,151
Zyklus 25	14	3,38	1,905	[-0,93, 7,68]	0,110
PROMIS – selbstberichtet – Itembank obere Extremitäten^b					
Zyklus 3	21	0,34	1,419	[-2,64, 3,32]	0,814
Zyklus 5	21	-0,09	0,950	[-2,10, 1,92]	0,928
Zyklus 9	21	-1,40	1,627	[-4,82, 2,03]	0,402
Zyklus 13	19	1,76	1,255	[-0,88, 4,39]	0,179
Zyklus 25	13	2,31	1,699	[-1,30, 5,92]	0,193
BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> ; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i> ; SE: Standardfehler N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion. b: Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.					

Tabelle 4-107: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PROMIS – elternberichtet – MMRM“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren				
	FAS N = 33 ^a				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	N*	adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline	SE	[95 %-KI]	p-Wert
PROMIS – elternberichtet – Itembank Mobilität^b					
Zyklus 3	30	1,82	0,525	[0,74, 2,90]	0,002
Zyklus 5	30	1,97	1,027	[-0,15, 4,08]	0,067
Zyklus 9	31	2,32	0,982	[0,31, 4,33]	0,025
Zyklus 13	28	2,75	0,840	[1,02, 4,48]	0,003
Zyklus 25	19	4,22	1,255	[1,61, 6,84]	0,003
PROMIS – elternberichtet – Itembank obere Extremitäten^b					
Zyklus 3	30	-0,23	1,237	[-2,78, 2,31]	0,853
Zyklus 5	29	0,81	0,912	[-1,06, 2,69]	0,380
Zyklus 9	30	-0,33	1,203	[-2,79, 2,14]	0,788
Zyklus 13	27	1,53	1,255	[-1,06, 4,12]	0,235
Zyklus 25	18	4,56	1,330	[1,74, 7,37]	0,003
<p>KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>;</p> <p>N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt</p> <p>a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren bei Studienbeginn mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion.</p> <p>b: Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.</p>					

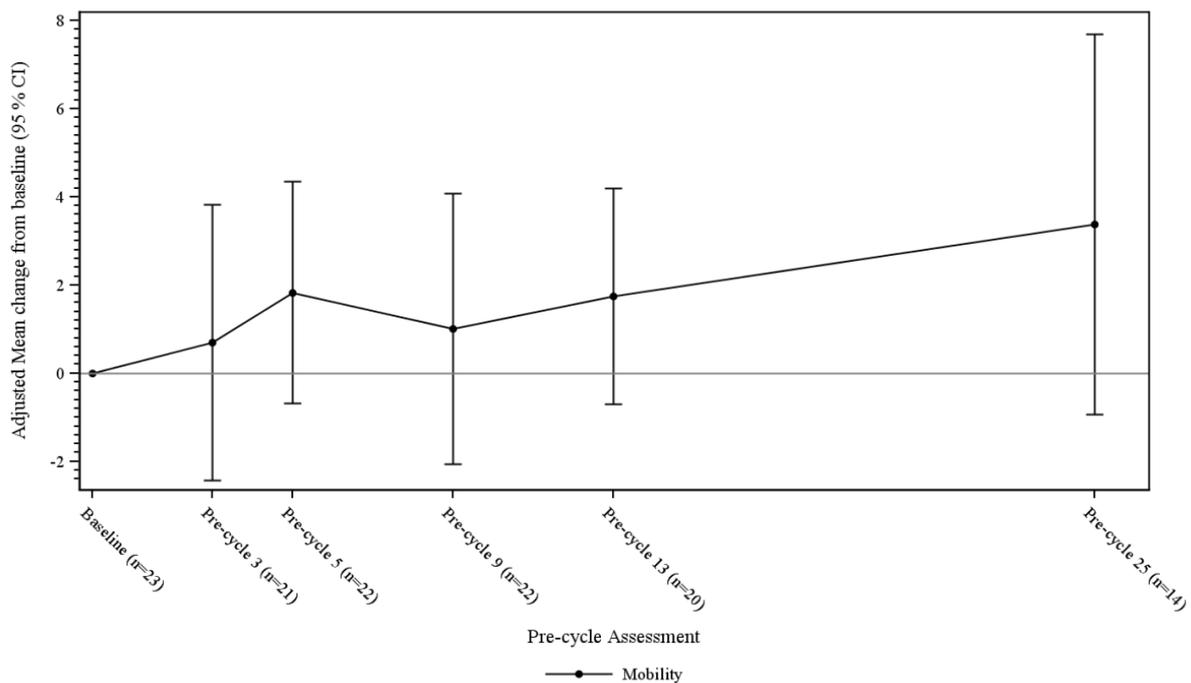


Abbildung 4-37: Selbstberichteter PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen

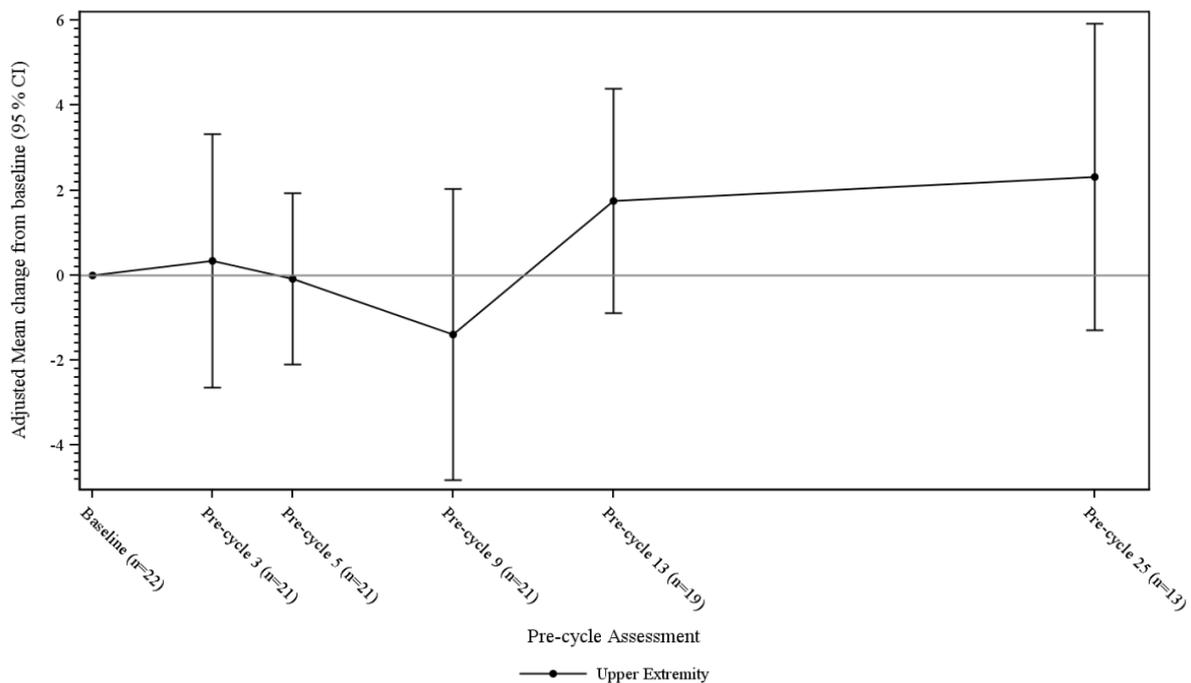


Abbildung 4-38: Selbstberichteter PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen

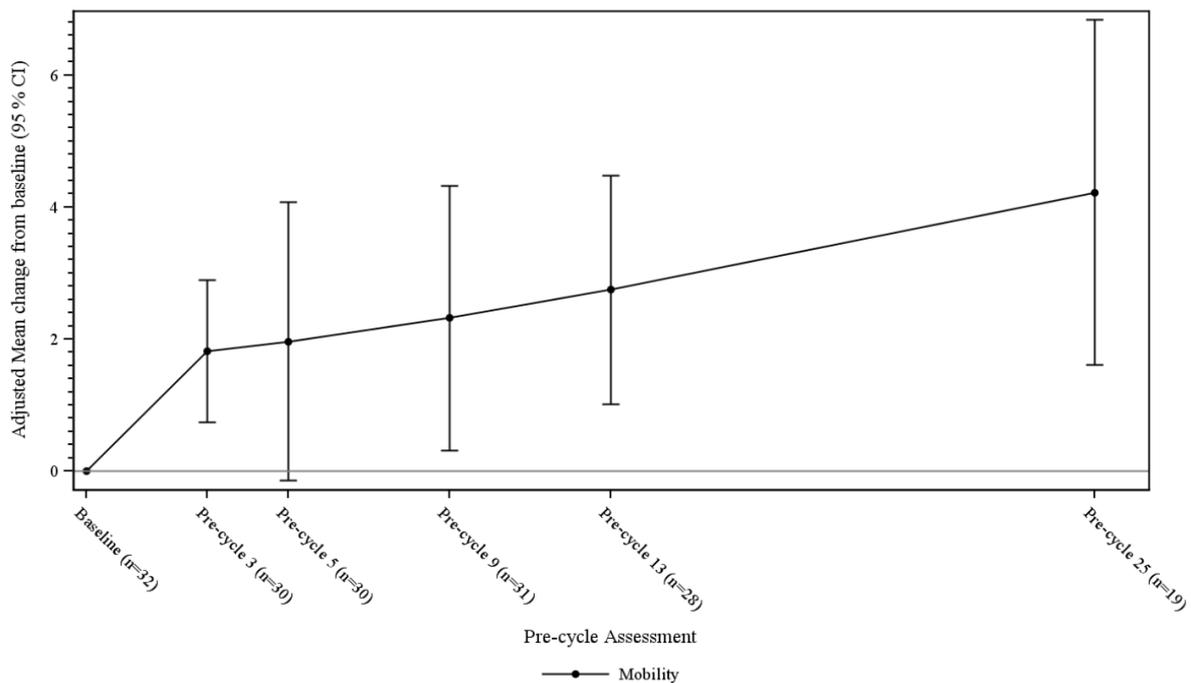


Abbildung 4-39: Elternberichteter PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen

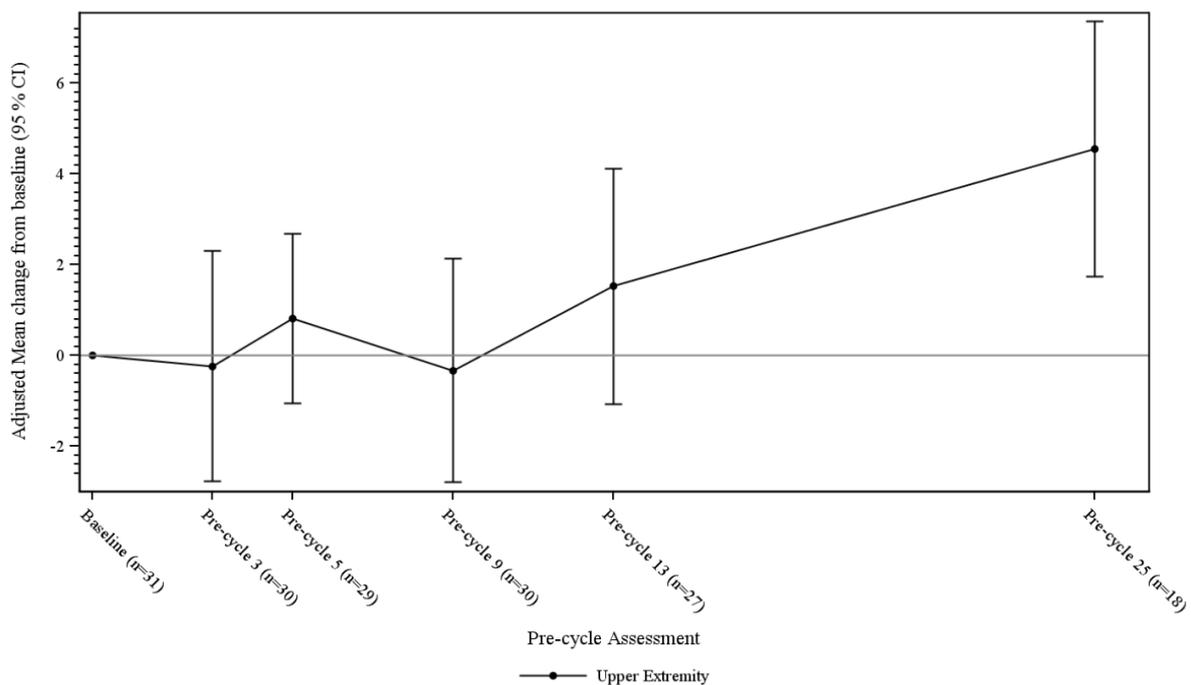


Abbildung 4-40: Elternberichteter PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen

In der Studie SPRINT wurde die Motorfunktion mittels des PROMIS anhand der Itembänke Mobilität und obere Extremitäten erhoben. Alle Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion wurden aufgefordert den PROMIS durchzuführen. Ob eine PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied die Prüferärztin/ der Prüferarzt bei Studienbeginn auf Basis der Lage der PN und den vorhandenen Symptomen. Der selbstberichtete PROMIS wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn, der elternberichtete PROMIS im Alter von 5 – 18 Jahren erhoben.

Insgesamt litten 24 Kinder und Jugendliche unter PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion und waren 8 – 18 Jahre alt; 33 Kinder und Jugendliche waren 5 – 18 Jahre alt und litten unter PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion. Die Rücklaufquoten lagen durchgehend bei über 75 % für den vollständigen Fragebogen und bei über 91% für die Beantwortung mindestens einer Frage.

Die Veränderung des mittleren Wertes (sowohl Rohwert als auch T-Score) sowie der mittleren Veränderung gegenüber Baseline sind in Tabelle 4-104 und Tabelle 4-105 aufgeführt. Zudem wurde die mittlere Veränderung gegenüber Baseline des PROMIS mittels MMRM berechnet und die Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM grafisch dargestellt.

Bei Studieneinschluss hatten die Patientinnen und Patienten leichte Probleme bei den von den beiden Itembänken abgefragten Aktivitäten. Es wurde im selbstberichteten PROMIS für die Patientinnen und Patientinnen ein mittlerer T-Score von $46,57 \pm 6,537$ für die Itembank Mobilität und von $45,95 \pm 12,908$ für die Itembank obere Extremitäten bei Baseline errechnet, also leicht schlechter als der Durchschnitt der US-Referenzpopulation (ein Wert von 50 im T-Score). Die Eltern und Erziehungsberechtigten schätzten die Motorfunktion zu Baseline niedriger ein, als die Kinder selbst. Die Eltern und Erziehungsberechtigten geben im Mittel ein T-Score von $37,43 \pm 7,323$ für die Itembank Mobilität und von $38,15 \pm 12,355$ für die Itembank obere Extremitäten an, also mehr als eine Standardabweichung schlechter als die US-Referenzpopulation.

In beiden Itembänken ist sowohl beim selbstberichteten PROMIS als auch beim elternberichteten PROMIS eine leichte Verbesserung während der Selumetinib-Behandlung im Studienverlauf zu beobachten (Diese Ergebnisse werden auch für den in Datenschnitt von März von 2019 in der Literatur bestätigt [6]). Für den elternberichteten PROMIS steigt der mittlere T-Score bis Zyklus 25 für die Itembank Mobilität um **$4,51 \pm 5,225$ Punkte** und für die Itembank obere Extremitäten um **$4,49 \pm 5,433$ Punkte**. Aus der Analyse mittels MMRM für den PROMIS zeigen sich unterstützend dazu für die Itembank Mobilität des elternberichteten PROMIS statistisch signifikante Verbesserungen ab dem 9. Behandlungszyklus. Andere statistisch signifikante Unterschiede bestehen in dieser Analyse allerdings nicht.

Responderanalysen

Tabelle 4-108: Ergebnisse aus SPRINT für „PROMIS“ – Responderanalysen – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Selbstberichtet 8 – 18 Jahre mit PN-assoziiertes Morbidity der Motorfunktion N = 24 ^a	Elternberichtet 5 – 18 Jahre mit PN-assoziiertes Morbidity der Motorfunktion N = 33 ^b
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018		
Responder ^c – n/N* (% ^d)[95 %- KI ^e]		
Itembank Mobilität	6/22 (27,3) [10,7, 50,2]	16/31 (51,6) [33,1, 69,8]
Itembank obere Extremitäten	7/21 (33,3) [14,6, 57,0]	10/30 (33,3) [17,3, 52,8]
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>; N*: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn mit PN-assoziiertes Morbidity der Motorfunktion. b: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn mit PN-assoziiertes Morbidity der Motorfunktion. c: Verbesserung um 4,8 Punkte der im Rohwert. d: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt e: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.</p>		

Es wurden Responderanalysen durchgeführt, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um 4,8 Punkte im Rohwert (entspricht 15 % der Rohwert-Skala) zu bestimmen. Für den selbstberichteten PROMIS erreichten **27,3 %** der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung für die Itembank Mobilität und **33,3 %** für die Itembank obere Extremitäten. Für den elternberichteten PROMIS erreichten **51,6 %** der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung für die Itembank Mobilität und **33,3 %** für die Itembank obere Extremitäten. Zwischen 27,3 – 51,6 % der Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidity der Motorfunktion zeigten somit eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Motorfunktion nach der Behandlung mit Selumetinib.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die eingeschlossene Studie SPRINT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.4.2 Motorfunktion: MMT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Operationalisierung von „Motorfunktion MMT“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Eines der primären Ergebnisse zur Beurteilung der Motorfunktion waren bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion die Kraft für jede Muskelgruppe, gemessen mittels des manuellen Muskeltests (manual muscle test, MTT), einer validen und zuverlässigen Messmethode der Muskelstärke der Extremitäten [49] (Skala von 0 bis 5 des <i>Medical Research Council</i> [50]). Jede durch ein PN beeinträchtigte Muskelgruppe wurde hierbei, basierend auf der anatomischen Lage des PN, einem Körperquadranten der Patientin/ des Patienten zugewiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obere oder untere Extremitäten • Unilateral oder Bilateral <p>Der Gesamtscore des MMT wurde aus der durchschnittlichen Bewertung (Skala von 0 bis 5 des <i>Medical Research Council</i> [50]) der Muskelkraft jeder Muskeln im gleichen Körperquadranten wie das PN berechnet.</p> <p>Die Beurteilung der Motorfunktion mittels MMT wurde in der SPRINT-Studie sowohl zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen vorgenommen.</p> <p><i>Analysepopulationen</i></p> <p>Die Erhebung des MMT beruhte auf dem FAS. Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.</p> <p>Hierbei wurde der MMT bei Kindern und Jugendlichen mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion, also Patientinnen und Patienten mit PN, welche nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers das Potenzial haben, motorische Funktionsstörungen, Schwäche oder Kompression des Rückenmarks zu verursachen, durchgeführt.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline bis zu der Untersuchung vor den jeweiligen Behandlungszyklen 5, 9, 13, 25 und 37 mit Mittelwert \pm s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Veränderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM. • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MMT im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um $\geq 0,75$ Punkte.

Studie	Operationalisierung
	<p>Basierend auf der Lokalisation des PN wurden folgende Auswertungen einzeln betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliche Muskelkraft mittels MMT aller Muskeln im selben Quadranten wie das PN • Durchschnittliche Muskelkraft mittels MMT aller Muskeln im selben Quadranten wie das PN für alle Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten • Durchschnittliche Muskelkraft mittels MMT aller Muskeln im selben Quadranten wie das PN für alle Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten • Durchschnittliche Muskelkraft mittels MMT aller Muskeln im selben Quadranten wie das PN für alle Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten • Durchschnittliche Muskelkraft mittels MMT aller Muskeln im selben Quadranten wie das PN für alle Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten <p>Als Schwelle für eine klinisch relevante Verbesserung der Kraft mittels MMT im Vergleich zur Baseline wurde basierend auf der Empfehlung des IQWiG-Methodenpapiers 6.0 eine MID von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen [7]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung von 0,75 Punkten dargestellt.</p> <p>Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline des MMT mittels MMRM-Analyse basierte auf einer eingeschränkten <i>Maximum-Likelihood</i>-Schätzung (<i>restricted maximum likelihood</i>, REML). Alle Patientinnen und Patienten mit einem erhobenen Wert bei Baseline wurden in die Analyse einbezogen. Die Analyse basiert auf den beobachteten Daten, ohne fehlende Werte zu imputieren. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt. Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.</p>
	<p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MMT: <i>Manual Muscle Test</i>; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; REML: <i>restricted maximum likelihood</i></p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Motorfunktion: MMT“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die Erhebung des MMT wurde bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion bei Studienbeginn durchgeführt. Da in der Studie SPRINT Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

Die Erhebung der Kraft eines einzelnen Muskels oder einer Muskelgruppe erfolgte mittels MMT, welches ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da der MMT objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Muskelkraft unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des MMT wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-111: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „MMT – Veränderung gegenüber Baseline“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
MMT - Gesamtscore		
Baseline	31 4,34 ± 0,660 4,58 1,8 – 5,0	NA
Zyklus 5	30 4,44 ± 0,637 4,58 2,0 – 5,0	30 0,11 ± 0,324 0,00 -0,3 – 1,4
Zyklus 9	29 4,45 ± 0,649 4,67 2,2 – 5,0	29 0,12 ± 0,441 0,14 -1,7 – 1,0
Zyklus 13	27 4,56 ± 0,616 4,77 2,1 – 5,0	27 0,22 ± 0,263 0,22 -0,3 – 0,9
Zyklus 25	20 4,57 ± 0,664 4,78 2,1 – 5,0	20 0,23 ± 0,327 0,25 -0,4 – 1,1
Zyklus 37	1 NC NC 5,0 – 5,0	1 NC NC 0,3 – 0,3

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median Min – Max	Median Min – Max
MMT - Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten		
Baseline	12 4,30 ± 0,549 4,34 3,6 – 5,0	NA
Zyklus 5	12 4,48 ± 0,526 4,57 3,4 – 5,0	12 0,18 ± 0,466 0,02 -0,3 – 1,4
Zyklus 9	12 4,53 ± 0,480 4,63 3,7 – 5,0	12 0,23 ± 0,344 0,13 -0,2 – 1,0
Zyklus 13	10 4,60 ± 0,337 4,65 4,0 – 5,0	10 0,30 ± 0,350 0,28 -0,3 – 0,9
Zyklus 25	7 4,68 ± 0,250 4,62 4,4 – 5,0	7 0,36 ± 0,479 0,35 -0,4 – 1,1
MMT - Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten		
Baseline	11 4,26 ± 0,863 4,59 1,8 – 4,8	NA
Zyklus 5	11 4,34 ± 0,818 4,58 2,0 – 4,9	11 0,08 ± 0,214 0,00 -0,2 – 0,5
Zyklus 9	11 4,46 ± 0,789 4,67 2,2 – 5,0	11 0,19 ± 0,201 0,21 -0,2 – 0,5

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Zyklus 13	11 4,50 ± 0,833 4,79 2,1 – 5,0	11 0,24 ± 0,173 0,29 -0,1 – 0,5
Zyklus 25	9 4,42 ± 0,924 4,80 2,1 – 5,0	9 0,20 ± 0,221 0,29 -0,3 – 0,4
Zyklus 37	1 NC NC 5,0 – 5,0	1 NC NC 0,3 – 0,3
MMT - Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten		
Baseline	1 NC NC 4,7 – 4,7	NA
Zyklus 5	1 NC NC 4,9 – 4,9	1 NC NC 0,2 – 0,2
Zyklus 9	1 NC NC 4,9 – 4,9	1 NC NC 0,2 – 0,2
Zyklus 13	1 NC NC 4,9 – 4,9	1 NC NC 0,2 – 0,2
Zyklus 25	0 NC NC NC	0 NC NC NC

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
MMT - Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten		
Baseline	7 4,47 ± 0,569 4,83 3,7 – 5,0	NA
Zyklus 5	6 4,45 ± 0,583 4,44 3,9 – 5,0	6 0,04 ± 0,134 0,00 -0,1 – 0,3
Zyklus 9	5 4,17 ± 0,771 3,82 3,3 – 5,0	5 -0,33 ± 0,796 0,00 -1,7 – 0,1
Zyklus 13	5 4,51 ± 0,654 4,95 3,7 – 5,0	5 0,01 ± 0,170 0,00 -0,3 – 0,2
Zyklus 25	4 4,71 ± 0,528 4,95 3,9 – 5,0	4 0,08 ± 0,130 0,06 0,0 – 0,2
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; MMT: <i>Manual Muscle Test</i>; NA: nicht Anwendbar; NC: Nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung</p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.</p> <p>a: Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion.</p>		

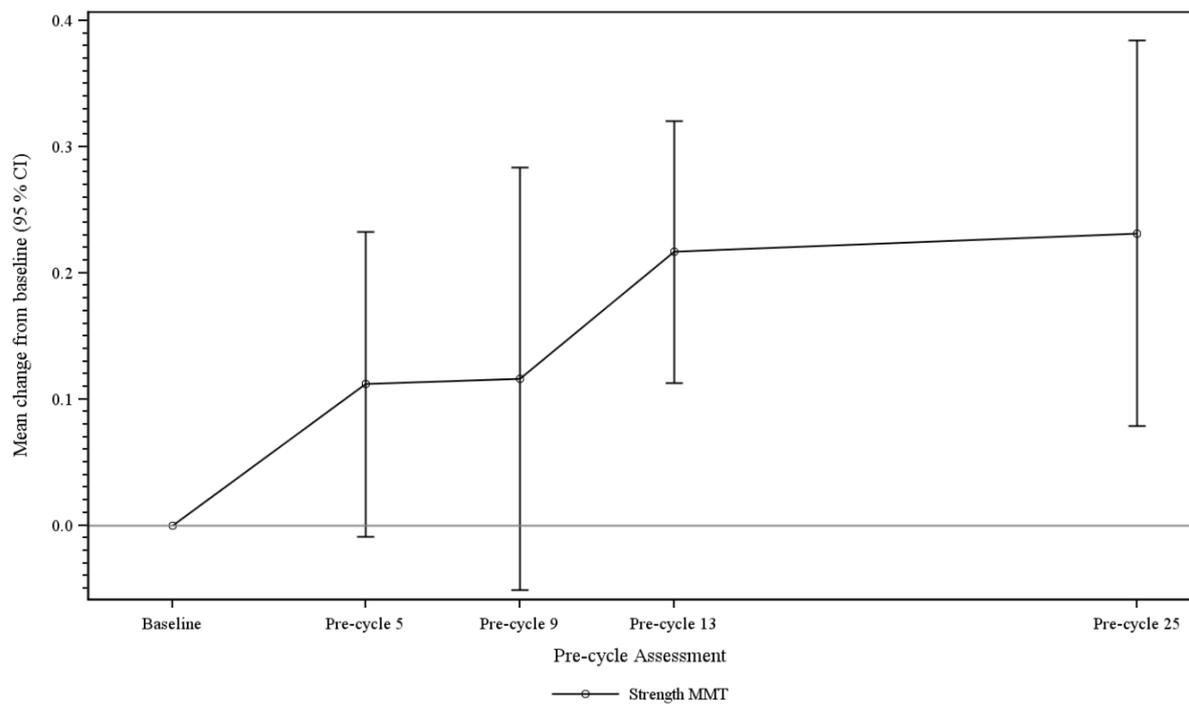


Abbildung 4-41: MMT Gesamtscore – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

Durchschnittliche Bewertung (Skala von 0 bis 5 des *Medical Research Council* [50]) der Muskelkraft jeder Muskeln im gleichen Körperquadranten wie das PN

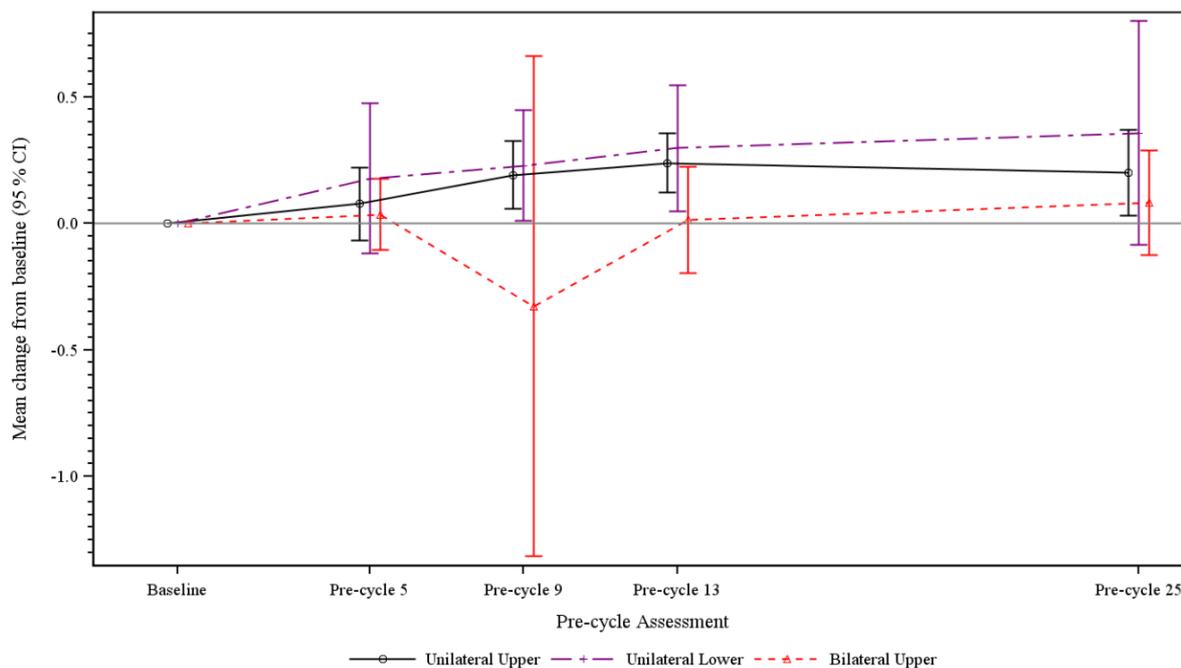


Abbildung 4-42: MMT nach Lokalisation der PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

Da nur eine Patientin/ein Patient mit bilateralen PN der oberen Extremitäten teilnahm, erfolgt für diese Kategorie keine graphische Darstellung.

MMRM-Analyse

Tabelle 4-112: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „MMT – MMRM“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	N*	adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline	SE	[95 %-KI]	p-Wert
MMT Gesamtscore – MMRM^b					
Zyklus 5	30	0,11	0,053	[0,00; 0,22]	0,053
Zyklus 9	29	0,11	0,082	[-0,06; 0,28]	0,195
Zyklus 13	27	0,20	0,047	[0,11; 0,30]	< 0,001
Zyklus 25	20	0,22	0,064	[0,08; 0,35]	0,002

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a				
	N*	adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline	SE	[95 %-KI]	p-Wert
MMT – Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten – MMRM^b					
Zyklus 5	12	0,17	0,146	[-0,20; 0,55]	0,285
Zyklus 9	12	0,23	0,113	[-0,08; 0,53]	0,109
Zyklus 13	10	0,27	0,077	[0,06; 0,47]	0,021
Zyklus 25	7	NC	NC	NC	NC
MMT – Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten – MMRM^b					
Zyklus 5	11	0,08	0,067	[-0,08; 0,24]	0,283
Zyklus 9	11	0,19	0,061	[0,05; 0,34]	0,016
Zyklus 13	11	0,24	0,057	[0,10; 0,37]	0,004
Zyklus 25	9	NC	NC	NC	NC
MMT – Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten – MMRM^b					
Zyklus 5	1	NC	NC	NC	NC
Zyklus 9	1	NC	NC	NC	NC
Zyklus 13	1	NC	NC	NC	NC
Zyklus 25	0	NC	NC	NC	NC
MMT – Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten – MMRM^b					
Zyklus 5	6	NC	NC	NC	NC
Zyklus 9	5	NC	NC	NC	NC
Zyklus 13	5	NC	NC	NC	NC
Zyklus 25	4	NC	NC	NC	NC

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a				
	N*	adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline	SE	[95 %-KI]	p-Wert
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018					

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*; MMT: *Manual Muscle Test*; NC: Nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt

a: Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion.

b: Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Wertes, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.

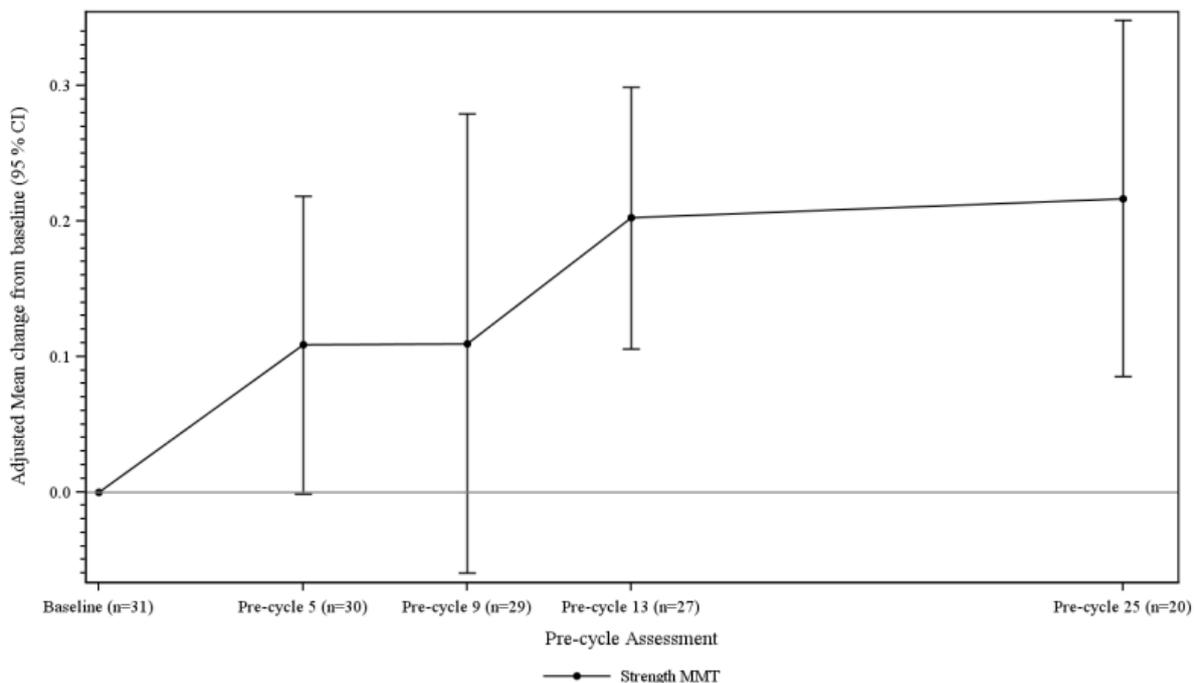


Abbildung 4-43: MMT Gesamtscore – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen

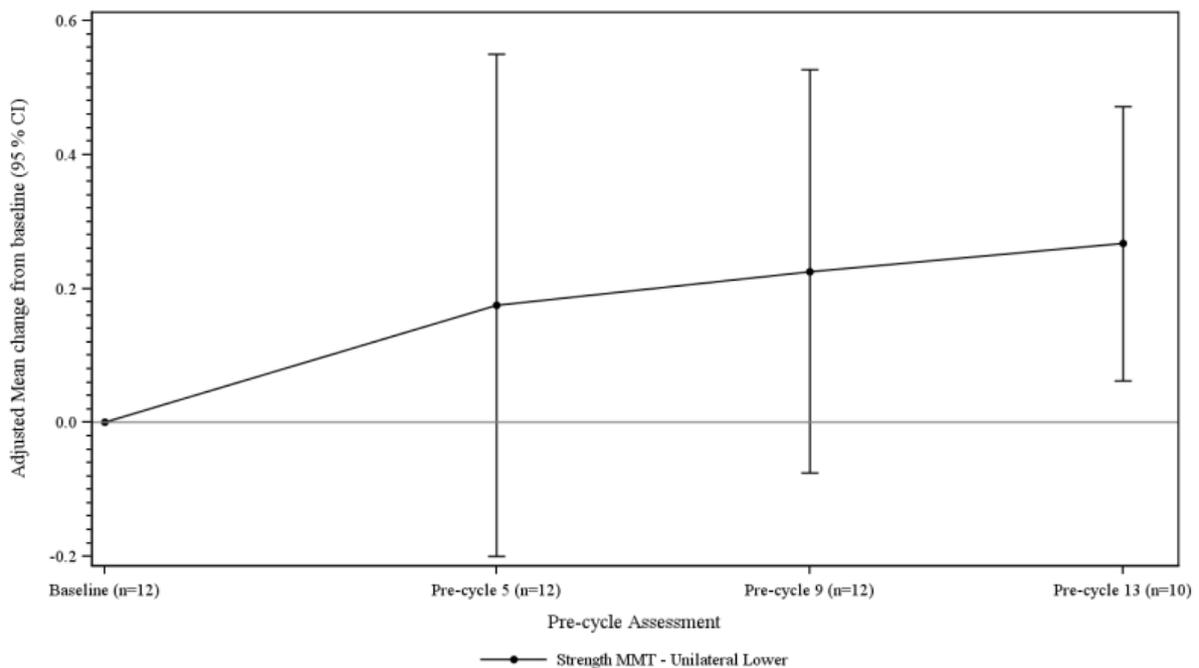


Abbildung 4-44: MMT unilaterale PN der unteren Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen

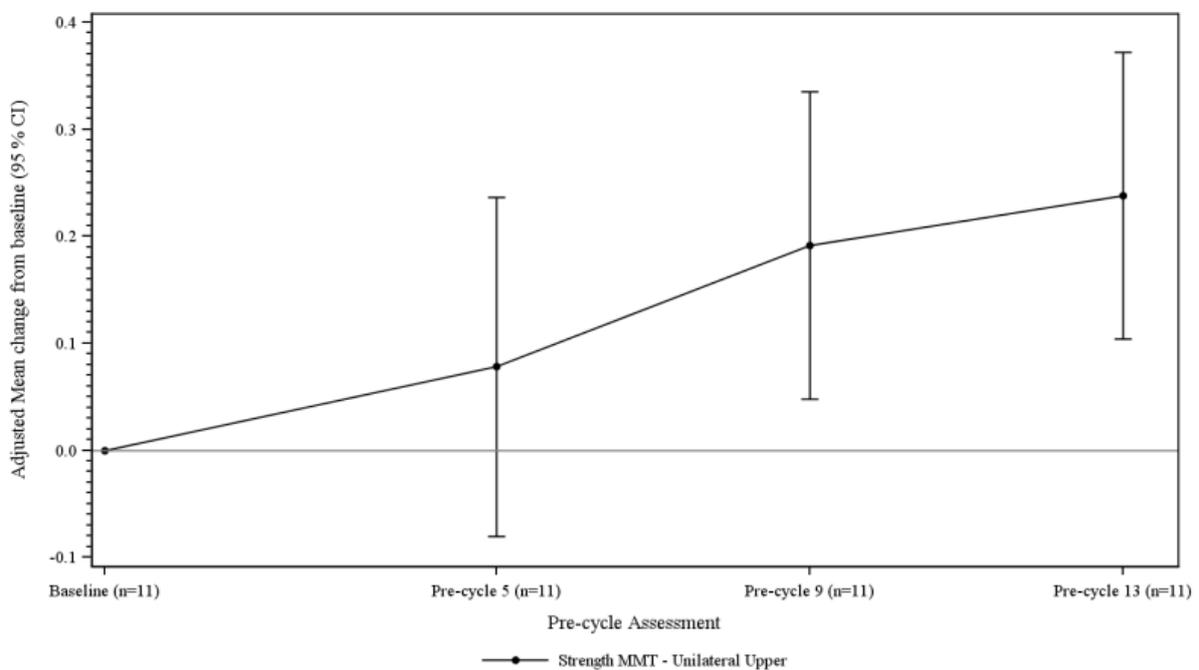


Abbildung 4-45: MMT unilaterale PN der oberen Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen

Insgesamt wurden 33 Kinder und Jugendliche mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion bei Baseline in die Analyse des MMT eingeschlossen, von 31 Kindern und Jugendlichen lagen zu Baseline Daten für den MMT vor.

Bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion verbesserte sich die Muskelkraft nach der Behandlung mit Selumetinib. So stieg der Gesamtscore des MMT bis zum Zyklus 25 leicht um durchschnittlich $0,23 \pm 0,327$ Punkte an. Diese Verbesserung der Muskelkraft wird durch die Analyse mittels MMRM bestätigt. In dieser Analyse zeigen sich statistisch signifikante Verbesserungen des MMT für den Gesamtscore zu Zyklus 13 und zu Zyklus 25. Bei der Betrachtung des MMT in Abhängigkeit der Lokalisation der PN zeigen sich für Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN sowohl der oberen als auch der unteren Extremitäten in der MMRM-Analyse statistisch signifikante Ergebnisse zu Zyklus 25. Eine Auswertung von Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN war in dieser Analyse nicht möglich, da entsprechend der Analyse Kriterien weniger als 10 Patientinnen und Patienten unter bilateralen PN litten.

Responderanalysen

Tabelle 4-113: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „MMT“ – Responderanalysen – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33^a
MMT – Gesamtscore	
Responder ^b – n/N* (% ^c)[95 %-KI ^d]	1/30 (3,3) [0,1, 17,2]
MMT – Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten	
Responder ^b – n/N* (% ^c)[95 %-KI ^d]	1/12 (8,3) [0,2, 38,5]
MMT – Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten	
Responder ^b – n/N* (% ^c)[95 %-KI ^d]	0/11 (0) [0, 28,5]
MMT – Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten	
Responder ^b – n/N* (% ^c)[95 %-KI ^d]	0/1 (NC) [NC]
MMT – Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten	
Responder ^b – n/N* (% ^c)[95 %-KI ^d]	0/6 (0) [0, 45,9]

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33^a
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MMT: manueller Muskeltest; NC: Nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom</p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.</p> <p>a: Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion</p> <p>b: Verbesserung um 0,75 Punkte</p> <p>c: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt. Prozentsätze wurden berechnet, wenn für mindestens 2 Patientinnen und Patienten Daten verfügbar waren.</p> <p>d: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.</p>	

Es wurden Responderanalysen durchgeführt, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um $\geq 0,75$ Punkte im MMT zu bestimmen. Nur eine Patientin bzw. ein Patient (3,3 %) erreichte eine klinisch relevante Verbesserung in der motorischen Funktion für den MMT-Gesamtwert, und ebenso nur eine Patientin bzw. ein Patient (8,3 %) mit einem unilateralen PN der unteren Extremität. Bei Betrachtung der anderen Lokalisationen der PN liegt keine klinisch relevante Verbesserung im MMT vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die eingeschlossene Studie SPRINT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.4.3 Motorfunktion: ROM

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Operationalisierung von „Motorfunktion ROM“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Eines der primären Ergebnisse zur Beurteilung der Motorfunktion war bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion die Bewegungsfreiheit (<i>range of motion, ROM</i>) für jedes Gelenk (gemessen in Grad). Jedes durch ein PN beeinträchtigte Gelenk wurde hierbei, basierend auf der anatomischen Lage des PN, einem Körperquadranten der Patientin bzw. dem Patienten zugewiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obere oder untere Extremitäten • Unilateral oder Bilateral <p>Der ROM wurde als Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke berechnet; hierbei zeigt ein höherer ROM-Score eine höhere Bewegungsfreiheit an.</p> <p>Die Beurteilung der Bewegungsfreiheit wurden in der SPRINT-Studie sowohl zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen vorgenommen.</p> <p><i>Analysepopulationen</i></p> <p>Die Erhebung der ROM beruhte auf dem FAS. Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.</p> <p>Hierbei wurde die ROM bei Kindern und Jugendlichen mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion durchgeführt. Ob eine PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied die Prüffärztin/ der Prüffarzt bei Studienbeginn auf Basis der Lage der PN und den vorhandenen Symptomen.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline bis zu der Untersuchung vor den jeweiligen Behandlungszyklen 5, 9, 13, 25 und 37 (sofern für die Betrachtung der entsprechenden Lokalisation der PN zu den jeweiligen Zeitpunkten Daten für mindestens eine Patienten oder einen Patienten vorliegen) mit Mittelwert \pm s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Veränderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des MMT mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM.

Studie	Operationalisierung
	<p>Basierend auf der Lokalisation des PN wurden folgende Auswertungen einzeln betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN • Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN für alle Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten • Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN für alle Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten • Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN für alle Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten • Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN für alle Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten <p>Visiten, bei denen die Anzahl der untersuchten Gelenke geringer war als bei Baseline, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline der ROM mittels MMRM-Analyse basierte auf einer eingeschränkten <i>Maximum-Likelihood</i>-Schätzung (<i>restricted maximum likelihood</i>, REML). Alle Patientinnen und Patienten mit einem erhobenen Wert bei Baseline wurden in die Analyse einbezogen. Die Analyse basiert auf den beobachteten Daten, ohne fehlende Werte zu imputieren. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen durchgeführt. Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.</p>
<p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; PN: Plexiformes Neurofibrom; REML: <i>restricted maximum likelihood</i>; ROM: <i>Range of motion</i>; s: Standardabweichung</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Motorfunktion: ROM“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die Erhebung der Bewegungsfreiheit (*Range of Motion*, ROM) wurde bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion bei Studienbeginn durchgeführt. Da in der Studie SPRINT Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

Die Bewegungsfreiheit wird objektiv erfasst, daher erfolgt die Beurteilung dieses Endpunktes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der ROM wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-116: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „ROM – Veränderung gegenüber Baseline“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
ROM – Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN (°)		
Baseline	33 848,73 ± 426,933 800,00 345,0 – 1853,0	NA
Zyklus 5	28 862,50 ± 439,035 842,50 416,0 – 1920,0	28 63,79 ± 100,632 25,50 -40,0 – 384,0
Zyklus 9	29 882,07 ± 448,335 816,00 393,0 – 1892,0	29 68,34 ± 107,934 32,00 -54,0 – 401,0
Zyklus 13	26 882,15 ± 444,791 852,00 355,0 – 1895,0	26 75,42 ± 104,041 31,00 -73,0 – 351,0
Zyklus 25	20 938,70 ± 478,288 852,50 356,0 – 1916,0	20 80,55 ± 106,594 34,50 -10,0 – 351,0
Zyklus 37	1 NC NC 969,0 – 969,0	1 NC NC 320,0 – 320,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median Min – Max	Median Min – Max
ROM – Unilateral untere Extremität		
Baseline	12 463,58 ± 57,024 477,00 345,0 – 530,0	NA
Zyklus 5	12 483,50 ± 38,984 490,00 416,0 – 542,0	12 19,92 ± 47,251 4,50 -28,0 – 150,0
Zyklus 9	12 478,33 ± 37,847 482,50 393,0 – 519,0	12 14,75 ± 34,473 12,50 -26,0 – 105,0
Zyklus 13	10 476,60 ± 47,517 480,00 355,0 – 529,0	10 21,10 ± 40,736 15,50 -36,0 – 125,0
Zyklus 25	7 483,00 ± 60,172 502,00 356,0 – 530,0	7 11,86 – 16,537 10,00 -10,0 – 34,0
ROM – Unilateral obere Extremität		
Baseline	11 791,55 ± 102,730 816,00 565,0 – 890,0	NA
Zyklus 5	9 892,67 ± 72,490 895,00 760,0 – 985,0	9 73,56 ± 106,531 48,00 -40,0 – 309,0
Zyklus 9	9 891,89 ± 77,567 897,00 794,0 – 1003,0	9 98,89 ± 127,741 45,00 -54,0 – 336,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
Min – Max	Min – Max	
Zyklus 13	9 888,3 ± 91,820 899,00 743,0 – 1006,0	9 103,11 ± 128,067 78,00 -73,0 – 328,0
Zyklus 25	8 893,63 ± 83,534 907,50 800,0 – 1000,0	8 105,38 ± 131,409 35,50 -9,0 – 351,0
Zyklus 37	1 NC NC 969,0 – 969,0	1 NC NC 320,0 – 320,0
ROM – Bilateral untere Extremität		
Baseline	1 NC NC 908,0 – 908,0	NA
Zyklus 5	1 NC NC 965,0 – 965,0	1 NC NC 57,0 – 57,0
Zyklus 9	1 NC NC 969,0 – 969,0	1 NC NC 61,0 – 61,0
Zyklus 13	1 NC NC 921,0 – 921,0	1 NC NC 13,0 – 13,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
Min – Max	Min – Max	
ROM – Bilateral obere Extremität		
Baseline	9 1425,56 ± 331,155 1460,00 886,0 – 1853,0	NA
Zyklus 5	6 1558,17 ± 316,048 1587,00 1070,0 – 1920,0	6 138,00 ± 142,146 119,00 9,0 – 384,0
Zyklus 9	7 1549,14 ± 284,270 1550,00 1054,0 – 1892,0	7 122,00 ± 141,131 81,00 -2,0 – 401,0
Zyklus 13	6 1542,33 ± 345,428 1582,00 998,0 – 1895,0	6 134,83 ± 112,238 111,50 42,0 – 351,0
Zyklus 25	5 1648,80 ± 266,814 1625,00 1251,0 – 1916,0	5 137,00 ± 99,335 135,00 39,0 – 292,0
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; NA: nicht anwendbar; NC: Nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; ROM: <i>Range of Motion</i>; s: Standardabweichung</p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.</p> <p>a: Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion.</p>		

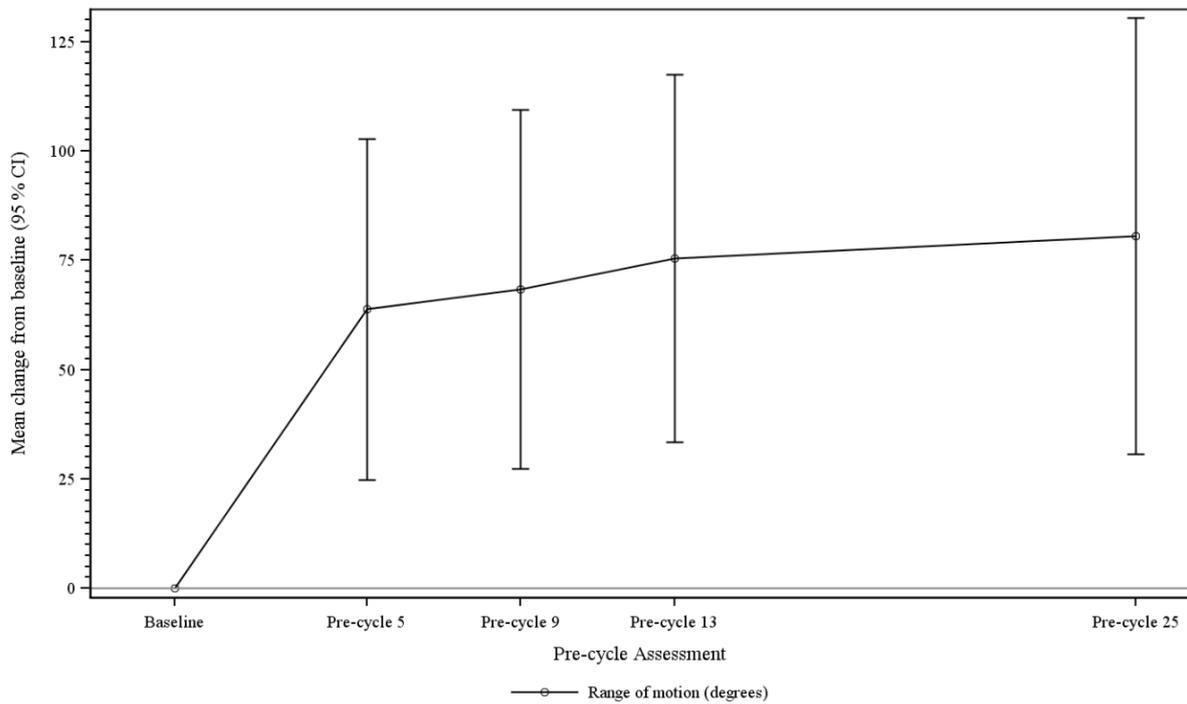


Abbildung 4-46: ROM – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

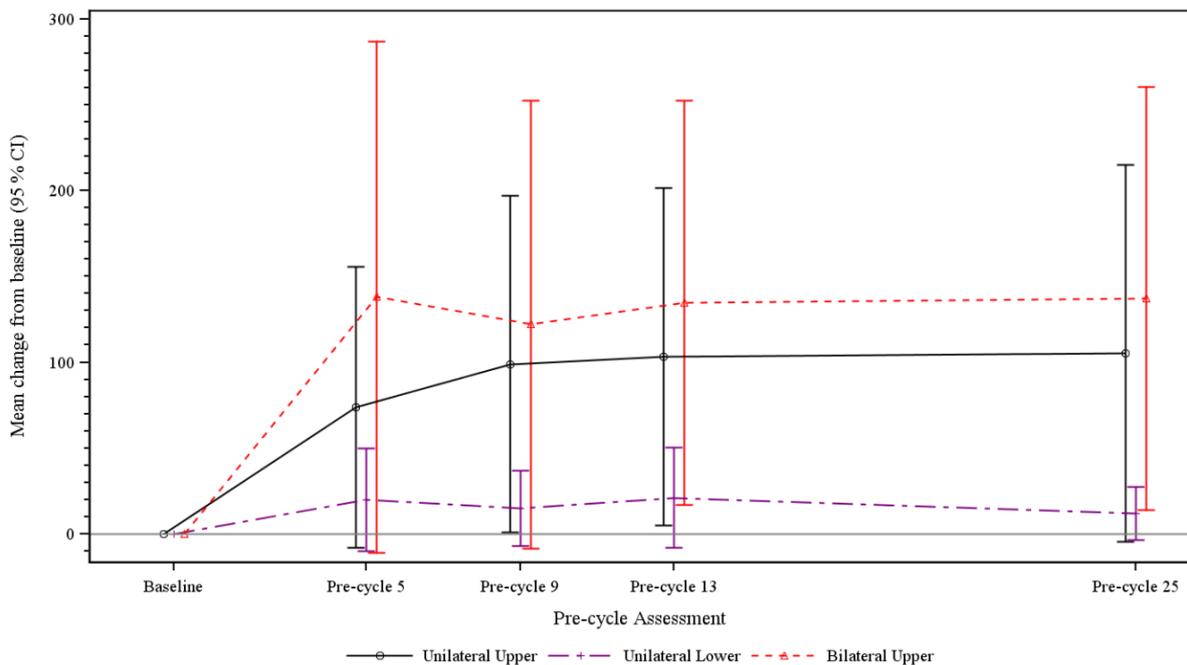


Abbildung 4-47: ROM nach Lokalisation der PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

MMRM-Analyse

Tabelle 4-117: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „ROM – MMRM“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
	Alle Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten				
	FAS N = 33 ^a				
	N*	adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline	SE	[95 %-KI]	p-Wert
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018					
ROM Gesamtsumme – MMRM^b					
Zyklus 5	28	69,37	18,939	[30,43; 108,30]	0,001
Zyklus 9	29	63,87	20,257	[22,24; 105,51]	0,004
Zyklus 13	26	63,75	18,786	[25,14; 102,36]	0,002
Zyklus 25	20	69,22	17,656	[32,99; 105,45]	< 0,001
ROM Unilateral untere Extremität – MMRM^b					
Zyklus 5	12	21,25	10,138	[-1,69; 44,19]	0,066
Zyklus 9	12	15,74	7,387	[-1,29; 32,77]	0,066
Zyklus 13	10	20,48	10,560	[-3,36; 44,32]	0,084
Zyklus 25	7	NC	NC	NC	NC
ROM Unilateral obere Extremität – MMRM^b					
Zyklus 5	9	NC	NC	NC	NC
Zyklus 9	9	NC	NC	NC	NC
Zyklus 13	9	NC	NC	NC	NC
Zyklus 25	8	NC	NC	NC	NC
ROM Bilateral untere Extremität – MMRM^b					
Zyklus 5	1	NC	NC	NC	NC
Zyklus 9	1	NC	NC	NC	NC
Zyklus 13	1	NC	NC	NC	NC
Zyklus 25	0	NC	NC	NC	NC
ROM Bilateral obere Extremität – MMRM^b					
Zyklus 5	6	NC	NC	NC	NC
Zyklus 9	7	NC	NC	NC	NC
Zyklus 13	6	NC	NC	NC	NC
Zyklus 25	5	NC	NC	NC	NC

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
	Alle Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten				
	FAS N = 33 ^a				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	N*	adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline	SE	[95 %-KI]	p-Wert
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; NC: Nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; ROM: <i>Range of Motion</i>; N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten; SE: Standardfehler</p> <p>a: Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion.</p> <p>b: Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.</p>					

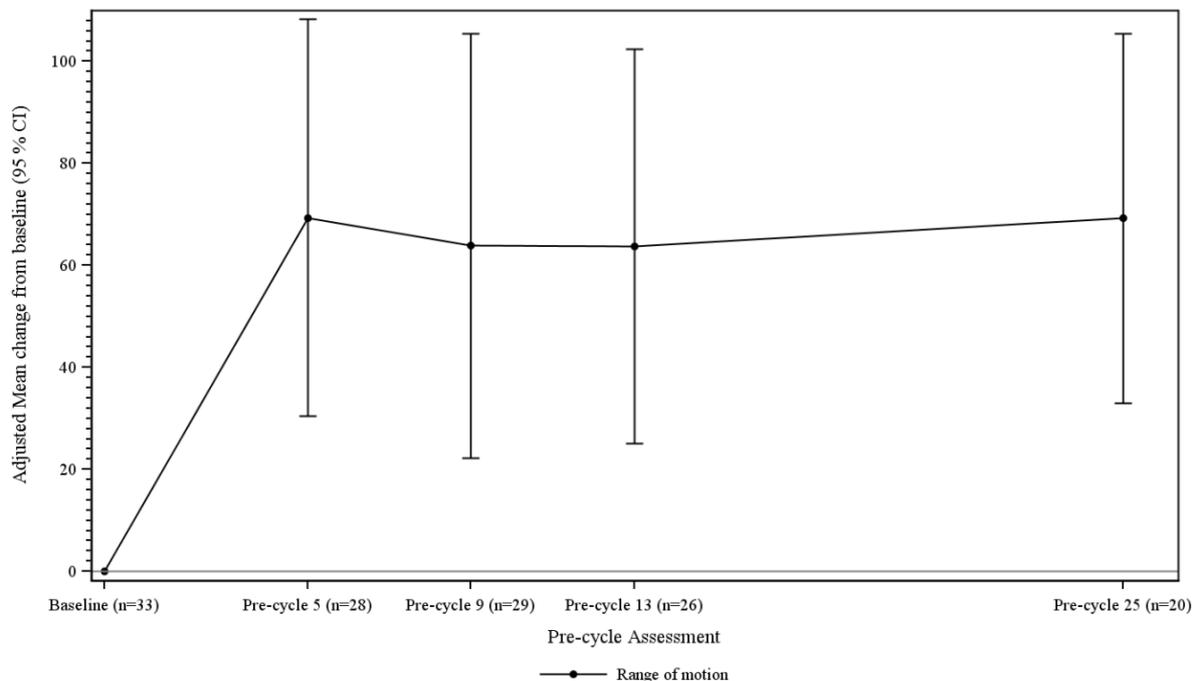


Abbildung 4-48: ROM Gesamtsumme – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen

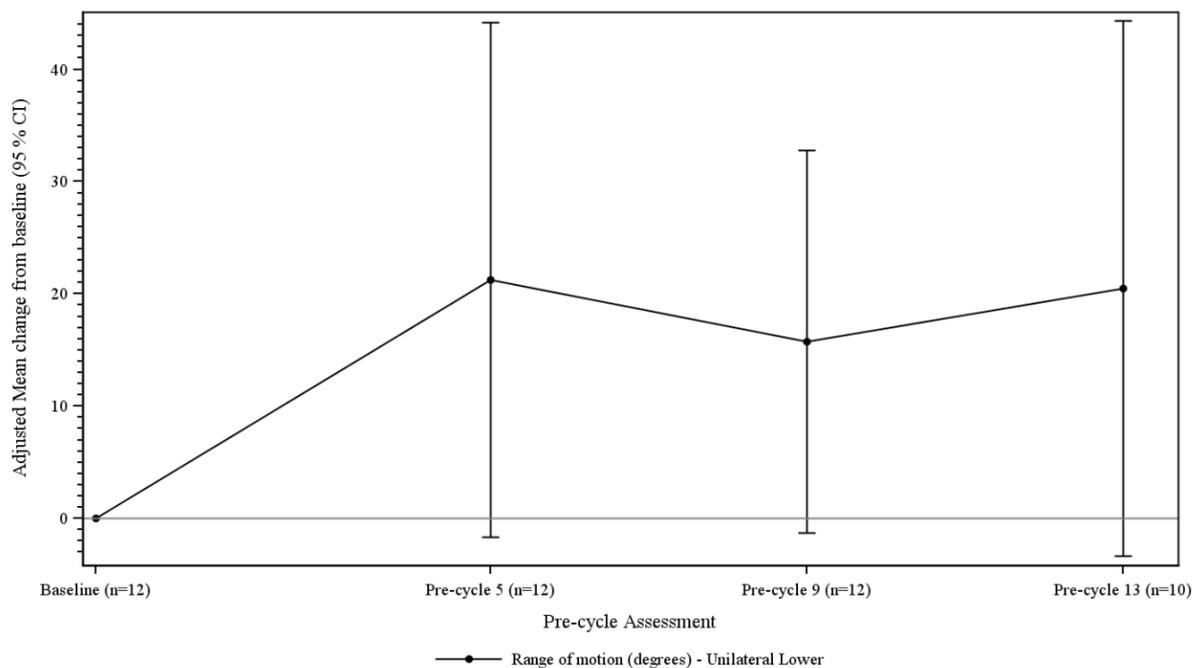


Abbildung 4-49: ROM unilaterale PN der unteren Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM – weitere Untersuchungen

Insgesamt wurden 33 Kinder und Jugendliche mit PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion bei Baseline in die Analyse des ROM eingeschlossen, von allen Kindern und Jugendlichen lagen zu Baseline Daten für den ROM vor.

Die Patientinnen und Patienten zeigten zu Baseline eine starke Einschränkung der Bewegungsfreiheit. Die durchschnittliche Gesamtsumme der ROM aller Gelenke im selben Quadranten wie das PN betrug zu Baseline $848,73 \pm 426,933$ Grad und verbesserte sich während der Behandlung mit Selumetinib leicht (Erhöhung um $80,55 \pm 106,594$ Grad bis Zyklus 25). Diese Verbesserung der Bewegungsfreiheit wird durch die Analyse mittels MMRM bestätigt. In dieser Analyse zeigen sich statistisch signifikante Verbesserungen des ROM für die Gesamtsumme zu allen eingeschlossenen Analysezeitpunkten. Bei der Betrachtung des ROM in Abhängigkeit der Lokalisation der PN zeigen sich hingegen für Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten in der MMRM-Analyse keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Für die Betrachtung weiterer Lokalisationen waren nicht ausreichend Patientinnen und Patienten verfügbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die eingeschlossene Studie SPRINT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.4.4 Motorfunktion: Grooved Pegboard

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Operationalisierung von „Motorfunktion: Grooved Pegboard“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Bei Patientinnen und Patienten ab 5 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch ein PN wurde ein Geschicklichkeitstest mittels Grooved Pegboard durchgeführt. Der <i>Grooved Pegboard</i>-Test ist ein Instrument, das die manuelle Geschicklichkeit und die Koordination untersucht [52]. Bei diesem Test müssen 25 schlüsselartige Stifte (<i>pegs</i>) in Löcher mit zufällig angeordneten Schlitzen auf einer Stecktafel eingesetzt werden. Die Stifte müssen hierbei gedreht werden, damit sie in das Loch passen. Erhoben wird die Zeit bis zur Vervollständigung der Stecktafel, der Z-Score sowie die Anzahl der fallengelassenen Stifte. Der Test wurde jeweils einmal mit der dominanten Hand und einmal mit der nicht-dominaten Hand durchgeführt.</p> <p>Der Z-Score ist ein standardisierter Wert berechnet mittels im Handbuch angegebenen altersabhängigen Normwerten, ein negativer Z-score zeigt eine überdurchschnittliche Geschicklichkeit, ein positiver Wert eine unterdurchschnittliche Geschicklichkeit für das entsprechende Alter an.</p> <p><i>Analysepopulationen</i></p> <p>Die Erhebung des Geschicklichkeitstests mittels <i>Grooved Pegboard</i> beruhte auf dem FAS. Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.</p> <p>Hierbei wurde der <i>Grooved Pegboard</i>-Test bei Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durchgeführt.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Werte für die Zeit bis zur Vervollständigung, Z-score als auch der Anzahl fallengelassener Stifte und Veränderung gegenüber Baseline bis zu der Untersuchung vor den jeweiligen Behandlungszyklen 5, 9, 13, 25 und mit Mittelwert \pm s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Veränderung mit 95 %-KI. <p>Zusätzlich zu der Unterscheidung nach der Händigkeit, wurde auch jeweils die Lokalisation des PN berücksichtigt und die Ergebnisse jeweils einmal für die Hand auf der Seite der PN sowie für die Hand auf der anderen Seite getrennt betrachtet. Falls eine bilaterale PN-Beeinträchtigung vorhanden war, wurde zwischen der am meisten beeinträchtigten und der am wenigsten beeinträchtigten Hand unterschieden.</p>
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Motorfunktion: Grooved Pegboard“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die Erhebung des *Grooved-Pegboard*-Tests wurde bei Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durchgeführt. Da in der SPRINT-Studie Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregister eintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

Der Geschicklichkeitstest erfolgt mittels *Grooved-Pegboard*, welches ein valides und etabliertes Instrument zur Quantifizierung der Geschicklichkeit darstellt. Da der *Grooved-Pegboard*-Test objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Geschicklichkeit unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des *Grooved-Pegboard*-Test wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-120: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Grooved Pegboard – Änderung gegenüber Baseline“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33 ^a	
	Absoluter Wert N*	Veränderung gegenüber Baseline N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Grooved Pegboard – dominante Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	25 89,64 ± 34,419 86,14 41,0 – 164,7	NA
Zyklus 5	24 87,58 ± 44,205 77,36 37,0 – 209,4	24 -1,12 ± 32,697 1,93 -96,7 – 63,0
Zyklus 9	23 93,86 ± 97,438 74,00 32,6 – 515,0	23 5,27 ± 83,435 -10,11 -117,0 – 350,4
Zyklus 13	22 100,15 ± 66,186 87,54 29,7 – 367,0	22 10,52 ± 54,489 -2,46 -61,3 – 202,4
Zyklus 25	13 93,43 ± 46,276 86,00 30,4 – 228,2	13 -6,97 ± 39,182 -13,00 -59,8 – 63,5
Grooved Pegboard – nicht-dominante Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	24 132,61 ± 99,776 100,07 46,0 – 505,9	NA

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median Min – Max	Median Min – Max
Zyklus 5	23 111,22 ± 69,964 86,00 39,0 – 300,0	23 -22,14 ± 73,262 -7,00 -217,6 – 152,4
Zyklus 9	23 108,14 ± 106,296 86,00 31,4 – 569,0	23 -25,21 ± 58,648 -13,24 -178,4 – 92,2
Zyklus 13	21 121,53 ± 76,254 99,00 34,1 – 384,0	21 -0,25 ± 59,076 -11,67 -121,9 – 134,8
Zyklus 25	13 135,15 ± 141,407 86,16 39,4 – 584,6	13 -0,70 ± 62,390 -19,87 -95,0 – 107,4
Grooved Pegboard – dominante Hand – Z-score		
Baseline	25 2,29 ± 3,297 1,08 -1,0 – 12,4	NA
Zyklus 5	24 1,59 ± 3,033 0,52 -1,1 – 13,8	24 -0,62 ± 2,759 0,06 -10,7 – 4,3
Zyklus 9	23 2,63 ± 8,987 0,36 -0,8 – 43,2	23 0,34 ± 7,857 -0,54 -13,0 – 33,7

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s Median Min – Max	Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 13	22 2,63 ± 6,433 0,60 -0,9 – 28,9	22 0,28 ± 5,738 -0,35 -12,2 – 19,5
Zyklus 25	13 1,30 ± 2,036 0,57 -0,7 – 7,3	13 -1,94 ± 3,475 -2,14 -12,2 – 1,1
Grooved Pegboard – nicht-dominante Hand – Z-score		
Baseline	24 4,18 ± 7,978 2,22 -0,9 – 39,2	NA
Zyklus 5	23 2,37 ± 4,489 1,23 -0,7 – 20,7	23 -1,81 ± 4,564 -0,35 -18,6 – 4,5
Zyklus 9	23 3,13 ± 9,367 0,64 -1,0 – 44,9	23 -1,05 ± 3,074 -1,19 -9,4 – 5,7
Zyklus 13	21 3,51 ± 6,814 1,31 -0,5 – 28,2	21 -0,30 ± 4,207 -0,62 -11,0 – 10,1
Zyklus 25	13 2,92 ± 6,565 1,29 -0,4 – 24,3	13 -1,84 ± 4,113 -1,17 -15,0 – 2,0
Grooved Pegboard – dominante Hand – Anzahl der fallengelassenen Stifte		
Baseline	25 1,16 ± 1,625 1,00 0,0 – 6,0	NA

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median Min – Max	Median Min – Max
Zyklus 5	24 1,33 ± 2,665 1,00 0,0 – 13,0	24 0,13 ± 2,213 0,00 -4,0 – 7,0
Zyklus 9	23 1,57 ± 2,905 0,00 0,0 – 11,0	23 0,35 ± 2,773 0,00 -4,0 – 11,0
Zyklus 13	22 0,86 ± 1,552 0,00 0,0 – 6,0	22 -0,23 ± 1,744 0,00 -3,0 – 6,0
Zyklus 25	13 0,92 ± 0,954 1,00 0,0 – 2,0	13 -0,69 ± 1,702 0,00 -4,0 – 2,0
Grooved Pegboard – nicht-dominante Hand – Anzahl der fallengelassenen Stifte		
Baseline	24 2,46 ± 3,901 1,00 0,0 – 18,0	NA
Zyklus 5	23 0,91 ± 1,345 1,00 0,0 – 6,0	23 -1,65 ± 3,575 -1,00 -16,0 – 1,0
Zyklus 9	23 1,49 ± 1,534 1,00 0,0 – 5,0	23 -1,09 ± 4,144 0,00 -17,0 – 4,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33^a		
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline N* Mittelwert ± s Median Min – Max	
	Zyklus 13	21 1,62 ± 1,717 1,00 0,0 – 6,0	21 -0,62 ± 4,080 0,00 -16,0 – 5,0
	Zyklus 25	13 1,38 ± 1,938 1,00 0,0 – 6,0	13 -1,62 ± 4,788 0,00 -17,0 – 2,0
BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; NA: nicht anwendbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; sek: Sekunde; s: Standardabweichung; N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. a: Patientinnen und Patienten mit PN von 5 – 18 Jahren der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression.			

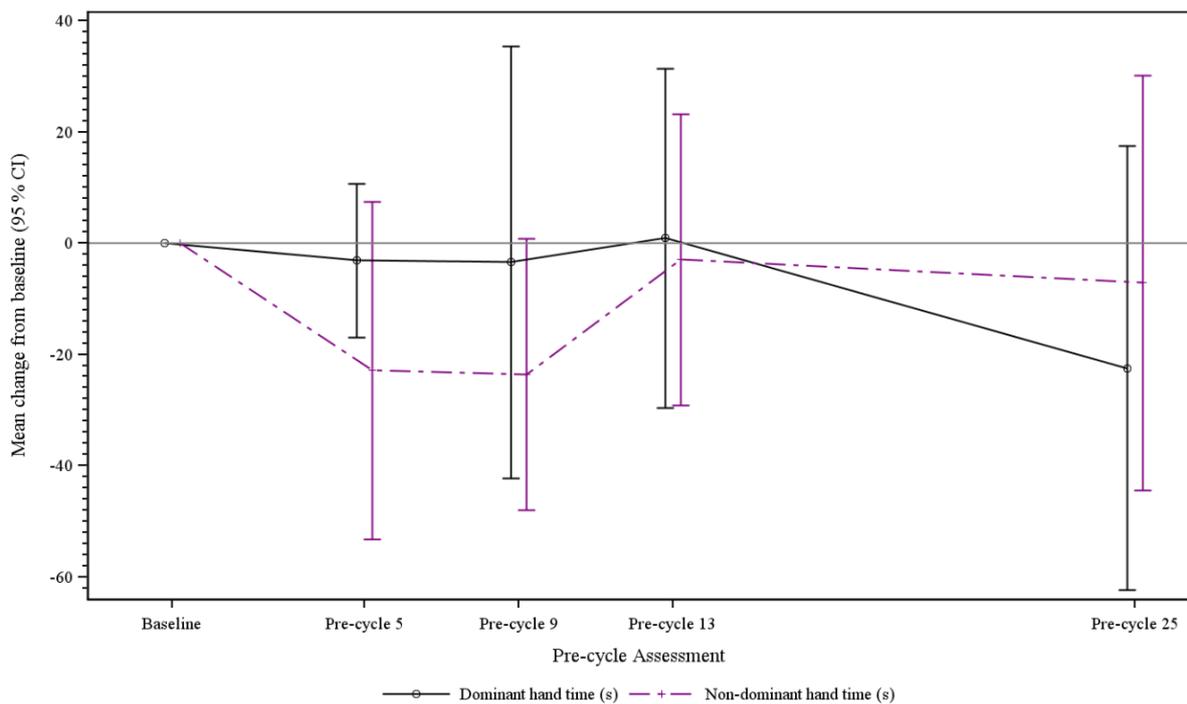


Abbildung 4-50: Grooved Pegboard (benötigte Zeit in sek) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

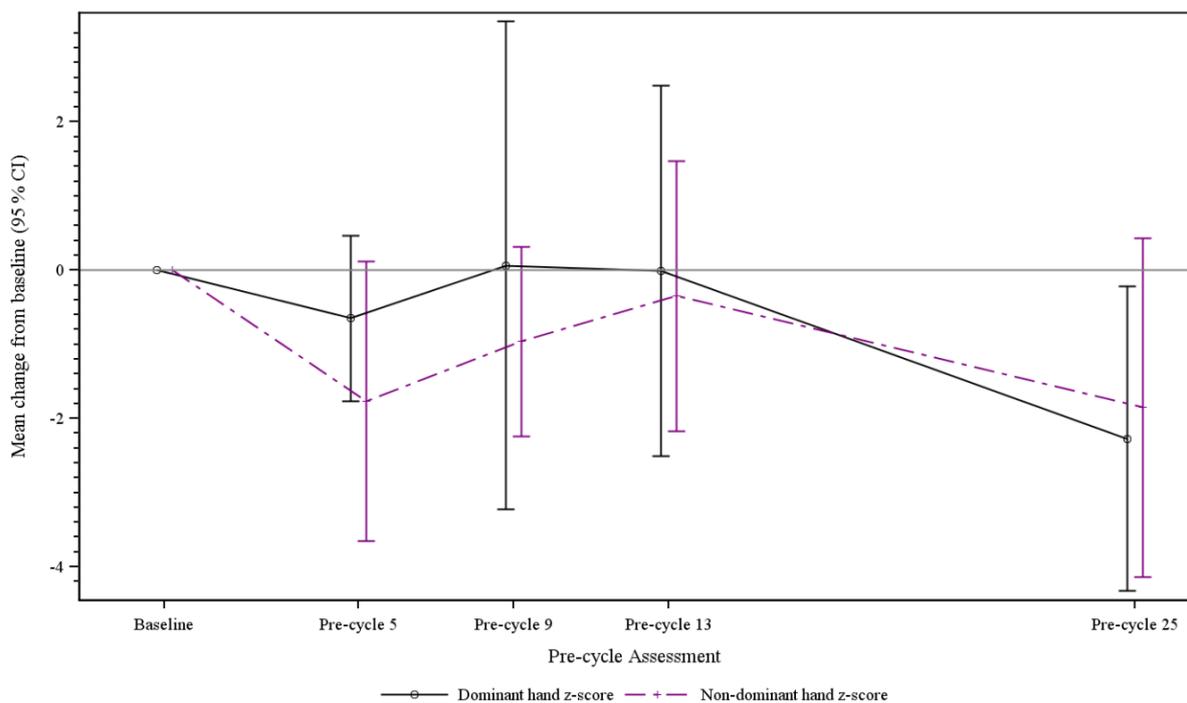


Abbildung 4-51: Grooved Pegboard (Z-Score) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

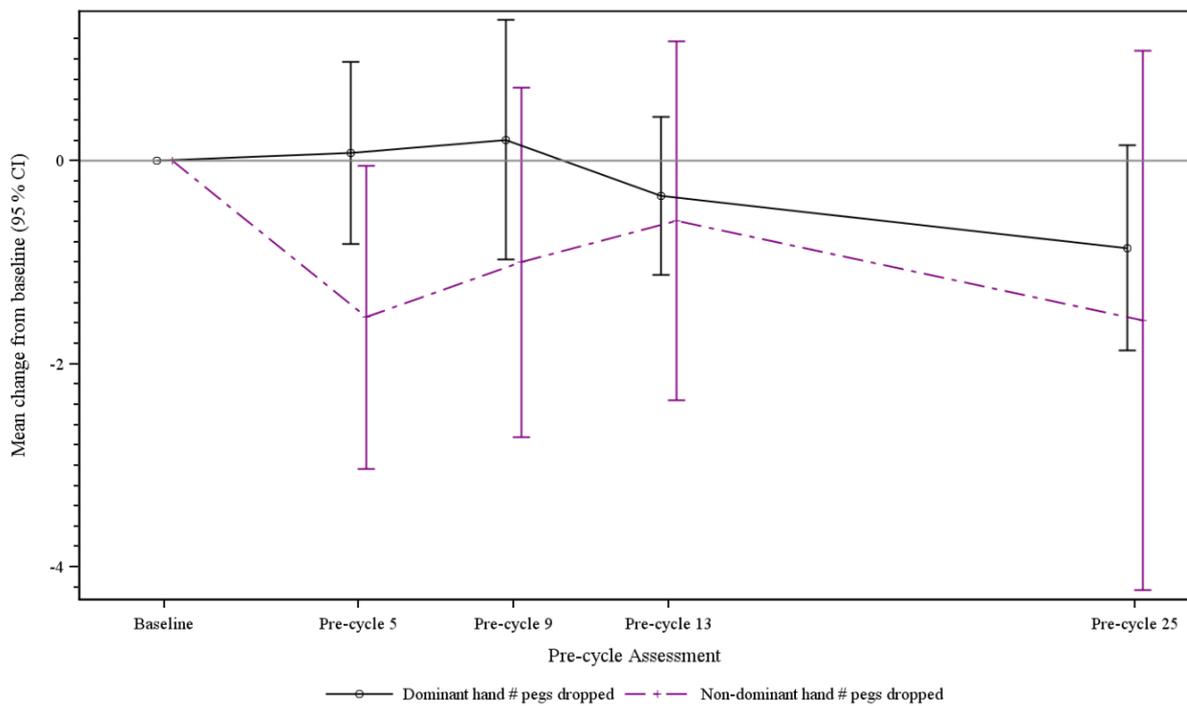


Abbildung 4-52: *Grooved Pegboard* (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-121: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „*Grooved Pegboard* – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN“ – Änderung gegenüber Baseline – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33 ^a	
	Absoluter Wert N*	Veränderung gegenüber Baseline N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
<i>Grooved Pegboard</i> – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – beeinträchtigte Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	16 123,56 ± 108,572 88,84 41,0 – 505,9	NA
Zyklus 5	16 116,50 ± 82,302 74,67 46,0 – 300,0	16 -7,06 ± 70,475 -6,28 -205,9 – 152,4

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33 ^a	
	Absoluter Wert N*	Veränderung gegenüber Baseline N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median Min – Max	Median Min – Max
Zyklus 9	15 110,38 ± 131,055 84,19 32,6 – 569,0	15 -15,33 ± 42,407 -1,00 -102,0 – 63,1
Zyklus 13	15 123,44 ± 78,911 111,66 51,3 – 384,0	15 -3,00 ± 45,847 -2,69 -121,9 – 70,4
Zyklus 25	9 156,62 ± 166,547 100,71 39,4 – 584,6	9 -6,30 ± 68,623 -19,87 -95,0 – 107,4
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – nicht-beeinträchtigte Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	17 111,77 ± 66,273 92,51 41,0 – 300,0	NA
Zyklus 5	17 96,65 ± 45,952 88,08 40,5 – 209,4	17 -15,12 ± 64,806 -0,01 -217,6 – 63,0
Zyklus 9	17 98,08 ± 110,698 74,00 32,6 – 515,0	17 -13,69 ± 107,113 -22,75 -178,4 – 350,4
Zyklus 13	16 104,34 ± 73,172 88,63 42,9 – 367,0	16 4,33 ± 65,713 -3,63 -111,0 – 202,4
Zyklus 25	9 92,07 ± 55,743 78,81 30,4 – 228,2	9 -13,00 ± 40,742 -25,74 -59,8 – 63,5

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – beeinträchtigte Hand – Z-score		
Baseline	16 4,06 ± 9,516 1,46 -0,9 – 39,2	NA
Zyklus 5	16 2,76 ± 5,299 0,61 -0,7 – 20,7	16 -1,30 ± 4,950 -0,38 -18,6 – 4,5
Zyklus 9	15 3,76 ± 11,491 0,44 -1,0 – 44,9	15 -0,56 ± 2,190 -0,54 -3,7 – 5,7
Zyklus 13	15 3,12 ± 7,080 0,83 -0,3 – 28,2	15 -1,14 ± 2,824 -0,50 -11,0 – 0,6
Zyklus 25	9 3,90 ± 7,767 1,29 -0,3 – 24,3	9 -2,77 ± 4,755 -1,78 -15,0 – 0,2
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – nicht-beeinträchtigte Hand – Z-score		
Baseline	17 3,19 ± 4,310 1,78 -1,0 – 12,4	NA
Zyklus 5	17 1,79 ± 3,319 1,33 -1,1 ± 13,8	17 -1,40 ± 3,983 -0,10 -10,9 – 4,3

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33^a	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 9	17 2,72 ± 10,463 0,03 -0,8 – 43,2	17 -0,46 ± 9,535 -1,23 -13,0 – 33,7
Zyklus 13	16 2,37 ± 7,151 0,30 -0,6 – 28,9	16 -0,26 ± 6,153 -0,47 -12,2 – 19,5
Zyklus 25	9 1,13 ± 2,491 0,19 -0,7 – 7,3	9 -2,30 ± 3,905 -1,28 -12,2 – 0,7
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – beeinträchtigte Hand – # Stifte fallengelassen		
Baseline	16 3,06 ± 4,449 1,50 0,0 – 18,0	NA
Zyklus 5	16 2,13 ± 3,284 1,00 0,0 – 13,0	16 -0,94 ± 4,725 -0,50 -16,0 – 7,0
Zyklus 9	15 1,80 ± 2,396 1,00 0,0 – 9,0	15 -1,40 ± 4,657 -1,00 -17,0 ± 3,0
Zyklus 13	15 1,33 ± 1,915 0,00 0,0 – 6,0	15 -1,67 ± 4,337 -1,00 -16,0 – 2,0
Zyklus 25	9 1,89 ± 2,205 1,00 0,0 – 6,0	9 -2,78 ± 5,608 -1,00 -17,0 – 1,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – nicht-beeinträchtigte Hand – # Stifte fallengelassen		
Baseline	17 1,76 ± 2,107 1,00 0,0 – 8,0	NA
Zyklus 5	17 0,76 ± 0,903 1,00 0,0 – 3,0	17 -1,00 ± 2,236 0,00 -7,0 – 3,0
Zyklus 9	17 1,82 ± 2,767 1,00 0,0 – 11,0	17 0,06 ± 3,716 0,00 -7,0 – 11,0
Zyklus 13	16 1,31 ± 1,621 1,00 0,0 – 6,0	16 -0,06 ± 2,112 0,00 -3,0 – 6,0
Zyklus 25	9 1,00 ± 0,866 1,00 0,0 – 2,0	9 -0,67 ± 1,581 0,00 -3,0 – 2,0
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; NA: nicht Anwendbar; NC: Nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; sek: Sekunde; s: Standardabweichung</p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein</p> <p>a: Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression</p>		

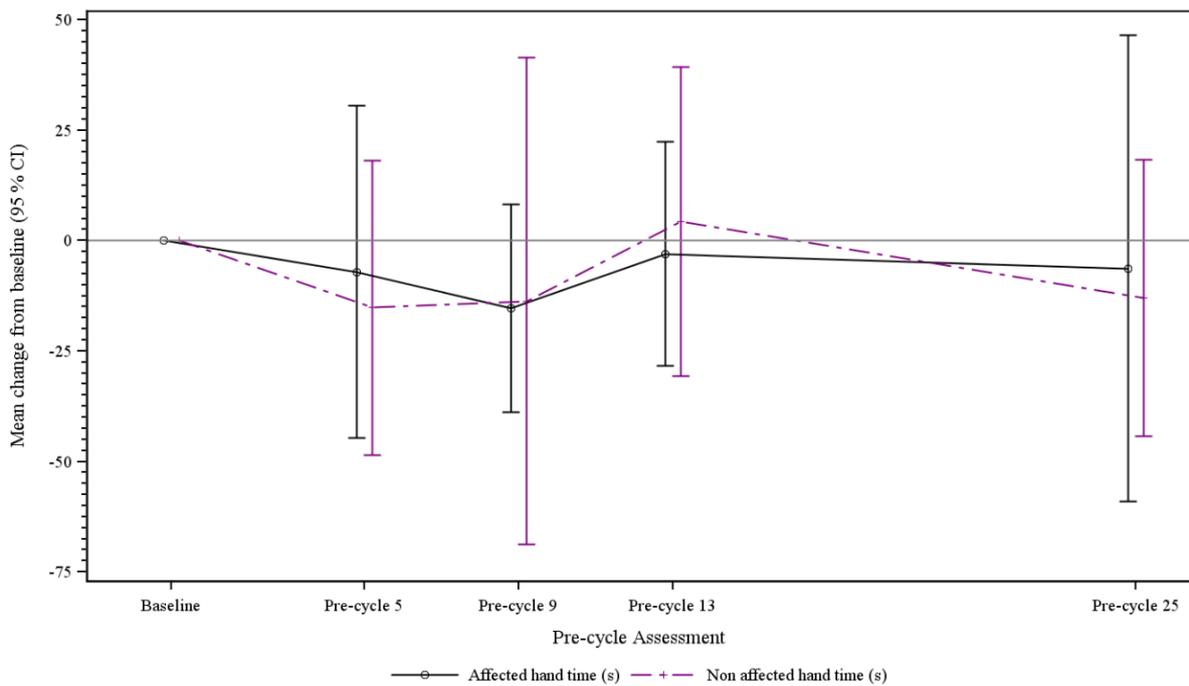


Abbildung 4-53: Grooved Pegboard (benötigte Zeit in sek) - unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

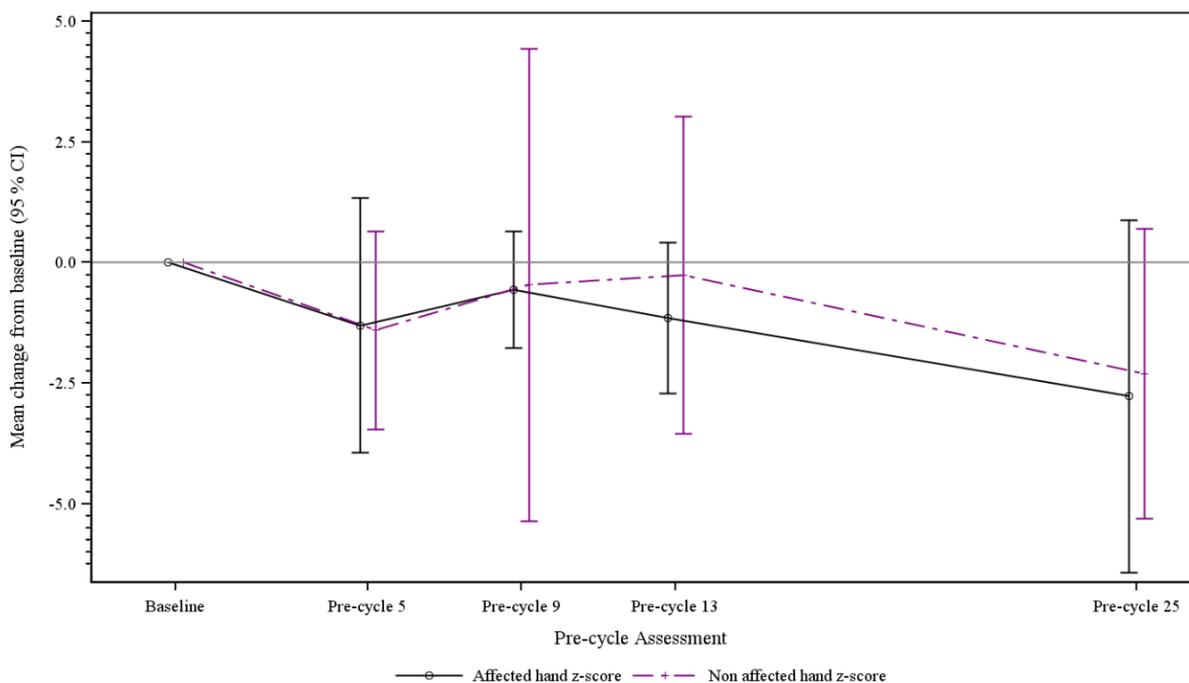


Abbildung 4-54: Grooved Pegboard (Z-Score) – unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

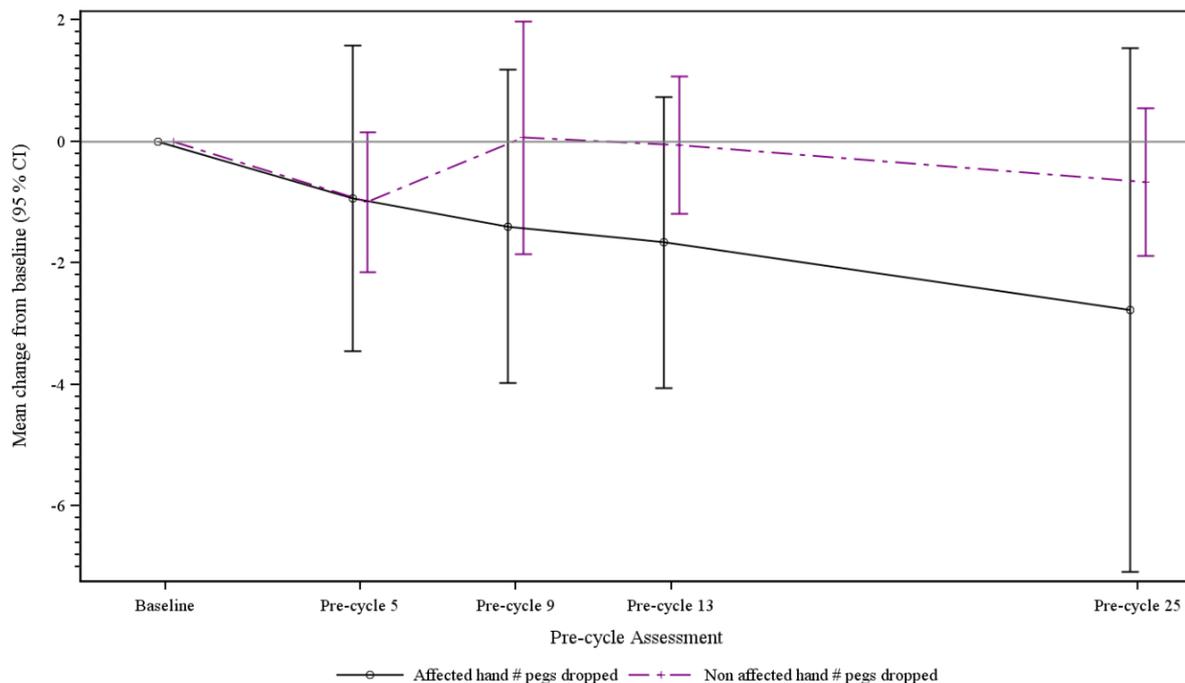


Abbildung 4-55: *Grooved Pegboard* (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-122: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „*Grooved Pegboard* – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – Änderung gegenüber Baseline“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
Min – Max	Min – Max	
<i>Grooved Pegboard</i> – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – dominante Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	8 89,74 ± 30,838 88,94 51,0 – 137,0	NA
Zyklus 5	7 70,84 ± 21,663 78,72 37,0 – 101,0	7 -15,67 ± 15,260 -14,00 -36,0 – 3,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33 ^a	
	Absoluter Wert N*	Veränderung gegenüber Baseline N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Zyklus 9	7 87,03 ± 36,325 79,84 35,8 – 144,0	7 0,51 ± 39,301 -12,00 -33,8 – 84,0
Zyklus 13	6 85,10 ± 37,572 81,64 29,7 – 144,0	6 -3,04 ± 46,803 -18,56 -43,1 – 84,0
Zyklus 25	4 89,32 ± 19,164 85,14 72,0 – 115,0	4 4,12 ± 36,697 -7,63 -23,3 – 55,0
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	8 103,60 ± 53,018 94,20 46,0 – 209,8	NA
Zyklus 5	7 93,87 ± 41,360 84,97 39,0 – 154,2	7 -8,02 ± 25,886 -2,00 -55,7 – 26,0
Zyklus 9	7 101,95 ± 45,675 96,38 31,4 – 164,0	7 0,06 ± 56,780 4,94 -98,9 – 92,2
Zyklus 13	6 120,62 ± 78,792 95,48 34,1 – 238,0	6 36,72 ± 64,581 5,67 -12,9 – 134,8
Zyklus 25	4 94,01 ± 38,248 80,08 65,9 – 150,0	4 14,41 ± 51,642 -4,45 -23,5 – 90,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s Median Min – Max	Mittelwert ± s Median Min – Max
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – dominante Hand – Z-score		
Baseline	8 2,48 ± 2,686 1,93 -0,1 – 6,8	NA
Zyklus 5	7 0,88 ± 1,312 0,19 -0,5 – 3,4	7 -1,32 ± 1,538 -0,57 -3,5 – 0,3
Zyklus 9	7 1,80 ± 2,230 1,33 -0,5 – 5,7	7 -0,40 ± 2,172 -0,55 -3,3 – 3,4
Zyklus 13	6 2,97 ± 4,537 1,50 -0,9 – 11,8	6 0,41 ± 5,642 -1,28 -4,1 – 11,3
Zyklus 25	4 1,46 ± 0,834 1,36 0,6 – 2,5	4 -0,65 ± 1,784 -0,74 -2,2 – 1,1
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand – Z-score		
Baseline	8 2,33 ± 2,400 2,14 -0,2 – 6,2	NA
Zyklus 5	7 1,70 ± 2,416 1,30 -0,6 – 6,7	7 -0,38 ± 1,220 -0,18 -2,2 – 1,2
Zyklus 9	7 2,44 ± 3,119 1,19 -0,7 – 8,4	7 0,36 ± 2,376 0,44 -3,2 – 4,2

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s Median Min – Max	Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 13	6 4,87 ± 6,431 2,25 -0,5 – 15,1	6 3,11 ± 5,115 0,92 -1,2 – 10,1
Zyklus 25	4 0,94 ± 1,252 0,87 -0,4 – 2,4	4 -0,22 ± 1,815 -0,40 -2,1 – 2,0
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – dominante Hand – # Stifte fallengelassen		
Baseline	8 0,38 ± 0,518 0,00 0,0 – 1,0	NA
Zyklus 5	7 0,43 ± 0,535 0,00 0,0 – 1,0	7 0,00 ± 0,816 0,00 -1,0 – 1,0
Zyklus 9	7 0,14 ± 0,378 0,00 0,0 – 1,0	7 -0,29 ± 0,756 0,00 -1,0 – 1,0
Zyklus 13	6 0,17 ± 0,408 0,00 0,0 – 1,0	6 -0,17 ± 0,408 0,00 -1,0 – 0,0
Zyklus 25	4 0,25 ± 0,500 0,00 0,0 – 1,0	4 0,00 ± 0,000 0,00 0,0 – 0,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s Median Min – Max	Mittelwert ± s Median Min – Max
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand – Anzahl der fallengelassenen Stifte		
Baseline	8 0,75 ± 1,389 0,00 0,0 – 4,0	NA
Zyklus 5	7 0,43 ± 0,787 0,00 0,0 – 2,0	7 -0,43 ± 0,976 0,00 -2,0 – 1,0
Zyklus 9	7 1,57 ± 1,718 1,00 0,0 – 4,0	7 0,71 ± 1,604 0,00 -1,0 – 3,0
Zyklus 13	6 1,83 ± 1,722 1,50 0,0 – 5,0	6 1,50 ± 1,975 1,00 -1,0 – 5,0
Zyklus 25	4 0,75 ± 0,957 0,50 0,0 – 2,0	4 0,25 ± 1,258 0,00 -1,0 – 2,0
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; NA: Nicht anwendbar; NC: Nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung; sek: Sekunde</p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein</p> <p>a: Patientinnen und Patienten von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression</p>		

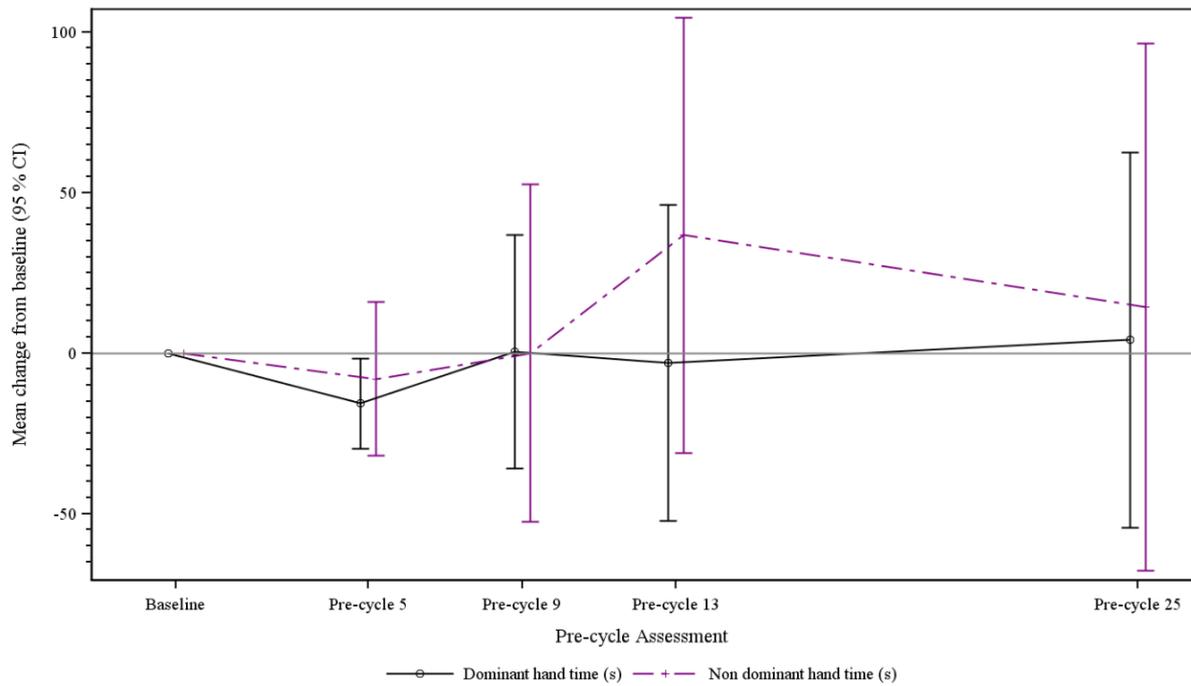


Abbildung 4-56: *Grooved Pegboard* (benötigte Zeit in sek) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline in Studienverlauf – weitere Untersuchungen

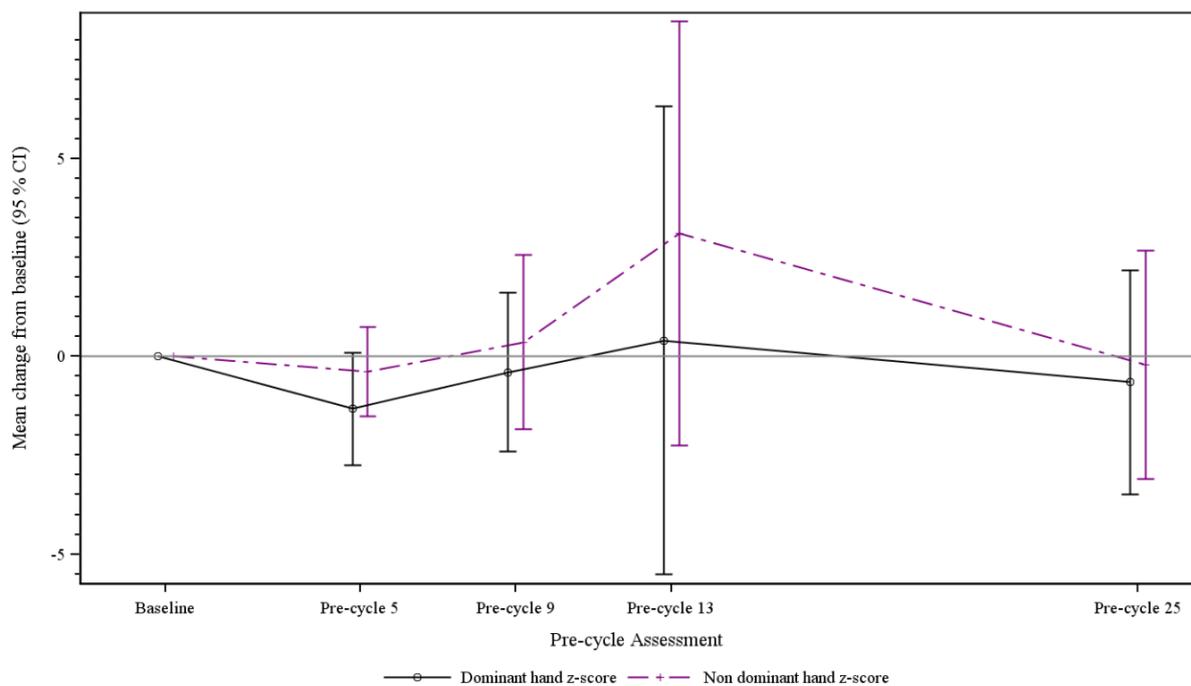


Abbildung 4-57: *Grooved Pegboard* (Z-Score) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

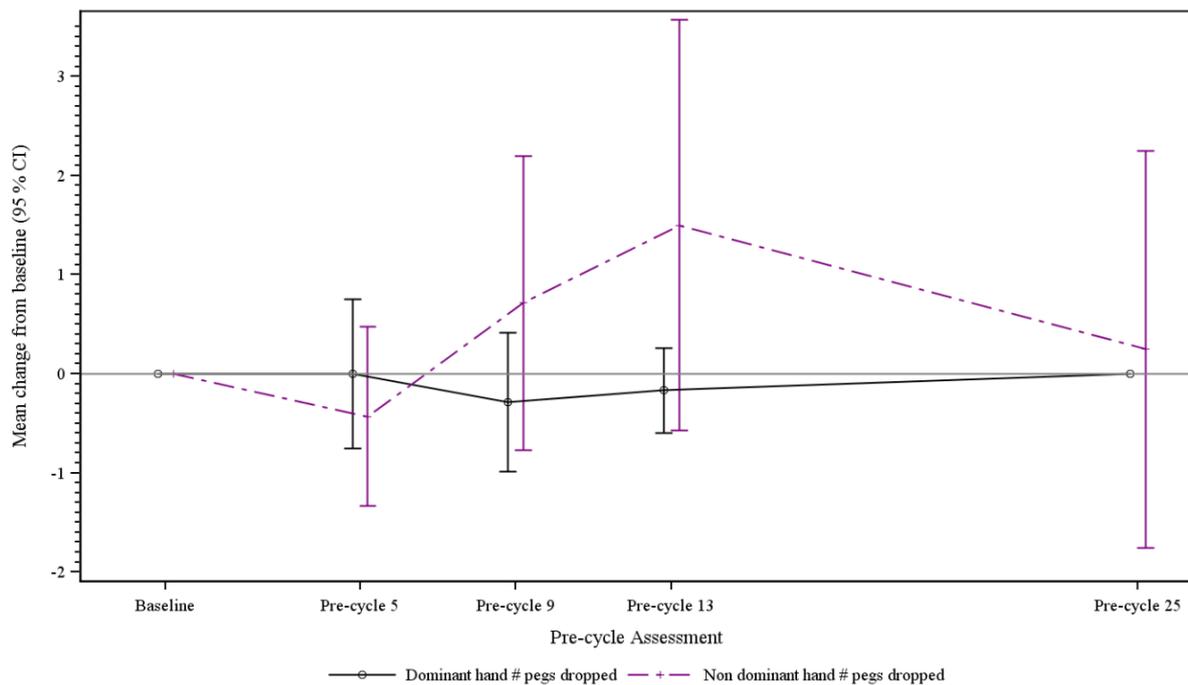


Abbildung 4-58: *Grooved Pegboard* (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

Insgesamt wurden 33 Kinder und Jugendliche von 5 – 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression bei der Erhebung des *Grooved Pegboard* eingeschlossen.

Die mittlere benötigte Zeit zur Vollendung des Tests sowie auch der Z-Score und die Anzahl der fallengelassenen Stifte schwankt im Studienverlauf stark, bis zum Zyklus 25 tritt jedoch eine Verbesserung der von der PN beeinträchtigten Hand um $-2,77 \pm 4,755$ und der nicht von der PN beeinträchtigten Hand um $-2,30 \pm 3,905$ des Z-Scores auf, auch zu dem Zeitpunkt weisen die Patientinnen und Patienten jedoch noch unterdurchschnittliche Werte für den Z-score auf. Die Geschicklichkeit wird durch Selumetinib leicht verbessert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die eingeschlossene Studie SPRINT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.4.5 Motorfunktion: Greifkraft und Schlüsselgriff

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-123: Operationalisierung von „Greifkraft und Schlüsselgriff“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Die Greifkraft und die Kraft des Schlüsselgriffs (<i>grip strength and key pinch</i>) wurde mittels Dynamometer in kg bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfähigkeit bestimmt.</p> <p><i>Analysepopulationen</i></p> <p>Die Erhebung der Greifkraft und der Kraft des Schlüsselgriffs beruhte auf dem FAS. Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.</p> <p>Hierbei wurden die Greifkraft und der Schlüsselgriff bei Kindern und Jugendlichen mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion gemessen. Ob eine PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied die Prüferärztin/ der Prüferarzt bei Studienbeginn auf Basis der Lage der PN und den vorhandenen Symptomen.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline vor den jeweiligen Behandlungszyklen 5, 9, 13, 25 und mit Mittelwert \pm s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Veränderung mit 95 %-KI. <p>Bei unilateraler PN-Lokalisation wurde zwischen der durch die PN beeinträchtigten und der nicht von der PN beeinträchtigten Seite unterschieden. Bei bilateraler PN-Lokalisation wurde zwischen der dominanten und der nicht-dominanten Hand unterschieden.</p>
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Motorfunktion: Greifkraft und Schlüsselgriff“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die Messung der Greifkraft und des Schlüsselgriffs wurde bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität bei Studienbeginn durchgeführt. Da in der Studie SPRINT Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

Da die Messung der Greifkraft und der Kraft des Schlüsselgriffs mittels einen Dynamometers erfolgt, ist diese sehr objektiv. Somit erfolgte die Beurteilung des Endpunktes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Greifkraft und des Schlüsselgriffs wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-125: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Greifkraft – Veränderung gegenüber Baseline“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Greifkraft – linke Hand (kg)		
Baseline	13 12,86 ± 7,132 14,00 2,7 – 27,3	NA
Zyklus 5	22 15,61 ± 13,409 12,65 0,0 – 62,6	10 0,90 ± 5,193 -0,53 -4,0 – 14,6
Zyklus 9	23 16,32 ± 9,186 17,00 0,7 – 33,0	11 2,43 ± 5,088 2,03 -3,3 – 15,6
Zyklus 13	22 17,31 ± 9,175 17,84 1,0 – 35,0	10 4,01 ± 5,638 3,17 -3,0 – 18,6
Zyklus 25	14 18,52 ± 12,185 19,00 0,8 – 45,7	9 4,68 ± 7,280 2,00 -3,2 – 22,6
Greifkraft – rechte Hand (kg oder lbs)		
Baseline	13 14,47 ± 8,598 10,67 4,0 – 34,0	NA
Zyklus 5	23 13,95 ± 8,776 10,73 2,0 – 30,0	11 1,61 ± 5,585 1,00 -4,3 – 15,8

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
Min – Max	Min – Max	
Zyklus 9	22 16,34 ± 8,621 14,00 3,2 – 34,0	10 1,43 ± 2,440 0,67 -2,5 – 6,4
Zyklus 13	22 17,66 ± 8,679 16,00 3,9 – 36,7	10 4,33 ± 3,746 4,00 0,0 – 13,8
Zyklus 25	14 19,73 ± 8,934 18,80 8,0 – 32,0	9 5,92 ± 7,474 4,70 -2,0 – 23,8
Greifkraft – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – betroffene Hand (kg)		
Baseline	11 10,58 ± 6,146 9,50 2,7 – 24,3	NA
Zyklus 5	16 11,66 ± 7,537 10,00 0,0 – 29,0	10 1,43 ± 5,656 -0,19 -4,0 – 15,8
Zyklus 9	16 14,37 ± 9,026 12,67 0,7 – 33,0	9 0,91 ± 2,888 0,66 -3,3 – 6,4
Zyklus 13	16 15,09 ± 7,959 14,67 1,0 – 30,7	9 3,64 ± 4,584 3,80 -3,0 – 13,8
Zyklus 25	11 14,83 ± 9,753 17,00 0,8 – 30,0	8 6,06 ± 7,886 4,35 -3,2 – 23,8

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median Min – Max	Median Min – Max
Greifkraft – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – nicht-betroffene Hand (kg)		
Baseline	11 14,97 ± 9,565 14,67 4,0 – 34,0	NA
Zyklus 5	15 15,87 ± 7,992 14,00 5,0 – 30,0	9 0,65 ± 5,670 -1,05 -4,3 – 14,6
Zyklus 9	17 18,20 ± 8,166 18,50 4,7 – 34,0	10 2,53 ± 5,060 1,34 -2,5 – 15,6
Zyklus 13	16 20,44 ± 8,580 18,50 8,0 – 35,0	9 4,74 ± 5,459 3,37 0,0 – 18,6
Zyklus 25	11 20,88 ± 12,461 16,67 8,0 – 45,7	8 4,83 ± 7,784 2,85 -2,0 – 22,6
Greifkraft – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – dominante Hand (kg)		
Baseline	2 NC NC 18,1 – 20,0	NA
Zyklus 5	7 15,40 ± 10,338 16,00 2,0 – 29,8	1 NC NC 3,6 – 3,6
Zyklus 9	6 17,04 ± 10,129 16,71 3,2 – 31,3	1 NC NC 4,3 – 4,3

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
Min – Max	Min – Max	
Zyklus 13	6 17,88 ± 11,884 17,01 3,9 – 36,7	1 NC NC 4,7 – 4,7
Zyklus 25	3 26,20 ± 5,871 26,33 20,3 – 32,0	1 NC NC 6,3 – 6,3
Greifkraft – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand (kg)		
Baseline	2 NC NC 18,0 – 18,1	NA
Zyklus 5	7 18,86 ± 21,685 10,88 2,0 – 62,6	1 NC NC 3,0 – 3,0
Zyklus 9	6 15,56 ± 9,878 15,42 2,9 – 30,3	1 NC NC 3,3 – 3,3
Zyklus 13	6 15,58 ± 8,199 15,73 5,4 – 27,3	1 NC NC NC 3,3 – 3,3
Zyklus 25	3 21,37 ± 1,332 21,46 20,0 – 22,7	1 NC NC 2,0 – 2,0
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; NA: Nicht anwendbar; NC: Nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung</p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein</p> <p>a: Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion</p>		

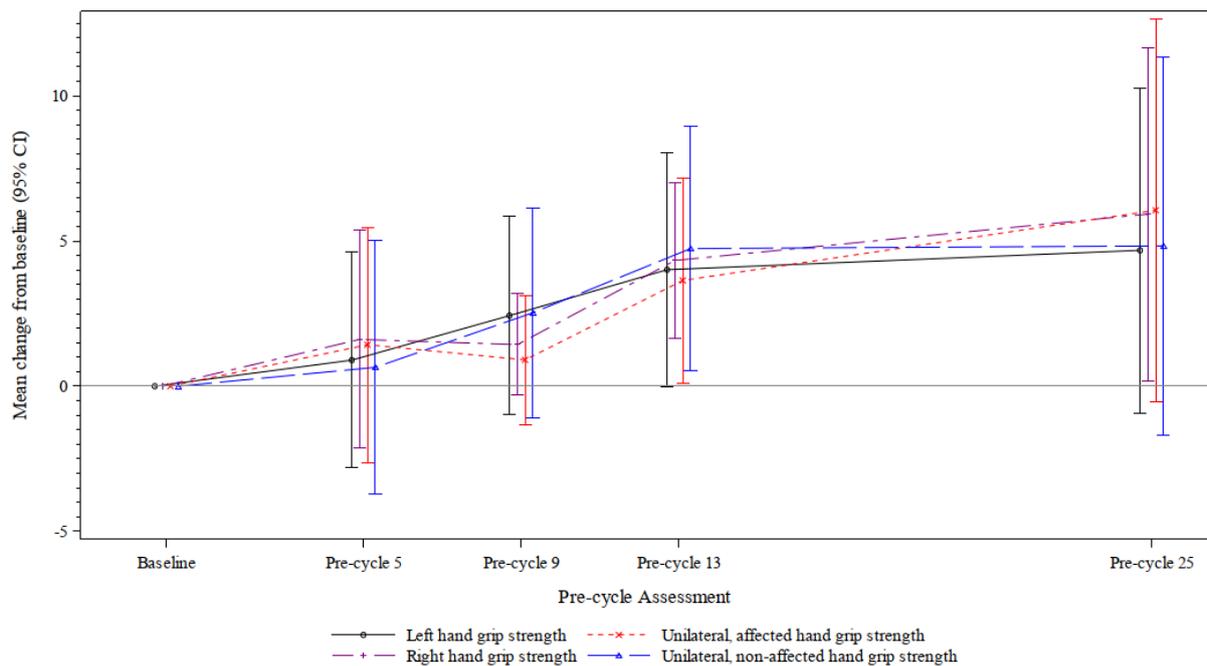


Abbildung 4-59: Motorfunktion: Greifkraft – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-126: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Schlüsselgriff – Änderung gegenüber Baseline“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a	
	Absoluter Wert N*	Veränderung gegenüber Baseline N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Kraft des Schlüsselgriffs – linke Hand (kg)		
Baseline	13 4,78 ± 2,361 4,50 1,3 – 10,0	NA
Zyklus 5	21 5,69 ± 2,830 4,67 1,2 – 12,0	10 0,57 ± 2,963 0,27 -6,0 – 5,5

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Zyklus 9	23 5,51 ± 2,966 5,00 1,0 – 14,0	11 0,18 ± 2,159 0,16 -5,5 – 3,3
Zyklus 13	22 5,45 ± 2,478 5,19 1,0 – 9,3	10 0,32 ± 2,743 0,39 -6,0 – 5,1
Zyklus 25	14 5,64 ± 2,913 5,72 1,3 – 12,0	9 0,31 ± 3,213 0,67 -7,5 – 4,3
Kraft des Schlüsselgriffs – rechte Hand (kg)		
Baseline	13 5,52 ± 4,122 4,30 2,5 – 18,0	NA
Zyklus 5	22 5,91 ± 2,343 5,75 2,3 – 10,0	11 0,91 ± 3,763 1,50 -9,5 – 4,5
Zyklus 9	22 5,77 ± 3,179 5,00 2,3 – 17,0	10 -0,05 ± 3,194 0,83 -9,0 – 2,0
Zyklus 13	22 5,70 ± 2,085 5,44 2,3 – 9,9	10 0,33 ± 3,651 0,78 -9,5 – 4,0
Zyklus 25	14 6,35 ± 2,298 6,26 2,7 – 9,5	9 0,70 ± 3,909 1,67 -9,0 – 5,2

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Kraft des Schlüsselgriffs – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – beeinträchtigte Hand (kg)		
Baseline	11 4,37 ± 2,615 3,50 1,3 – 10,0	NA
Zyklus 5	15 5,75 ± 2,582 4,99 1,2 – 10,0	10 0,88 ± 2,856 1,42 -6,0 – 4,5
Zyklus 9	16 5,16 ± 2,985 4,50 1,0 – 14,0	9 -0,12 ± 2,098 0,50 -5,5 – 1,5
Zyklus 13	16 5,21 ± 2,222 5,08 1,0 – 8,5	9 0,34 ± 2,749 0,50 -6,0 – 4,0
Zyklus 25	11 5,03 ± 2,916 4,33 1,3 – 9,5	8 0,46 ± 3,581 0,87 -7,5 – 5,2
Kraft des Schlüsselgriffs – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – nicht-beeinträchtigte Hand (kg)		
Baseline	11 5,73 ± 4,389 4,23 2,2 – 18,0	NA
Zyklus 5	14 7,26 ± 2,563 7,75 3,0 – 12,0	9 0,59 ± 4,279 0,44 -9,5 – 5,5
Zyklus 9	17 6,53 ± 3,487 5,00 2,8 – 17,0	10 -0,15 ± 3,253 0,58 -9,0 – 3,3

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median Min – Max	Median Min – Max
Zyklus 13	16 6,12 ± 2,205 6,20 2,8 – 9,3	9 -0,09 ± 3,866 0,50 -9,5 – 5,1
Zyklus 25	11 6,48 ± 2,767 6,17 2,7 – 12,0	8 0,14 ± 3,945 0,64 -9,0 – 4,3
Kraft des Schlüsselgriffs – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – dominante Hand (kg)		
Baseline	2 NC NC 5,0 – 6,8	NA
Zyklus 5	7 4,72 ± 1,906 4,53 2,3 – 7,8	1 NC NC 1,5 – 1,5
Zyklus 9	6 5,11 ± 2,317 5,44 2,3 – 8,0	1 NC NC 2,0 – 2,0
Zyklus 13	6 5,62 ± 2,685 5,44 2,3 – 9,9	1 NC NC 2,2 – 2,2
Zyklus 25	3 7,15 ± 0,695 7,50 6,4 – 7,6	1 NC NC 2,5 – 2,5
Kraft des Schlüsselgriffs – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand (kg)		
Baseline	2 NC NC 5,4 – 5,5	NA

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33^a		
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline N* Mittelwert ± s Median Min – Max	
	Zyklus 5	7 4,09 ± 1,686 4,08 1,8 – 6,6	1 NC NC 0,1 – 0,1
	Zyklus 9	6 4,88 ± 2,421 4,99 1,8 – 7,5	1 NC NC 2,0 – 2,0
	Zyklus 13	6 5,08 ± 2,429 5,10 1,8 – 8,0	1 NC NC 2,0 – 2,0
Zyklus 25	3 6,59 ± 1,010 7,00 5,4 – 7,3	1 NC NC 1,8 – 1,8	
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; NA: Nicht anwendbar; NC: Nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung</p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein</p> <p>a: Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion</p>			

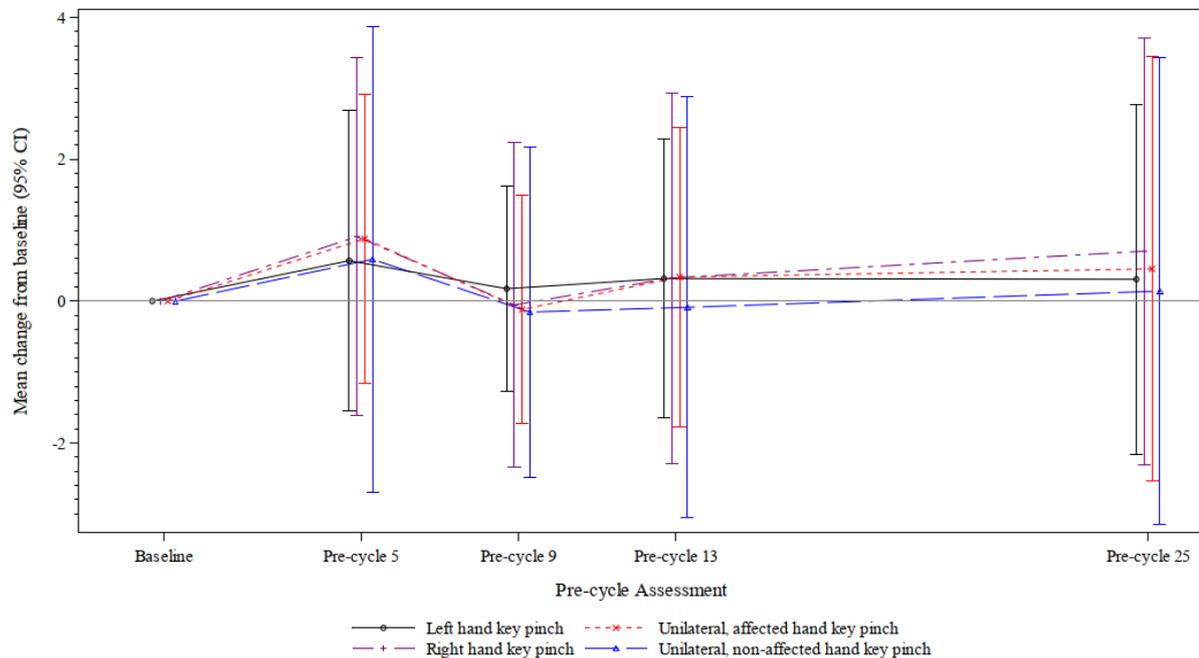


Abbildung 4-60: Motorfähigkeit: Kraft des Schlüsselgriffs – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

Insgesamt wurden 33 Kinder und Jugendliche mit PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion bei Baseline in die Auswertung eingeschlossen. Für 13 Patientinnen und Patienten lagen Daten für die Messung der Greifkraft und für die Messung der Kraft des Schlüsselgriffs vor.

Die Greifkraft verbesserte sich im Studienverlauf unter Behandlung mit Selumetinib. Zur Baseline konnten die Patientinnen und Patienten mit der linken Hand mit einer mittleren Kraft von $12,86 \pm 7,132$ kg zugreifen. Unter der Behandlung mit Selumetinib erhöhte sich die Greifkraft um durchschnittlich $4,68 \pm 7,280$ kg bis zum Zyklus 25. Dies entspricht einer mittleren Verbesserung von 36 % gegenüber dem Ausgangswert. Für die rechte Hand lag die mittlere Greifkraft mit $14,47 \pm 8,598$ kg bei Baseline etwas höher als die Greifkraft der linken Hand. Aber auch mit der rechten Hand können die Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Selumetinib bis zum Zyklus 25 mit einer Erhöhung von $5,92 \pm 7,474$ kg (41 %) stärker zugreifen. Die Kraft des Schlüsselgriffs bleibt im Studienverlauf stabil.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die eingeschlossene Studie SPRINT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.4.6 Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-127: Operationalisierung von „Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Die Beinlängendiskrepanz, also der Unterschied der Länge beider Beine in cm wurde bei Patientinnen und Patienten mit PN des Lenden-Kreuz-Geflechts (<i>Plexus lumbosacralis</i>) oder der unteren Extremität gemessen. Das Lenden-Kreuz-Geflecht ist ein Geflecht der anterioren Äste der Spinalnerven des Lenden- und Kreuzabschnitts des Rückenmarks. Die Messung sollte vom vorderen oberen Darmbeinstachel bis zum Schienbeinknöchel durchgeführt werden. Die Patientinnen und Patienten sollten hierfür in Rückenlage mit gestreckten Hüften und Knien liegen.</p> <p><i>Analysepopulationen</i></p> <p>Die Erhebung der Beinlängendiskrepanz beruhte auf dem FAS. Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.</p> <p>Hierbei wurde die Beinlängendiskrepanz bei Kindern und Jugendlichen mit PN des Lenden-Kreuz-Geflechts oder der unteren Extremität gemessen.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline vor den jeweiligen Behandlungszyklen 5, 9, 13, 25 und 37 und mit Mittelwert \pm s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittlerer Veränderung mit 95 %-KI.
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die Messung der Beinlängendiskrepanz wurde bei Patientinnen und Patienten mit PN des Lenden-Kreuz-Geflechts oder der unteren Extremität durchgeführt. Da in der Studie SPRINT Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

Da die Messung der Beinlängendiskrepanz objektiv ist, erfolgte die Beurteilung des Endpunktes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Messung der Beinlängendiskrepanz wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-129: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Beinlängendiskrepanz – Veränderung gegenüber Baseline“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN des Lenden-Kreuz-Geflechts oder der unteren Extremität N = 33 ^a	
	Absoluter Wert N*	Veränderung gegenüber Baseline N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Beinlängendiskrepanz (cm)		
Baseline	23 2,10 ± 1,805 1,50 0,1 – 8,5	NA
Zyklus 5	21 2,13 ± 2,638 1,00 0,0 – 10,5	19 -0,05 ± 1,336 0,00 -2,8 – 3,5
Zyklus 9	21 1,99 ± 1,872 1,00 0,0 – 6,0	18 -0,14 ± 1,105 -0,25 -2,5 – 2,0
Zyklus 13	19 1,90 ± 1,628 1,20 0,1 – 5,5	18 -0,23 ± 1,000 -0,25 -3,0 – 1,1
Zyklus 25	14 1,54 ± 1,438 1,00 0,2 – 5,0	13 -0,55 ± 1,442 -0,50 -3,5 – 2,0
Zyklus 37	1 NC NC 2,0 – 2,0	0 NC NC NC
BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; NA: Nicht anwendbar; NC: Nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. a: Patientinnen und Patienten mit PN des Lenden-Kreuz-Geflechts oder der unteren Extremitäten.		

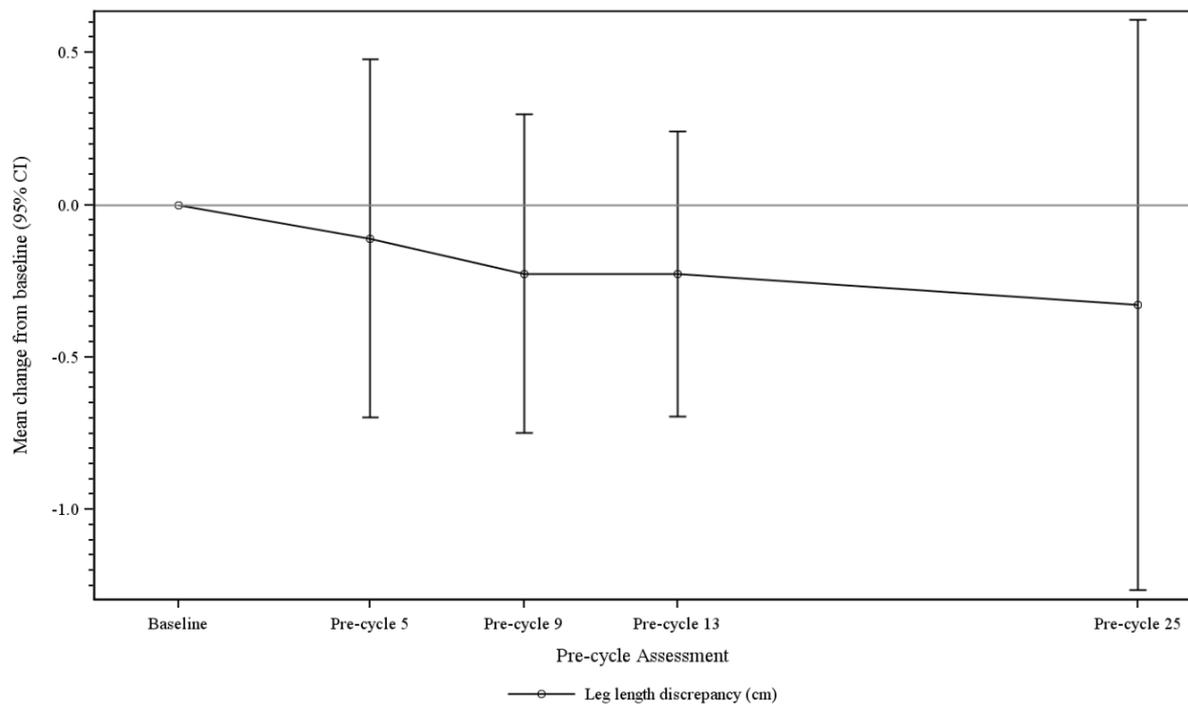


Abbildung 4-61: Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

Insgesamt wurden 33 Kinder und Jugendliche mit PN des Lenden-Kreuz-Geflechts oder der unteren Extremität in die Analyse eingeschlossen; für 23 Kinder und Jugendliche lagen Baselinedaten zur Beinlängendiskrepanz vor.

Bei der Untersuchung zu Baseline wiesen die Patientinnen und Patienten eine durchschnittliche Diskrepanz der Länge beider Beine von $2,10 \pm 1,805$ cm auf. Die Spanne reichte von 0,1 cm bis zu 8,5 cm. Zum Teil waren daher Patientinnen und Patienten mit einer sehr großen Beinlängendiskrepanz in die Studie eingeschlossen. Bis zu Zyklus 25 verkürzte sich die Beinlängendiskrepanz unter der Behandlung mit Selumetinib im Mittel um $-0,55 \pm 1,442$ cm. Diese Reduktion erreichte bei einer Patientin bzw. bei einem Patienten sogar -3,5 cm.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die eingeschlossene Studie SPRINT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.4.7 Atemfunktion

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-130: Operationalisierung von „Atemfunktion“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind (Atemwegs-PN), können die Atemfunktion der Patientinnen und Patienten erheblich einschränken. Bei allen Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN wurde die Einsekundenkapazität (FEV_{1/0.75}) und der Atemwegswiderstands bei 20 Hz (R₂₀) erhoben. Zudem wurden bei Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bestimmt.</p> <p>Die Einsekundenkapazität (FEV₁) wurde mittels Spirometrie, einem Routineverfahren zur Untersuchung der Lungenfunktion, bestimmt. Die FEV₁ ist das Volumen, welches sich bei maximaler Expiration innerhalb von 1 Sekunde ausatmen lässt. Für Kinder im Vorschulalter wird hierbei jedoch das Volumen, das sich innerhalb von 0,75 Sekunden (FEV_{0.75}) ausatmen lässt, betrachtet.</p> <p>Der Atemwegswiderstand bei 20 Hz (R₂₀) wurde mittels Impulsoszillometrie erhoben. Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) wird durch einen wiederholten Kollaps der Atemwege während des Schlafs verursacht, der zu einer teilweisen Obstruktion (Hypopnoe) oder einer vollständigen Obstruktion (Apnoe) führt und durch Atemwegs-PN ausgelöst werden kann. Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) gibt die Anzahl von Schlafstörungen (Apnoe- und Hypopnoe-Ereignissen) pro Stunde im Schlaf wieder.</p> <p>Die Atemfunktion mittels Messung des FEV_{1/0.75}, des R₂₀-Wertes und der Bestimmung des AHI wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen erhoben.</p> <p><i>Analysepopulationen</i></p> <p>Die Erhebung der Atemfunktion beruhte auf dem FAS. Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.</p> <p>Hierbei wurde die Atemfunktion bei Kindern und Jugendlichen mit Atemwegs-PN erhoben.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Werte, Veränderung gegenüber Baseline und prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bei der Untersuchung vor den jeweiligen Behandlungszyklen 5, 9, 13, 25 und 37 (bis Zyklus 25 für den AHI) mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Veränderung mit 95 %-KI. • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des R₂₀-Wertes um ≥ 20 % im Vergleich zu Baseline und Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Erhöhung des FEV_{1/0.75} um ≥ 12 % im Vergleich zu Baseline.

Studie	Operationalisierung
	<p>Auf Grundlage der Empfehlung der REiNS-Komitees für klinische Relevanzschwellen der Atemfunktion, wurde eine klinisch relevante Verbesserung des FEV_{1/0.75} durch eine Zunahme von 12 % des Wertes bei Baseline und eine klinisch relevante Verbesserung des R₂₀-Wertes durch eine Abnahme von 20 % im Vergleich zum Ausgangswert beschrieben [59].</p> <p>Nur bei Patientinnen und Patienten mit einem AHI > 5 zu Beginn der Studie wurde eine klinisch relevante Verbesserung anhand der von Plotkin <i>et al.</i> [59] vorgeschlagenen MIDs in Anhängigkeit des Baseline-AHIs bestimmt.</p>
<p>AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; KI: Konfidenzintervall; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; FEV: Einsekundenkapazität (<i>Forced Expiratory Volume</i>); MID: <i>Minimal Important Difference</i>; OSA: obstruktive Schlafapnoe; s: Standardabweichung; PN: Plexiformes Neurofibrom; R₂₀: Atemwegswiderstand bei 20 Hz</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Atemfunktion“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die Erhebung der Atemfunktion wurde bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Atemwege bei Studienbeginn durchgeführt. Da in der Studie SPRINT Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Die Atemfunktion wird objektiv mittel FEV_{1/0.75}, R₂₀ und dem AHI erfasst. Es handelt sich hierbei um valide und etablierte Standarduntersuchungen. Daher erfolgt die Beurteilung dieser Endpunkte unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Atemfunktion wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-132: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Atemfunktion“ – Veränderung gegenüber Baseline

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
	Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN N = 16 ^a		
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber der Baseline	Prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline
	N*	N*	N*
	Mittelwert ± s Median Min – Max	Mittelwert ± s Median Min – Max	Mittelwert ± s Median Min – Max
Einsekundenkapazität (FEV_{1/0,75})			
Baseline	11 1,681 ± 1,0212 1,320 0,64 – 3,84	NA	NA
Zyklus 5	11 1,762 ± 1,0761 1,430 0,64 – 4,09	11 0,081 ± 0,1776 0,140 -0,27 – 0,25	11 4,91 ± 14,294 8,33 -25 – 30
Zyklus 9	11 1,817 ± 1,0799 1,420 0,57 – 4,09	11 0,136 ± 0,2032 0,150 -0,19 – 0,40	11 9,58 ± 19,654 9,30 -19 – 52
Zyklus 13	11 1,942 ± 1,0504 1,360 0,72 – 4,08	11 0,261 ± 0,2125 0,230 -0,02 – 0,67	11 21,52 ± 27,045 15,09 -2 – 97
Zyklus 25	9 2,254 ± 1,0472 2,070 1,02 – 4,26	9 0,464 ± 0,3537 0,420 -0,20 – 0,97	9 42,95 ± 43,043 28,76 -7 – 120
Zyklus 37	1 NC NC 1,35 – 1,35	1 NC NC 0,66 – 0,66	1 NC NC 96 – 96
Atemwegswiderstand (R₂₀)			
Baseline	10 3,866 ± 0,9964 3,760 2,54 – 5,81	NA	NA

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
	Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN N = 16 ^a		
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber der Baseline	Prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline
	N*	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median Min – Max	Median Min – Max	Median Min – Max
Zyklus 5	10 4,204 ± 1,4441 3,790 2,68 – 7,64	10 0,338 ± 0,7609 0,495 -0,58 – 1,83	10 8,37 ± 17,265 15,02 -15 – 31
Zyklus 9	10 4,191 ± 1,3910 3,845 2,55 – 7,16	10 0,325 ± 0,6566 0,000 -0,39 – 1,35	10 7,78 ± 16,723 0,09 -9 – 39
Zyklus 13	10 3,787 ± 0,9154 3,560 2,54 – 5,17	10 -0,079 ± 0,7500 -0,195 -0,99 – 1,74	10 0,25 ± 23,658 -4,86 -24 – 62
Zyklus 25	8 3,750 ± 1,0881 3,435 2,51 – 5,97	8 -0,161 ± 0,5579 -0,065 -1,12 – 0,64	8 -3,00 ± 14,260 -2,01 -23 – 23
Zyklus 37	1 NC NC 3,45 – 3,45	1 NC NC 0,65 – 0,65	1 NC NC 23 – 23
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)			
Baseline	14 1,407 ± 1,4226 0,750 0,20 – 4,90	NA	NA
Zyklus 5	7 2,500 ± 3,4482 0,900 0,00 – 9,90	7 0,229 ± 3,7187 -0,500 -2,30 – 8,50	NA
Zyklus 9	6 1,433 ± 1,4180 1,450 0,00 – 3,10	6 -0,550 ± 1,8469 -0,900 -2,30 – 2,90	NA

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
	Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN N = 16 ^a		
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber der Baseline	Prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline
	N*	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median	Median
Min – Max	Min – Max	Min – Max	
Zyklus 13	13 1,838 ± 2,2070 1,200 0,00 – 8,60	13 0,354 ± 3,0165 -0,100 -3,90 – 8,40	NA
Zyklus 25	6 2,133 ± 1,5983 2,250 0,30 – 4,10	6 -0,133 ± 1,3938 0,100 -2,50 – 1,50	NA

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BID: Zweimal täglich; FEV_{1/0.75}: Einsekundenkapazität; NA: nicht anwendbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

a: Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN

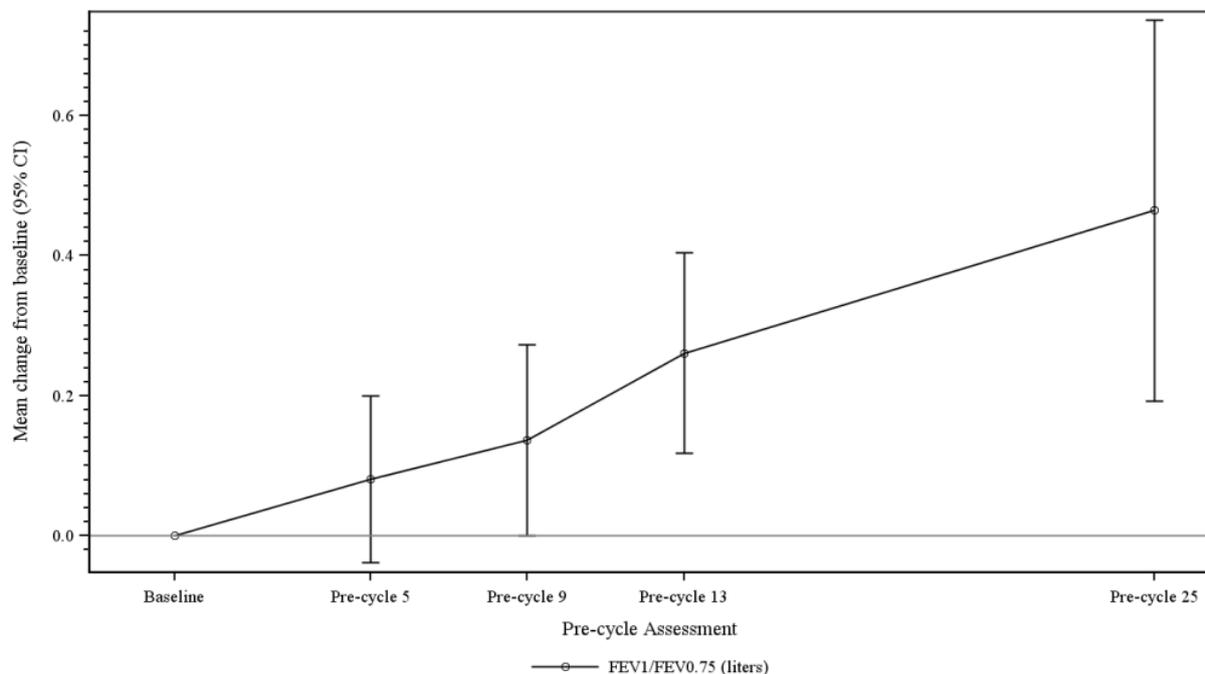


Abbildung 4-62: Einsekundenkapazität (FEV_{1/0.75}) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

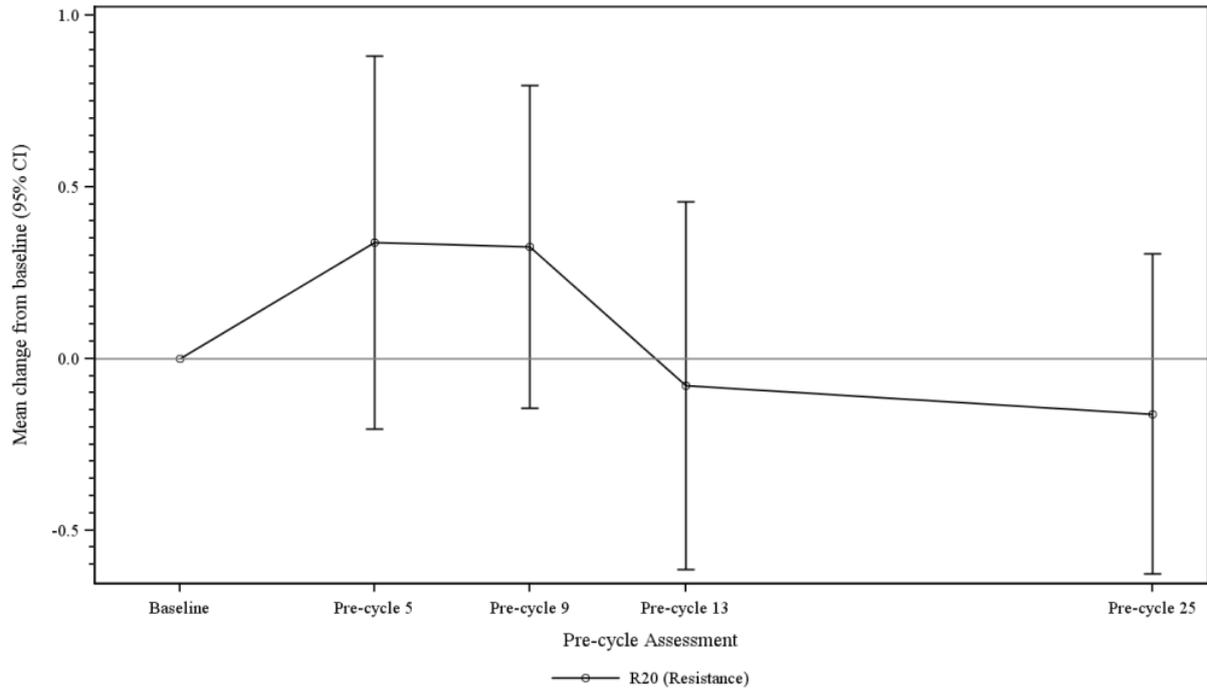


Abbildung 4-63: Atemwegwiderstand bei 20 Hz (R_{20}) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

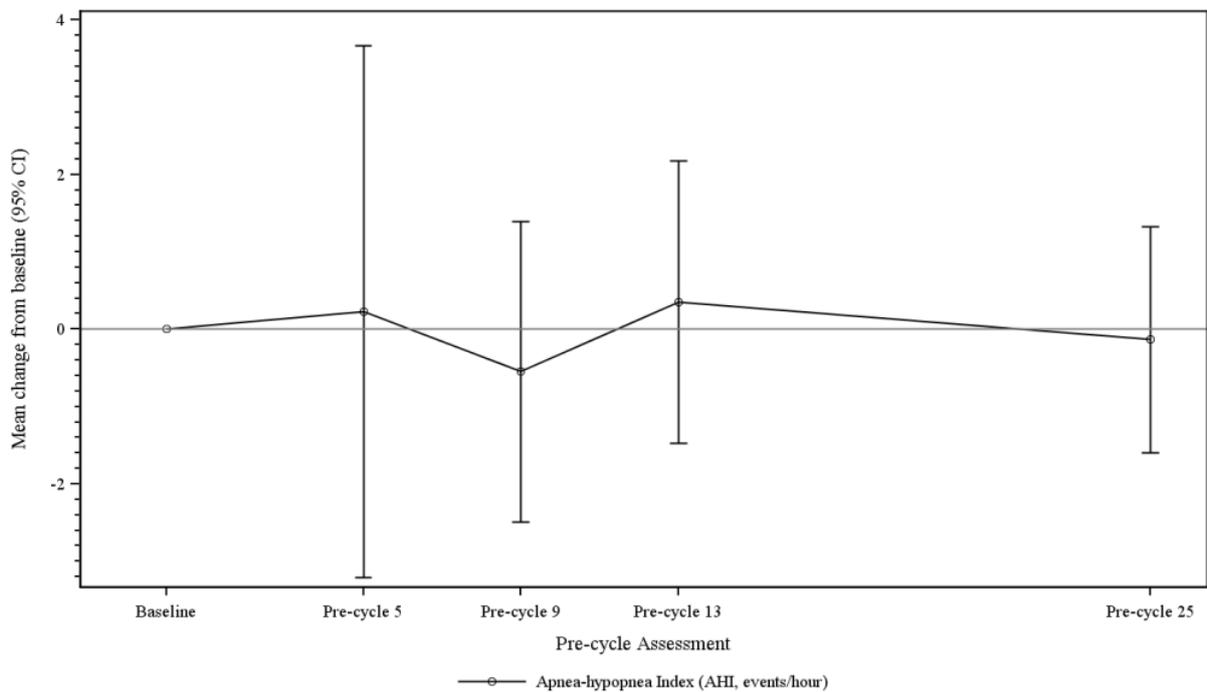


Abbildung 4-64: AHI – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

16 der Patientinnen und Patienten hatten bei Studienbeginn eine Morbidität der Atemwege aufgrund von Atemwegs-PN. 5 dieser Patientinnen und Patienten benötigten darüber hinaus eine Atemwegsunterstützung (z. B. durch einen Luftröhrenschnitt), wodurch ihre Fähigkeit zur Durchführung von Lungenfunktionstests einschränkt war. Somit lagen für die Einsekundenkapazität zu Baseline Daten von 11 Patientinnen und Patienten vor, für den Atemwegswiderstand Daten von 10 Patientinnen und Patienten und der AHI wurde bei Baseline bei 14 Patientinnen und Patienten bestimmt.

Die Patientinnen und Patienten wiesen bei Baseline eine unterdurchschnittliche Einsekundenkapazität für ihr Alter auf. Der durchschnittliche Wert für den $FEV_{1/0,75}$ bei Baseline lag bei $1,681 \text{ l/s} \pm 1,0212 \text{ l/s}$ und verbessert sich nach der Behandlung mit Selumetinib bis zum Zyklus 25 um $0,464 \text{ l/s} \pm 0,3537 \text{ l/s}$ bzw. **42,95 %** $\pm 43,043 \text{ %}$. Für den Atemwegswiderstand und den AHI ist im Studienverlauf keine eindeutige Tendenz zu beobachten. Der AHI bei Baseline lag zudem bei allen Patientinnen und Patienten unter der Schwelle, die für entsprechend der REiNS-Kriterien für Schlafstudien sinnvoll wäre. Somit wurde für den AHI keine Responderanalyse durchgeführt.

Responderanalysen

Tabelle 4-133: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Atemfunktion“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN N = 16^a
Einsekundenkapazität $FEV_{1/0,75}$	
Responder ^b – n (% ^d)[95 %-KI ^e]	8/11 (72,7) [39,0; 94,0]
Atemwegswiderstands R_{20}	
Responder ^c – n (% ^d)[95 %-KI ^e]	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]
BID: Zweimal täglich; $FEV_{1/0,75}$: Einsekundenkapazität; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom; R_{20} : Atemwegswiderstand N*: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. a: Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN b: Verbesserung gegenüber Baseline um 12 % des Ausgangswerts c: Verbesserung gegenüber Baseline um 20 % des Ausgangswerts d: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt e: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.	

Für den FEV_{1/0,75} und den Atemwegswiderstand wurden Responderanalysen durchgeführt, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um 12 % für die Einsekundenkapazität bzw. 20 % für den Atemwegswiderstand, zu ermitteln.

Für den FEV_{1/0,75} erreichten **72,7 %** (8/11) der Patientinnen und Patienten eine solche klinisch relevante Verbesserung. Der Atemwegswiderstand R₂₀ verbesserte sich bei 20,0 % (2/10) der Patientinnen und Patienten klinisch relevant.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die eingeschlossene Studie SPRINT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.4.8 Sehfähigkeit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-134: Operationalisierung von „Sehfähigkeit“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Der Exophthalmus beschreibt das krankhafte Hervortreten eines oder beider Augen aus der Augenhöhle. Das Ausmaß des Exophthalmus wurde mittels Exophthalmometrie gemessen und in mm angegeben.</p> <p>Die Sehschärfe wurde in der SPRINT-Studie mittels des HOTV-Tests (eine Sehtesttafel, bei welcher die Buchstaben H, O, T und V in abnehmender Größe erkannt werden müssen) oder, bei Patientinnen und Patienten, die zu jung waren, um einen HOTV-Test zuverlässig durchzuführen, mittels Teller-Acuity-Sehtesttafeln gemessen. Die Sehschärfe wurde beim HOTV-Test in logMAR (<i>logarithm of the minimum angle of resolution</i>) angegeben und bei den <i>Teller-Acuity-Sehtesttafeln</i> zunächst in Zyklen/cm aufgezeichnet und anschließend in logMAR umgerechnet. Der logMAR ist dabei der Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels. Ein abnehmender logMAR-Wert entspricht also einer Verbesserung der Sehschärfe.</p> <p>Die Sehschärfe und das Ausmaß des Exophthalmus wurden in der SPRINT-Studie sowohl zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen gemessen.</p> <p><i>Analysepopulationen</i></p> <p>Die Beurteilung der Sehfähigkeit beruhte auf dem FAS. Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.</p> <p>Hierbei wurde die Sehfähigkeit bei Kindern und Jugendlichen mit PN der Augenhöhle erhoben.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline bei der Untersuchung vor den jeweiligen Behandlungszyklen 5, 9, 13, 25 und 37 mit Mittelwert \pm s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Veränderung mit 95 %-KI. • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe und des Exophthalmus im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um $\geq 0,2$ logMAR für die Sehschärfe bzw. um 2 mm für den Exophthalmus <p>Üblicherweise erfolgt die Darstellung der Sehschärfe und des Exophthalmus jeweils für das linke Auge und das rechte Auge einzeln. Zusätzlich wurde in der SPRINT-Studie jedoch auch jeweils die Auswertung für das von dem PN betroffene Auge und das nicht von dem PN betroffene Auge dargestellt.</p> <p>Basierend auf der Empfehlung des REiNS-Komitees, wurde hierbei eine Abnahme von mehr als 0,2 logMAR als klinisch relevante Verbesserung für die Sehschärfe und eine Abnahme von mehr als 2 mm als klinisch relevante Verbesserung des Exophthalmus angesehen und somit als MID verwendet [57].</p>

Studie	Operationalisierung
	FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; HOTV: Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i> ; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sehfähigkeit“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	.. ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die Untersuchung der Sehfähigkeit wurde bei Patientinnen und Patienten mit Morbidität der Sehfähigkeit durch PN der Augenhöhle bei Studienbeginn durchgeführt. Da in der Studie SPRINT Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

Die Sehfähigkeit wird objektiv durch Bestimmung der Sehschärfe mittel HOTV-Sehtesttafel oder *Teller-Acuity*-Sehtesttafel sowie der Bestimmung des Exophthalmus erfasst. Es handelt sich hierbei um valide und etablierte Standarduntersuchungen, daher erfolgt die Beurteilung dieser Endpunkte unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Sehfähigkeit wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-136: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Sehfähigkeit“ – Veränderung gegenüber Baseline

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N = 10 ^a	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber der Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Exophthalmometrie – rechtes Auge		
Baseline	9 10,6 ± 10,61 10,0 0 – 33	NA
Zyklus 5	7 18,8 ± 8,71 16,0 9 – 35	7 7,2 ± 10,84 2,0 -4 – 23
Zyklus 9	7 18,9 ± 9,60 15,3 9 – 37	7 7,2 ± 10,85 0,7 -1 – 23
Zyklus 13	7 15,6 ± 12,10 15,3 0 – 37	7 4,0 ± 9,02 0,7 -2 – 24

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N = 10 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber der Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median Min – Max	Median Min – Max
Zyklus 25	7 12,4 ± 12,53 9,0 0 – 36	7 0,8 ± 1,48 1,0 -1 – 3
Zyklus 37	2 NC NC 11 – 13	2 NC NC -1 – 1
Exophthalmometrie – linkes Auge		
Baseline	9 9,1 ± 8,29 10,0 0 24 – 10,0	NA
Zyklus 5	7 12,8 ± 1,94 12,7 9 – 15	7 -3,3 ± 7,95 2,3 -10 – 13
Zyklus 9	7 15,0 ± 4,23 14,0 9 – 21	7 5,5 ± 6,70 2,3 -3 – 14
Zyklus 13	7 12,5 ± 6,45 15,0 0 – 20	7 3,0 ± 13,07 3,3 -24 – 15
Zyklus 25	7 11,9 ± 6,27 12,7 0 – 18	7 2,4 ± 6,42 2,0 -6 – 13
Zyklus 37	2 NC NC 13 – 14	2 NC NC -10 – -1

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N = 10^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber der Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median Min – Max	Median Min – Max
Sehschärfe mittels HOTV-Sehtest – rechtes Auge		
Baseline	6 0,33 ± 0,455 0,20 0,0 – 1,2	NA
Zyklus 5	4 0,43 ± 0,532 0,30 0,0 – 1,1	4 0,00 ± 0,141 -0,05 -0,1 – 0,2
Zyklus 9	5 0,44 ± 0,594 0,40 -0,1 – 1,4	5 0,04 ± 0,152 0,10 -0,2 – 0,2
Zyklus 13	5 0,46 ± 0,498 0,50 0,0 – 1,2	5 0,06 ± 0,152 0,00 -0,1 – 0,3
Zyklus 25	5 0,50 ± 0,552 0,50 0,0 – 1,4	5 0,10 ± 0,100 0,10 0,0 – 0,2
Zyklus 37	2 NC NC -0,1 – 0,4	2 NC NC -0,1 – -1
Sehschärfe mittels HOTV-Sehtest – linkes Auge		
Baseline	6 0,13 ± 0,242 0,10 -0,2 – 0,5	NA
Zyklus 5	4 0,20 ± 0,283 0,10 0,0 – 0,6	4 0,15 ± 0,129 0,15 0,0 – 0,3

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N = 10 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber der Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s Median Min – Max	Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 9	5 0,13 ± 0,250 0,15 -0,2 – 0,4	5 0,13 ± 0,126 0,10 0,0 – 0,3
Zyklus 13	5 0,32 ± 0,432 0,10 0,0 – 1,0	5 0,26 ± 0,297 0,20 0,0 – 0,7
Zyklus 25	5 0,34 ± 0,410 0,30 0,0 – 1,0	5 0,28 ± 0,259 0,20 0,0 – 0,7
Zyklus 37	1 NC NC 0,1 – 0,1	1 NC NC 0,0 – 0,0
Sehschärfe mittels Teller-Acuity-Sehtest – linkes Auge		
Baseline	1 NC NC 6,5 – 6,5	NA
Zyklus 5	1 NC NC 4,8 – 4,8	1 NC NC -1,7 – -1,7
Zyklus 9	1 NC NC 6,5 – 6,5	1 NC NC 0,0 – 0,0
Zyklus 13	1 NC NC 2,4 – 2,4	1 NC NC -4,1 – -4,1

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N = 10 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber der Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Zyklus 25	1 NC NC 9,8 – 9,8	1 NC NC 3,3 – 3,3
<p>BID: Zweimal täglich; HOTV: Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V; NA: nicht anwendbar; NC: nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung</p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.</p> <p>a: Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle</p>		

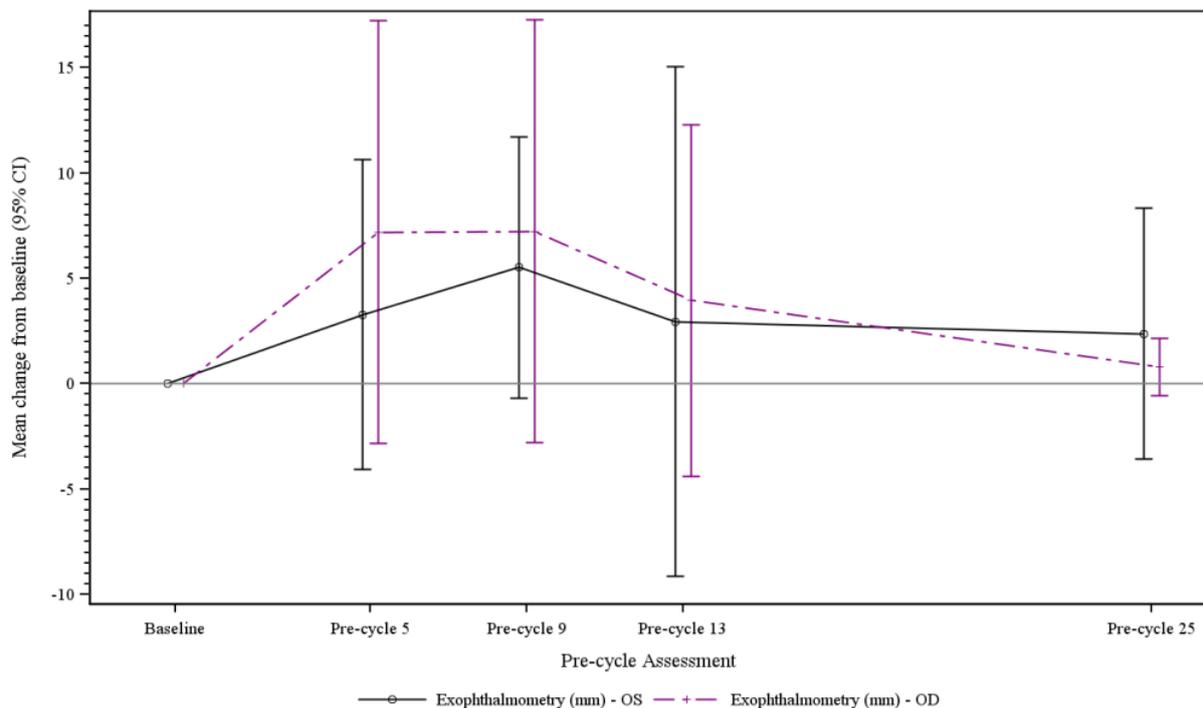


Abbildung 4-65: Exophthalmometrie – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

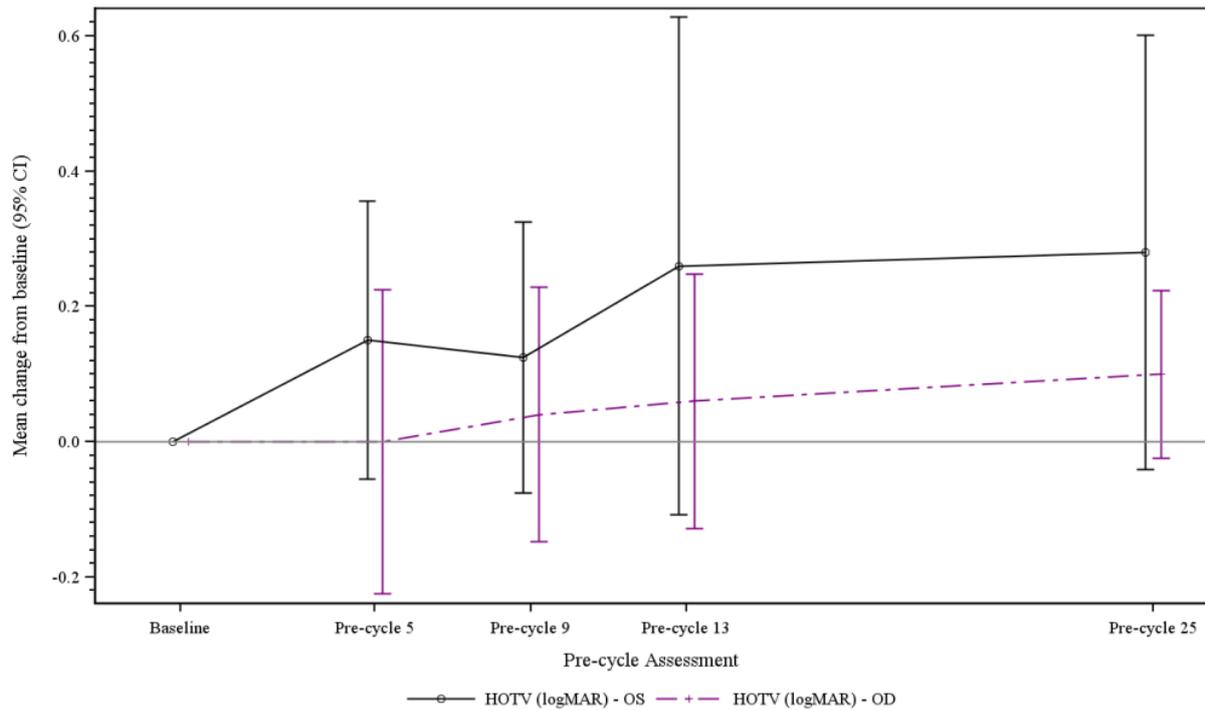


Abbildung 4-66: Sehschärfe mittels HOTV-Sehtesttafel – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-137: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Sehfähigkeit – nach Lokalisation der PN“ – Veränderung gegenüber Baseline

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N = 10 ^a	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
Min – Max	Min – Max	
Exophthalmometrie – von PN beeinträchtigte Seite		
Baseline	8 13,7 ± 11,39 15,0 0 – 33	NA
Zyklus 5	7 18,6 ± 8,79 14,3 9 – 35	7 5,1 ± 12,61 2,0 -10 – 23

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N = 10 ^a	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Zyklus 9	7 20,3 ± 8,89 21,0 9 – 37	7 6,9 ± 11,21 1,7 -3 – 23
Zyklus 13	7 14,4 ± 13,25 15,3 0 – 37	7 1,0 ± 13,94 1,0 -24 – 24
Zyklus 25	7 13,8 ± 12,56 15,3 0 – 36	7 0,3 ± 3,01 1,0 -6 – 3
Zyklus 37	2 NC NC 13 – 14	2 NC NC -10 – 1
Exophthalmometrie – nicht von PN beeinträchtigte Seite		
Baseline	10 6,8 ± 6,09 9,0 0 – 14	NA
Zyklus 5	7 13,0 ± 2,36 12,7 9 – 16	7 5,4 ± 5,53 5,3 0 – 13
Zyklus 9	7 13,6 ± 3,55 14,0 9 – 20	7 5,9 ± 6,16 2,3 1 – 14
Zyklus 13	7 13,6 ± 4,19 15,0 8 – 20	7 6,0 ± 6,64 3,3 -2 – 15

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N = 10 ^a	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Zyklus 25	7 10,6 ± 5,73 10,7 0 – 18	7 2,9 ± 5,63 1,0 -3 – 13
Zyklus 37	2 NC NC 11 – 13	2 NC NC -10 – -1
Sehschärfe mittels HOTV-Sehtest – von PN beeinträchtigte Seite		
Baseline	5 0,54 ± 0,378 0,40 0,3 – 1,2	NA
Zyklus 5	3 0,77 ± 0,289 0,60 0,6 – 1,1	3 0,13 ± 0,208 0,20 -0,1 – 0,3
Zyklus 9	3 0,77 ± 0,551 0,50 0,4 – 1,4	3 0,13 ± 0,058 0,10 0,1 – 0,2
Zyklus 13	4 0,83 ± 0,330 0,80 0,5 – 1,2	4 0,28 ± 0,310 0,20 0,0 – 0,7
Zyklus 25	4 0,85 ± 0,436 0,75 0,5 – 1,4	4 0,30 ± 0,271 0,20 0,1 – 0,7
Zyklus 37	1 NC NC 0,4 – 0,4	1 NC NC 0,1 – 0,1

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N = 10 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Sehschärfe mittels HOTV-Sehtest – nicht von PN beeinträchtigte Seite		
Baseline	7 0,01 ± 0,107 0,00 -0,2 – 0,1	NA
Zyklus 5	5 0,04 ± 0,089 0,00 0,0 – 0,2	5 0,04 ± 0,114 0,00 -0,1 – 0,2
Zyklus 9	6 0,07 ± 0,216 0,05 -0,2 – 0,4	6 0,05 ± 0,164 0,05 -0,2 – 0,3
Zyklus 13	6 0,10 ± 0,200 0,00 0,0 – 0,5	6 0,08 ± 0,183 0,00 -0,1 – 0,4
Zyklus 25	6 0,13 ± 0,175 0,05 0,0 – 0,4	6 0,12 ± 0,133 0,10 0,0 – 0,3
Zyklus 37	2 NC NC -0,1 – 0,1	2 NC NC -0,1 – 0,0
Sehschärfe mittels Teller-Acuity-Sehtest – nicht von PN beeinträchtigte Seite		
Baseline	1 NC NC 6,5 – 6,5	NA
Zyklus 5	1 NC NC 4,8 – 4,8	1 NC NC -1,7 – -1,7

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N = 10 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N* Mittelwert ± s Median Min – Max	N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 9	1 NC NC 6,5 – 6,5	1 NC NC 0,0 – 0,0
Zyklus 13	1 NC NC 2,4 – 2,4	1 NC NC -4,1 – -4,1
Zyklus 25	1 NC NC 9,8 – 9,8	1 NC NC 3,3 – 3,3
<p>BID: Zweimal täglich; HOTV: Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V; NC: Nicht kalkulierbar; NA: nicht anwendbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung</p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.</p> <p>a: Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle</p>		

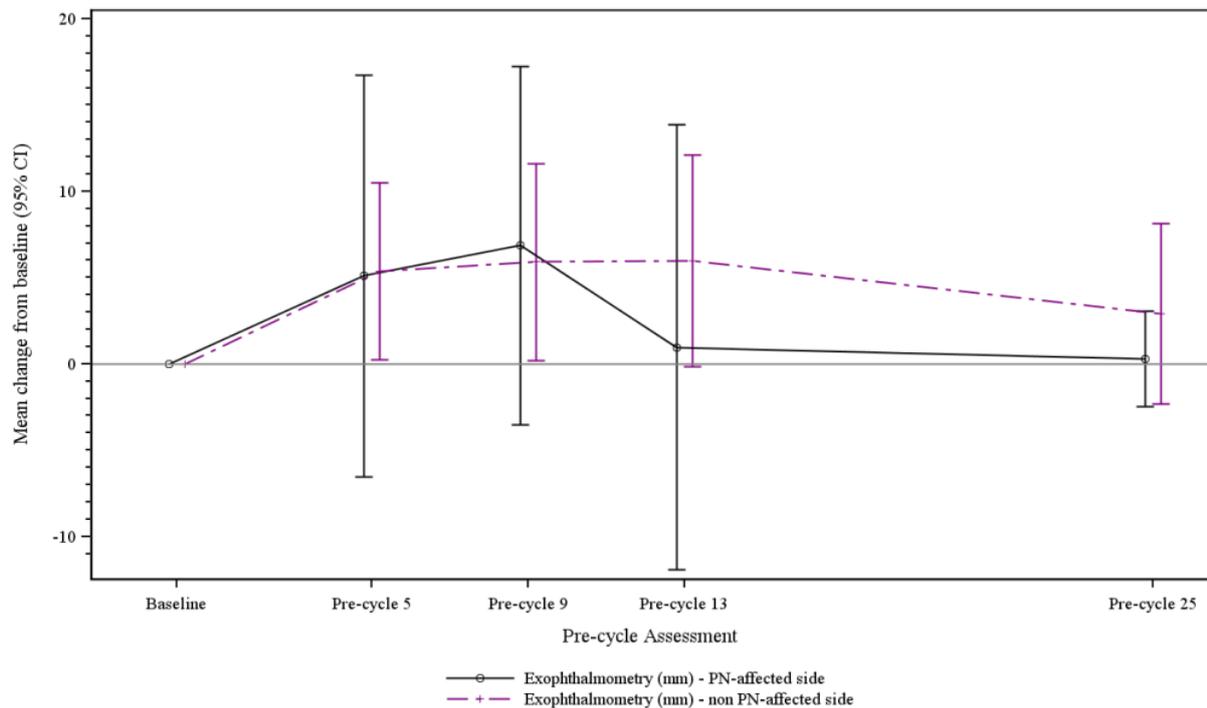


Abbildung 4-67: Exophthalmometrie nach PN-Lokalisation – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

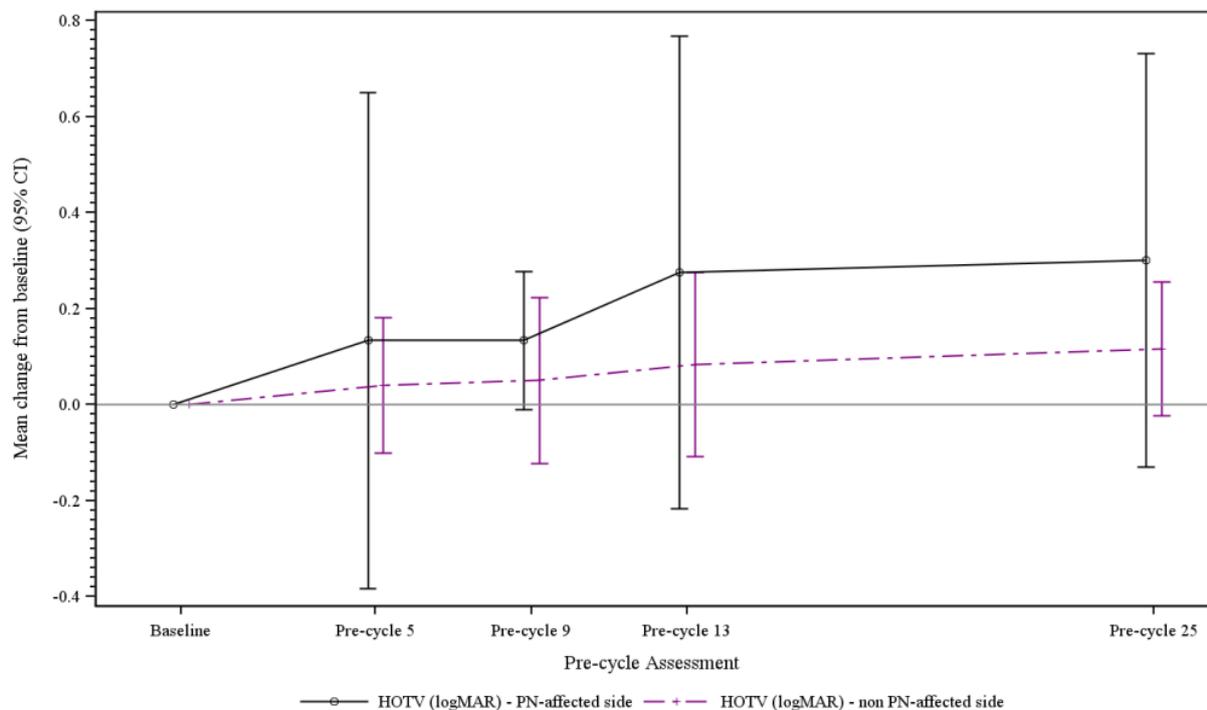


Abbildung 4-68: Sehschärfe mittels HOTV-Sehtesttafel nach Lokalisation des PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

Zehn Patientinnen und Patienten hatten eine PN-assoziierte Morbidität der Sehfähigkeit aufgrund von PN der Augenhöhle. Bei 5 dieser Patientinnen und Patienten bestand jedoch keine Möglichkeit, die Sehfähigkeit gegenüber dem Ausgangswert zu verbessern, da das betroffene Auge entweder enukleiert (operativ entfernt) worden war, die Sehfähigkeit auf Lichtwahrnehmung beschränkt war oder die Patientinnen und Patienten gar keine Lichtwahrnehmung hatten.

Für die Sehschärfe war im Studienverlauf für das von dem PN betroffene Auge eine leichte Verschlechterung zu beobachten (eine Erhöhung des Baseline-Wertes von $0,54 \pm 0,378$ logMAR durchschnittlich um $0,30 \pm 0,271$ logMAR bis Zyklus 25), die Werte für das nicht-betroffene Auge blieben weitestgehend stabil. Auch für die Exophthalmometrie wurden kein eindeutiger Trend beobachtet, die gemessenen Werte waren sehr heterogen und unterlagen großen Schwankungen.

Responderanalysen

Tabelle 4-138: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Sehfähigkeit – Responderanalysen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N = 10^a
Exophthalmometrie	
Responder^a – n/N* (%) [95 %-KI]	
Rechtes Auge	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Linkes Auge	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]
von PN beeinträchtigte Seite	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]
nicht von PN beeinträchtigte Seite	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Sehschärfe	
Responder^b – n/N* (%) [95 %-KI]	
HOTV-Sehtesttafel – rechtes Auge	0/5 (0) [0; 52,2]
HOTV-Sehtesttafel – linkes Auge	0/5 (0) [0; 52,2]
HOTV-Sehtesttafel – von PN beeinträchtigte Seite ^c	0/4 [0; 60,2]
HOTV-Sehtesttafel – nicht von PN beeinträchtigte Seite ^c	0/6 [0; 45,9]
<i>Teller-Acuity</i> -Sehtesttafel – linkes Auge	1/1 (NC) [NC; NC]
<i>Teller-Acuity</i> -Sehtesttafel – von PN beeinträchtigte Seite ^c	1/1 (NC) [NC; NC]
BID: Zweimal täglich; HOTV: Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar; NC: Nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom N*: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Prozentsätze wurden berechnet, wenn für mindestens 2 Patientinnen und Patienten Daten verfügbar waren. a: Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle b: Verbesserung um 2 mm c: Verbesserung gegenüber Baseline um 20 % des Ausgangswerts d: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.	

Für die Sehschärfe erreichte keiner der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung. Für die Exophthalmometrie hingegen konnte eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens 2 mm für das von der PN betroffene Auge bei **28,6 %** der Patientinnen und Patienten erreicht werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die eingeschlossene Studie SPRINT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.4.9 Darm- und Blasenfunktion: DVQ

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-139: Operationalisierung von „DVQ“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Die Veränderung der Darm- und Blasenfunktion bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Darm- oder Blasenfunktion bei Baseline wurde in der SPRINT-Studie mittels des <i>Dysfunctional Voiding Questionnaires (DVQ)</i> erhoben [60]. Der DVQ ist ein Fragebogen, der die Symptome und den Schweregrad der Darm- und Blasenfunktion (z. B. Dringlichkeit, Verstopfung, Inkontinenz, nächtliches Harnlassen) bewertet [60]. Der Fragebogen besteht aus 14 Items, das letzte Item, welches lediglich das Feedback zum Fragebogen erhob, wurde hierbei nicht in die Berechnung des Gesamtscores mit einbezogen. Ein Score von ≥ 11 (von insgesamt 52 erreichbaren Punkten) wurde hierbei als Schwelle zur Klassifizierung einer Darm- und Blasenfunktionsstörung definiert [60].</p> <p>Der DVQ wurde sowohl zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen durchgeführt.</p> <p><i>Analysepopulationen</i></p> <p>Die Erhebung des DVQ beruhte auf dem FAS. Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.</p> <p>Der Fragebogen wurde als Selbstreport von Patientinnen und Patienten ab 8 Jahren sowie als Elternreport für alle Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Symptomatik der Darm- und Blasenfunktion erhoben.</p> <p><i>Auswertung und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline bis zu der Untersuchung vor den jeweiligen Behandlungszyklen 3, 5, 9, 13, 25 und 37 mit Mittelwert \pm s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Veränderung mit 95 %-KI. • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte im DVQ im Vergleich zu Baseline . <p>Als Signifikanzschwelle für eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline wurde basierend auf der Empfehlung des IQWiG-Methodenpapiers 6.0 eine MID von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen [7]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um 7,8 Punkte dargestellt.</p> <p>Die mittlere Änderung des DVQ mittels MMRM mit 95 %-KI konnte nicht berechnet werden, da bei Baseline nur 10 Patientinnen und Patienten unter diesem Symptom litten, sodass zu keinem Zeitpunkt 10 Daten von mindestens 10 Patientinnen und Patienten vorlagen.</p>
	<p>DVQ: <i>Disfunctional Voiding Questionnaire</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „DVQ“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die Erhebung der Darm- und Blasenfunktion wurde bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion bei Studienbeginn durchgeführt. Da in der Studie SPRINT Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

Die Darm- und Blasenfunktion wird mittels des DVQ erhoben, welcher ein etabliertes Instrument darstellt. Die Rücklaufquoten für den selbstberichteten DVQ sind niedrig (25 %, 1/4). Die Rücklaufquote für den elternberichteten DVQ sind jedoch durchgehend hoch, alle Fragen wurden konsistent von mindestens 60 % der Eltern, mindestens eine Frage jedoch von mindestens 80 % der Eltern beantwortet. Der DVQ wird objektiv erfasst, daher erfolgt die Beurteilung der Darm- und Blasenfunktion unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des DVQ wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-141: Rücklaufquoten für „DVQ – selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
	Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren mit PN-assoziierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion FAS N = 4 ^a		
	Erwartete Antworten, N*	Alle Fragen beantwortet, n (%)	≥ eine Frage beantwortet, n (%)
DVQ – selbstberichtet			
Baseline	4	1 (25,0)	1 (25,0)
Zyklus 5	4	1 (25,0)	1 (25,0)
Zyklus 9	4	1 (25,0)	1 (25,0)
Zyklus 13	4	1 (25,0)	1 (25,0)
Zyklus 25	1	0	0
Zyklus 37	0	0	0

BID: Zweimal täglich; DVQ: *Disfunctional Voiding Questionnaire*; FAS: *Full Analysis Set*; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort
a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn mit PN-assoziierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion.

Tabelle 4-142: Rücklaufquoten für „DVQ – elternberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Darm- und Blasenfunktion		
	FAS N = 10 ^a		
	Erwartete Antworten, N*	Alle Fragen beantwortet, n/N* (%)	≥ eine Frage beantwortet, n (%)
DVQ – elternberichtet			
Baseline	10	6 (60,0)	8 (80,0)
Zyklus 5	10	8 (80,0)	9 (90,0)
Zyklus 9	9	7 (77,8)	8 (88,9)
Zyklus 13	9	7 (77,8)	8 (88,9)
Zyklus 25	5	3 (60,0)	4 (80,0)
Zyklus 37	0	0	0
BID: Zweimal täglich; DVQ: <i>Disfunctional Voiding Questionnaire</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort a: Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Darm- und Blasenfunktion.			

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-143: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „DVQ“ – Veränderung gegenüber Baseline – selbstberichtet

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren mit PN-assoziiertes Morbidität der Darm- und Blasenfunktion	
	N = 4 ^a	
	Absoluter Wert N*	Veränderung gegenüber Baseline N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
DVQ Selbstberichtet		
Baseline	2 NC NC 4 – 21	NA
Zyklus 5	1 NC NC 12 – 12	1 NC NC -9 – -9

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren mit PN-assoziierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion N = 4^a	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 9	1 NC NC 9 – 9	1 NC NC -12 – -12
Zyklus 13	1 NC NC 6 – 6	1 NC NC -15 – -15
Zyklus 25	1 NC NC 9 – 9	1 NC NC NC
<p>BID: Zweimal täglich; DVQ: <i>Disfunctional Voiding Questionnaire</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; NC: Nicht kalkulierbar; NA: nicht anwendbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung</p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.</p> <p>a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren mit PN-assoziierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion</p>		

Tabelle 4-144: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „DVQ“ – Veränderung gegenüber Baseline – elternberichtet

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion N = 10 ^a	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
DVQ Elternberichtet		
Baseline	8 15,6 ± 5,34 17,5 5 – 21	NA
Zyklus 5	9 12,9 ± 8,25 11,0 3 – 24	8 -1,5 ± 10,60 -2,5 -15 – 19
Zyklus 9	9 12,1 ± 7,39 12,0 2 – 22	8 -2,4 ± 10,07 -2,0 -17 – 17
Zyklus 13	8 9,5 ± 6,50 8,5 2 – 18	7 -5,0 ± 8,54 -3,0 -17 – 9
Zyklus 25	4 8,8 ± 7,80 6,0 3 – 20	3 -2,0 ± 2,65 -1,0 -5 – 0
BID: Zweimal täglich; DVQ: <i>Disfunctional Voiding Questionnaire</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; NA: nicht anwendbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. a: Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion		

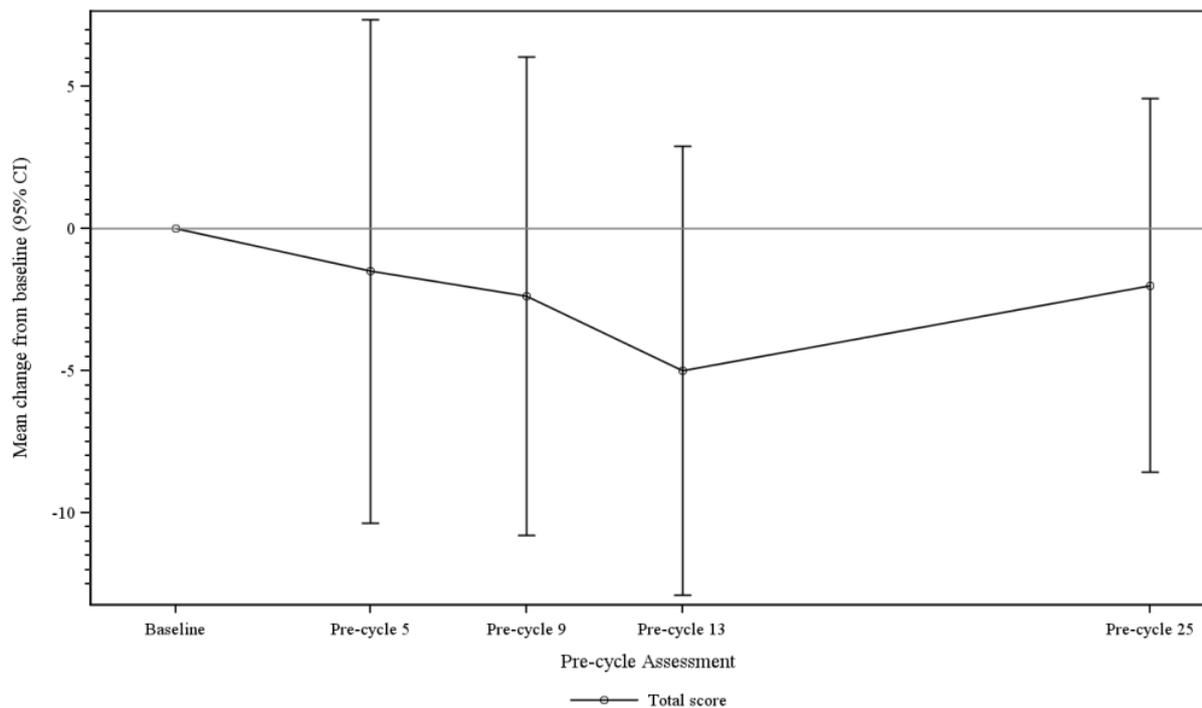


Abbildung 4-69: DVQ – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

10 Patientinnen und Patienten litten zu Baseline an PN-assoziiierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion. Für alle diese Patientinnen und Patienten wurde der elternberichtete DVQ erhoben, bei Baseline lagen von 8 Patientinnen und Patienten Daten für den DVQ vor. Von den 10 Patientinnen und Patienten PN-assoziiierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion waren 4 mindestens 8 Jahre alt und sollten somit den selbstberichteten DVQ ausfüllen, für 2 hiervon lagen bei Baseline Daten vor.

Die Patientinnen und Patienten wiesen bei Baseline erhebliche Symptomatik der Darm- und Blasenfunktion auf. Im selbstberichteten DVQ erfüllte eine Patientin/ ein Patient (50 %) das Kriterium für die Klassifizierung als Vorliegen einer Darm- und Blasenfunktionsstörung (Score von ≥ 11 von insgesamt 52 erreichbaren Punkten), im elternberichteten DVQ waren es 7/8 Patientinnen und Patienten (87,5 %). Für den selbstberichteten DVQ lagen nur von einer Patientin/ einem Patienten Daten nach Baseline vor. Für den elternberichteten DVQ verbesserte sich der Score durchschnittlich um $-5,0 \pm 8,54$ Punkte. Dies entspricht einer Verbesserung von **32 %** gegenüber dem mittleren Ausgangswert.

Responderanalysen

Tabelle 4-145: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „DVQ“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Selbstberichtet Patientinnen und Patienten mit PN, welche die Darm- oder Harnfunktion einschränken N = 4 ^a	Elternberichtet Patientinnen und Patienten mit PN, welche die Darm- oder Harnfunktion einschränken N = 10 ^b
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018		
Responder^c – n/N* (%^d)[95 %-KI^e]	1/1 (NC) [NC; NC]	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]
<p>BID: Zweimal täglich; DVQ: <i>Disfunctional Voiding Questionnaire</i>; KI: Konfidenzintervall; NC: nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom</p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.</p> <p>a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren mit PN-assoziiierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion</p> <p>b: Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion</p> <p>c: Verbesserung um 7,8 Punkte</p> <p>d: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt. Prozentsätze wurden berechnet, wenn für mindestens 2 Patientinnen und Patienten Daten verfügbar waren.</p> <p>e: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.</p>		

Es wurden Responderanalysen durchgeführt, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um 7,8 Punkte im DVQ (entspricht 15 % der Skala) zu bestimmen. Für den selbstberichteten DVQ erreichte die Patientin/der Patient, für die oder den Daten nach Baseline vorlagen, eine klinisch relevante Verbesserung. Für den elternberichteten DVQ erreichten **25,0 %** der Patientinnen und Patienten (2 von 8) eine klinisch relevante Verbesserung um 7,8 Punkte nach der Behandlung mit Selumetinib.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die eingeschlossene Studie SPRINT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.5 Morbidität: Allgemeiner Gesundheitszustand

4.3.2.3.3.1.5.1 Symptomcheckliste

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-146: Operationalisierung von „Symptomcheckliste“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Aufgrund der Heterogenität der Symptome von Patientinnen und Patienten mit PN wurde die Symptomlast zu jedem Analysezeitpunkt abgefragt. Die Symptomcheckliste enthält 36 Symptome, welche jeweils von den Patientinnen und Patienten, oder alternativ von den Eltern auf Basis einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet wurde. Die Antwortkategorien geben an, wie sehr das jeweilige Symptom die Patientinnen und Patienten in den letzten 2 Wochen belastete. Folgende Antwortkategorien konnten gewählt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Überhaupt nicht 2. Ein wenig 3. Etwas 4. Ziemlich viel 5. Viel <p>Der Symptomcheckliste wurde zur Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen erhoben.</p> <p><i>Analysepopulationen</i></p> <p>Die Erhebung der Symptomcheckliste beruhte auf dem FAS. Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.</p> <p>Hierbei wurde die Symptomcheckliste für alle Patientinnen und Patienten ausgefüllt. Falls es den Kindern nicht möglich war diese selbst auszufüllen, wurde sie alternativ von der Eltern ausgefüllt.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um eine Antwortkategorie im Studienverlauf <p>Als Schwelle für eine klinisch relevante Verbesserung der Symptome im Vergleich zur Baseline wurde basierend auf der Empfehlung des IQWiG-Methodenpapiers 6.0 eine MID von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen [7]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung von 0,6 Punkten dargestellt. Da die Darstellung für jedes Symptom einzeln erfolgt, entspricht dies einer Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie.</p>
FAS: Full Analysis Set; MID: Minimal Important Difference; PN: Plexiformes Neurofibrom	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Symptomcheckliste“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Da in der Studie SPRINT Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

Die Erfassung des Vorhandenseins und des Ausmaßes der Symptome erfolgte anhand einer Symptomcheckliste. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Symptome unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem sind für die Checkliste konsistent von über 97 % der Patientinnen und Patienten Angaben vorhanden (siehe Tabelle 4-148). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Symptomcheckliste wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-148: Rücklaufquoten für „Symptomcheckliste“

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
	FAS N = 50 ^a		
	Erwartete Antworten, N*	Alle Fragen beantwortet, n (%)	Mindestens eine Frage beantwortet, n
Baseline	50	50 (100)	50 (100)
Zyklus 3	48	47 (97,9)	48 (100)
Zyklus 5	48	47 (97,9)	48 (100)
Zyklus 9	45	45 (100)	45 (100)
Zyklus 13	45	44 (97,8)	44 (97,8)
Zyklus 25	35	33 (94,3)	34 (97,1)
Zyklus 37	6	5 (83,3)	5 (83,3)

BID: Zweimal täglich; FAS: *Full Analysis Set*; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort
a: alle Patientinnen und Patienten

Verteilung der Antwortkategorien

Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Symptomcheckliste“ – Antwortkategorien

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	2 Ein wenig n (%)	3 Etwas n (%)	4 Ziemlich viel n (%)	5 Viel n (%)
Item 1: Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl					
Baseline (N* = 50)	17 (34,0)	21 (42,0)	5 (10,0)	4 (8,0)	3 (6,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	17 (34,7)	15 (30,6)	13 (26,5)	1 (2,0)	3 (6,1)
Zyklus 5 (N* = 48)	19 (39,6)	16 (33,3)	7 (14,6)	5 (10,4)	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	18 (38,3)	17 (36,2)	10 (21,3)	2 (4,3)	0
Zyklus 13 (N* = 44)	19 (43,2)	14 (31,8)	10 (22,7)	1 (2,3)	0
Zyklus 25 (N* = 34)	15 (44,1)	11 (32,4)	7 (20,6)	1 (2,9)	0
Zyklus 37 (N* = 5)	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	0	0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	2 Ein wenig n (%)	3 Etwas n (%)	4 Ziemlich viel n (%)	5 Viel n (%)
Item 2: Schlafprobleme					
Baseline (N* = 50)	22 (44,0)	12 (24,0)	7 (14,0)	7 (14,0)	2 (4,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	27 (55,1)	12 (24,5)	9 (18,4)	1 (2,0)	0
Zyklus 5 (N* = 48)	32 (66,7)	7 (14,6)	4 (8,3)	5 (10,4)	0
Zyklus 9 (N* = 47)	25 (53,2)	13 (27,7)	7 (14,9)	1 (2,1)	1 (2,1)
Zyklus 13 (N* = 44)	30 (68,2)	5 (11,4)	5 (11,4)	1 (2,3)	3 (6,8)
Zyklus 25 (N* = 34)	24 (70,6)	6 (17,6)	2 (5,9)	1 (2,9)	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 5)	4 (80,0)	0	0	1 (20,0)	0
Item 3: Verringerter Appetit					
Baseline (N* = 50)	34 (68,0)	6 (12,0)	3 (6,0)	5 (10,0)	2 (4,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	36 (73,5)	7 (14,3)	4 (8,2)	2 (4,1)	0
Zyklus 5 (N* = 48)	35 (72,9)	9 (18,8)	3 (6,3)	0	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	34 (72,3)	6 (12,8)	6 (12,8)	1 (2,1)	0
Zyklus 13 (N* = 44)	34 (77,3)	4 (9,1)	3 (6,8)	2 (4,5)	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 34)	27 (79,4)	5 (14,7)	1 (2,9)	0	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 5)	4 (80,0)	1 (20,0)	0	0	0
Item 4: Erhöhter Appetit					
Baseline (N* = 50)	36 (72,0)	9 (18,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	26 (53,1)	12 (24,5)	6 (12,2)	4 (8,2)	1 (2,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	21 (43,8)	16 (33,3)	7 (14,6)	3 (6,3)	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	32 (68,1)	10 (21,3)	1 (2,1)	3 (6,4)	1 (2,1)
Zyklus 13 (N* = 44)	34 (77,3)	4 (9,1)	5 (11,4)	0	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 34)	23 (67,6)	7 (20,6)	1 (2,9)	3 (8,8)	0
Zyklus 37 (N* = 5)	4 (80,0)	0	1 (20,0)	0	0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
	Alle Patientinnen und Patienten				
	FAS				
	N = 50				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	2 Ein wenig n (%)	3 Etwas n (%)	4 Ziemlich viel n (%)	5 Viel n (%)
Item 5: Kopfschmerzen					
Baseline (N* = 50)	28 (56,0)	13 (26,0)	7 (14,0)	2 (4,0)	0
Zyklus 3 (N* = 49)	30 (61,2)	13 (26,5)	6 (12,2)	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	29 (60,4)	13 (27,1)	5 (10,4)	1 (2,1)	0
Zyklus 9 (N* = 47)	28 (59,6)	15 (31,9)	4 (8,5)	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	28 (63,6)	12 (27,3)	3 (6,8)	0	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 34)	19 (55,9)	9 (26,5)	5 (14,7)	1 (2,9)	0
Zyklus 37 (N* = 5)	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	0	0
Item 6: Sehstörungen					
Baseline (N* = 50)	43 (86,0)	5 (10,0)	2 (4,0)	0	0
Zyklus 3 (N* = 49)	45 (91,8)	2 (4,1)	2 (4,1)	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	41 (85,4)	7 (14,6)	0	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	3 (6,4)	0	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	43 (97,7)	1 (2,3)	0	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	30 (88,2)	3 (8,8)	0	1 (2,9)	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0
Item 7: Vermindertes Hörvermögen					
Baseline (N* = 50)	47 (94,0)	1 (2,0)	2 (4,0)	0	0
Zyklus 3 (N* = 49)	47 (95,9)	1 (2,0)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	44 (91,7)	3 (6,3)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	46 (97,9)	1 (2,1)	0	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	39 (88,6)	4 (9,1)	1 (2,3)	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	33 (97,1)	1 (2,9)	0	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	2 Ein wenig n (%)	3 Etwas n (%)	4 Ziemlich viel n (%)	5 Viel n (%)
Item 8: Wunden am Mund					
Baseline (N* = 50)	45 (90,0)	4 (8,0)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 3 (N* = 49)	43 (87,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	1 (2,0)	0
Zyklus 5 (N* = 48)	44 (91,7)	2 (4,2)	1 (2,1)	1 (2,1)	0
Zyklus 9 (N* = 47)	39 (83,0)	6 (12,8)	1 (2,1)	1 (2,1)	0
Zyklus 13 (N* = 44)	38 (86,4)	6 (13,6)	0	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	32 (94,1)	2 (5,9)	0	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0
Item 9: Schwierigkeiten beim Schlucken					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	0	2 (4,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	46 (93,9)	2 (4,1)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	45 (93,8)	2 (4,2)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	41 (93,2)	2 (4,5)	1 (2,3)	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	32 (94,1)	1 (2,9)	0	0	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0
Item 10: Würgen					
Baseline (N* = 50)	43 (86,0)	5 (10,0)	2 (4,0)	0	0
Zyklus 3 (N* = 49)	46 (93,9)	3 (6,1)	0	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	47 (97,9)	1 (2,1)	0	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	46 (97,9)	0	1 (2,1)	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	44 (100)	0	0	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	33 (97,1)	0	0	0	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	2 Ein wenig n (%)	3 Etwas n (%)	4 Ziemlich viel n (%)	5 Viel n (%)
Item 11: Schnarchen					
Baseline (N* = 50)	31 (62,0)	7 (14,0)	4 (8,0)	3 (6,0)	5 (10,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	34 (69,4)	9 (18,4)	4 (8,2)	2 (4,1)	0
Zyklus 5 (N* = 48)	31 (64,6)	8 (16,7)	7 (14,6)	1 (2,1)	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	35 (74,5)	8 (17,0)	3 (6,4)	1 (2,1)	0
Zyklus 13 (N* = 44)	32 (72,7)	7 (15,9)	5 (11,4)	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	26 (76,5)	4 (11,8)	3 (8,8)	1 (2,9)	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0
Item 12: Häufiges Aufwachen in der Nacht					
Baseline (N* = 50)	26 (52,0)	11 (22,0)	7 (14,0)	4 (8,0)	2 (4,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	32 (65,3)	10 (20,4)	5 (10,2)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	34 (70,8)	9 (18,8)	4 (8,3)	1 (2,1)	0
Zyklus 9 (N* = 47)	32 (68,1)	10 (21,3)	3 (6,4)	1 (2,1)	1 (2,1)
Zyklus 13 (N* = 44)	30 (68,2)	8 (18,2)	3 (6,8)	1 (2,3)	2 (4,5)
Zyklus 25 (N* = 34)	27 (79,4)	5 (14,7)	0	2 (5,9)	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0
Item 13: Husten					
Baseline (N* = 50)	26 (52,0)	17 (34,0)	5 (10,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	30 (61,2)	10 (20,4)	7 (14,3)	2 (4,1)	0
Zyklus 5 (N* = 48)	34 (70,8)	12 (25,0)	1 (2,1)	0	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	24 (51,1)	18 (38,3)	4 (8,5)	1 (2,1)	0
Zyklus 13 (N* = 44)	30 (68,2)	13 (29,5)	1 (2,3)	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	22 (64,7)	10 (29,4)	1 (2,9)	1 (2,9)	0
Zyklus 37 (N* = 5)	3 (60,0)	2 (40,0)	0	0	0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	2 Ein wenig n (%)	3 Etwas n (%)	4 Ziemlich viel n (%)	5 Viel n (%)
Item 14: Keuchen					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	44 (89,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	44 (91,7)	3 (6,3)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	1 (2,3)	1 (2,3)	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	33 (97,1)	1 (2,9)	0	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	4 (80,0)	1 (20,0)	0	0	0
Item 15: Atemschwierigkeiten					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	5 (10,0)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 3 (N* = 49)	46 (93,9)	3 (6,1)	0	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	43 (89,6)	5 (10,4)	0	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	46 (97,9)	0	1 (2,1)	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	40 (90,9)	4 (9,1)	0	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	32 (94,1)	2 (5,9)	0	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0
Item 16: Schmerzen in der Brust					
Baseline (N* = 50)	48 (96,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 3 (N* = 49)	44 (89,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	47 (97,9)	1 (2,1)	0	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	3 (6,4)	0	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	41 (93,2)	2 (4,5)	1 (2,3)	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	33 (97,1)	0	1 (2,9)	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten				
	FAS N = 50				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	2 Ein wenig n (%)	3 Etwas n (%)	4 Ziemlich viel n (%)	5 Viel n (%)
Item 17: Herzklopfen/-flattern					
Baseline (N* = 50)	46 (92,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 3 (N* = 49)	46 (93,9)	3 (6,1)	0	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	46 (95,8)	2 (4,2)	0	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	46 (97,9)	1 (2,1)	0	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	1 (2,3)	1 (2,3)	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	33 (97,1)	1 (2,9)	0	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0
Item 18: Kurzatmigkeit bei Belastung					
Baseline (N* = 50)	36 (72,0)	8 (16,0)	5 (10,0)	1 (2,0)	0
Zyklus 3 (N* = 49)	42 (85,7)	6 (12,2)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	36 (75,0)	12 (25,0)	0	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	38 (80,9)	7 (14,9)	1 (2,1)	1 (2,1)	0
Zyklus 13 (N* = 44)	36 (81,8)	7 (15,9)	0	1 (2,3)	0
Zyklus 25 (N* = 34)	29 (85,3)	2 (5,9)	2 (5,9)	1 (2,9)	0
Zyklus 37 (N* = 5)	4 (80,0)	1 (20,0)	0	0	0
Item 19: Kurzatmigkeit im Ruhezustand					
Baseline (N* = 50)	47 (94,0)	3 (6,0)	0	0	0
Zyklus 3 (N* = 49)	49 (100)	0	0	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	48 (100)	0	0	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	45 (95,7)	2 (4,3)	0	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	43 (97,7)	1 (2,3)	0	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	33 (97,1)	1 (2,9)	0	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
	Alle Patientinnen und Patienten				
	FAS				
	N = 50				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	2 Ein wenig n (%)	3 Etwas n (%)	4 Ziemlich viel n (%)	5 Viel n (%)
Item 20: Anschwellen der Hände/Füße					
Baseline (N* = 50)	49 (98,0)	0	0	1 (2,0)	0
Zyklus 3 (N* = 49)	44 (89,8)	2 (4,1)	1 (2,0)	0	2 (4,1)
Zyklus 5 (N* = 48)	42 (87,5)	3 (6,3)	2 (4,2)	0	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	42 (89,4)	4 (8,5)	0	1 (2,1)	0
Zyklus 13 (N* = 44)	38 (86,4)	4 (9,1)	1 (2,3)	0	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 34)	33 (97,1)	0	1 (2,9)	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0
Item 21: Unterleibsschmerzen					
Baseline (N* = 50)	33 (66,0)	11 (22,0)	5 (10,0)	0	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	30 (61,2)	10 (20,4)	6 (12,2)	1 (2,0)	2 (4,1)
Zyklus 5 (N* = 48)	32 (66,7)	8 (16,7)	5 (10,4)	3 (6,3)	0
Zyklus 9 (N* = 47)	28 (59,6)	10 (21,3)	7 (14,9)	2 (4,3)	0
Zyklus 13 (N* = 44)	32 (72,7)	8 (18,2)	3 (6,8)	1 (2,3)	0
Zyklus 25 (N* = 34)	21 (61,8)	9 (26,5)	4 (11,8)	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	4 (80,0)	1 (20,0)	0	0	0
Item 22: Sodbrennen					
Baseline (N* = 50)	46 (92,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	0	0
Zyklus 3 (N* = 49)	43 (87,8)	6 (12,2)	0	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	45 (93,8)	2 (4,2)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	41 (93,2)	1 (2,3)	2 (4,5)	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	31 (91,2)	1 (2,9)	1 (2,9)	0	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	2 Ein wenig n (%)	3 Etwas n (%)	4 Ziemlich viel n (%)	5 Viel n (%)
Item 23: Übelkeit					
Baseline (N* = 50)	38 (76,0)	8 (16,0)	4 (8,0)	0	0
Zyklus 3 (N* = 49)	29 (59,2)	13 (26,5)	5 (10,2)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	30 (62,5)	13 (27,1)	3 (6,3)	2 (4,2)	0
Zyklus 9 (N* = 47)	32 (68,1)	9 (19,1)	4 (8,5)	2 (4,3)	0
Zyklus 13 (N* = 44)	32 (72,7)	8 (18,2)	4 (9,1)	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	23 (67,6)	8 (23,5)	3 (8,8)	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	4 (80,0)	1 (20,0)	0	0	0
Item 24: Erbrechen					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	6 (12,0)	0	0	0
Zyklus 3 (N* = 49)	36 (73,5)	8 (16,3)	5 (10,2)	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	36 (75,0)	10 (20,8)	2 (4,2)	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	40 (85,1)	4 (8,5)	3 (6,4)	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	39 (88,6)	3 (6,8)	2 (4,5)	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	28 (82,4)	5 (14,7)	1 (2,9)	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0
Item 25: Diarrhöe					
Baseline (N* = 50)	39 (78,0)	6 (12,0)	4 (8,0)	0	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	31 (63,3)	9 (18,4)	8 (16,3)	0	1 (2,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	34 (70,8)	9 (18,8)	5 (10,4)	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	30 (63,8)	10 (21,3)	7 (14,9)	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	30 (68,2)	9 (20,5)	4 (9,1)	0	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 34)	27 (79,4)	7 (20,6)	0	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	3 (60,0)	2 (40,0)	0	0	0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	2 Ein wenig n (%)	3 Etwas n (%)	4 Ziemlich viel n (%)	5 Viel n (%)
Item 26: Verstopfung					
Baseline (N* = 50)	38 (76,0)	7 (14,0)	5 (10,0)	0	0
Zyklus 3 (N* = 49)	38 (77,6)	8 (16,3)	2 (4,1)	1 (2,0)	0
Zyklus 5 (N* = 48)	36 (75,0)	12 (25,0)	0	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	38 (80,9)	7 (14,9)	2 (4,3)	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	32 (72,7)	10 (22,7)	1 (2,3)	0	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 34)	25 (73,5)	8 (23,5)	0	0	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0
Item 27: Stuhlinkontinenz					
Baseline (N* = 50)	45 (90,0)	4 (8,0)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 3 (N* = 49)	43 (87,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	1 (2,0)	0
Zyklus 5 (N* = 48)	43 (89,6)	4 (8,3)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	40 (85,1)	6 (12,8)	0	0	1 (2,1)
Zyklus 13 (N* = 44)	39 (88,6)	4 (9,1)	0	1 (2,3)	0
Zyklus 25 (N* = 34)	33 (97,1)	0	0	0	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0
Item 28: Schmerzen beim Urinieren					
Baseline (N* = 50)	46 (92,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 3 (N* = 49)	48 (98,0)	1 (2,0)	0	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	45 (93,8)	2 (4,2)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	41 (93,2)	2 (4,5)	1 (2,3)	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	31 (91,2)	1 (2,9)	2 (5,9)	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	2 Ein wenig n (%)	3 Etwas n (%)	4 Ziemlich viel n (%)	5 Viel n (%)
Item 29: Erhöhte Harnfrequenz/Drang					
Baseline (N* = 50)	40 (80,0)	5 (10,0)	5 (10,0)	0	0
Zyklus 3 (N* = 49)	41 (83,7)	7 (14,3)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	42 (87,5)	4 (8,3)	2 (4,2)	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	40 (85,1)	7 (14,9)	0	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	1 (2,3)	0	1 (2,3)	0
Zyklus 25 (N* = 34)	33 (97,1)	0	1 (2,9)	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0
Item 30: Schwierigkeiten beim Beginn des Urinierens					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	4 (8,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0
Zyklus 3 (N* = 49)	44 (89,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	42 (87,5)	5 (10,4)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	41 (87,2)	4 (8,5)	1 (2,1)	1 (2,1)	0
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	2 (4,5)	0	0	0
Zyklus 25 (N* = 33)	29 (87,9)	3 (9,1)	1 (3,0)	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0
Item 31: Harninkontinenz					
Baseline (N* = 50)	42 (84,0)	2 (4,0)	3 (6,0)	2 (4,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 48)	45 (93,8)	2 (4,2)	0	1 (2,1)	0
Zyklus 5 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	41 (87,2)	5 (10,6)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	40 (90,9)	2 (4,5)	1 (2,3)	1 (2,3)	0
Zyklus 25 (N* = 33)	32 (97,0)	1 (3,0)	0	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten				
	FAS				
	N = 50				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	2 Ein wenig n (%)	3 Etwas n (%)	4 Ziemlich viel n (%)	5 Viel n (%)
Item 32: Schwäche					
Baseline (N* = 50)	34 (68,0)	4 (8,0)	6 (12,0)	3 (6,0)	3 (6,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	40 (81,6)	5 (10,2)	2 (4,1)	2 (4,1)	0
Zyklus 5 (N* = 48)	43 (89,6)	5 (10,4)	0	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	36 (76,6)	8 (17,0)	3 (6,4)	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	39 (88,6)	5 (11,4)	0	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	32 (94,1)	2 (5,9)	0	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	4 (80,0)	1 (20,0)	0	0	0
Item 33: Muskelschmerzen					
Baseline (N* = 50)	28 (56,0)	9 (18,0)	7 (14,0)	4 (8,0)	2 (4,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	35 (71,4)	10 (20,4)	2 (4,1)	2 (4,1)	0
Zyklus 5 (N* = 48)	38 (79,2)	8 (16,7)	1 (2,1)	1 (2,1)	0
Zyklus 9 (N* = 47)	36 (76,6)	10 (21,3)	0	1 (2,1)	0
Zyklus 13 (N* = 44)	35 (79,5)	6 (13,6)	2 (4,5)	1 (2,3)	0
Zyklus 25 (N* = 34)	26 (76,5)	7 (20,6)	1 (2,9)	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	4 (80,0)	1 (20,0)	0	0	0
Item 34: Schwindel					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	5 (10,0)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 3 (N* = 49)	39 (79,6)	9 (18,4)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	42 (87,5)	6 (12,5)	0	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	40 (85,1)	6 (12,8)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	38 (86,4)	5 (11,4)	1 (2,3)	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	28 (82,4)	5 (14,7)	1 (2,9)	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	2 Ein wenig n (%)	3 Etwas n (%)	4 Ziemlich viel n (%)	5 Viel n (%)
Item 35: Taubheit					
Baseline (N* = 50)	45 (90,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0
Zyklus 3 (N* = 49)	47 (95,9)	1 (2,0)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	44 (91,7)	3 (6,3)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	2 (4,5)	0	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	33 (97,1)	1 (2,9)	0	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0
Item 36: Kribbeln					
Baseline (N* = 50)	41 (82,0)	5 (10,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	44 (89,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	0	0
Zyklus 5 (N* = 48)	42 (87,5)	5 (10,4)	1 (2,1)	0	0
Zyklus 9 (N* = 47)	43 (91,5)	3 (6,4)	0	1 (2,1)	0
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	2 (4,5)	0	0	0
Zyklus 25 (N* = 34)	32 (94,1)	2 (5,9)	0	0	0
Zyklus 37 (N* = 5)	5 (100)	0	0	0	0
BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i> N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. a: alle Patientinnen und Patienten					

Die Symptomcheckliste wurde von allen Patientinnen und Patienten, oder stellvertretend von ihren Eltern ausgefüllt. Hierbei wurde berichtet, wie sehr jedes der Symptome in den letzten zwei Wochen ein Problem für die Patientinnen und Patienten darstellte.

Wie in diesem Anwendungsgebiet zu erwarten war, lagen bei den Patientinnen und Patienten zu Baseline unterschiedlichste Symptome vor, sodass sich eine sehr heterogene Verteilung der Antwortmöglichkeiten ergab. Am häufigsten wurden bei Baseline die Symptome Müdigkeit/ Müdigkeitsgefühl, Schlafprobleme, verringerter Appetit, Kopfschmerzen, Schnarchen, Husten, Schwäche und Muskelschmerzen mit den Antwortkategorien 3 (etwas betroffen von dem entsprechenden Symptom), 4 (ziemlich viel betroffen) und 5 (viel betroffen) berichtet.

Alle diese Symptome verbesserten sich deutlich nach der Behandlung mit Selumetinib. Besonders hervorzuheben sind die Symptome Schlafprobleme, verringerter Appetit, häufiges Aufwachen in der Nacht, Schwäche und Muskelschmerz, bei denen im Verlauf der Studie ein deutlicher Rückgang der Antwortkategorien „etwas“, „ziemlich viel“ oder „viel“ zu verzeichnen war.

Bei Baseline gaben 7 (14,0 %) der Patientinnen und Patienten an, „etwas“ unter **Schlafproblemen** zu leiden, 7 (14,0 %) „ziemlich viel“ und 2 (4,0 %) „viel“. Bis zu Beginn von Zyklus 25 gaben jedoch nur noch 2 (5,8 %) Patientinnen und Patienten an, dass dieses Symptom „etwas“ auftrat, eine Patientin/ ein Patient (2,9 %) „ziemlich viel“ und eine Patientin/ ein Patient (2,9 %) „viel“.

Bei Baseline gaben 3 (6,0 %) der Patientinnen und Patienten an, „etwas“ unter **verringertem Appetit** zu leiden, 5 (10,0 %) „ziemlich viel“ und 2 (4,0 %) „viel“. Bis zu Beginn von Zyklus 25 nannte jedoch nur noch eine Patientin/ ein Patient (2,9 %), dass dieses Symptom „etwas“ auftrat und eine Patientin/ ein Patient (2,9 %) „viel“.

Bei Baseline gaben 7 (14,0 %) der Patientinnen und Patienten an, „etwas“ unter **häufigem Aufwachen in der Nacht** zu leiden, 4 (8,0 %) „ziemlich viel“ und 2 (4,0 %) „viel“. Bis zu Beginn von Zyklus 25 nannte jedoch nur noch eine Patientin/ ein Patient (2,9 %), dass dieses Symptom „ziemlich viel“ auftrat.

Bei Baseline gaben 6 (12,0 %) der Patientinnen und Patienten an, „etwas“ unter **Schwäche** zu leiden, 3 (6,0 %) jeweils „ziemlich viel“ und „viel“. Bereits bis zu Beginn von Zyklus 13 wählte keiner der 44 Patientinnen und Patienten die Antwortkategorien „etwas“, „ziemlich viel“ oder „viel“.

Bei Baseline gaben 7 (14,0 %) der Patientinnen und Patienten an, „etwas“ unter **Muskelschmerzen** zu leiden, 4 (8,0 %) „ziemlich viel“ und 2 (4,0 %) „viel“. Bis zu Beginn von Zyklus 25 nannte jedoch nur noch eine Patientin/ ein Patient (2,9 %), dass diese Symptom „etwas“ auftrat.

Responderanalysen

Tabelle 4-150: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Symptomcheckliste“ – Responderanalyse

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50^a
Responder^b – n (%)	
Item 1: Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl	23/49 (46,9)
Item 2: Schlafprobleme	24/49 (49,0)
Item 3: Verringerter Appetit	16/49 (32,7)

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten FAS N = 50^a
Item 4: Erhöhter Appetit Item 5: Kopfschmerzen Item 6: Sehstörungen Item 7: Vermindertes Hörvermögen Item 8: Wunden am Mund Item 9: Schwierigkeiten beim Schlucken Item 10: Würgen Item 11: Schnarchen Item 12: Häufiges Aufwachen in der Nacht Item 13: Husten Item 14: Keuchen Item 15: Atemschwierigkeiten Item 16: Schmerzen in der Brust Item 17: Herzklopfen/-flattern Item 18: Kurzatmigkeit bei Belastung Item 19: Kurzatmigkeit im Ruhezustand Item 20: Anschwellen der Hände/Füße Item 21: Unterleibsschmerzen Item 22: Sodbrennen Item 23: Übelkeit Item 24: Erbrechen Item 25: Diarrhöe Item 26: Verstopfung Item 27: Stuhlinkontinenz Item 28: Schmerzen beim Urinieren Item 29: Erhöhte Harnfrequenz/Drang Item 30: Schwierigkeiten beim Beginn des Urinierens Item 31: Harninkontinenz Item 32: Schwäche Item 33: Muskelschmerzen Item 34: Schwindel Item 35: Taubheit Item 36: Kribbeln	12/49 (24,5) 19/49 (38,8) 6/49 (12,2) 3/49 (6,1) 5/49 (10,2) 5/49 (10,2) 7/49 (14,3) 18/49 (36,7) 20/49 (40,8) 24/49 (49,0) 6/49 (12,2) 6/49 (12,2) 2/49 (4,1) 4/49 (8,2) 14/49 (28,6) 3/49 (6,1) 1/49 (2,0) 15/49 (30,6) 3/49 (6,1) 11/49 (22,4) 6/49 (12,2) 11/49 (22,4) 11/49 (22,4) 5/49 (10,2) 4/49 (8,2) 9/49 (18,4) 6/49 (12,2) 8/49 (16,3) 16/49 (32,7) 21/49 (42,9) 4/49 (8,2) 5/49 (10,2) 9/49 (18,4)
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom a: alle Patientinnen und Patienten. b: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 0,6 Punkte (eine Antwortkategorie besser) d: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.</p>	

Es wurden Responderanalysen durchgeführt, um für jedes Symptom die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um eine Antwortkategorie zu bestimmen. Hierbei ist zu beachten, dass bei Baseline aufgrund der heterogenen Symptomausprägung, nicht alle Patientinnen und Patienten unter jedem Symptom litten, sodass sich ein Teil der Patientinnen und Patienten nicht um diese klinisch relevante Schwelle verbessern konnte.

Eine besonders hohe Anzahl Responder (≥ 40 % der Patientinnen und Patienten) traten für die Symptome Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl, Schlafprobleme, häufiges Aufwachen in der Nacht, Husten und Muskelschmerzen auf. Eine moderate Anzahl Responder (≥ 30 % der Patientinnen und Patienten) lag für die Symptome verringerter Appetit, Kopfschmerzen, Schnarchen, Unterleibsschmerzen und Schwäche vor. Die Symptome, welche vermehrt zu Baseline vorlagen, verbesserten sich bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten nach der Behandlung mit Selumetinib deutlich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die eingeschlossene Studie SPRINT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.5.2 Ausdauer: 6MWT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-151: Operationalisierung von „Ausdauer: 6MWT“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Symptomübergreifend wurde für alle Patienten ab 5 Jahren, welche PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege aufwiesen, sowie für Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion, die Ausdauer mittels des 6-Minuten Gehstest (6 minute walking test, 6MWT) untersucht. Der 6MWT ist ein valides und reliables Instrument, welches in einer Vielzahl von Indikationen als Studienendpunkt Anwendung findet.</p> <p>Hierbei wurde sowohl die zurückgelegte Strecke in Metern, der erreichte prozentuale Anteil der auf Alter, Geschlecht und BMI bezogenen Normaldistanz, und die maximal erreichte Geschwindigkeit betrachtet.</p> <p>Der 6MWT wurde sowohl zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen durchgeführt.</p> <p><i>Analysepopulationen</i></p> <p>Die Erhebung des 6MWT beruhte auf dem FAS. Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.</p> <p>Der 6MWT wurde für alle Patienten ab 5 Jahren, welche PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege aufwiesen, sowie für Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion erhoben.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline bei der Untersuchung vor den jeweiligen Behandlungszyklen 3, 5, 9, 13, 25 und 37 mit Mittelwert \pm s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Veränderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung der zurückgelegten Strecke mittels MMRM mit 95 %-KI und nominaler p-Wert. Grafische Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM. • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung in der zurückgelegten Strecke im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um 30 m. <p>Hierbei wurde der 6MWT bei folgenden Patientengruppen einzeln betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege • Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression • Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion <ul style="list-style-type: none"> - Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten - Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten - Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten - Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten <p>Als klinisch relevante Veränderung wurde der in der Literatur empfohlene und im SAP präspezifizierte Wert von ≥ 30 m als MID verwendet [61].</p> <p>Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline der zurückgelegten Strecke in 6 Minuten mittels MMRM-Analyse basierte auf einer eingeschränkten <i>Maximum-Likelihood</i>-Schätzung (<i>restricted maximum likelihood</i>, REML). Alle Patientinnen und Patienten mit einem erhobenen Wert bei Baseline wurden in die Analyse einbezogen. Die Analyse basiert auf den beobachteten Daten, ohne fehlende Werte zu imputieren. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt. Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.</p>
<p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>; PN: Plexiformes Neurofibrom; REML: <i>restricted maximum likelihood</i>; s: Standardabweichung;</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „6MWT“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Der 6MWT wurde zur Untersuchung der Ausdauer bei allen Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege sowie Patientinnen und Patienten mit Morbidität der Motorfunktion bei Studienbeginn erhoben. Da in der Studie SPRINT Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

Bei dem 6MWT handelt es sich um ein valides und etabliertes Instrument, daher erfolgt die Beurteilung dieses Endpunktes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des 6MWT wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-153: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Ausdauer: 6MWT“ – Veränderung gegenüber Baseline

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege N = 34 ^a	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
6MWT: Zurückgelegte Strecke (m)		
Baseline	30 500,05 ± 164,100 455,00 135,0 – 850,0	NA
Zyklus 5	31 486,14 ± 128,136 461,00 186,6 – 860,0	27 4,41 ± 104,851 1,00 -389,0 – 236,2
Zyklus 9	31 501,96 ± 120,077 491,00 263,0 – 845,0	28 19,49 ± 89,576 9,00 -145,0 – 297,2
Zyklus 13	29 473,88 ± 144,784 475,00 101,0 – 861,0	25 -0,82 ± 121,456 1,00 -296,0 – 281,9
Zyklus 25	22 509,69 ± 171,994 549,00 45,5 – 805,0	19 13,44 ± 128,344 1,00 -317,0 – 265,2
Zyklus 37	2 NC NC 642,0 – 761,0	2 NC NC -89,0 – 186,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege	
	N = 34^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N* Mittelwert ± s Median Min – Max	N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Normaldistanz zurückgelegt (%)		
Baseline	28 75,26 ± 19,231 75,76 20,5 – 114,4	NA
Zyklus 5	28 75,51 ± 15,902 78,03 28,2 – 97,5	25 2,78 ± 11,003 -0,65 -16,1 – 35,4
Zyklus 9	29 75,53 ± 14,522 77,10 36,6 – 102,4	26 2,46 ± 13,199 0,75 -14,0 – 44,0
Zyklus 13	27 72,76 ± 16,752 74,20 30,8 – 107,2	24 -1,25 ± 16,724 -2,47 -32,6 – 40,7
Zyklus 25	20 80,02 ± 13,544 81,35 54,4 – 109,7	16 1,66 ± 14,573 1,70 -19,6 – 36,6
Zyklus 37	2 NC NC 68,3 – 75,8	1 NC NC -9,7 – (-9,7)

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege	
	N = 34^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N* Mittelwert ± s Median Min – Max	N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Erreichte Geschwindigkeit (m/min)		
Baseline	30 83,34 ± 27,350 75,83 22,5 – 141,7	NA
Zyklus 5	31 81,02 ± 21,356 76,83 31,1 – 143,3	27 0,74 ± 17,475 0,17 -64,8 – 39,4
Zyklus 9	31 83,66 ± 20,013 81,83 43,8 – 140,8	28 3,25 ± 14,929 1,50 -24,2 – 49,5
Zyklus 13	29 78,98 ± 24,131 79,17 16,8 – 143,5	25 -0,14 ± 20,242 0,17 -49,3 – 47,0
Zyklus 25	22 84,95 ± 28,665 91,50 7,6 – 134,2	19 2,24 ± 21,391 0,17 -52,8 – 44,2
Zyklus 37	2 NC NC 107,0 – 126,8	2 NC NC -14,8 – 31,0
<p>6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; NA: Nicht anwendbar; NC: Nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung</p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein</p> <p>a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahre bei Studienbeginn mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege</p>		

Tabelle 4-154: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Ausdauer: 6MWT“ – Veränderung gegenüber Baseline

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	N = 28 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
Min – Max	Min – Max	
6MWT: Zurückgelegte Strecke (m)		
Baseline	25 488,70 ± 163,305 454,00 135,0 – 836,0	NA
Zyklus 5	26 488,36 ± 138,525 480,15 186,6 – 860,0	22 24,10 ± 76,213 23,00 -117,0 – 236,2
Zyklus 9	26 494,53 ± 120,000 493,00 263,0 – 845,0	23 27,25 ± 91,321 9,00 -117,0 – 297,2
Zyklus 13	23 487,98 ± 130,478 475,00 203,9 – 861,0	20 17,28 ± 106,887 8,90 -162,0 – 281,9
Zyklus 25	16 536,17 ± 99,167 553,00 363,0 – 770,0	14 32,16 ± 104,480 10,00 -135,0 – 265,2
Normaldistanz zurückgelegt (%)		
Baseline	24 74,06 ± 20,302 71,40 20,5 – 114,4	NA
Zyklus 5	25 74,87 ± 16,530 78,26 28,2 – 97,5	22 3,59 ± 11,507 2,46 -16,1 – 35,4

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression	
	N = 28 ^a	
	Absoluter Wert N*	Veränderung gegenüber Baseline N*
	Mittelwert ± s Median Min – Max	Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 9	25 75,10 ± 14,399 77,10 36,6 – 92,1	22 3,68 ± 13,610 0,80 -13,3 – 44,0
Zyklus 13	23 73,85 ± 16,293 75,40 30,8 – 107,2	20 1,69 ± 15,897 -0,85 -23,1 – 40,7
Zyklus 25	16 80,66 ± 14,822 83,45 54,4 – 109,7	13 3,17 ± 14,876 2,20 -19,6 – 36,6
Erreichte Geschwindigkeit (m/min)		
Baseline	25 81,45 ± 27,217 75,67 22,5 – 139,3	NA
Zyklus 5	26 81,39 ± 23,087 80,03 31,1 – 143,3	22 4,02 ± 12,702 3,83 -19,5 – 39,4
Zyklus 9	26 82,42 ± 20,000 82,17 43,8 – 140,8	23 4,54 ± 15,220 1,50 -19,5 – 49,5
Zyklus 13	23 81,33 ± 21,747 79,17 34,0 – 143,5	20 2,88 ± 17,814 1,48 -27,0 – 47,0
Zyklus 25	16 89,36 ± 16,527 92,17 60,5 – 128,3	14 5,36 ± 17,414 1,67 -22,5 – 44,2

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression	
	N = 28 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
Median	Median	
Min – Max	Min – Max	
<p>6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; NA: Nicht anwendbar; NC: Nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung;</p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein</p> <p>a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahre bei Studienbeginn mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression</p>		

Tabelle 4-155: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Ausdauer: 6MWT“ – Veränderung gegenüber Baseline

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege	
	N = 16 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
Median	Median	
Min – Max	Min – Max	
6MWT: Zurückgelegte Strecke (m)		
Baseline	14 492,85 ± 183,172 461,50 135,0 – 850,0	NA
Zyklus 5	14 484,48 ± 115,045 472,00 186,6 – 675,0	13 -4,86 ± 137,468 0,00 -389,0 – 236,2
Zyklus 9	14 511,29 ± 116,986 500,00 263,0 – 705,0	14 18,44 ± 113,972 14,50 -145,0 – 297,2

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege	
	N = 16^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s Median Min – Max	Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 13	14 444,62 ± 156,603 500,00 101,0 – 584,0	13 -18,40 ± 151,048 -11,00 -296,0 – 281,9
Zyklus 25	14 488,83 ± 201,419 549,00 45,5 – 805,0	13 2,56 ± 147,890 1,00 -317,0 – 265,2
Zyklus 37	2 NC NC 642,0 – 761,0	2 NC NC -89,0 – 186,0
Normaldistanz zurückgelegt (%)		
Baseline	12 72,12 ± 24,565 77,73 20,5 – 99,8	NA
Zyklus 5	11 75,89 ± 19,064 81,00 28,2 – 95,6	11 4,31 ± 12,274 -1,65 -5,2 – 35,4
Zyklus 9	12 74,30 ± 17,229 75,30 36,6 – 102,4	12 2,18 ± 17,008 -0,50 -14,0 – 44,0
Zyklus 13	12 68,11 ± 19,493 74,80 30,8 – 91,5	12 -4,00 ± 20,620 -4,37 -32,6 – 40,7
Zyklus 25	12 79,23 ± 14,806 79,85 54,4 – 109,7	10 0,17 ± 17,686 -0,66 -19,6 – 36,6

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege	
	N = 16 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s Median Min – Max	Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 37	2 NC NC 68,3 – 75,8	1 NC NC -9,7 – (-9,7)
Erreichte Geschwindigkeit (m/min)		
Baseline	14 82,14 ± 30,529 76,92 22,5 – 141,7	NA
Zyklus 5	14 80,75 ± 19,175 78,67 31,1 – 112,5	13 -0,81 ± 22,911 0,00 -64,8 – 39,4
Zyklus 9	14 85,21 ± 19,498 83,33 43,8 – 117,5	14 3,07 ± 18,995 2,42 -24,2 – 49,5
Zyklus 13	14 74,10 ± 26,101 83,33 16,8 – 97,3	13 -3,07 ± 25,174 -1,83 -49,3 – 47,0
Zyklus 25	14 81,47 ± 33,570 91,50 7,6 – 134,2	13 0,43 ± 24,649 0,17 -52,8 – 44,2
Zyklus 37	2 NC NC 107,0 – 126,8	2 NC NC -14,8 – 31,0
<p>6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; NA: Nicht anwendbar; NC: Nicht kalkulierbar; NA: Nicht anwendbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahre bei Studienbeginn mit PN der Atemwege</p>		

Tabelle 4-156: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Motorfunktion: 6MWT“ – Veränderung gegenüber Baseline

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a	
	Absoluter Wert N*	Veränderung gegenüber Baseline N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
6MWT: Zurückgelegte Strecke (m)		
Baseline	25 509,19 ± 165,813 467,00 135,0 – 836,0	NA
Zyklus 5	26 504,12 ± 145,939 483,00 186,6 – 860,0	23 22,96 ± 74,681 22,00 -117,0 – 236,2
Zyklus 9	26 507,07 ± 126,724 502,50 263,0 – 845,0	24 22,83 ± 91,001 4,50 -117,0 – 297,2
Zyklus 13	24 471,86 ± 158,741 475,50 101,0 – 861,0	21 -1,83 ± 115,656 -3,00 -174,0 – 281,9
Zyklus 25	18 495,20 ± 177,216 553,00 45,5 – 770,0	16 0,89 ± 134,419 -2,00 -317,0 – 265,2
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN der oberen Extremitäten		
Baseline	8 511,61 ± 164,326 531,50 182,9 – 758,0	NA
Zyklus 5	8 553,89 ± 103,124 556,50 419,1 – 762,0	7 56,03 ± 90,551 28,00 -38,0 – 236,2

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiertes Morbidität der Motorfunktion N = 33^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Zyklus 9	8 564,13 ± 85,828 563,50 453,0 – 728,0	8 52,52 ± 112,642 18,50 -60,0 – 297,2
Zyklus 13	7 532,83 ± 60,983 525,00 464,8 – 619,0	7 24,85 ± 138,390 -19,00 -139,0 – 281,9
Zyklus 25	7 549,29 ± 105,861 597,00 363,0 – 644,0	7 39,74 ± 130,853 19,00 -119,0 – 265,2
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN der unteren Extremitäten		
Baseline	10 486,46 ± 107,170 450,25 366,0 – 684,0	NA
Zyklus 5	12 467,76 ± 118,530 435,00 311,0 – 660,0	10 8,35 ± 77,961 1,00 -117,0 – 129,5
Zyklus 9	12 477,37 ± 97,047 493,00 311,0 – 603,0	10 19,58 ± 72,193 -7,25 -81,0 – 129,0
Zyklus 13	10 484,95 ± 106,204 455,00 354,0 – 644,0	8 19,24 ± 96,704 2,50 -119,0 – 152,4
Zyklus 25	6 520,83 ± 59,971 526,50 453,0 – 584,0	5 57,60 ± 64,116 67,00 -11,0 – 131,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten		
Baseline	6 557,79 ± 261,181 586,00 135,0 – 836,0	NA
Zyklus 5	5 517,12 ± 257,987 434,00 186,6 – 860,0	5 0,12 ± 37,325 -8,00 -37,0 – 51,6
Zyklus 9	5 495,20 ± 227,657 402,00 263,0 – 845,0	5 -21,80 ± 96,564 -40,00 -117,0 – 128,0
Zyklus 13	6 384,98 ± 276,183 300,50 101,0 – 861,0	5 -75,22 ± 113,532 -134,00 -174,0 – 68,9
Zyklus 25	5 388,72 ± 303,131 433,10 45,5 – 770,0	4 -137,98 ± 126,584 -100,50 -317,0 – -33,9
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten		
Baseline	1 NC NC 425,5 – 425,5	NA
Zyklus 5	1 NC NC 477,3 – 477,3	1 NC NC 51,8 – 51,8

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33 ^a	
	Absoluter Wert	Veränderung gegenüber Baseline
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
Min – Max	Min – Max	
Zyklus 9	1 NC NC 466,3 – 466,3	1 NC NC 40,8 – 40,8
Zyklus 13	1 NC NC 435,3 – 435,3	1 NC NC 9,8 – 9,8

6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; NA: Nicht anwendbar; NC: Nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung
N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein
a: Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion

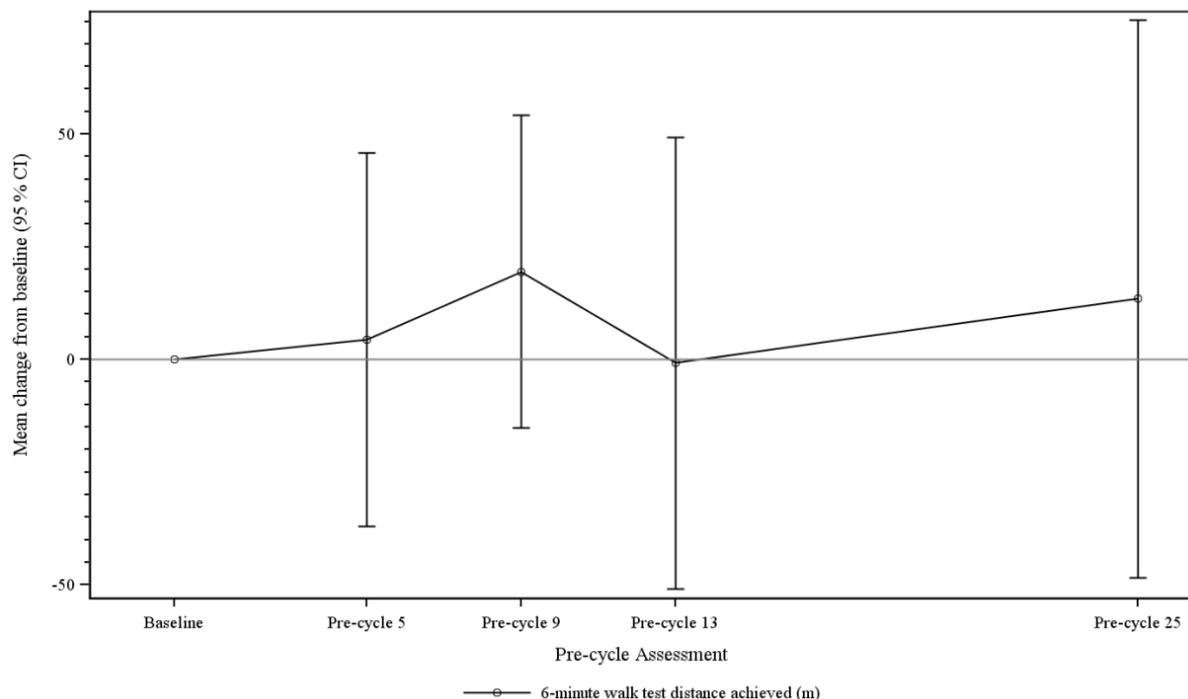


Abbildung 4-70: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

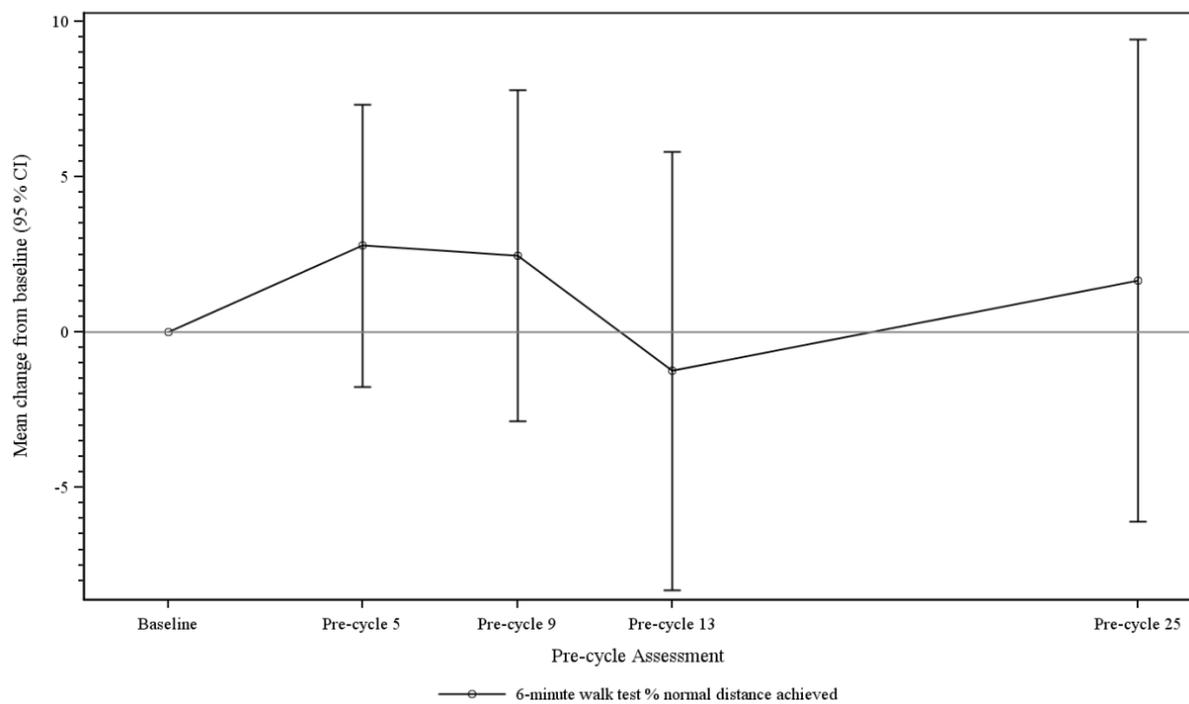


Abbildung 4-71: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

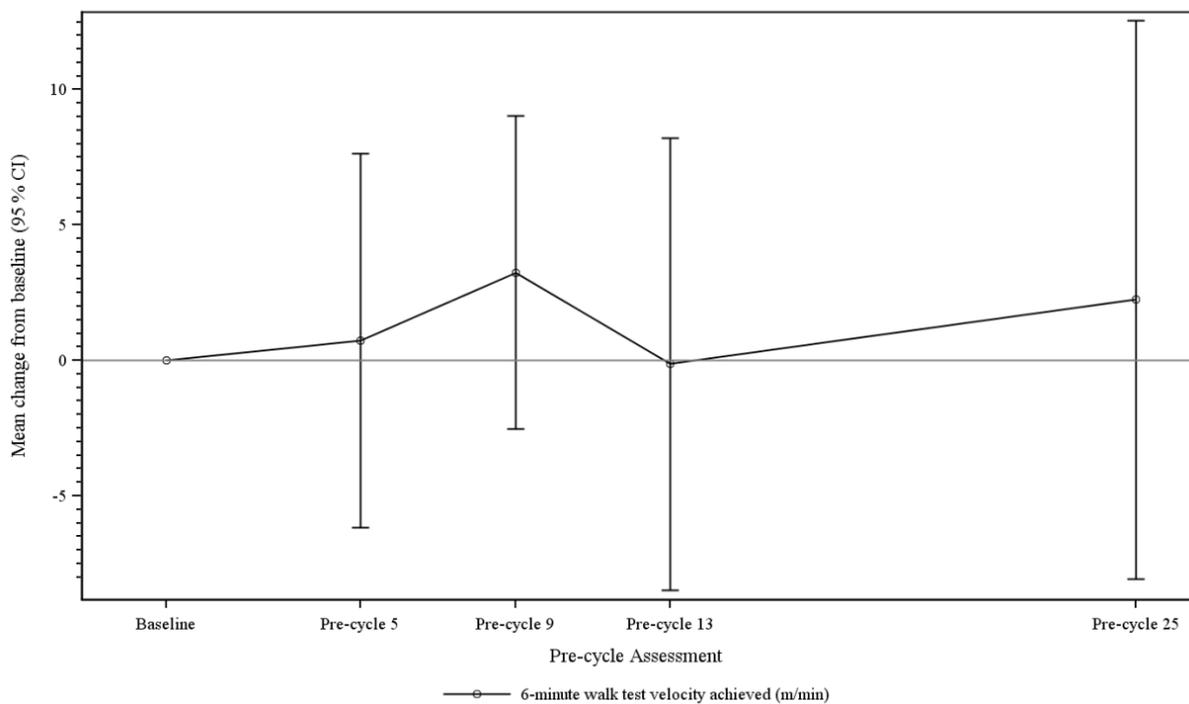


Abbildung 4-72: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

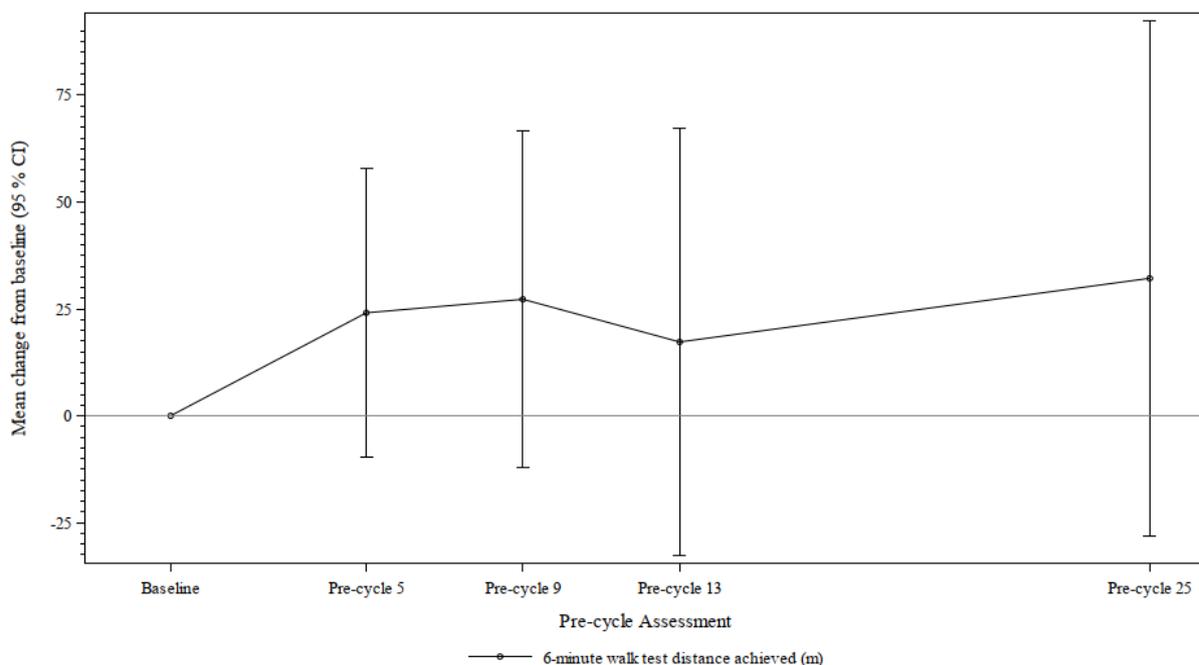


Abbildung 4-73: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

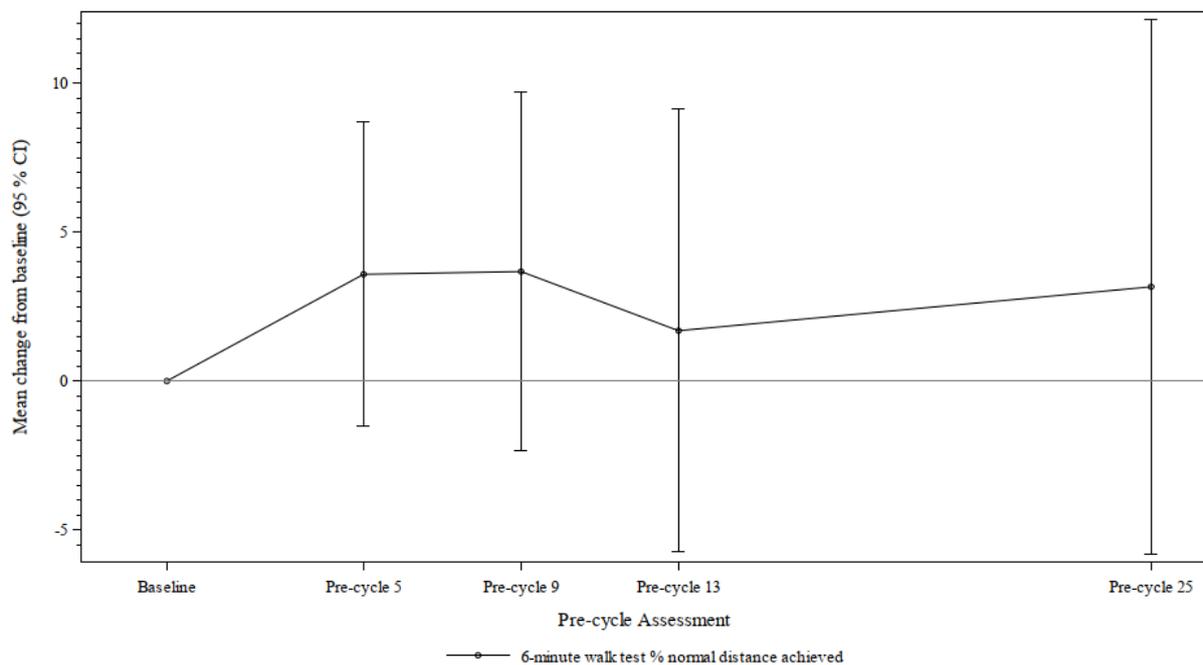


Abbildung 4-74: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

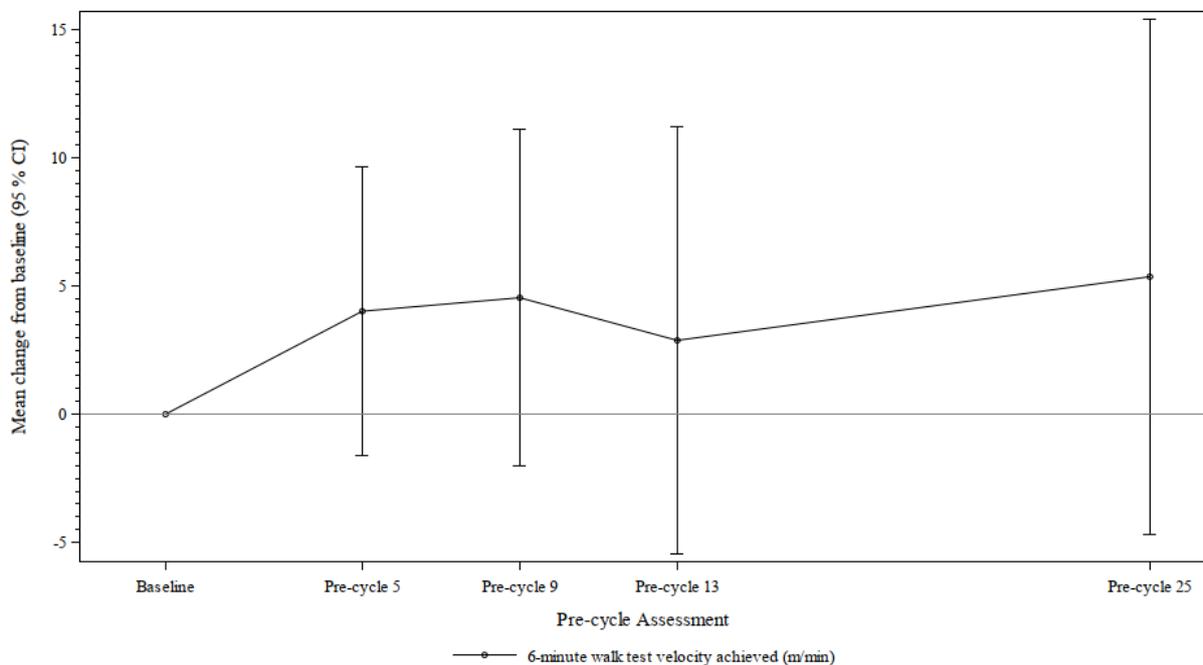


Abbildung 4-75: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

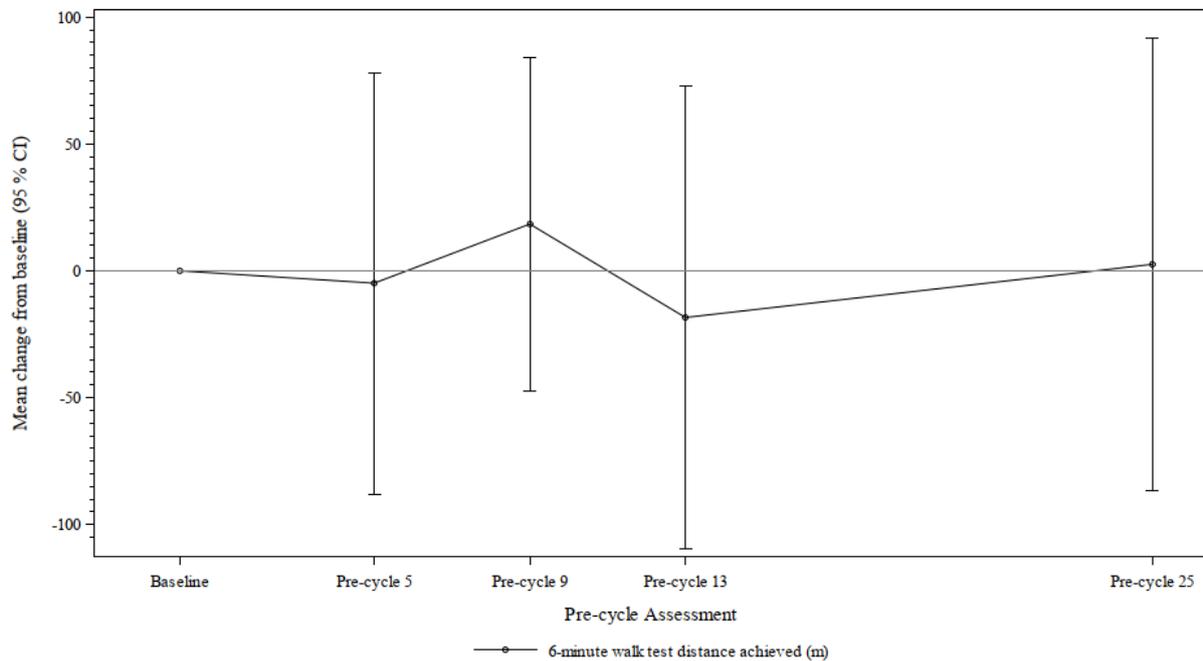


Abbildung 4-76: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

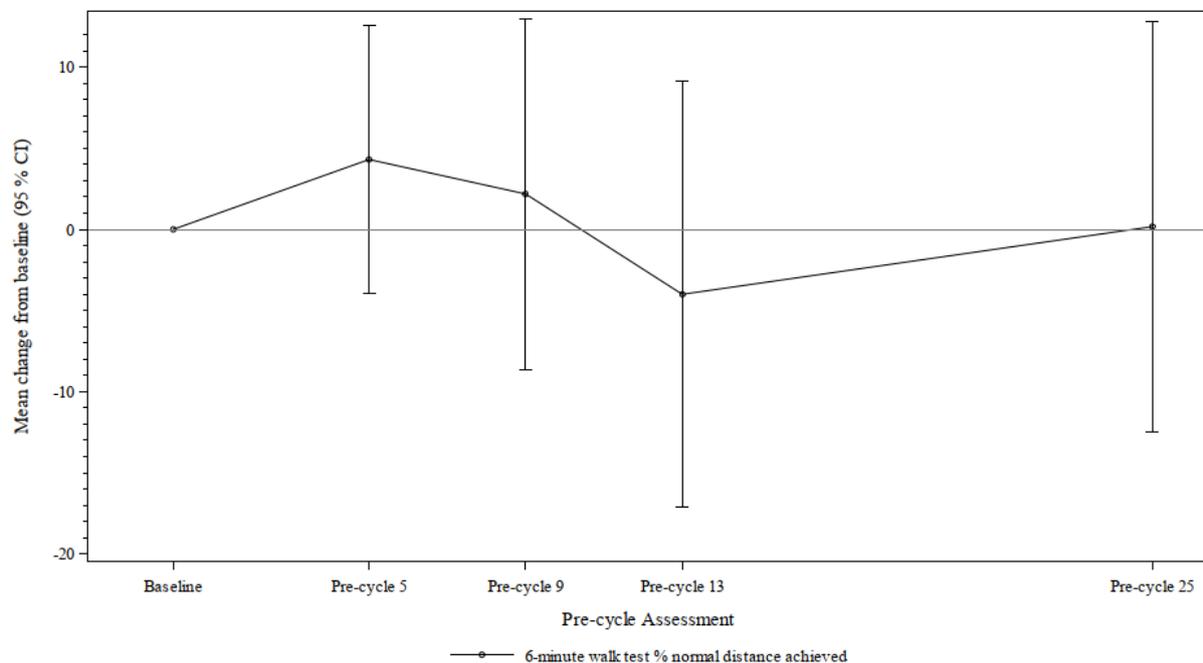


Abbildung 4-77: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

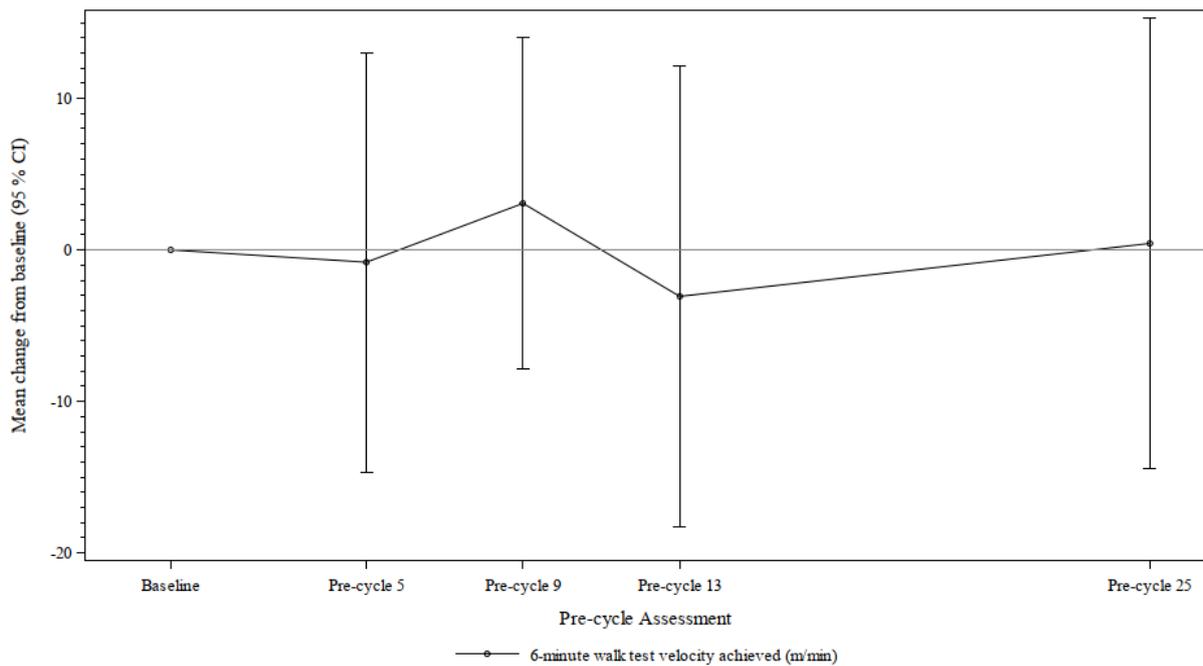


Abbildung 4-78: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

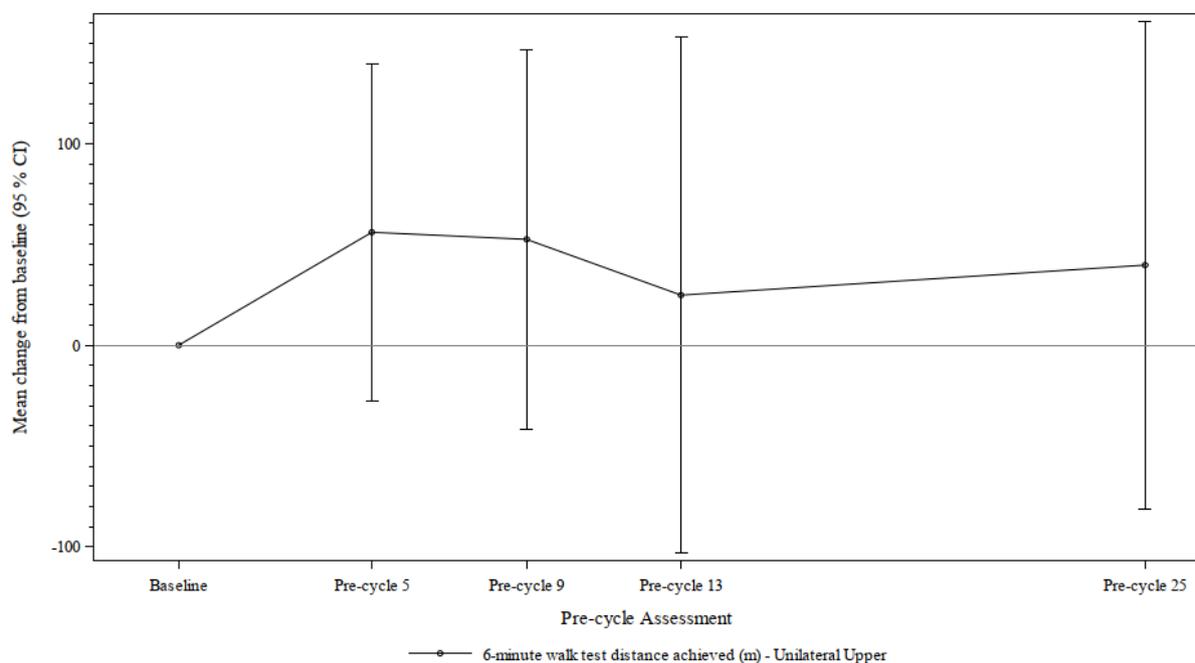


Abbildung 4-79: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

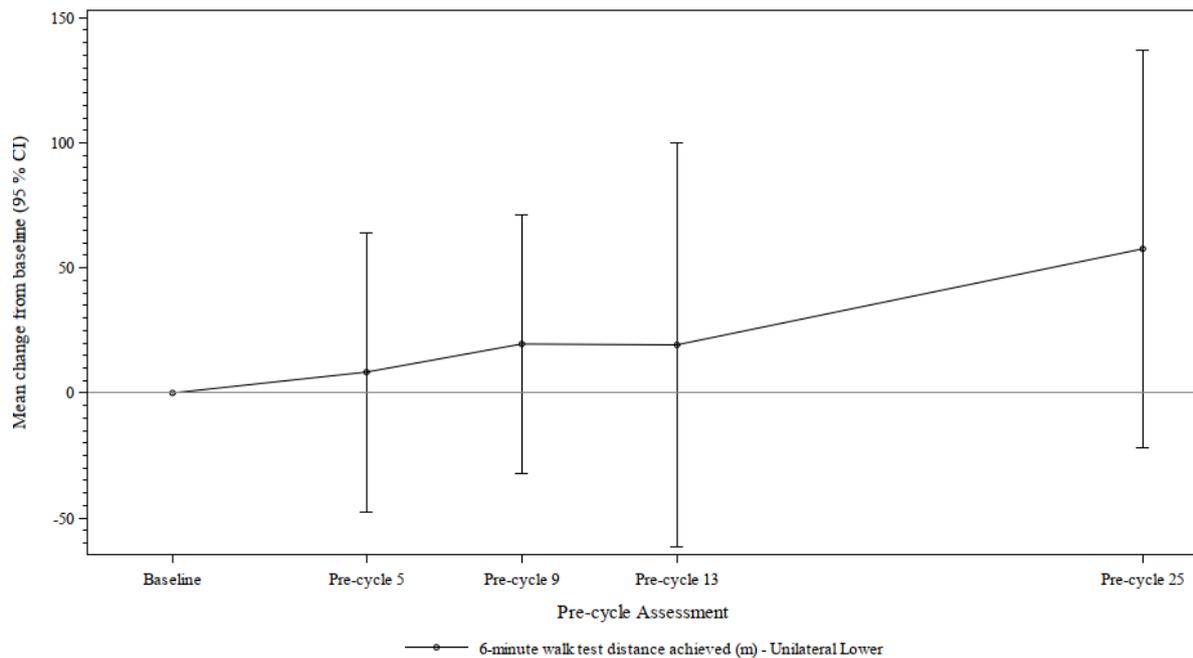


Abbildung 4-80: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assozierten Morbiditäten der Motorfunktion und unilateralen PN der unteren Extremitäten – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

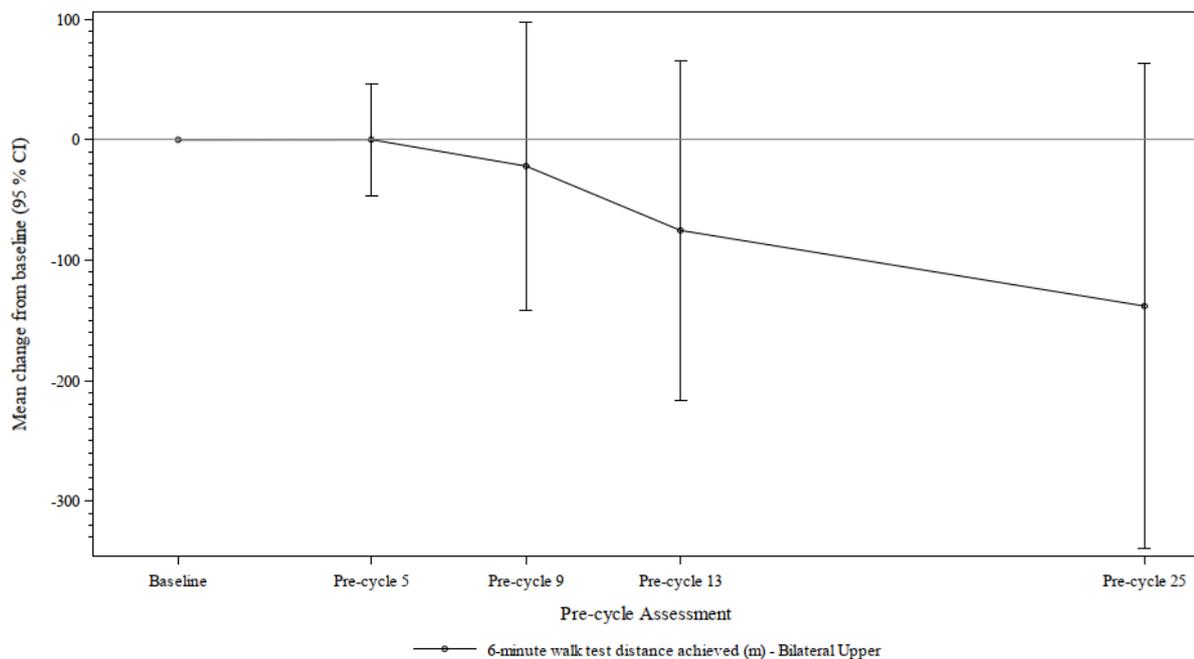


Abbildung 4-81: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assozierten Morbiditäten der Motorfunktion und bilateralen PN der unteren Extremitäten – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

MMRM-Analyse

Tabelle 4-157: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „6MWT – MMRM“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege				
	FAS N = 34^a				
	N*	adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline	SE	[95 %-KI]	p-Wert
6MWT – zurückgelegte Strecke (m) – MMRM^b					
Zyklus 5	27	2,32	16,117	[-30,93; 35,56]	0,887
Zyklus 9	28	17,42	12,326	[-8,10; 42,94]	0,171
Zyklus 13	25	-2,90	19,313	[-42,78; 36,98]	0,882
Zyklus 25	19	17,36	24,374	[-33,07; 67,79]	0,484
<p>6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler (<i>standard error</i>)</p> <p>N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt</p> <p>a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahre bei Studienbeginn mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege</p> <p>b: Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.</p>					

Tabelle 4-158: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „6MWT – MMRM“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression				
	FAS N = 28 ^a				
	N*	adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline	SE	[95 %-KI]	p-Wert
6MWT – zurückgelegte Strecke (m) – MMRM^b					
Zyklus 5	22	23,65	14,627	[-6,96; 54,26]	0,122
Zyklus 9	23	25,02	13,984	[-4,21; 54,24]	0,089
Zyklus 13	20	13,27	19,061	[-26,79; 53,33]	0,495
Zyklus 25	14	32,92	17,000	[-3,19; 69,03]	0,071
6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler (<i>standard error</i>) N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahre bei Studienbeginn mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression b: Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.					

Tabelle 4-159: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „6MWT – MMRM“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren mit PN Atemwege				
	FAS N = 16 ^a				
	N*	adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline	SE	[95 %-KI]	p-Wert
6MWT – zurückgelegte Strecke (m) – MMRM^b					
Zyklus 5	13	-7,29	26,377	[-67,65; 53,06]	0,789
Zyklus 9	14	16,42	20,975	[-30,42; 63,27]	0,452
Zyklus 13	13	-15,70	30,149	[-82,77; 51,37]	0,614
Zyklus 25	13	6,46	38,479	[-77,49; 90,42]	0,869
6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler (<i>standard error</i>)					

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren mit PN Atemwege FAS N = 16^a				
	N*	adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline	SE	[95 %-KI]	p-Wert
<p>N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt</p> <p>a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahre bei Studienbeginn mit PN der Atemwege</p> <p>b: Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.</p>					

Für alle Patientengruppen, für die der 6MWT einzeln betrachtet wurde, also Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege, Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression, Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege und Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion, betrug die zurückgelegte Strecke nur ~ 75 % der Normaldistanz und somit ~ 75 % des altersspezifischen Richtwerts. Die Patientinnen und Patienten sind also leicht eingeschränkt in ihrer Gehfähigkeit bzw. Ausdauer.

Im Studienverlauf sind Schwankungen in der zurückgelegten Strecke zu erkennen. Jedoch liegen für die Patientengruppen keine eindeutigen Tendenzen vor. Für die Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression ist hingegen eine Verbesserung im Studienverlauf um bis zu 32,16 m ± 104,480 m zu beobachten. Diese Patientinnen und Patienten erlangen demnach bis zu Zyklus 25 eine zurückgelegte Strecke von 80,66 % der Normaldistanz. Für diese Patientinnen und Patienten tritt also eine leichte Verbesserung der Gehfähigkeit ein.

Responderanalysen

Tabelle 4-160: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Ausdauer: 6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege“ – Responderanalysen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege N = 34 ^a
6MWT – zurückgelegte Strecke	
Responder ^b – n/N* (% ^c)[95 %-KI ^d]	15/28 (53,6) [33,9; 72,5]
BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahre bei Studienbeginn mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege. b: Verbesserung um 30 m c: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt. d: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.	

Tabelle 4-161: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Ausdauer: 6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression“ – Responderanalysen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression N = 28 ^a
6MWT – zurückgelegte Strecke	
Responder ^b – n/N* (% ^c)[95 %-KI ^d]	12/23 (52,2) [30,6; 73,2]
BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom N*: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahre bei Studienbeginn mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression b: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 30 m c: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt. d: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.	

Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Ausdauer: 6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege“ – Responderanalysen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege N = 16^a
6MWT – zurückgelegte Strecke	
Responder ^b – N* (% ^c)[95 %-KI ^d]	7/14 (50,0) [23,0; 77,0]
<p>BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom N*: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahre bei Studienbeginn mit PN der Atemwege b: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 30 m c: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt. d: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.KI:</p>	

Tabelle 4-163: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion“ – Responderanalysen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion N = 33^a
6MWT: Zurückgelegte Strecke	
Responder ^b – N* (% ^c)[95 %-KI ^d]	11/24 (45,8) [25,6, 67,2]
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patientinnen und Patienten mit unilaterale PN der oberen Extremitäten	
Responder ^b – N* (% ^c)[95 %-KI ^d]	4/8 (50,0) [15,7, 84,3]
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patientinnen und Patienten mit unilaterale PN der unteren Extremitäten	
Responder ^b – N* (% ^c)[95 %-KI ^d]	5/10 (50,0) [18,7, 81,3]
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten	
Responder ^b – N* (% ^c)[95 %-KI ^d]	1/5 (20,0) [0,5, 71,6]
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten	
Responder ^b – N* (% ^c)[95 %-KI ^d]	1/1 (NC) [NC]
BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; NC: Nicht kalkulierbar; PN: Plexiformes Neurofibrom N*: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. a: Patientinnen und Patienten mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion b: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 30 m c: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt. Prozentsätze wurden berechnet, wenn für mindestens 2 Patientinnen und Patienten Daten verfügbar waren. d: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.	

Anhand der Responderanalysen kann eine klinisch relevante Verbesserung von 30 m bei **53,6 %** (15/28) der Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege gezeigt werden. Das Ergebnis des 6MWT verbessert sich bei **52,2 %** (12/23) der Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression, bei **50,0 %** (7/14) der Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege und bei **45,8 %** (11/24) der Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion. Durch die Behandlung mit Selumetinib kann daher die Gehfähigkeit und Ausdauer bei den Patientinnen und Patienten verbessert werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die eingeschlossene Studie SPRINT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.1.5.3 Global Impression of Change (GIC)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-164: Operationalisierung von „Global Impression of Change (GIC)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Aufgrund der Heterogenität der Symptome von Patientinnen und Patienten mit PN wurde symptomübergreifend der allgemeine Gesundheitszustand erhoben. Der Global Impression of Change (GIC) ist ein valides und etabliertes Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Mit diesem Instrument kann ein Rückschluss auf den Behandlungserfolg vorgenommen werden [63]. Der GIC gibt die Einschätzung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes seit Beginn der Behandlung wieder. Die Beurteilung der Behandlung erfolgt dabei anhand von sieben Kategorien zur Veränderung gegenüber Baseline:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sehr viel besser 2. Viel besser 3. Wenig besser 4. Keine Veränderung 5. Wenig schlechter 6. Viel schlechter 7. Sehr viel schlechter <p>Hierbei wurde die Verbesserung in den Dimensionen Tumorschmerz, Gesamtschmerz und PN-bedingte Symptome erfasst. Die Selbstauskunft mittels GIC wurde bei Kindern ab 8 Jahren erhoben, bei Kindern ab 5 Jahren erfolgte die Auskunft durch die Eltern.</p> <p>Der GIC wurde zur Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen erhoben.</p> <p><i>Analysepopulationen</i></p> <p>Die Erhebung des GIC beruhte auf dem FAS. Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.</p> <p>Hierbei wurde der selbstberichtete GIC bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 – 18 Jahre bei Baseline und der elternberichtete GIC für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 – 18 Jahre bei Baseline erhoben.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien sowie graphische Darstellung. • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Erreichen der Antwortkategorien „Sehr viel besser“ oder „Viel besser“ im Studienverlauf
FAS: Full Analysis Set; GIC: Global Impression of Change; PN: Plexiformes Neurofibrom	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Symptomcheckliste“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Der GIC wird hierbei von Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren selbstberichtet und von Eltern von Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren als elternberichtet erhoben. Da in SPRINT Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

Der GIC wird objektiv erfasst, somit erfolgt die Beurteilung der Veränderung des Gesundheitszustandes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem sind für den GIC konsistent von über 70 % der Patientinnen und Patienten bzw. der Eltern vollständige Angaben vorhanden und von über 93 % der Patientinnen und Patienten für den selbstberichteten GIC wurde mindestens eine der Fragen beantwortet (siehe Tabelle 4-166 und Tabelle 4-167). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des GIC wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-166: Rücklaufquoten für „Global Impression of Change (GIC) – selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
	Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren		
	FAS N = 34 ^a		
	Erwartete Antworten, N*	Alle Fragen beantwortet, n (%)	≥ eine Frage beantwortet, n (%)
GIC – selbstberichtet			
Zyklus 3	32	23 (71,9)	30 (93,8)
Zyklus 5	32	29 (90,6)	30 (93,8)
Zyklus 9	30	28 (93,3)	28 (93,3)
Zyklus 13	30	29 (96,7)	29 (96,7)
Zyklus 25	23	23 (100)	23 (100)
Zyklus 37	4	4 (100)	4 (100)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; GIC: Global Impression of Change; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort
a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn

Tabelle 4-167: Rücklaufquoten für „Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
	Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren		
	FAS N = 48 ^a		
	Erwartete Antworten, N*	Alle Fragen beantwortet, n/N* (%)	≥ eine Frage beantwortet, n (%)
GIC – elternberichtet			
Zyklus 3	46	34 (73,9)	44 (95,7)
Zyklus 5	46	43 (93,5)	44 (95,7)
Zyklus 9	43	42 (97,7)	42 (97,7)
Zyklus 13	43	43 (100)	43 (100)
Zyklus 25	34	34 (100)	34 (100)
Zyklus 37	6	5 (83,3)	5 (83,3)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; GIC: Global Impression of Change; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort
a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren bei Studienbeginn

Verteilung der Antwortkategorien

Tabelle 4-168: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Global Impression of Change (GIC)“ – Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID						
	Selbstberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren N = 34 ^a						
Antwortkategorien	Sehr viel besser n/N* (%)	Viel besser n/N* (%)	Besser n/N* (%)	Keine Veränderung n/N* (%)	Schlechter n/N*(%)	Viel schlechter n/N* (%)	Sehr viel schlechter n/N* (%)
Item 1: Tumorschmerz							
Zyklus 3	7/26 (26,9)	5/26 (19,2)	6/26 (23,1)	7/26 (26,9)	1/26 (3,8)	0	0
Zyklus 5	6/30 (20,0)	8/30 (26,7)	5/30 (16,7)	10/30 (33,3)	1/30 (3,3)	0	0
Zyklus 9	13/30 (43,3)	3/30 (10,0)	4/30 (13,3)	9/30 (30,0)	0	0	1/30 (3,3)
Zyklus 13	10/29 (34,5)	5/29 (17,2)	7/29 (24,1)	6/29 (20,7)	1/29 (3,4)	0	0
Zyklus 25	11/23 (47,8)	5/23 (21,7)	1/23 (4,3)	6/23 (26,1)	0	0	0
Zyklus 37	1/4 (25,0)	0	0	3/4 (75,0)	0	0	0
Item 2: Gesamtschmerz							
Zyklus 3	6/30 (20,0)	3/30 (10,0)	6/30 (20,0)	12/30 (40,0)	3/30 (10,0)	0	0
Zyklus 5	6/30 (20,0)	6/30 (20,0)	4/30 (13,3)	12/30 (40,0)	1/30 (3,3)	1/30 (3,3)	0
Zyklus 9	4/30 (13,3)	6/30 (20,0)	9/30 (30,0)	8/30 (26,7)	3/30 (10,0)	0	0
Zyklus 13	6/29 (20,7)	6/29 (20,7)	5/29 (17,2)	12/29 (41,4)	0	0	0
Zyklus 25	6/23 (26,1)	3/23 (13,0)	6/23 (26,1)	8/23 (34,8)	0	0	0
Zyklus 37	1/4 (25,0)	0	0	2/4 (50,0)	1/4 (25,0)	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID						
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt 29. Juni 2018	Selbstberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren N = 34 ^a						
Antwort- kategorien	Sehr viel besser n /N* (%)	Viel besser n/N* (%)	Besser n/N* (%)	Keine Veränderung n/N* (%)	Schlechter n/N*(%)	Viel schlechter n/N* (%)	Sehr viel schlechter n/N* (%)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität							
Zyklus 3	4/23 (17,4)	5/23 (21,7)	7/23 (30,4)	6/23 (26,1)	1/23 (4,3)	0	0
Zyklus 5	7/29 (24,1)	7/29 (24,1)	8/29 (27,6)	7/29 (24,1)	0	0	0
Zyklus 9	8/30 (26,7)	5/30 (16,7)	8/30 (26,7)	9/30 (30,0)	0	0	0
Zyklus 13	10/29 (34,5)	7/29 (24,1)	4/29 (13,8)	7/29 (24,1)	1/29 (3,4)	0	0
Zyklus 25	8/23 (34,8)	8/23 (34,8)	3/23 (13,0)	4/23 (17,4)	0	0	0
Zyklus 37	4/4 (100)	0	0	0	0	0	0
BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i> N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahre bei Studienbeginn							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-169: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Global Impression of Change (GIC)“ – Zeitlicher Verlauf

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID						
	Elternberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren N = 48 ^a						
Antwort- kategorien	Sehr viel besser n /N* (%)	Viel besser n/N* (%)	Besser n/N* (%)	Keine Veränderung n/N* (%)	Schlechter n/N*(%)	Viel schlechter n/N* (%)	Sehr viel schlechter n/N* (%)
Item 1: Tumorschmerz							
Zyklus 3	2/38 (5,3)	7/38 (18,4)	11/38 (28,9)	16/38 (42,1)	1/38 (2,6)	1/38 (2,6)	0
Zyklus 5	8/44 (18,2)	8/44 (18,2)	7/44 (15,9)	20/44 (45,5)	1/44 (2,3)	0	0
Zyklus 9	14/45 (31,1)	9/45 (20,0)	9/45 (20,0)	13/45 (28,9)	0	0	0
Zyklus 13	14/43 (32,6)	11/43 (25,6)	3/43 (7,0)	15/43 (34,9)	0	0	0
Zyklus 25	11/34 (32,4)	9/34 (26,5)	4/34 (11,8)	10/34 (29,4)	0	0	0
Zyklus 37	2/5 (40,0)	0	0	3/5 (60,0)	0	0	0
Item 2: Gesamtschmerz							
Zyklus 3	2/44 (4,5)	8/44 (18,2)	12/44 (27,3)	21/44 (47,7)	0	1/44 (2,3)	0
Zyklus 5	6/44 (13,6)	11/44 (25,0)	8/44 (18,2)	16/44 (36,4)	3/44 (6,8)	0	0
Zyklus 9	8/45 (17,8)	13/45 (28,9)	7/45 (15,6)	15/45 (33,3)	2/45 (4,4)	0	0
Zyklus 13	10/43 (23,3)	12/43 (27,9)	6/43 (14,0)	13/43 (30,2)	1/43 (2,3)	1/43 (2,3)	0
Zyklus 25	10/34 (29,4)	8/34 (23,5)	5/34 (14,7)	10/34 (29,4)	1/34 (2,9)	0	0
Zyklus 37	1/5 (20,0)	2 (40,0)	0	2/5 (40,0)	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID						
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt 29. Juni 2018	Elternberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren N = 48 ^a						
Antwort- kategorien	Sehr viel besser n /N* (%)	Viel besser n/N* (%)	Besser n/N* (%)	Keine Veränderung n/N* (%)	Schlechter n/N*(%)	Viel schlechter n/N* (%)	Sehr viel schlechter n/N* (%)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität							
Zyklus 3	0	6/34 (17,6)	12/34 (35,3)	13/34 (38,2)	3/34 (8,8)	0	0
Zyklus 5	4/43 (9,3)	11/43 (25,6)	17/43 (39,5)	9/43 (20,9)	2/43 (4,7)	0	0
Zyklus 9	9/45 (20,0)	19/45 (42,2)	10/45 (22,2)	7/45 (15,6)	0	0	0
Zyklus 13	15/43 (34,9)	16/43 (37,2)	6/43 (14,0)	5/43 (11,6)	1/43 (2,3)	0	0
Zyklus 25	13/34 (38,2)	11/34 (32,4)	6/34 (17,6)	3/34 (8,8)	1/34 (2,9)	0	0
Zyklus 37	1/5 (20,0)	4/5 (80,0)	0	0	0	0	0
BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i> N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein a: Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahre bei Studienbeginn							

34 Patientinnen und Patienten waren für den selbstberichteten GIC in die Analyse eingeschlossen und 48 Patientinnen und Patienten für den elternberichteten GIC.

Bereits zum Zyklus 3 gaben für den selbstberichteten GIC 6/26 (23,1 %) Patientinnen und Patienten an, dass der Tumorschmerz nach der Behandlung mit Selumetinib „besser“ wurde, 5/26 (19,2 %) Patientinnen und Patienten gaben an, dass er „viel besser“ wurde und 7/26 (26,9 %) Patientinnen und Patienten, dass er „sehr viel besser“ wurde. Bis zum Zyklus 25 gaben für den selbstberichteten GIC 1/23 (4,3 %) Patientinnen und Patienten an, dass der Tumorschmerz „besser“ wurde, 5/23 (21,7 %) Patientinnen und Patienten, dass er „viel besser“ wurde und sogar 11/23 (47,8 %) Patientinnen und Patienten, dass er „sehr viel besser“ wurde.

Vor Zyklus 3 gaben für den selbstberichteten GIC 6/30 (20,0 %) Patientinnen und Patienten an, dass der Gesamtschmerz nach der Behandlung mit Selumetinib „besser“ wurde, 3/30 (10,0 %) Patientinnen und Patienten, dass er „viel besser“ wurde und 6/30 (20,0 %) Patientinnen und Patienten, dass er „sehr viel besser“ wurde. Bis zum Zyklus 25 gaben für den selbstberichteten GIC 6/23 (26,1 %) Patientinnen und Patienten an, dass der Gesamtschmerz „besser“ wurde, 3/23 (13,0 %) Patientinnen und Patienten, dass er „viel besser“ wurde und 6/23 (26,1 %) Patientinnen und Patienten, dass er „sehr viel besser“ wurde.

Für die Tumor-assoziierte Morbidität gaben bereits vor Zyklus 3 für den selbstberichteten GIC 7/23 (30,4 %) Patientinnen und Patienten an, dass sie nach der Behandlung mit Selumetinib „besser“ wurde, 5/23 (21,7 %) Patientinnen und Patienten, dass die Tumor-assoziierte Morbidität „viel besser“ wurde und 4/23 (17,4 %) Patientinnen und Patienten, dass Tumor-assoziierte Morbidität „sehr viel besser“ wurde. Bis zum Zyklus 25 gaben für den selbstberichteten GIC 3/23 (13,0 %) Patientinnen und Patienten an, dass die Tumor-assoziierte Morbidität nach der Behandlung mit Selumetinib „besser“ wurde, 8/23 (34,8 %) Patientinnen und Patienten, dass sie „viel besser“ wurde und 8/23 (34,8 %) Patientinnen und Patienten, dass sie „sehr viel besser“ wurde.

Für den elternberichteten GIC sind ähnliche Tendenzen zu beobachten.

Bereits zum Zyklus 3 gaben für den elternberichteten GIC 11/38 (28,9 %) der Eltern an, dass der Tumorschmerz nach der Behandlung mit Selumetinib „besser“ wurde, 7/38 (18,4 %) der Eltern gaben an, dass er „viel besser“ wurde und 2/38 (5,3 %) der Eltern, dass er „sehr viel besser“ wurde. Bis zum Zyklus 25 gaben für den selbstberichteten GIC 4/34 (11,8 %) Eltern an, dass der Tumorschmerz „besser“ wurde, 9/34 (26,5 %) Eltern, dass er „viel besser“ wurde und sogar 11/34 (32,4 %) der Eltern, dass er „sehr viel besser“ wurde.

Bereits zum Zyklus 3 gaben für den elternberichteten GIC 12/44 (27,3 %) der Eltern an, dass der Gesamtschmerz nach der Behandlung mit Selumetinib „besser“ wurde, 8/44 (18,2 %) der Eltern, dass er „viel besser“ wurde und 2/44 (4,5 %) der Eltern, dass er „sehr viel besser“ wurde. Bis zum Zyklus 25 gaben für den selbstberichteten GIC 5/34 (14,7 %) Eltern an, dass der Gesamtschmerz „besser“ wurde, 8/34 (23,5 %) Eltern, dass er „viel besser“ wurde und sogar 10/34 (29,4 %) der Eltern, dass er „sehr viel besser“ wurde.

Für die Tumor-assoziierte Morbidität gaben bereits zum Zyklus 3 für den elternberichteten GIC 12/34 (35,3 %) der Eltern an, dass sie nach der Behandlung mit Selumetinib „besser“ wurde und 6/34 (17,6 %) der Eltern, dass sie „viel besser“ wurde. Bis zum Zyklus 25 gaben für den elternberichteten GIC 6/34 (17,6 %) der Eltern an, dass die Tumor-assoziierte Morbidität „besser“ wurde, 11/34 (32,4 %) dass sie „viel besser“ wurde und 13/34 (38,2 %) der Eltern, dass sie „sehr viel besser“ wurde.

Sowohl im elternberichteten als auch im selbstberichteten GIC geben also die Mehrheit der Patientinnen und Patienten bei der Behandlung mit Selumetinib eine Verbesserung an, viele davon bereits zu Zyklus 3.

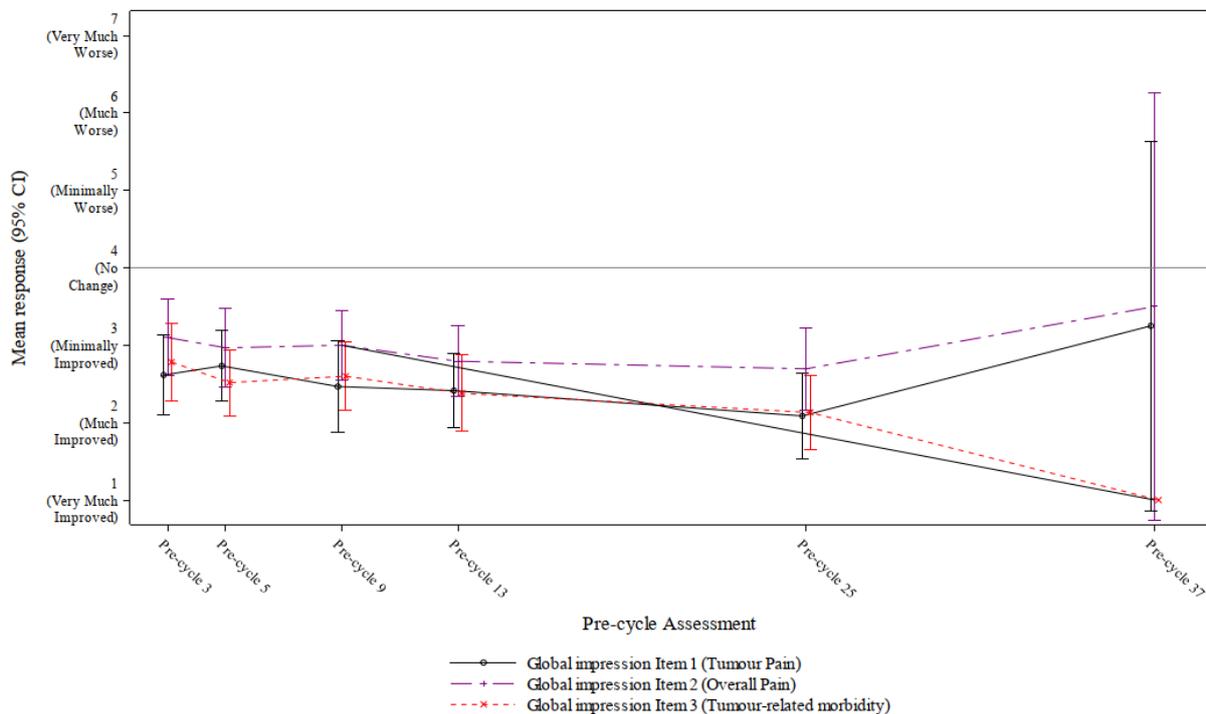


Abbildung 4-82: *Global Impression of Change* (GIC) – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

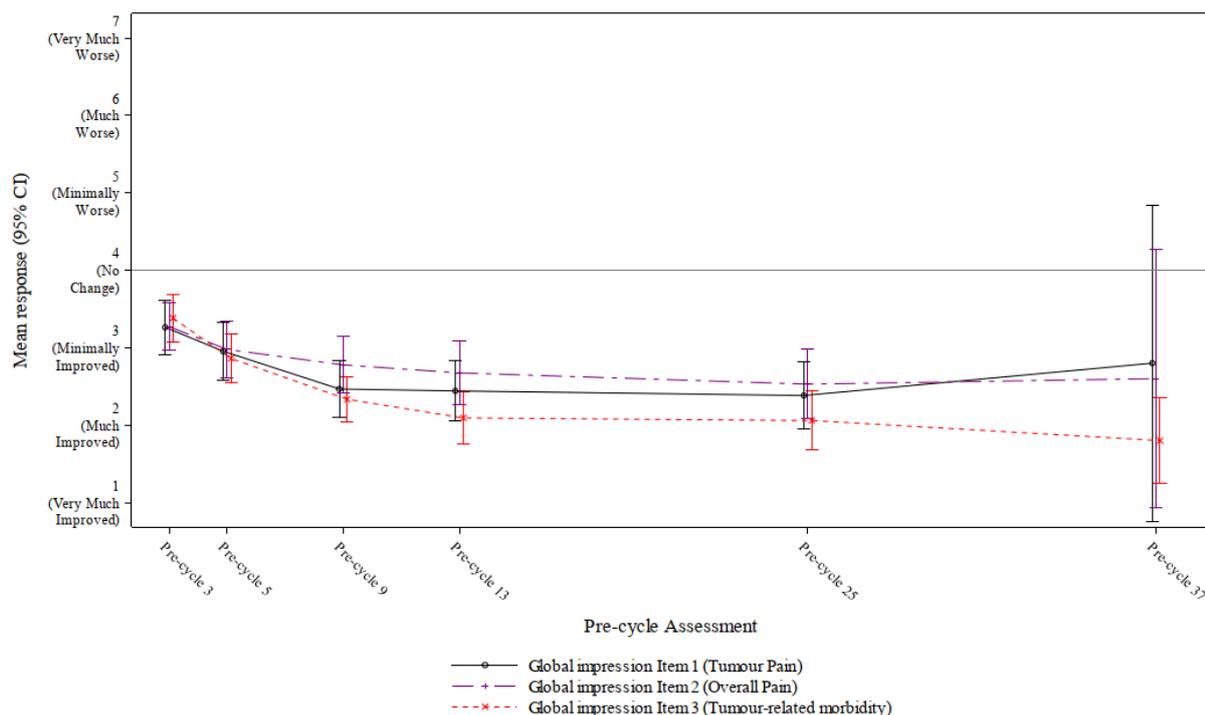


Abbildung 4-83: *Global Impression of Change (GIC)* – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

Responderanalysen

Tabelle 4-170: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „*Global Impression of Change (GIC)*“ – Responderanalysen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Selbstberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren N = 34 ^a	Elternberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren N = 48 ^b
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018		
Responder^c – n/N* (%)		
Item 1: Tumorschmerz	24/31 (77,4)	32/46 (69,6)
Item 2: Gesamtschmerz	21/31 (67,7)	30/46 (65,2)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	26/31 (83,9)	36/46 (78,3)
BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahre bei Studienbeginn b: Eltern oder Erziehungsberechtigte von Kindern zwischen 5 und 18 Jahren bei Studienbeginn c: Erreichen der Kategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“		

Mittels Responderanalysen wurde untersucht, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die während der Behandlung mit Selumetinib die Kategorien „viel besser“ und „sehr viel besser“ erreichen. 77,4 % der Patientinnen und Patienten berichten eine solche Verbesserung für den Tumorschmerz, 67,7 % für den Gesamtschmerz und sogar 83,9 % für die Tumor-assoziierte Morbidität. Zudem berichten 69,6 % der Eltern für die Patientinnen und Patienten eine solche Verbesserung in den Kategorien „viel besser“ und „sehr viel besser“ für den Tumorschmerz, 65,2 % für den Gesamtschmerz und sogar 78,3 % für die Tumor-assoziierte Morbidität.

Sowohl die Patientinnen und Patienten selbst, als auch ihre Eltern empfinden eine deutliche Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes durch die Behandlung mit Selumetinib.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die eingeschlossene Studie SPRINT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PedsQL

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-171: Operationalisierung von „PedsQL“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory, Version 4.0) ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren [65]. Es handelt sich um eine standardisierte pädiatrische Lebensqualitätsskala, die sowohl generische als auch krankheitsspezifische Module enthält. Sie besteht aus einer 23-teiligen Kernskala der globalen Lebensqualität und ist aus vier multidimensionalen Unterskalen aufgebaut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • physische Funktion • emotionale Funktion • soziale Funktion • schulische Funktion <p>Der Fragebogen liegt in einer Version zum Selbstreport durch die Kinder ab 8 Jahren und in einer Version zum Elternreport vor. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion: „nie“ bis 4 = schlechteste Funktion: „immer“); die Werte werden anschließend invertiert und in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen hierbei eine höhere Lebensqualität an.</p> <p>Der Skalenwert der Unterskalen wurde berechnet als Summe der Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items, um auch fehlende Daten zu berücksichtigen. Wenn jedoch mehr als 50 % der Items in einer Skala fehlten, wurde der Skalenwert nicht berechnet. Die Werte der einzelnen Skalen wurden zusätzlich nicht-transformiert (aber dennoch invers) angegeben. Der Gesamtwert wurde ebenfalls berechnet als die Summe aller Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen.</p> <p>Der PedsQL wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen erhoben.</p> <p><i>Analysepopulationen</i></p> <p>Die Erhebung PedsQL beruhte auf dem FAS. Das FAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in SPRINT Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.</p> <p>Der selbstberichtete PedsQL wurde von Kindern ab 8 Jahren durchgeführt, der elternberichtete PedsQL für Kinder ab 2 Jahren.</p> <p><i>Analysen und Darstellung im Dossier</i></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline des Gesamtscore sowie der einzelnen Unterskalen (physische Funktion emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion) bei der Untersuchung vor den jeweiligen Behandlungszyklen 5, 9, 13, 25 und 37 mit Mittelwert \pm s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Veränderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung des PedsQL-Gesamtscores mittels MMRM mit 95 %-KI und nominaler p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des PedsQL im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um 15 Punkte auf der Transformierten Skale (T-Score) <p>Als Schwelle für eine klinisch relevante Verbesserung im PedsQL im Vergleich zur Baseline wurde basierend auf der Empfehlung des IQWiG-Methodenpapiers 6.0 eine MID von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen [7]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung von 15 Punkten auf der transformierten Skala dargestellt.</p> <p>Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Gesamtscores des PedsQL mittels MMRM-Analyse basierte auf einer eingeschränkten <i>Maximum-Likelihood</i>-Schätzung (<i>restricted maximum likelihood</i>, REML). Alle Patientinnen und Patienten mit einem erhobenen Wert bei Baseline wurden in die Analyse einbezogen. Die Analyse basiert auf den beobachteten Daten, ohne fehlende Werte zu imputieren. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen durchgeführt. Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.</p>
<p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>; PN: Plexiformes Neurofibrom; REML: <i>restricted maximum likelihood</i>; s: Standardabweichung</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PedsQL“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Der PedsQL wird hierbei von Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren selbstberichtet und von Eltern von Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren als elternberichtet erhoben. Da in der Studie SPRINT Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt mittels des PedsQL. Dieser ist ein valider und etablierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. Da er objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Lebensqualität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem sind konsistent zu jedem Zeitpunkt alle Fragen für den selbstberichteten PedsQL von über 62,5 % der Patientinnen und Patienten beantwortet und von über 96,9 % mindestens 1 Frage beantwortet worden (siehe Tabelle 4-173). Für den elternberichteten PedsQL sind zu jedem Zeitpunkt konsistent für über 64,6 % der Patientinnen und Patienten alle Fragen beantwortet und für über 83,3 % mindestens 1 Frage (siehe Tabelle 4-174). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des PedsQL wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-173: Rücklaufquoten für „PedsQL – selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
	Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 34 ^a		
	Erwartete Antworten, N*	Alle Fragen beantwortet, n (%) ^b	≥ eine Frage beantwortet, n (%)
PedsQL – selbstberichtet			
Baseline	34	27 (79,4)	33 (97,1)
Zyklus 3	32	21 (65,6)	31 (96,9)
Zyklus 5	32	20 (62,5)	31 (96,9)
Zyklus 9	30	23 (76,7)	29 (96,7)
Zyklus 13	30	24 (80,0)	29 (96,7)
Zyklus 25	23	19 (82,6)	23 (100)
Zyklus 37	4	3 (75,0)	4 (100)

BID: Zweimal täglich; FAS: *Full Analysis Set*; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PedsQL: *Pediatric Quality of Life Inventory*

a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn

b: Patientinnen und Patienten, die in der vergangenen Woche nicht in der Schule waren (z. B. in den Sommerferien), wurden angewiesen, die Items des Unterskala Schulische Funktionskala nicht auszufüllen

Tabelle 4-174: Rücklaufquoten für „PedsQL – elternberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 2 – 18 Jahren FAS N = 50 ^a		
	Erwartete Antworten, N*	Alle Fragen beantwortet, n/N* (%) ^b	≥ eine Frage beantwortet, n (%)
PedsQL – elternberichtet			
Baseline	50	41 (82,0)	50 (100)
Zyklus 3	48	39 (81,3)	48 (100)
Zyklus 5	48	31 (64,6)	47 (97,9)
Zyklus 9	45	36 (80,0)	45 (100)
Zyklus 13	45	38 (84,4)	45 (100)
Zyklus 25	35	29 (82,9)	35 (100)
Zyklus 37	6	4 (66,7)	5 (83,3)

BID: Zweimal täglich; FAS: *Full Analysis Set*; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PedsQL: *Pediatric Quality of Life Inventory*

a: Patientinnen und Patienten im Alter von 2 – 18 Jahren bei Studienbeginn

b: Patientinnen und Patienten, die in der vergangenen Woche nicht in der Schule waren (z. B. in den Sommerferien), wurden angewiesen, die Items des Unterskala Schulische Funktionskala nicht auszufüllen

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-175: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PedsQL – selbstberichtet“ – Veränderung gegenüber Baseline – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Selbstberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren N = 34 ^a	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Absoluter Wert (transformierte Skala)	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)
	N* Mittelwert ± s Median Min – Max	N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Gesamtscore		
Baseline	33 73,91 ± 20,667 81,82 13,0 – 96,7	NA
Zyklus 3	31 79,75 ± 13,670 81,52 48,9 – 97,8	31 6,94 ± 15,111 5,43 -20,1 – 57,8
Zyklus 5	31 77,82 ± 16,129 83,33 42,4 – 97,8	31 5,01 ± 15,277 4,35 -43,5 – 37,0
Zyklus 9	31 78,43 ± 16,477 82,61 32,6 – 97,2	31 5,62 ± 15,592 3,26 -19,9 – 42,4
Zyklus 13	29 79,56 ± 18,672 84,78 30,4 – 100,0	29 6,71 ± 17,303 7,61 -24,2 – 53,3
Zyklus 25	23 84,76 ± 14,374 83,70 34,8 – 100,0	23 7,47 ± 16,293 6,22 -15,2 – 43,5
Zyklus 37	4 88,95 ± 10,242 92,57 73,9 – 96,7	4 9,95 ± 10,598 6,70 1,1 – 25,3

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Selbstberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren N = 34 ^a	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Physische Funktionsskala		
Baseline	33 75,45 ± 23,010 84,38 15,6 – 100,0	NA
Zyklus 3	31 78,00 ± 19,185 81,25 12,5 – 100,0	31 3,73 ± 15,233 3,13 -25,0 – 40,6
Zyklus 5	31 76,58 ± 20,418 81,25 21,9 – 100,0	31 2,32 ± 18,230 6,25 -56,3 – 34,4
Zyklus 9	31 76,84 ± 18,823 84,38 28,1 – 100,0	31 2,58 ± 18,289 3,13 -37,5 – 65,6
Zyklus 13	29 80,93 ± 20,852 90,63 21,9 – 100,0	29 6,71 ± 20,806 6,25 -46,9 – 68,8
Zyklus 25	23 85,46 ± 14,524 90,63 53,1 – 100,0	23 7,34 ± 22,956 3,13 -31,3 – 59,4
Zyklus 37	4 91,41 ± 6,929 90,63 84,4 – 100,0	4 10,94 ± 25,323 4,69 -12,5 – 46,9

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Selbstberichtet	
	FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren	
	N = 34 ^a	
	Absoluter Wert (transformierte Skala)	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)
	N* Mittelwert ± s Median Min – Max	N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Emotionale Funktionsskala		
Baseline	33 75,91 ± 22,792 85,00 5,0 – 100,0	NA
Zyklus 3	31 85,65 ± 15,096 90,00 45,0 – 100,0	31 10,48 ± 21,148 5,00 -25,0 – 75,0
Zyklus 5	31 80,16 ± 17,582 85,00 40,0 – 100,0	31 5,00 ± 21,602 0,00 -45,0 – 65,0
Zyklus 9	31 83,71 ± 17,271 85,00 40,0 – 100,0	31 8,55 ± 21,455 5,00 -35,0 – 65,0
Zyklus 13	29 83,28 ± 19,470 90,00 45,0 – 100,0	29 7,41 ± 26,647 10,00 -35,0 – 95,0
Zyklus 25	23 85,65 ± 20,299 95,00 25,0 – 100,0	23 6,30 ± 22,321 10,00 -45,0 – 65,0
Zyklus 37	4 95,00 ± 10,000 100,00 80,0 – 100,0	4 16,25 ± 14,361 15,00 0,0 – 35,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Selbstberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren N = 34^a	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Soziale Funktionsskala		
Baseline	33 75,91 ± 23,401 80,00 0,0 – 100,0	NA
Zyklus 3	30 80,83 ± 17,424 85,00 30,0 – 100,0	30 6,17 ± 20,328 5,00 -35,0 – 65,0
Zyklus 5	31 80,97 ± 20,059 85,00 30,0 – 100,0	31 5,97 ± 15,461 5,00 -35,0 – 35,0
Zyklus 9	31 79,03 ± 20,713 85,00 25,0 – 100,0	31 4,03 ± 17,001 5,00 -30,0 – 35,0
Zyklus 13	29 80,52 ± 25,332 90,00 15,0 – 100,0	29 5,17 ± 22,815 5,00 -45,0 – 65,0
Zyklus 25	23 87,39 ± 16,505 90,00 35,0 – 100,0	23 5,65 ± 15,689 5,00 -25,0 – 40,0
Zyklus 37	4 83,75 ± 22,500 95,00 50,0 – 95,0	4 -3,75 ± 8,539 2,50 -15,0 – 5,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Selbstberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren N = 34^a	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Schulische Funktionsskala^b		
Baseline	28 66,25 ± 27,475 75,00 10,0 – 100,0	NA
Zyklus 3	24 73,75 ± 18,252 77,50 35,0 – 100,0	20 7,25 ± 17,953 2,50 -20,0 – 45,0
Zyklus 5	21 75,00 ± 21,852 80,00 25,0 – 100,0	17 5,88 ± 20,709 0,00 -30,0 – 50,0
Zyklus 9	26 72,69 ± 19,454 80,00 5,0 – 95,0	23 8,04 ± 22,800 0,00 -40,0 – 70,0
Zyklus 13	25 70,60 ± 25,549 70,00 0,0 – 100,0	23 5,00 ± 16,583 5,00 -25,0 – 45,0
Zyklus 25	19 79,21 ± 23,703 90,00 0,0 – 100,0	16 6,25 ± 18,394 5,00 -20,0 – 50,0
Zyklus 37	3 81,67 ± 16,073 75,00 70,0 – 100,0	2 NC NC -10,0 – 15,0
<p>BID: Zweimal täglich; s: Standardabweichung; PN: Plexiformes Neurofibrom; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; NA: Nicht anwendbar; NC: Nicht kalkulierbar; PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i></p> <p>N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein</p>		

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Selbstberichtet	
	FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren	
	N = 34 ^a	
	Absoluter Wert (transformierte Skala)	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)
	N*	N*
Mittelwert ± s	Mittelwert ± s	
Median	Median	
Min – Max	Min – Max	
a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn.		
b: Patientinnen und Patienten, die in der vergangenen Woche nicht in der Schule waren (z. B. in den Sommerferien), wurden angewiesen, die Items des Unterskala Schulische Funktionskala nicht auszufüllen		

Tabelle 4-176: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PedsQL – elternberichtet“ – Veränderung gegenüber Baseline – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Elternberichtet	
	FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 2 – 18 Jahren	
	N = 50 ^a	
	Absoluter Wert (transformierte Skala)	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)
	N*	N*
Mittelwert ± s	Mittelwert ± s	
Median	Median	
Min – Max	Min – Max	
Gesamtscore		
Baseline	50 60,79 ± 18,864 60,33 20,7 – 98,9	NA
Zyklus 3	47 68,66 ± 15,640 68,48 39,1 – 100,0	47 8,54 ± 14,240 9,18 -21,7 – 43,7
Zyklus 5	47 68,74 ± 17,262 70,65 25,0 – 94,6	47 8,95 ± 13,637 9,78 -19,6 – 45,9
Zyklus 9	48 69,89 ± 17,511 70,65 34,8 – 98,9	48 9,85 ± 16,132 10,79 -23,9 – 58,7

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Elternberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 2 – 18 Jahren N = 50 ^a	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 13	45 73,34 ± 15,373 76,09 39,1 – 98,9	45 12,97 ± 16,217 13,10 -14,1 – 57,6
Zyklus 25	35 74,76 ± 16,684 77,78 34,8 – 100,0	35 13,17 ± 21,230 16,30 -29,0 – 68,5
Zyklus 37	5 74,12 ± 13,789 73,91 56,5 – 90,2	5 21,03 ± 8,438 24,58 8,6 – 29,3
Physische Funktionsskala		
Baseline	50 60,56 ± 25,434 59,38 9,4 – 100,0 0,0	NA
Zyklus 3	47 68,95 ± 21,664 71,88 18,8 – 100,0	47 9,77 ± 17,697 9,38 -31,3 – 43,8
Zyklus 5	47 66,82 ± 22,997 68,75 21,9 – 100,0	47 7,51 ± 18,380 6,25 -28,1 – 75,0
Zyklus 9	48 69,82 ± 23,899 75,00 12,5 – 100,0	48 10,64 ± 22,926 10,94 -71,9 – 71,9
Zyklus 13	45 73,19 ± 21,053 78,13 18,8 – 100,0	45 13,82 ± 20,004 9,38 -25,0 – 65,6

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Elternberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 2 – 18 Jahren N = 50 ^a	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min – Max
	Zyklus 25	35 78,04 ± 22,566 87,50 0,0 – 100,0
Zyklus 37	5 74,38 ± 18,275 68,75 50,0 – 96,9	5 17,50 ± 11,180 15,63 3,1 – 34,4
Emotionale Funktionsskala		
Baseline	50 64,90 ± 21,321 65,00 15,0 – 100,0	NA
Zyklus 3	48 75,63 ± 18,120 75,00 30,0 – 100,0	48 11,25 ± 18,694 10,00 -35,0 – 50,0
Zyklus 5	47 75,11 ± 19,795 75,00 30,0 – 100,0	47 10,96 ± 18,137 10,00 -35,0 – 50,0
Zyklus 9	48 77,92 ± 19,808 80,00 25,0 – 100,0	48 13,54 ± 22,431 15,00 -40,0 – 75,0
Zyklus 13	45 82,22 ± 15,468 85,00 40,0 – 100,0	45 17,44 ± 21,149 15,00 -25,0 – 70,0
Zyklus 25	35 80,00 ± 19,478 85,00 40,0 – 100,0	35 16,29 ± 24,324 15,00 -25,0 – 70,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Elternberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 2 – 18 Jahren N = 50^a	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 37	5 82,00 ± 15,248 80,00 65,0 – 100,0	5 26,00 ± 25,100 30,00 -10,0 – 60,0
Soziale Funktionsskala		
Baseline	50 57,85 ± 24,370 57,50 10,0 – 100,0	NA
Zyklus 3	47 66,06 ± 21,492 65,00 15,0 – 100,0	47 8,03 ± 18,012 10,00 -40,0 – 35,0
Zyklus 5	47 68,19 ± 21,905 75,00 15,0 – 100,0	47 11,33 ± 20,733 5,00 -25,0 – 80,0
Zyklus 9	48 66,04 ± 24,232 70,00 20,0 – 100,0	48 8,70 ± 21,561 7,50 -40,0 – 65,0
Zyklus 13	45 69,67 ± 23,703 75,00 20,0 – 100,0	45 11,72 ± 22,512 5,00 -30,0 – 70,0
Zyklus 25	35 69,57 ± 22,925 70,00 25,0 – 100,0	35 9,50 ± 27,612 5,00 -45,0 – 85,0
Zyklus 37	5 64,00 ± 23,022 60,00 40,0 – 100,0	5 20,00 ± 12,748 20,00 5,0 – 40,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Elternberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 2 – 18 Jahren N = 50 ^a	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min – Max
	Schulische Funktionsskala^b	
Baseline	44 60,80 ± 22,118 65,00 8,3 – 95,0	NA
Zyklus 3	40 62,63 ± 19,182 57,50 25,0 – 100,0	34 0,69 ± 22,391 0,00 -40,0 – 60,0
Zyklus 5	33 65,56 ± 18,137 65,00 30,0 – 100,0	27 5,12 ± 20,480 10,00 -40,0 – 41,7
Zyklus 9	42 64,40 ± 20,962 62,50 15,0 – 100,0	37 5,14 ± 17,657 10,00 -45,0 – 30,0
Zyklus 13	40 67,08 ± 20,321 72,50 20,0 – 100,0	37 6,04 ± 19,541 5,00 -45,0 – 45,0
Zyklus 25	29 68,10 ± 21,688 70,00 20,0 – 100,0	26 4,36 ± 26,128 5,00 -41,7 – 60,0
Zyklus 37	9 73,75 ± 17,970 67,50 60,0 – 100,0	1 NC NC 25,0 – 25,0
BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; NA: Nicht anwendbar; NC: Nicht kalkulierbar; PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> ; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein		

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Elternberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 2 – 18 Jahren N = 50^a	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min – Max	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min – Max
a: Patientinnen und Patienten im Alter von 2 – 18 Jahren bei Studienbeginn. b: Patientinnen und Patienten, die in der vergangenen Woche nicht in der Schule waren (z. B. in den Sommerferien), wurden angewiesen, die Items des Unterskala Schulische Funktionskala nicht auszufüllen		

34 Patientinnen und Patienten konnten auf Grund ihres Alters für den selbstberichteten PedsQL in die Analyse eingeschlossen werden; 50 Patientinnen und Patienten für die Analyse des elternberichteten PedsQL.

Bei Baseline war die Verteilung der Gesamtscores sehr heterogen, Für den selbstberichteten PedsQL betrug der mittlere T-Score $73,91 \pm 20,667$; die Spanne betrug 13,0 – 96,7. Einige der Kinder hatten somit bei Studieneinschluss eine sehr geringe Lebensqualität. Unter Behandlung mit Selumetinib verbesserte sich der Gesamtscore bis Zyklus 25 um $7,47 \pm 16,293$ Punkte.

Auch für den elternberichteten PedsQL war die Verteilung der Werte sehr heterogen, zudem bewerteten die Eltern die Lebensqualität im Durchschnitt etwas niedriger. Der mittlere T-Score bei Baseline betrug $60,79 \pm 18,864$; die Spanne betrug 20,7 – 98,9. Unter Behandlung mit Selumetinib verbesserte sich der Gesamtscore bis Zyklus 25 um $13,17 \pm 21,230$ Punkte. Diese Ergebnisse werden auch für den in Datenschnitt von März von 2019 in der Literatur bestätigt [6].

Aus der Analyse mittels MMRM (Tabelle 4-177 und Tabelle 4-178) für den Gesamtscore des PedsQL zeigen sich unterstützend dazu statistisch signifikante Verbesserungen in der Lebensqualität sowohl für den selbstberichteten PedsQL als auch für den elternberichteten PedsQL zu jedem Erhebungszeitpunkt.

Die Lebensqualität erhöhte sich also für die Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib.

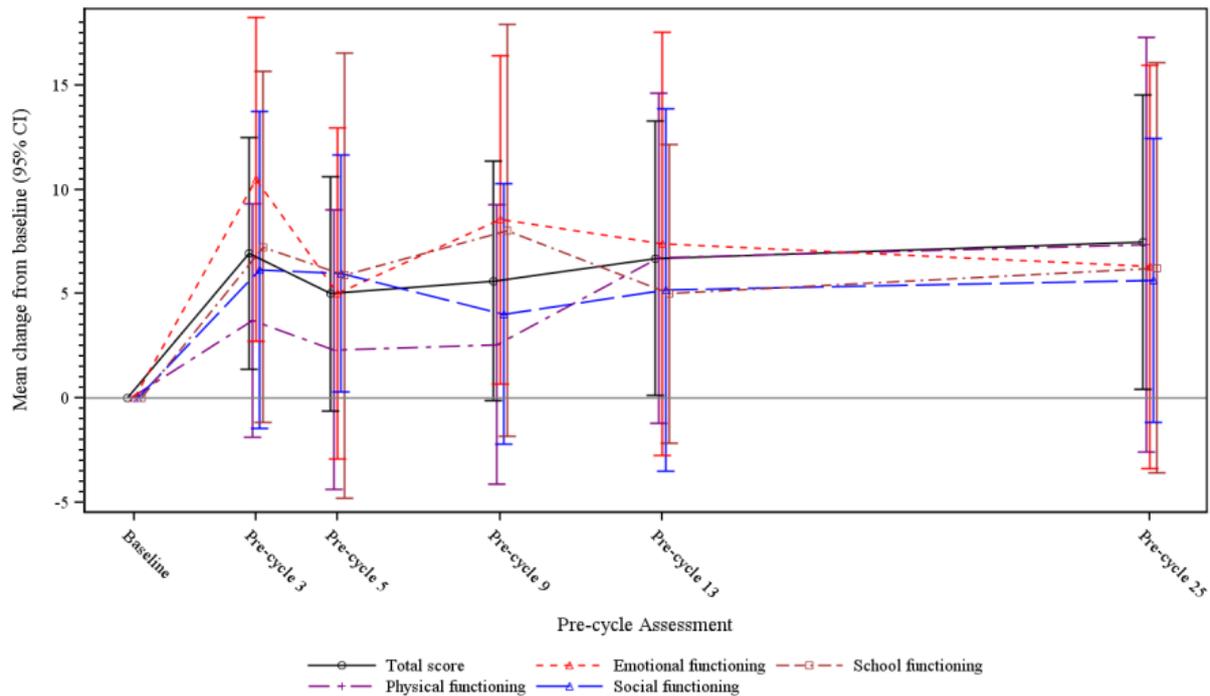


Abbildung 4-84: PedsQL – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

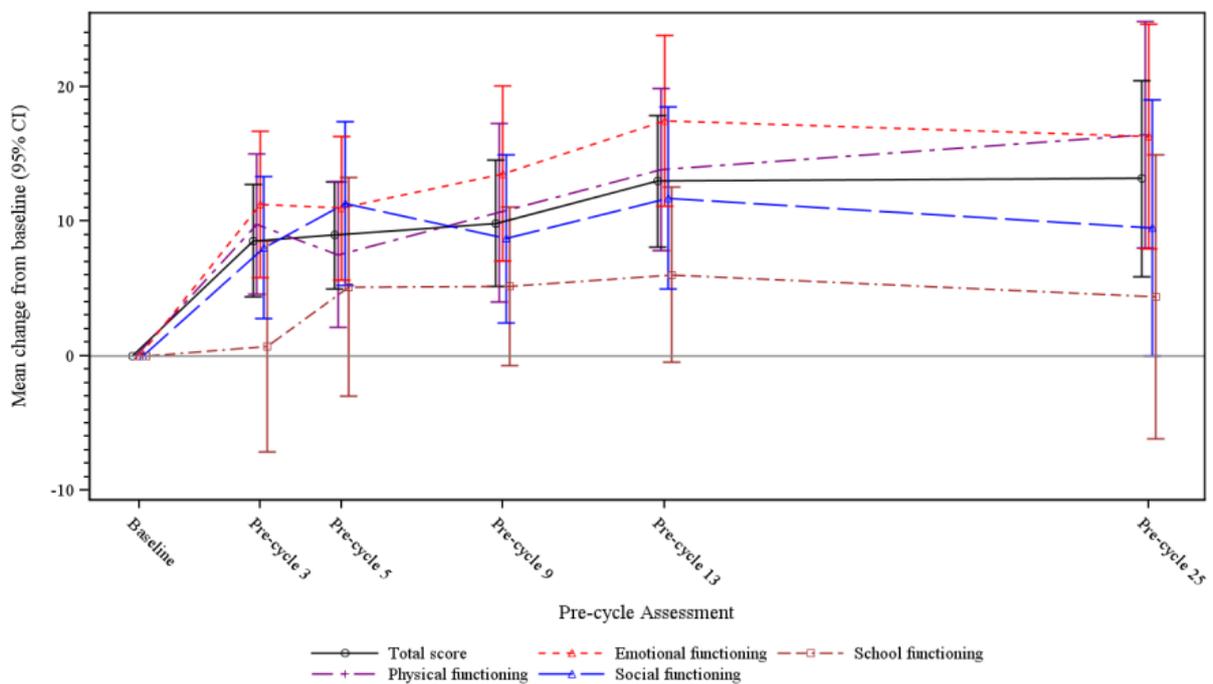


Abbildung 4-85: PedsQL – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf – weitere Untersuchungen

MMRM-Analyse

Tabelle 4-177: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PedsQL – MMRM – selbstberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
	Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren FAS N = 34 ^a				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	N*	adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline	SE	[95 %-KI]	p-Wert
PedsQL selbstberichtet - MMRM^b					
Zyklus 3	31	6,55	1,822	[2,81; 10,28]	0,001
Zyklus 5	31	4,68	2,117	[0,34; 9,02]	0,036
Zyklus 9	31	5,29	2,219	[0,74; 9,84]	0,024
Zyklus 13	29	6,68	2,607	[1,34; 12,03]	0,016
Zyklus 25	23	9,42	3,029	[3,10; 15,75]	0,006
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler (<i>standard error</i>)</p> <p>N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt</p> <p>a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren bei Studienbeginn.</p> <p>b: Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.</p>					

Tabelle 4-178: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „PedsQL – MMRM – elternberichtet“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 2 – 18 Jahren				
	FAS N = 50 ^a				
	N*	adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline	SE	[95 %-KI]	p-Wert
PedsQL elternberichtet - MMRM^b					
Zyklus 3	47	8,50	1,698	[5,08; 11,92]	< 0,001
Zyklus 5	47	8,96	1,775	[5,39; 12,54]	< 0,001
Zyklus 9	48	9,74	2,011	[5,69; 13,79]	< 0,001
Zyklus 13	45	12,73	1,892	[8,91; 16,55]	< 0,001
Zyklus 25	35	13,17	2,671	[7,76; 18,58]	< 0,001
<p>BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler (<i>standard error</i>)</p> <p>N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt</p> <p>a: Patientinnen und Patienten im Alter von 2 – 18 Jahren bei Studienbeginn.</p> <p>b: Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.</p>					

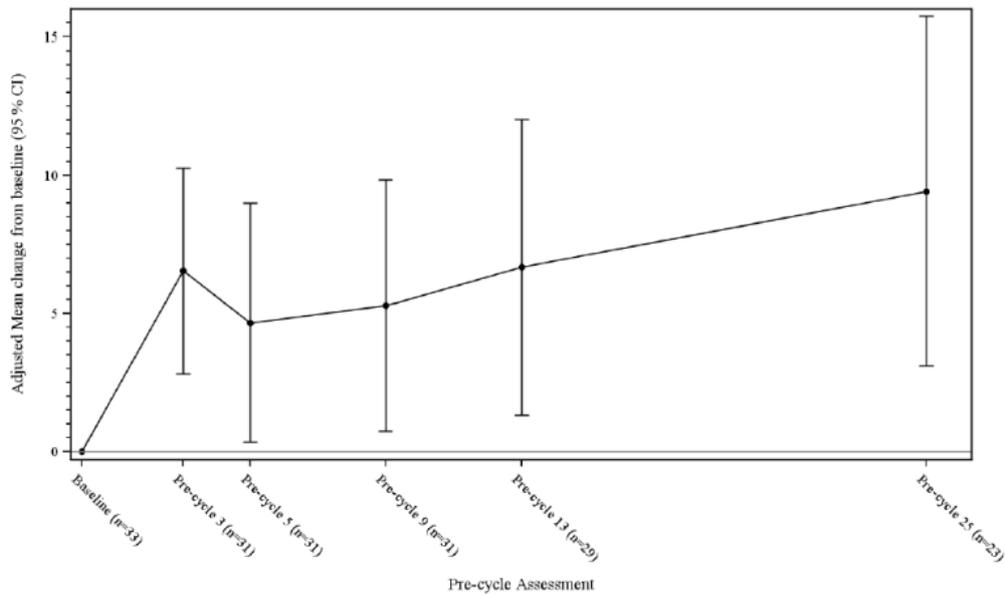


Abbildung 4-86: PedsQL – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM – weitere Untersuchungen

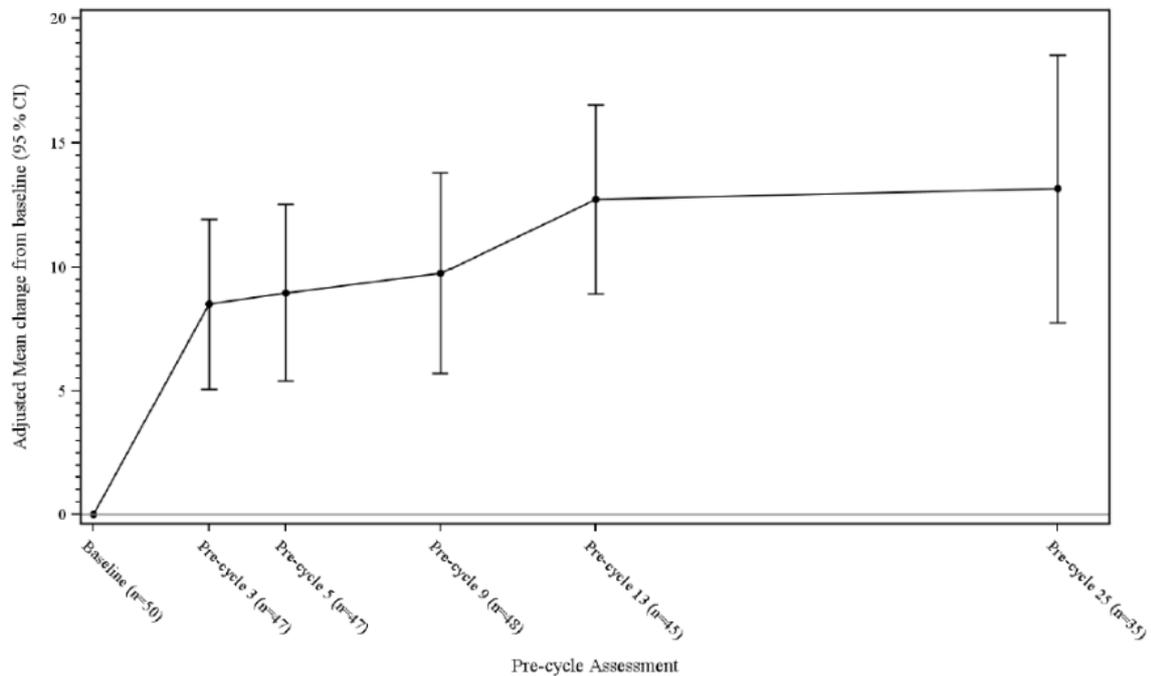


Abbildung 4-87: PedsQL – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM – weitere Untersuchungen

Responderanalysen

Tabelle 4-179: Ergebnisse aus SPRINT für „PedsQL“ – Responderanalysen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	Selbstberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahren N = 34 ^a	Elternberichtet FAS, Patientinnen und Patienten im Alter von 2 – 18 Jahren N = 50 ^b
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018		
Responder^c – n (%^d)[95 %-KI^e]		
Gesamtscore	12/31 (38,7) [21,8; 57,8]	34/48 (70,8) [55,9; 83,0]
Physische Funktionsskala	13/31 (41,9) [24,5; 60,9]	35/48 (72,9) [58,2; 84,7]
Emotionale Funktionsskala	17/31 (54,8) [36,0; 72,7]	37/48 (77,1) [62,7; 88,0]
Soziale Funktionsskala	15/31 (48,4) [30,2; 66,9]	31/48 (64,6) [49,5; 77,8]
Schulische Funktionsskala	14/27 (51,9) [31,9; 71,3]	26/42 (61,9) [45,6; 76,4]
BID: Zweimal täglich; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom N*: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8 – 18 Jahre bei Studienbeginn b: Patientinnen und Patienten im Alter von 2 – 18 Jahre bei Studienbeginn c: Verbesserung um 15 Punkte der transformierten Skala d: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem nicht-fehlenden Score bei jedem Zeitpunkt e: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.		

Es wurden Responderanalysen durchgeführt, um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung um mindestens 15 Punkte im Verlauf der Studie zu bestimmen. Für den selbstberichteten PedsQL war eine solche Verbesserung für die Unterskalen physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion bei 41,9 %, 54,8 %, 48,4 % und 51,9 % der Patientinnen und Patienten zu beobachten. Insgesamt 38,7 % (12/31) der Patientinnen und Patienten erfuhren eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte im Gesamtscore des PedsQL.

Für den elternberichteten PedsQL war eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte für die Unterskalen physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion bei 72,9 %, 77,1 %, 64,6 % und 61,9 % der Patientinnen und Patienten zu beobachten. Insgesamt 70,8 % (34/48) der Patientinnen und Patienten erfuhren eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte im Gesamtscore des PedsQL.

Dies bestätigt, dass die Lebensqualität durch die Behandlung mit Selumetinib deutlich gesteigert werden kann.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die eingeschlossene Studie SPRINT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.7 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-180: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT Phase-II, Stratum 1	<p data-bbox="467 533 738 562"><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p data-bbox="467 571 1404 752">In der SPRINT-Studie wurden alle unerwünschten Ereignisse erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumetinib und bis zu 30 Tagen nach Abbruch der Selumetinib-Behandlung auftraten. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)</i> Version 21.0. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde anhand der <i>NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> Version 4.0 eingestuft.</p> <p data-bbox="467 817 695 846"><i>Analysepopulationen</i></p> <p data-bbox="467 855 1404 947">Die Erhebung des UE beruhte auf der <i>Safety</i>-Population. Die <i>Safety</i>-Population umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis Selumetinib erhielten. In SPRINT entspricht die <i>Safety</i>-Population dem FAS.</p> <p data-bbox="467 999 722 1028"><i>Darstellung im Dossier</i></p> <p data-bbox="467 1037 1404 1187">Die Darstellung unerwünschter Ereignisse erfolgt sowohl als Gesamtraten der Patientinnen und Patienten mit UE, als auch kategorisiert nach Schweregrad. Für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse werden im Gegensatz zur Auswertung der Wirksamkeit Daten aus dem Datenschnitt vom März 2019 (DCO 2019) herangezogen. Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <p data-bbox="467 1196 976 1225">Anteil Patientinnen und Patienten mit Ereignis:</p> <ul data-bbox="517 1234 1254 1973" style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • SUE • UE differenziert nach Schweregrad <ul style="list-style-type: none"> - Schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 - nicht schwere UE vom CTCAE-Grad ≤ 2 • UE, die zum Tod führen • Therapieabbrüche aufgrund UE • Dosisreduktionen aufgrund UE • Unterbrechung der Behandlung aufgrund UE • Gesamtraten AESI • Schwerwiegende AESI • AESI nach Schweregrad und PT <ul style="list-style-type: none"> - Schwere AESI vom CTCAE Grad ≥ 3 - Nicht schwere AESI vom CTCAE-Grad 1 + 2. • Unerwünschte Ereignisse ohne unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Erkrankung stehen • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3

Studie	Operationalisierung
	<p>UE, SUE und schwere UE wurden zudem für die Systemorganklassen (<i>system organ class</i>, SOC) und bevorzugte Begriffe (<i>preferred term</i>, PT) nach MedDRA zusammengefasst. Es wurde hierbei die Anzahl sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten berichtet, bei denen die entsprechenden Ereignisse auftraten (für SOC und PT mit Ereignissen bei ≥ 5 Patientinnen und Patienten bzw. ≥ 3 Patientinnen und Patienten für SUE und schwere UE). Bei einem Patienten mehrfach auftretende Ereignisse wurden nicht summiert.</p> <p>UE wurden den CTCAE-Graden zugeordnet und die Zusammenfassungen der Anzahl und des Anteils der Patientinnen und Patienten wurden nach dem maximal berichteten CTCAE-Grad, sowie nach SOC und PT aufgelistet.</p> <p>Folgende AESIs wurden erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz • Erythropenie-Effekte • Leukopenie-Effekte • Muskelbezogene Effekte • Nagelstörungen • Auswirkungen der oralen Mukositis • Körperliche Displasie • Akneähnlicher Ausschlag • Nicht-akneähnlicher Ausschlag • Netzhauteffekte • Thrombozytopenie-Effekte
<i>Baldo et al.</i>	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>UE, die während der Behandlung mit Selumetinib beobachtet wurden, wurden berichtet. Es wurde eine direkte telefonische Kommunikation mit den Eltern der Patientinnen und Patienten und/oder den Patientinnen und Patienten selbst aufgebaut, so dass diese bei Auftreten neuer Symptome sofort einen Arzt kontaktieren konnten, der die möglichen UE zur Kenntnis nahm und eine geeignete Therapie oder das Absetzen des Medikaments vorschlug.</p>
<i>Espírito Santo et al.</i>	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden nach den CTCAE Version 4.0 klassifiziert. Dargestellt werden die Gesamtrate der UE sowie die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</p>
<p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest</i>); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; DCO: Datenschnitt (<i>Data-cut-off</i>); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-181: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPRINT Phase-II, Stratum 1	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welches alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die *Safety*-Population entspricht dem FAS. Da in der Studie SPRINT Phase-II, Stratum 1 die FAS-Population zudem auch der ITT-Population entspricht, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es liegen daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Es gibt auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Die Betrachtung der Sicherheit erfolgt über die Erhebung unerwünschter Ereignisse. Diese werden objektiv erfasst. Somit erfolgt die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der unerwünschter Ereignisse wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.3.1.7.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-182: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. März 2019^a	Alle Patientinnen und Patienten Safety-Population^b N = 50
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	Anzahl Patientinnen und Patienten, n/N (%)
Jegliche UE	49/50 (98,0)
SUE	12/50 (24,0)
Schwere UE (CTCAE \geq 3)	31/50 (62,0)
Nicht-schwere UE (CTCAE \leq 2)	49/50 (98,0)
UE, die zum Tod führten	0
Therapieabbrüche aufgrund von UE	6/50 (12,0)
Dosisreduktionen aufgrund von UE	13/50 (26,0)
Therapieunterbrechungen aufgrund von UE	42/50 (84,0)
BID: Zweimal täglich; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> a: Für die Darstellung der Unerwünschten Ereignisse wurden die Daten des aktuellsten Datenschnitts herangezogen. b: Die Angabe zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis beruht für die Unerwünschten Ereignisse auf der Safety-Population. Diese umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten. In SPRINT Phase-II, Stratum 1 entspricht die <i>Safety-Population</i> dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).	

Die beobachteten unerwünschten Ereignisse während der Behandlung von Selumetinib waren in der Regel leicht oder mittelschwer und wurden entweder durch eine Dosisanpassung mit oder ohne zusätzliche Intervention (symptomatische und/oder unterstützende Behandlung) erfolgreich behandelt, so dass die Patientinnen und Patienten über lange Zeiträume mit Selumetinib behandelt werden konnten.

Insgesamt traten bei 49 (98,0 %) der Patientinnen und Patienten im Verlauf der Studie UE auf, und bei 12 (24,0 %) SUE. 31 (62,0 %) der Patientinnen und Patienten litten unter schweren UE mit CTCAE \geq 3. Es traten keine Todesfälle aufgrund von UE auf. 6 (12,0 %) der Patientinnen und Patienten setzten Selumetinib aufgrund von UE ab; bei 13 (26,0 %) kam es zur Dosisreduktion aufgrund von UE.

4.3.2.3.3.1.7.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-183: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. März 2019^a	Alle Patientinnen und Patienten Safety-Population^b N = 50
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (für SOC und PT bei ≥ 5 Patientinnen und Patienten)	Anzahl Patientinnen und Patienten n/N (%)
Jegliche UE	49/50 (98,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41/50 (82,0)
Zellulitis	5/50 (10,0)
Konjunktivitis	5/50 (10,0)
Otitis media	14/50 (28,0)
Paronychie	23/50 (46,0)
Pharyngitis	9/50 (18,0)
Pharyngitis durch Streptokokken	7/50 (14,0)
Sinusitis	6/50 (12,0)
Hautinfektion	8/50 (16,0)
Infektion der oberen Atemwege	11/50 (22,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	25/50 (50,0)
Anämie	23/50 (46,0)
Erkrankungen des Immunsystems	6/50 (12,0)
Überempfindlichkeit	6/50 (12,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	48/50 (96,0)
Appetit vermindert	13/50 (26,0)
Dehydratation	7/50 (14,0)
Hyperglykämie	12/50 (24,0)
Hyperkaliämie	11/50 (22,0)
Hypermagnesiämie	5/50 (10,0)
Hypernatriämie	9/50 (18,0)
Hypalbuminämie	26/50 (52,0)
Hypokalzämie	13/50 (26,0)
Hypoglykämie	16/50 (32,0)
Hypokaliämie	13/50 (26,0)
Hypomagnesiämie	5/50 (10,0)
Hyponatriämie	8/50 (16,0)
Hypophosphatämie	8/50 (16,0)
Psychiatrische Erkrankungen	23/50 (46,0)
Angst	6/50 (12,0)
Schlaflosigkeit	10/50 (20,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. März 2019^a	Alle Patientinnen und Patienten Safety-Population^b N = 50
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (für SOC und PT bei ≥ 5 Patientinnen und Patienten)	Anzahl Patientinnen und Patienten n/N (%)
Erkrankungen des Nervensystems	35/50 (70,0)
Schwindelgefühl	14/50 (28,0)
Kopfschmerzen	25/50 (50,0)
Augenerkrankungen	17/50 (34,0)
Tränensekretion verstärkt	8/50 (16,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	12/50 (24,0)
Oherschmerzen	6/50 (12,0)
Herzerkrankungen	12/50 (24,0)
Sinustachykardie	10/50 (20,0)
Gefäßerkrankungen	15/50 (30,0)
Hypertonie	9/50 (18,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	41/50 (82,0)
Husten	21/50 (42,0)
Epistaxis	14/50 (28,0)
Nasenverstopfung	18/50 (36,0)
Schmerzen im Oropharynx	25/50 (50,0)
Allergische Rhinitis	15/50 (30,0)
Rhinorrhoe	6/50 (12,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	49/50 (98,0)
Bauch aufgetrieben	5/50 (10,0)
Abdominalschmerz	23/50 (46,0)
Schmerzen Oberbauch	21/50 (42,0)
Obstipation	18/50 (36,0)
Diarrhoe	37/50 (74,0)
Übelkeit	35/50 (70,0)
Stomatitis	25/50 (50,0)
Erbrechen	42/50 (84,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	49/50 (98,0)
Alopezie	12/50 (24,0)
Dermatitis akneiform	26/50 (52,0)
Trockene Haut	32/50 (64,0)
Ekzem	13/50 (26,0)
Änderungen der Haarfarbe	12/50 (24,0)
Pruritus	24/50 (48,0)
Ausschlag makulo-papulös	19/50 (38,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. März 2019^a	Alle Patientinnen und Patienten Safety-Population^b N = 50
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (für SOC und PT bei ≥ 5 Patientinnen und Patienten)	Anzahl Patientinnen und Patienten n/N (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	36/50 (72,0)
Arthralgie	5/50 (10,0)
Rückenschmerzen	9/50 (18,0)
Nackenschmerzen	8/50 (16,0)
Schmerz in einer Extremität	18/50 (36,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27/50 (54,0)
Hämaturie	14/50 (28,0)
Proteinurie	12/50 (24,0)
Harninkontinenz	7/50 (14,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	42/50 (84,0)
Ermüdung	28/50 (56,0)
Grippeähnliche Erkrankung	15/50 (30,0)
Lokalisiertes Ödem	5/50 (10,0)
Ödem peripher	6/50 (12,0)
Schmerz	15/50 (30,0)
Fieber	30/50 (60,0)
Untersuchungen	49/50 (98,0)
Alaninaminotransferase erhöht	17/50 (34,0)
Amylase erhöht	10/50 (20,0)
Aspartataminotransferase erhöht	22/50 (44,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11/50 (22,0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	38/50 (76,0)
Kreatinin im Blut erhöht	14/50 (28,0)
Auswurfraction verkleinert	12/50 (24,0)
Hämoglobin erhöht	10/50 (20,0)
Lipase erhöht	15/50 (30,0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	11/50 (22,0)
Lymphozytenzahl erhöht	13/50 (26,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	17/50 (34,0)
Thrombozytenzahl vermindert	6/50 (12,0)
Gewicht erhöht	5/50 (10,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	10/50 (20,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23/50 (46,0)
Sturz	14/50 (28,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. März 2019^a	Alle Patientinnen und Patienten Safety-Population^b N = 50
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (für SOC und PT bei ≥ 5 Patientinnen und Patienten)	Anzahl Patientinnen und Patienten n/N (%)
BID: Zweimal täglich; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> a: Für die Darstellung der Unerwünschten Ereignisse wurden die Daten des Datenschnitts von März 2019 herangezogen. b: Die Angabe zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis beruht für die Unerwünschten Ereignisse auf der Safety-Population. Diese umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten. In SPRINT Phase-II, Stratum 1 entspricht die <i>Safety-Population</i> dem <i>Full Analysis Set (FAS)</i> .	

Die am häufigsten beobachteten UE nach PT in SPRINT waren: Paronychie (46,0 %), Anämie (46,0 %), Hypalbuminämie (52,0 %), Kopfschmerzen (50,0 %), Schmerzen im Oropharynx (50,0 %), Abdominalschmerz (46,0 %), Diarrhoe (74,0 %), Übelkeit (70,0 %), Stomatitis (50,0 %), Erbrechen (84,0 %), Dermatitis akneiform (52,0 %), trockene Haut (64,0 %), Pruritus (48,0 %), Ermüdung (56,0 %), Fieber (60,0 %) und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (76,0 %).

Diese am häufigsten beobachteten UE, die das Sicherheitsprofil von Selumetinib charakterisieren, führten im Allgemeinen nicht zum Absetzen von Selumetinib.

4.3.2.3.3.1.7.3 Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-184: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. März 2019^a	Alle Patientinnen und Patienten Safety-Population^b N = 50
Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (≥ 3 Patientinnen und Patienten)	Anzahl Patientinnen und Patienten, n (%)
Jegliche schwere UE (CTCAE ≥ 3)	31 (62,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (18,0)
Paronychie	3 (6,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (6,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (8,0)
Hypoxie	4 (8,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (26,0)
Diarrhoe	8 (16,0)
Erbrechen	4 (8,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (12,0)
Dermatitis akneiform	3 (6,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (8,0)
Fieber	4 (8,0)
Untersuchungen	11 (22,0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	3 (6,0)
Gewicht erhöht	4 (8,0)
BID: Zweimal täglich; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UE: Unerwünschte Ereignisse a: Für die Darstellung der Unerwünschten Ereignisse wurden die Daten des aktuellsten Datenschnitts herangezogen. b: Die Angabe zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis beruht für die Unerwünschten Ereignisse auf der Safety-Population. Diese umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten. In SPRINT Phase-II, Stratum 1 entspricht die <i>Safety-Population</i> dem <i>Full Analysis Set (FAS)</i> .	

Es traten bei 31 (62,0) Patientinnen und Patienten schwere UE (CTCAE ≥3) auf.

UE vom CTCAE-Grad 3 oder höher wurden am häufigsten in den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (26,0 %), Untersuchungen (22,0 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (18,0 %) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (12 %) berichtet. Die schwere UE vom CTCAE-Grad 3 oder höher waren über mehrere SOC's verteilt, es traten also keine bestimmten Ereignisse stark gehäuft auf.

4.3.2.3.3.1.7.4 SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-185: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „SUE nach SOC und PT“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. März 2019^a	Alle Patientinnen und Patienten Safety-Population^b N = 50
SUE nach SOC und PT (≥ 3 Patientinnen und Patienten)	Anzahl Patientinnen und Patienten n (%)
Jegliche SUE	12 (24,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (12,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (6,0)
BID: Zweimal täglich; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UE: Unerwünschte Ereignisse a: Für die Darstellung der Unerwünschten Ereignisse wurden die Daten des aktuellsten Datenschnitts herangezogen. b: Die Angabe zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis beruht für die Unerwünschten Ereignisse auf der Safety-Population. Diese umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten. In SPRINT Phase-II, Stratum 1 entspricht die <i>Safety-Population</i> dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).	

SUE traten bei insgesamt 12 Patientinnen und Patienten (24 %) auf. Am häufigsten vertreten war die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (12 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (6,0 %).

4.3.2.3.3.1.7.5 Unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse

Tabelle 4-186: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. März 2019^a	Alle Patientinnen und Patienten Safety-Population^b N = 50
	Anzahl Patientinnen und Patienten n (%)
Jegliche AESI	49 (98,0)
Schwerwiegende AESI	3 (6,0)
Schwere AESI (CTCAE ≥ 3)	11 (22,0)
Nicht-schwere AESI (CTCAE ≤ 2)	49 (98,0)
<p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; BID: Zweimal täglich; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Für die Darstellung der Unerwünschten Ereignisse wurden die Daten des aktuellsten Datenschnitts herangezogen.</p> <p>b: Die Angabe zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis beruht für die unerwünschten Ereignisse auf der <i>Safety</i>-Population. Diese umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten. In SPRINT Phase-II, Stratum 1 entspricht die <i>Safety</i>-Population dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).</p>	

Insgesamt wurden bei 49 (98 %) Patientinnen und Patienten AESI beobachtet, schwerwiegende AESI bei 3 (6,0 %) Patientinnen und Patienten und bei 11 (22,0 %) Patientinnen und Patienten schwere AESI.

AESI nach medizinischem Konzept und PT sowie klassifiziert nach Schweregrad sind in Tabelle 4-187 dargestellt.

Tabelle 4-187: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach SOC und PT und Schweregrad“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. März 2019^a	Alle Patientinnen und Patienten Safety-Population^b N = 50				
AESI nach PT	Anzahl Patientinnen und Patienten n (%)				
	Gesamt	CTCAE-Grad			
		1	2	3	4
Jegliche AESI	49 (98,0)	1 (2,0)	37 (74,0)	9 (18,0)	2 (4,0)
AESI: Herzinsuffizienz	18 (36,0)	6 (12,0)	12 (24,0)		
Auswurfraction verkleinert	12 (24,0)		12 (24,0)		
Ödem peripher	6 (12,0)	6 (12,0)			
Periphere Schwellung	1 (2,0)	1 (2,0)			
Rechtsventrikuläre Ejektionsfraction erniedrigt	1 (2,0)	1 (2,0)			
AESI: Erythropenie-Effekte	23 (46,0)	19 (38,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	
Anämie	23 (46,0)	19 (38,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	
AESI: Leukopenie-Effekte	23 (46,0)	10 (20,0)	12 (24,0)	1 (2,0)	
Lymphozytenzahl erniedrigt	11 (22,0)	8 (16,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	
Neutrophilenzahl erniedrigt	17 (34,0)	5 (10,0)	11 (22,0)	1 (2,0)	
Leukozytenzahl erniedrigt	10 (20,0)	9 (18,0)	1 (2,0)		
AESI: Muskelbezogene Effekte	44 (88,0)	28 (56,0)	12 (24,0)	2 (4,0)	2 (4,0)
Akute Nierenschädigung	1 (2,0)			1 (2,0)	
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	38 (76,0)	30 (60,0)	5 (10,0)	2 (4,0)	1 (2,0)
Kreatinin im Blut erhöht	14 (28,0)	9 (18,0)	4 (8,0)		1 (2,0)
Hypokalzämie	13 (26,0)	9 (18,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	
Muskuläre Schwäche	1 (2,0)	1 (2,0)			
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	3 (6,0)		3 (6,0)		
Myalgie	2 (4,0)	2 (4,0)			
AESI: Nagelstörungen	23 (46,0)	2 (4,0)	18 (36,0)	3 (6,0)	
Paronychie	23 (46,0)	2 (4,0)	18 (36,0)	3 (6,0)	
AESI: Auswirkungen der oralen Mukositis	25 (50,0)	17 (34,0)	8 (16,0)		
Mundulzeration	1 (2,0)	1 (2,0)			
Stomatitis	25 (50,0)	17 (34,0)	8 (16,0)		
AESI: Körperliche Displasie					
AESI: Ausschlag, akneiform	26 (52,0)	12 (24,0)	11 (22,0)	3 (6,0)	
Dermatitis akneiform	26 (52,0)	12 (24,0)	11 (22,0)	3 (6,0)	

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. März 2019 ^a	Alle Patientinnen und Patienten Safety-Population ^b N = 50				
AESI nach PT	Anzahl Patientinnen und Patienten n (%)				
	Gesamt	CTCAE-Grad			
		1	2	3	4
AESI: Ausschlag, nicht-akneiform	36 (72,0)	19 (38,0)	16 (32,0)	1 (2,0)	
Pruritus	24 (48,0)	13 (26,0)	11 (22,0)		
Ausschlag	3 (6,0)	1 (2,0)	2 (4,0)		
Erythematöser Hautausschlag	1 (2,0)	1 (2,0)			
Ausschlag makulo-papulös	19 (38,0)	13 (26,0)	5 (10,0)	1 (2,0)	
Ausschlag mit Juckreiz	1 (2,0)	1 (2,0)			
AESI: Netzhauteffekte	8 (16,0)	7 (14,0)	1 (2,0)		
Chorioretinale Narbe	1 (2,0)	1 (2,0)			
Photophobie	2 (4,0)	2 (4,0)			
Sehen verschwommen	4 (8,0)	3 (6,0)	1 (2,0)		
Erkrankung des Glaskörpers	1 (2,0)	1 (2,0)			
AESI: Thrombozytopenie-Effekte	6 (12,0)	6 (12,0)			
Thrombozytenzahl vermindert	6 (12,0)	6 (12,0)			

AESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; BID: Zweimal täglich; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; PT: *Preferred Term*

a: Für die Darstellung der Unerwünschten Ereignisse wurden die Daten des aktuellsten Datenschnitts herangezogen.

b: Die Angabe zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis beruht für die Unerwünschten Ereignisse auf der Safety-Population. Diese umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten. In SPRINT Phase-II, Stratum 1 entspricht die *Safety-Population* dem *Full Analysis Set* (FAS).

Am häufigsten traten PT welche den AESI „Muskelbezogene Effekte“ und „Ausschlag, nicht-akneiform“ zugeordnet waren auf, die häufigsten PT waren Dermatitis akneiform (52 %), Stomatitis (50 %), Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (76 %). Ein Großteil der Ereignisse trat in den CTCAE-Graden 1 und 2 auf. AESI des CTCEA-Grades 4 traten lediglich in Einzelfällen für „Muskelbezogene Effekte“ auf.

4.3.2.3.3.1.7.6 Therapieabbrüche aufgrund von UE

Tabelle 4-188: Ergebnisse aus der Studie SPRINT für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“
– weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. März 2019^a	Alle Patientinnen und Patienten Safety-Population^b N = 50
Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT	Anzahl Patientinnen und Patienten n (%)
Jegliche Therapieabbrüche aufgrund von UE	6 (12,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (2,0)
Paronychie	1 (2,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (2,0)
Bösartiger peripherer Nervenscheidentumor	1 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (2,0)
Diarrhö	1 (2,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (2,0)
Hautulkus	1 (2,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (2,0)
Akute Nierenschädigung	1 (2,0)
Untersuchungen	2 (4,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (2,0)
Gewicht erhöht	1 (2,0)
BID: Zweimal täglich; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; a: Für die Darstellung der Unerwünschten Ereignisse wurden die Daten des aktuellsten Datenschnitts herangezogen. b: Die Angabe zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis beruht für die Unerwünschten Ereignisse auf der Safety-Population. Diese umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten. In SPRINT Phase-II, Stratum 1 entspricht die <i>Safety-Population</i> dem <i>Full Analysis Set (FAS)</i> .	

6 Patientinnen und Patienten brachen die Therapie mit Selumetinib aufgrund von UE ab. Gründe dafür waren das Auftreten von Paronychie, bösartiger peripherer Nervenscheidentumore, Diarrhö, Hautulkus, akute Nierenschädigungen, erhöhtes Kreatinin im Blut und erhöhtes Gewicht.

4.3.2.3.3.1.7.7 In den Fallserien berichtete UE

Tabelle 4-189: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach – Fallserien“ – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	<i>Baldo et al., 2020</i> N = 9	<i>Espírito Santo et al., 2020</i> N = 19
Berichtete unerwünschte Ereignisse	Anzahl Patientinnen und Patienten, n (%)	
Jegliche UE	Nicht angegeben	19 (100,0)
Jegliche schwere UE (CTCAE ≥ 3)	Nicht angegeben	2 (10,5)
Akne	7/9 (78)	-
Paronychie	6/9 (67)	-
Diarrhoe	6/9 (67)	-
Reizbarkeit	4/9 (44)	-
Kreatinkinase erhöht	2/9 (22)	-
Ischämischer Schlaganfall	1/9 (11)	-
Mukositis	1/9 (11)	-
Abschuppung der Fußsohle	1/9 (11)	-
BID: Zweimal täglich; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Die publizierten Fallserien von *Baldo et al., 2020* und *Espírito Santo et al., 2020* berichteten unter anderem auch Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib.

In der Fallserie von *Baldo et al., 2020* wurden nur wenige UE beobachtet: Sechs der insgesamt neun Patientinnen und Patienten entwickelten Diarrhö, sieben Patientinnen und Patienten zeigten eine leichte Form von Akne, sechs hatten Paronychie, vier entwickelten eine Reizbarkeit und zwei zeigten einen leichten Anstieg der Kreatinkinase. Während der Nachbeobachtung erlitt eine Patientin/ ein Patient einen ischämischen Schlaganfall, der nicht mit der Behandlung mit Selumetinib im Zusammenhang stand. Keiner der Patientinnen und Patienten brach die Behandlung mit Selumetinib aufgrund von UE ab.

Es wurde zudem berichtet, dass alle Familien und Patientinnen und Patienten die auftretenden unerwünschten Ereignisse während der Behandlung mit Selumetinib als völlig akzeptabel und vernachlässigbar im Vergleich zu dem klinischen Nutzen betrachteten.

Espírito Santo et al., 2020 berichte UE bei allen der 19 Patientinnen und Patienten, schwere UE jedoch nur bei 2 Patientinnen und Patienten. UE vom Grad 2 waren akneiformer Ausschlag (7 Patientinnen und Patienten), asymptomatische Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (4 Patientinnen und Patienten), Paronychie (3 Patientinnen und Patienten), Übelkeit und Erbrechen (1 Patientin/Patienten), erythematöser Hautausschlag (1 Patientin/Patienten) und Abnahme der Neutrophilenzahl (1 Patientin/Patienten). Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 traten bei zwei Patientin/Patienten auf (asymptomatischer Kreatinphosphokinase-Anstieg). Es traten keine UE auf, die zum Abbruch der Behandlung führten [73].

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Subgruppen zusammenfassend für die primären Analysen je Endpunkt dargestellt bei denen in jeder Subgruppenkategorie mindesten 10 Patientinnen und Patienten in der Studie SPRINT vorhanden waren. Dies traf auf die Subgruppenkategorien „Geschlecht“ und „PN-Status bei Baseline“ zu. Die Ergebnisse für den historischen Vergleich dieser Subgruppen werden hierbei nur für die Studien SPRINT (Phase-II, Stratum 1) sowie NCI-08-C-0079 dargestellt, da für diese Studien patientenindividuelle Daten für „Geschlecht“ und „PN-Status bei Baseline“ verfügbar waren.

Die Auswertungen der Endpunkte der einzelnen Subgruppen nach Geschlecht und PN-Status bei Baseline zeigen, dass keine endpunktübergreifenden Effektmodifikationen vorliegen. Daher wird auf eine weitere Bewertung der Ergebnisse der Subgruppen verzichtet.

Tabelle 4-190: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Subgruppen

Endpunkt	Selumetinib, 25 mg/m ² BID				
	Subgruppe: Geschlecht		Subgruppe: PN-Status bei Baseline		
	Männlich N = 30	Weiblich N = 20	Progressiv N = 21	Nicht-progressiv N = 15	Unbekannt N = 14
<i>Morbidität: Tumoransprechen</i>					
Wachstum der Zielläsion	<i>Mittlere Wachstumsrate (ml)/Jahr</i>				
	-155	-55,2	-35,4	-121	-238
	<i>Prozentuale Wachstumsrate (%)/Jahr</i>				
	-9,4	-9,4	-4,4	-11,5	-15,1
	<i>Maximale prozentuale Volumenreduktion gegenüber Baseline (%)</i>				
	-24,58	-26,34	-24,08	-24,74	-27,80
Tumoransprechen n/N* (%):	<i>Objektive Ansprechrate (ORR), n/N* (%)</i>				
	18/30 (60,0)	15/20 (75,0)	13/21 (61,9)	10/15 (66,7)	10/14 (71,4)
	<i>Mediane Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)</i>				
	6 Zyklen	8 Zyklen	8 Zyklen	8 Zyklen	8 Zyklen
	<i>Mediane Dauer des Ansprechens (DOR)</i>				
	NC	NC	NC	NC	NC
	<i>Bestes objektives Ansprechen (BOR) – CR, n/N* (%)</i>				
	0	0	0	0	0
	<i>Bestes objektives Ansprechen (BOR) – bestätigtes PR, n/N* (%)</i>				
	18/30 (60,0)	15/20 (75,0)	13/21 (61,9)	10/15 (66,7)	10/14 (71,4)
	<i>Bestes objektives Ansprechen (BOR) – unbestätigtes PR, n/N* (%)</i>				
	3/30 (10,0)	1/20 (5,0)	1/21 (4,8)	1/15 (6,7)	2/14 (14,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Selumetinib, 25 mg/m ² BID				
	Subgruppe: Geschlecht		Subgruppe: PN-Status bei Baseline		
	Männlich N = 30	Weiblich N = 20	Progressiv N = 21	Nicht-progressiv N = 15	Unbekannt N = 14
	<i>Bestes objektives Ansprechen (BOR) – SD, n/N* (%)</i>				
	8/30 (26,7)	3/20 (15,0)	7/21 (33,3)	3/15 (20,0)	1/14 (7,1)
	<i>Bestes objektives Ansprechen (BOR) – PD, n/N* (%)</i>				
	0	0	0	0	0
	<i>Bestes objektives Ansprechen (BOR) – NE, n/N* (%)</i>				
	1/30 (3,3)	1/20 (5,0)	0	1/15 (6,7)	1/14 (7,1)
Progressionsfreies Überleben (PFS)	<i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Ereignisse n/N* (%)</i>				
	2/30 (6,7)	1/20 (5)	3/21 (14,3)	0	0
	<i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Medianes PFS</i>				
	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Morbidität: Schmerzen</i>					
NRS-11 Verbesserung des Schmerzes um 2 Punkte n/N* (%):	<i>NRS-11 – Schmerz des vom Patienten bestimmten PN</i>				
	12/19 (63,2)	8/12 (66,7)	7/11 (63,6)	7/10 (70,0)	6/10 (60,0)
	<i>NRS-11 – Schmerz des vom Prüfarzt bestimmten PN</i>				
	8/14 (57,1)	6/11 (54,5)	4/7 (57,1)	6/9 (66,7)	4/9 (44,4)
	<i>NRS-11 – Gesamttumorschmerz</i>				
	7/14 (50,0)	7/12 (58,3)	5/8 (62,5)	4/8 (50,0)	5/10 (50,0)
	<i>NRS-11 – Sonstige Schmerzen</i>				
8/16 (50,0)	7/10 (70,0)	8/10 (80,0)	4/8 (50,0)	3/8 (37,5)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Selumetinib, 25 mg/m ² BID				
	Subgruppe: Geschlecht		Subgruppe: PN-Status bei Baseline		
	Männlich N = 30	Weiblich N = 20	Progressiv N = 21	Nicht-progressiv N = 15	Unbekannt N = 14
Schmerzlinderung um 2 Punkte n/N* (%):	<i>Schmerzlinderung ohne erhöhte Schmerzmittelgabe</i>				
	8/21 (38,1)	6/13 (46,2)	4/11 (36,4)	6/11 (54,5)	4/12 (33,3)
	<i>Zeit bis zur Schmerzlinderung, Median (Monate):</i>				
	3,25	1,87	2,56	1,87	1,86
	<i>Schmerzlinderung oder verringerte Schmerzmittelgabe</i>				
	9/21 (42,9)	6/13 (46,2)	4/11 (36,4)	6/11 (54,5)	5/12 (41,7)
	<i>Zeit bis zur Schmerzlinderung/ verringertes Schmerzmittelgabe, Median (Monate):</i>				
3,73	3,71	3,91	3,55	3,71	
Pain Interference Index (PII) Verbesserung um 0,9 Punkte n/N* (%):	<i>PII – Patientenberichtet</i>				
	7/19 (36,8)	5/12 (41,7)	4/11 (36,4)	4/10 (40,0)	4/10 (40,0)
	<i>PII – Elternberichtet</i>				
	15/26 (57,7)	10/19 (52,6)	11/19 (57,9)	4/13 (46,2)	8/13 (61,5)
<i>Morbidität: Symptomatik</i>					
Manueller Muskeltest (MMT) Verbesserung um 0,75 Punkte n/N* (%):	<i>MMT – Gesamt</i>				
	1/16 (6,3)	0/14	1/11 (9,1)	0/10	0/9
Bewegungsfreiheit (ROM) (Veränderung gegenüber Baseline ± s)	<i>ROM – Gesamt (°), Verbesserung zu Zyklus 25</i>				
	+112,70 ± 124,889	+48,40 ± 78,056	+93,40 ± 144,206	+67,13 ± 106,346	+86,71 ± 92,197
Grooved Pegboard Test (Veränderung gegenüber Baseline ± s)	<i>Grooved Pegboard Test – Z-Score – PN beeinträchtigte Hand, Verbesserung zu Zyklus 25</i>				
	-3,35 ± 6,551	-2,05 ± 1,344	-0,21 ± 0,452	NC	-2,33 ± 1,057

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Selumetinib, 25 mg/m ² BID				
	Subgruppe: Geschlecht		Subgruppe: PN-Status bei Baseline		
	Männlich N = 30	Weiblich N = 20	Progressiv N = 21	Nicht-progressiv N = 15	Unbekannt N = 14
Greifkraft und Schlüsselgriff (Veränderung gegenüber Baseline ± s)	<i>Greifkraft – unilateraler PN – beeinträchtigte Hand (in kg), Verbesserung zu Zyklus 25</i>				
	+8,21 ± 13,969	+4,77 ± 2,386	NC	+7,43 ± 9,996	NC
	<i>Schlüsselgriff – unilateraler PN – beeinträchtigte Hand (in kg), Verbesserung zu Zyklus 25</i>				
	-0,77 ± 6,385	+1,19 ± 0,522	NC	+0,04 ± 4,657	NC
Beinlängendiskrepanz (Veränderung gegenüber Baseline ± s)	<i>Unterschied in der Beinlänge (cm), Verbesserung zu Zyklus 25</i>				
	-1,33 ± 1,538	+0,11 ± 1,029	-0,50 ± 2,500	-0,37 ± 0,653	-0,88 ± 1,797
PROMIS Verbesserung um 4,8 Punkte n/N* (%):	<i>PROMIS – Selbstberichtet – Mobilität</i>				
	5/12 (41,7)	1/10 (10,0)	2/6 (33,3)	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)
	<i>PROMIS – Selbstberichtet – obere Extremitäten</i>				
	5/12 (41,7)	2/9 (22,2)	3/6 (50,0)	2/7 (28,6)	2/8 (25,0)
	<i>PROMIS – Elternberichtet – Mobilität</i>				
	11/17 (64,7)	5/14 (35,7)	6/10 (60,0)	5/11 (45,5)	5/10 (50,0)
	<i>PROMIS – Elternberichtet – obere Extremitäten</i>				
8/17 (47,1)	2/13 (15,4)	5/10 (50,0)	2/10 (20,0)	3/10 (30,0)	
Sehfähigkeit Verbesserung um 2 mm in der Exo- phthalmometrie n/N* (%):	<i>Sehtest – HOTV-Tafel – linkes Auge – von PN beeinträchtigt Auge</i>				
	0/1	0/3	0/2	NA	0/2
	<i>Exophthalmometrie – von PN beeinträchtigt Auge</i>				
	1/3 (33,3)	1/4 (25,0)	0/3	1/2 (50)	1/2 (50)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Selumetinib, 25 mg/m ² BID				
	Subgruppe: Geschlecht		Subgruppe: PN-Status bei Baseline		
	Männlich N = 30	Weiblich N = 20	Progressiv N = 21	Nicht-progressiv N = 15	Unbekannt N = 14
Atemfunktion Verbesserung um 12 % (FEV _{1/0,75}) bzw. 20 % (R ₂₀) n/N* (%):	<i>Atemwegswiderstand (R₂₀) – MID 20 % Ausgangswert</i>				
	5/6 (83,3)	3/5 (60,0)	4/4 (100)	2/4 (50,0)	2/3 (66,7)
	<i>Einsekundenkapazität (FEV_{1/0,75}) – MID 12 % Ausgangswert</i>				
	1/5 (20,0)	1/5 (20,0)	1/4 (25,0)	0/3	1/3 (33,3)
Darm- und Blasenfunktion: DVQ Verbesserung um 7,8 Punkte n/N* (%):	<i>DVQ – Selbstberichtet</i>				
	NC	1/1	1/1	NC	NC
	<i>DVQ – Elternberichtet</i>				
	1/5 (20,0)	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	0/3	1/2 (50,0)
Morbidität: Allgemeiner Gesundheitszustand					
6MWT Verbesserung um 30 m n/N* (%):	<i>6MWT</i>				
	6/12 (50,0)	5/12 (41,7)	6/9 (66,7)	2/8 (25,0)	3/7 (42,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Selumetinib, 25 mg/m ² BID				
	Subgruppe: Geschlecht		Subgruppe: PN-Status bei Baseline		
	Männlich N = 30	Weiblich N = 20	Progressiv N = 21	Nicht-progressiv N = 15	Unbekannt N = 14
GIC Erreichen der Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“ n/N* (%):	<i>GIC: Selbstberichtet – Tumorschmerz</i>				
	16/19 (84,2)	8/12 (66,7)	9/11 (81,8)	7/10 (70,0)	8/10 (80,0)
	<i>GIC: Selbstberichtet – Gesamtschmerz</i>				
	13/19 (68,4)	8/12 (66,7)	8/11 (72,7)	5/10 (50,0)	8/10 (80,0)
	<i>GIC: Selbstberichtet – Tumorassoziierte Morbidität</i>				
	16/19 (84,2)	10/12 (83,3)	10/11 (90,9)	8/10 (80,0)	8/10 (80,0)
	<i>GIC: Elternberichtet – Tumorschmerz</i>				
	18/27 (66,7)	14/19 (73,7)	14/20 (70,0)	8/13 (61,5)	10/13 (76,9)
	<i>GIC: Elternberichtet – Gesamtschmerz</i>				
	16/27 (59,3)	14/19 (73,7)	12/20 (60,0)	8/13 (61,5)	10/13 (76,9)
<i>GIC: Elternberichtet – Tumorassoziierte Morbidität</i>					
22/27 (81,5)	14/19 (73,7)	17/20 (85,0)	11/13 (84,6)	8/13 (61,5)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
PedsQL Verbesserung um 15 Punkte n/N* (%):	<i>PedsQL: Selbstberichtet – Gesamtscore</i>				
	8/19 (42,1)	4/12 (33,3)	4/11 (36,4)	4/10 (40,0)	4/10 (40,0)
	<i>PedsQL: Elternberichtet – Gesamtscore</i>				
22/29 (75,9)	12/19 (63,2)	16/21 (76,2)	8/14 (57,1)	10/13 (76,9)	
Sicherheit					
UE n/N* (%):	<i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i>				
	30/30 (100)	19/20 (95,0)	21/21 (100)	14/15 (93,3)	14/14 (100)
	<i>Schwerwiegende UE (SUE)</i>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Selumetinib, 25 mg/m ² BID				
	Subgruppe: Geschlecht		Subgruppe: PN-Status bei Baseline		
	Männlich N = 30	Weiblich N = 20	Progressiv N = 21	Nicht-progressiv N = 15	Unbekannt N = 14
	12/30 (40,0)	0	3/21 (14,3)	5/15 (33,3)	4/14 (28,6)
	<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>				
	21/30 (70,0)	10/20 (50,0)	13/21 (61,9)	10/15 (66,7)	8/14 (57,1)
	<i>Nicht schwere UE vom CTCAE-Grad ≤ 2</i>				
	30/30 (100)	19/20 (95,0)	21/21 (100)	14/15 (93,3)	14/14 (100)
	<i>UE, die zum Tod führten</i>				
	0	0	0	0	0
	<i>Behandlungsabbruch aufgrund UE</i>				
	5/30 (16,7)	1/20 (5,0)	1/21 (4,8)	2/15 (13,3)	3/14 (21,4)
	<i>Dosisreduktion aufgrund UE</i>				
	8/30 (26,7)	5/20 (25,0)	7/21 (33,3)	2/15 (13,3)	4/14 (28,6)
	<i>Unterbrechung der Behandlung aufgrund UE</i>				
	27/30 (90,0)	15/20 (75,0)	19/21 (90,5)	12/15 (80,0)	11/14 (78,6)
	<i>Jegliche AESI</i>				
	30/30 (100)	19/20 (95,0)	21/21 (100)	14/15 (93,3)	14/14 (100)
	<i>Schwerwiegende AESI</i>				
	3/30 (10,0)	0	1/21 (4,8)	1/15 (6,7)	1/14 (7,1)
	<i>Schwere AESI mit CTCAE-Grad ≥ 3</i>				
	9/30 (30,0)	2/20 (10,0)	6/21 (28,6)	3/15 (20,0)	2/14 (14,3)
	<i>Nicht-schwere AESI (CTCAE-Grad ≤ 2)</i>				
	30/30 (100)	19/20 (95,0)	21/21 (100)	14/15 (93,3)	14/14 (100)
AESI n/N* (%):					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Selumetinib, 25 mg/m ² BID				
	Subgruppe: Geschlecht		Subgruppe: PN-Status bei Baseline		
	Männlich N = 30	Weiblich N = 20	Progressiv N = 21	Nicht-progressiv N = 15	Unbekannt N = 14
6MWT: 6-Minuten Gehtest (<i>6-Minute Walking Test</i>); AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest</i>); BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes Objektives Ansprechen (<i>Best Objective Response</i>); CR: Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; DOR: Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>); DVQ: <i>Disfunctional Voiding Questionnaire</i> ; FEV: Einsekundenkapazität (<i>Forced Expiratory Volume</i>); GIC: <i>Global Impression of Change</i> ; MMT: Manueller Muskeltest; NC: Nicht kalkulierbar; NRS-11: <i>Numerical Rating Scale</i> ; ORR: Objektive Ansprechrare (<i>Objective Response Rate</i>); ROM: Bewegungsfreiheit (<i>Range of Motion</i>); PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> ; PD: Krankheitsprogression (<i>Progressive Disease</i>); PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>); PII: <i>Pain Interference Index</i> ; PN: Plexiformes Neurofibrom; PR: Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>); SD: Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time to Response</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 4-191: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Subgruppen der historischen Vergleiche

Endpunkt	Studie Statistisches Maß	Subgruppe: Geschlecht		Subgruppe: PN-Status bei Baseline		
		Männlich N = 30	Weiblich N = 20	Progressiv N = 21	Nicht-progressiv N = 15	Unbekannt N = 14
Morbidität: Tumoransprechen						
Wachstum der Zielläsion	<i>Mittlere Wachstumsrate (ml)/Jahr</i>					
	SPRINT (Selumetinib, 25 mg/m ² BID)	-155	-55,2	-35,4	-121	-238
	NCI-08-C-0079 (BSC)	+111,9	+76,2	+148,0	+65,0	+88,1
	<i>Prozentuale Wachstumsrate (%)/Jahr</i>					
	SPRINT (Selumetinib, 25 mg/m ² BID)	-9,4	-9,4	-4,4	-11,5	-15,1
	NCI-08-C-0079 (BSC)	+24,1	+21,1	+40,5	+12,2	+14,70
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Altersangepasste Kohorte					
	<i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Ereignisse n/N* (%)</i>					
	SPRINT (Selumetinib, 25 mg/m ² BID)	2/30 (6,7)	1/20 (5,0)	3/21 (14,3)	0/15	0/14
	NCI-08-C-0079 (BSC)	50/56 (89,3)	30/36 (83,3)	33/34 (97,1)	41/49 (83,7)	6/9 (66,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie Statistisches Maß	Subgruppe: Geschlecht		Subgruppe: PN-Status bei Baseline		
		Männlich N = 30	Weiblich N = 20	Progressiv N = 21	Nicht-progressiv N = 15	Unbekannt N = 14
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Medianes PFS (Jahre)</i>						
	SPRINT (Selumetinib, 25 mg/m ² BID)	NC	NC	NC	NC	NC
	NCI-08-C-0079 (BSC)	1,3	1,4	0,7	2,0	2,0
<i>PFS: SPRINT vs. NCI-08-C-0079</i>						
	HR	0,24	0,22	0,11	0,28	0,09
	[95 %-KI]	[0,13; 0,43]	[0,10; 0,48]	[0,06; 0,22]	[0,11; 0,70]	[0,01; 0,56]
	p-Wert	< 0,0001	0,0002	< 0,0001	0,0064	0,0097
PS-Analysen – Naiver Vergleich						
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Ereignisse n/N* (%)</i>						
	SPRINT (Selumetinib, 25 mg/m ² BID)	2/30 (6,7)	1/20 (5,0)	3/21 (14,3)	0/15	0/14
	NCI-08-C-0079 (BSC)	38/48 (79,2)	18/27 (66,7)	21/25 (84,0)	29/42 (69,0)	6/8 (75,0)
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Medianes PFS (Jahre)</i>						
	SPRINT (Selumetinib, 25 mg/m ² BID)	NC	NC	NC	NC	NC
	NCI-08-C-0079 (BSC)	1,7	2,3	1,2	2,6	1,6
<i>PFS: SPRINT vs. NCI-08-C-0079</i>						
	HR	0,09	0,10	0,10	NC	NC
	[95 %-KI]	[0,02; 0,39]	[0,01; 0,74]	[0,03; 0,35]		
	p-Wert	< 0,001	0,002	< 0,001		
PS-Analysen – 1:1-Matching						
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Ereignisse n/N* (%)</i>						
	SPRINT (Selumetinib, 25 mg/m ² BID)	2/22 (9,1)	1/15 (6,7)	3/18 (16,7)	0/15	0/4
	NCI-08-C-0079 (BSC)	19/23 (82,6)	8/14 (57,1)	11/15 (73,3)	11/15 (73,3)	5/7 (71,4)
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Medianes PFS (Jahre)</i>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie Statistisches Maß	Subgruppe: Geschlecht		Subgruppe: PN-Status bei Baseline		
		Männlich N = 30	Weiblich N = 20	Progressiv N = 21	Nicht-progressiv N = 15	Unbekannt N = 14
	SPRINT (Selumetinib, 25 mg/m ² BID)	NC	NC	NC	NC	NC
	NCI-08-C-0079 (BSC)	1,8	1,5	1,4	1,9	2,0
<i>PFS: SPRINT vs. NCI-08-C-0079</i>						
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,02; 0,39] < 0,001	0,05 [0,00; 0,65] < 0,001	0,11 [0,03; 0,41] < 0,001	NC	NC
PS-Analysen – Gewichtung mit stabilisiertem IPTW						
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Ereignisse n/N* (%)</i>						
	SPRINT (Selumetinib, 25 mg/m ² BID)	2/30 (6,7)	1/22 (4,5)	3/19 (15,8)	0/24	0/8
	NCI-08-C-0079 (BSC)	36/45 (80,0)	19/28 (67,9)	23/28 (82,1)	24/34 (70,6)	8/11 (72,7)
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Medianes PFS (Jahre)</i>						
	SPRINT (Selumetinib, 25 mg/m ² BID)	NC	NC	NC	NC	NC
	NCI-08-C-0079 (BSC)	1,6	1,5	1,2	2,5	1,6
<i>PFS: SPRINT vs. NCI-08-C-0079</i>						
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,02; 0,37] < 0,001	0,05 [0,01; 0,45] 0,007	0,11 [0,04; 0,35] < 0,001	NC	NC
PS-Analysen – IPTW-Schätzung						
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Ereignisse n/N* (%)</i>						
	SPRINT (Selumetinib, 25 mg/m ² BID)	-	-	-	-	-
	NCI-08-C-0079 (BSC)	-	-	-	-	-
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Medianes PFS (Jahre)</i>						
	SPRINT (Selumetinib, 25 mg/m ² BID)	-	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie Statistisches Maß	Subgruppe: Geschlecht		Subgruppe: PN-Status bei Baseline		
		Männlich N = 30	Weiblich N = 20	Progressiv N = 21	Nicht-progressiv N = 15	Unbekannt N = 14
	NCI-08-C-0079 (BSC)	-	-	-	-	-
<i>PFS: SPRINT vs. NCI-08-C-0079</i>						
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,12 [0,03; 0,51] 0,004	0,12 [0,02; 0,87] 0,037	0,17 [0,05; 0,66] 0,010	NC	NC
PS-Analysen – 1:2-Matching mit Ersetzung						
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Ereignisse n/N* (%)</i>						
	SPRINT (Selumetinib, 25 mg/m ² BID)	2/27 (7,4)	1/19 (5,3)	3/21 (14,3)	0/15	0/10
	NCI-08-C-0079 (BSC)	26/29 (89,7)	7/14 (50)	16/20 (80,0)	8/13 (61,5)	8/11 (72,7)
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Medianes PFS (Jahre)</i>						
	SPRINT (Selumetinib, 25 mg/m ² BID)	NC	NC	NC	NC	NC
	NCI-08-C-0079 (BSC)	2,0	2,8	1,5	2,1	2,0
<i>PFS: SPRINT vs. NCI-08-C-0079</i>						
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,11 [0,03, 0,41] 0,001	0,11 [0,02, 0,78] 0,027	0,19 [0,07, 0,57] 0,003	NC	NC

BID: Zweimal täglich; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighing KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht anwendbar; NC: Nicht kalkulierbar; NE: Nicht erhoben; PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*); PN: Plexiformes Neurofibrom; PS: *Propensity-Score*

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-192: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Datenquelle
Studien mit dem zu untersuchenden Arzneimittel	
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Studienbericht [9]
	Registereinträge [110-112]
	Publikationen [6, 72]
<i>Baldo et al., 2020</i>	Publikation [69]
<i>Espírito Santo et al., 2020</i>	Publikation [73]
Studien mit der Vergleichstherapie	
NCI-08-C-0079	Registereinträge [113, 114]
	Publikationen [20, 82]
Placebo-Arm der 01-C-0222 Studie	Registereinträge [115, 116]
	Publikation [108]
<i>Well et al., 2021</i>	Publikation [106]
<i>Nguyen et al., 2013</i>	Publikation [34]
<i>Nguyen et al., 2012</i>	Publikation [96]
<i>Fisher et al., 2008</i>	Publikation [85]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Selumetinib wurde am 17.06.2021 für die Behandlung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 zugelassen. Von der EMA wurde Selumetinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan-Drug*) eingestuft [24]. Damit gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird auf Basis der einarmigen pivotalen Selumetinib-Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1) unter Hinzunahme der Kontrollstudien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 historische Vergleiche mit und ohne PS-Adjustierungen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1) gegenüber BSC herangezogen. Das Vorgehen entspricht hierbei im Wesentlichen den Voraussetzungen zur Durchführung eines historischen Vergleichs gemäß den Anforderungen des G-BA und IQWiG und war zudem Teil der Zulassung [24, 119]. Ergänzend werden zwei Fallserien des *Compassionate-Use*-Programms zu Selumetinib dargestellt sowie vier weitere identifizierte Studien zu BSC.

Die vorgelegten einarmigen Studien werden nach der VerFO des G-BA der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zugeordnet. 01-C-0222 ist eine randomisierte kontrollierte Studie der Evidenzstufe Ib, aus der der Placebo-Arm in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen wird. Zudem basieren die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens methodisch auf dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 [7]. Soweit möglich, werden die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens anhand von Effektschätzern inklusive der Angabe von 95 %-KI, p-Werten und deren statistischer Signifikanz bewertet. Insgesamt stellen die Studien und die durchgeführten historischen Vergleiche die „beste verfügbare Evidenz“ nach § 5 Absatz 3 AM-NutzenV für Selumetinib dar.

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

Die historischen Vergleiche wurden für die Endpunkte Volumenänderung der PN und PFS durchgeführt. Um die Aussagekraft dieser Vergleiche zu stärken, werden zusätzlich zur Angleichung des Alters der Kontrollpopulation der NCI-08-C-0079 auch PS-Adjustierungen durchgeführt. Für die Studie 01-C-0222 war dies hingegen nicht möglich, da für diese die Baselinecharakteristika nicht auf patientenindividueller Ebene vorlagen. Durch die PS-Adjustierung für die Studie NCI-08-C-0079 können alle relevanten Confounder adjustiert und die Baselinecharakteristika balanciert werden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Darüber hinaus führten die vier angewandten Methoden zur PS-Adjustierung (1:1 PS-Matching, Gewichtung mittels stabilisiertem IPTW, IPTW-Schätzung, 1:2 PS-Matching mit Ersetzung) sowie dem naiven Vergleich der für die PS-Analysen geeigneten Patientinnen und Patienten in dem untersuchten patientenrelevanten Endpunkt PFS jeweils zu konsistenten Ergebnissen. Durch die PS-Adjustierung können daher valide Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzen von Selumetinib getroffen werden.

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

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, gilt der Zusatznutzen für Selumetinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan-Drug*) bereits durch die Zulassung als belegt. Nach § 5 Absatz 8 Satz 1 AM-NutzenV ist somit lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen. Im Folgenden werden hierfür die im Abschnitt 4.3.2.3 beschriebenen Ergebnisse zunächst für jeden Endpunkt einzeln zusammengefasst und anschließend zur Gesamtbewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse mit Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von Selumetinib für die patientenrelevanten Endpunkte der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit aus der pivotalen Studie SPRINT ist in Tabelle 4-193 dargestellt. Die Ergebnisse aus dem historischen Vergleich gegenüber BSC in den Studien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 sind in Tabelle 4-194 dargestellt.

Tabelle 4-193: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie SPRINT

Endpunkt	Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität: Tumoransprechen		
Wachstum der Zielläsion	<i>Mittlere Wachstumsrate (ml) /Jahr</i>	beträchtlich
	-116 [-178,5; -52,4]	
	<i>Prozentuale Wachstumsrate (%) /Jahr</i>	
	-9,4 [-12,2; -6,5]	
Tumoran- sprechen n/N* (%):	<i>Objektive Ansprechrate (ORR)</i>	beträchtlich
	33/50 (66)	
	<i>Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)</i>	
	33/50 (66) Median (Monate): 8,0	
	<i>Dauer des Ansprechens (DOR)</i>	
	Ansprechen mit nachfolgender Progression: n/N* (%): 2/33 (6) Ansprechen ohne Progression bis DCO: n/N* (%): 31/33 (94) Median (Monate): NC	
	<i>Bestes objektives Ansprechen (BOR)</i>	
	CR :0/50 bestätigtes PR: 33/50 (66,0) unbestätigtes PR: 4/50 (8,0) SD: 11/50 (22,0) PD: 0/50 NE: 2/50 (4,0)	
Progressions- freies Überleben (PFS)	<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>	erheblich
	Progression: n/N* (%): 3/50 (6) Progressions frei bis DCO: n/N* (%): 47/50 (47) Median (Monate): NC	
Morbidität: Schmerzen		
NRS-11 Verbesserung des Schmerzes um 2 Punkte n/N* (%):	<i>NRS-11 – Schmerz des vom Patienten bestimmten PN</i>	beträchtlich
	20/31 (64,6)	
	<i>NRS-11 – Schmerz des vom Prüfarzt bestimmten PN</i>	
	14/25 (56,0)	
	<i>NRS-11 – Gesamttumorschmerz</i>	
	14/26 (53,8)	
	<i>NRS-11 – Sonstige Schmerzen</i>	
15/26 (57,7)		

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

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

Endpunkt	Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Atemfunktion Verbesserung um 12 % ($FEV_{1,0,75}$) bzw. 20 % (R_{20}) n/N* (%): AHI: (Veränderung gegenüber Baseline \pm s)	<i>Einsekundenkapazität ($FEV_{1,0,75}$) – MID 12 % Ausgangswert</i>	nicht quantifizierbar
	8/11 (72,7)	
	<i>Atemwegswiderstand (R_{20}) – MID 20 % Ausgangswert</i>	
	2/10 (20,0)	
	<i>Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)(Events/Schlafstunde)</i>	
	Verbesserung zu Zyklus 25: -0,133 \pm 1,3938	
Darm- und Blasenfunktion: DVQ Verbesserung um 7,8 Punkte n/N* (%):	<i>DVQ – Selbstberichtet</i>	nicht quantifizierbar
	1/1 (NC)	
	<i>DVQ – Elternberichtet</i>	
	2/8 (25,0)	
Morbidität: Allgemeiner Gesundheitszustand		
Symptomcheckliste Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie n/N* (%):	<i>Verbesserung der Symptome der Symptomcheckliste</i>	beträchtlich
	Je nach Symptom Verbesserung um mindestens eine Kategorie bei 2 % – 49 % der Patientinnen und Patienten	
6MWT Verbesserung um 30 m n/N* (%):	<i>6MWT</i>	beträchtlich
	12/23 (52,2)	
GIC Erreichen der Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“ n/N* (%):	<i>GIC: Selbstberichtet – Tumorschmerz</i>	beträchtlich
	24/31 (77,4)	
	<i>GIC: Selbstberichtet – Gesamtschmerz</i>	
	21/31 (67,7)	
	<i>GIC: Selbstberichtet – Tumorassoziierte Morbidität</i>	
	26/31 (83,9)	
	<i>GIC: Elternberichtet – Tumorschmerz</i>	
	32/46 (69,6)	
	<i>GIC: Elternberichtet – Gesamtschmerz</i>	
	30/46 (65,2)	
<i>GIC: Elternberichtet – Tumorassoziierte Morbidität</i>		
36/46 (78,3)		

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

Endpunkt	Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> ; PD: Krankheitsprogression (<i>Progressive Disease</i>); PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Anprechen; PII: <i>Pain Interference Index</i> ; SD: Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time to Response</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-194: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene –historischer Vergleich der pivotalen Studie SPRINT gegenüber BSC in den Studien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222

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

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

Mortalität

Patientinnen und Patienten mit NF1 haben eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung [1]; vor allem aufgrund eines erhöhten Lebenszeitrisikos für die Entwicklung bösartiger Tumore. Das mittlere und mediane Sterbealter von Patientinnen und Patienten mit NF1 liegt bei 54,4 – 59 Jahren [1]. Aufgrund des hohen Sterbealters und da es sich bei den PN selbst nicht um maligne Tumore handelt, stellt die Mortalität in der hier vorliegenden pädiatrischen Indikation nicht die wesentliche Krankheitslast dar. Bei Patientinnen und Patienten mit NF1 im Kindes- und Jugendalter wird noch nicht mit einer gegenüber der Allgemeinbevölkerung signifikant erhöhten Mortalität gerechnet. Aus diesem Grund war das Gesamtüberleben in der pivotalen Studie SPRINT nicht als Endpunkt präspezifiziert, Todesfälle wurden jedoch erhoben sofern eingetreten. In der pivotalen Studie SPRINT, den Fallserien von *Baldo et al., 2020* und *Espírito Santo et al., 2020* sowie im Placebo-Arm der Studie 01-C-0222 traten keine Todesfälle auf. In der Studie NCI-08-C-0079 wurden bis zum Stand der vorliegenden Informationen von Februar 2019 insgesamt 3 Todesfälle berichtet, 2 davon in der altersangepassten Kohorte.

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

Morbidität

Volumenänderung der PN

Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wachsen die PN kontinuierlich [2]. Die Studie NCI-08-C-0079 zeigt ein Wachstum der PN im Mittel um 22,9 % zum Ausgangswert pro Jahr; im Kontrollarm der Studie 01-C-0222 um 27,4 % pro Jahr. In weiteren Studien, welche Wachstumsraten für PN im natürlichen Verlauf der Erkrankung unter BSC berichten (*Well et al., 2021, Nguyen et al., 2013, Nguyen et al., 2012, Fisher et al., 2008*), werden jährliche Wachstumsraten von -13,4 % – +90 % beschrieben, wobei die PN bei einem deutlich überwiegenderen Anteil der Patientinnen und Patienten ein Wachstum zeigen. Die Behandlung mit Selumetinib kann dieses Wachstum nicht nur aufhalten oder stoppen, sondern sogar umkehren. Im Mittel verkleinerten sich die PN durch die Behandlung mit Selumetinib um 9,4 % pro Jahr.

Diese Volumenverringering der PN bringt eine beträchtliche Verbesserung für die Patientinnen und Patienten. Sie profitieren insbesondere durch die Verkleinerung der großen, äußerlich sichtbaren Tumore, die zu schweren Entstellungen führen und die in der Studie SPRINT 88,0 % der Patientinnen und Patienten betrafen. Des Weiteren werden auch Symptome gelindert, die direkt durch die PN und deren Raumforderung ausgelöst werden. In der Regel steigt die Morbidität mit zunehmendem Volumen der PN, sodass eine Volumenreduktion sowie das Verhindern des weiteren Wachstums von höchster Relevanz für die Patientinnen und Patienten ist [2].

Zudem besteht bei den PN ein Entartungsrisiko zu MPNST [3]. Hierbei steigt das Entartungsrisiko mit zunehmendem Volumen der PN [4]. Um dieses Entartungsrisiko, welche wesentlich zu der verringerten Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit PN beiträgt, zu reduzieren, ist es essentiell das Wachstum der PN zu stoppen oder eine Volumenverringering zu bewirken. Dies kann durch die Behandlung mit Selumetinib erreicht werden.

Tumoransprechen

Insgesamt verringerte sich das Volumen der Zielläsion bei 66 % (33 von 50) der Patientinnen und Patienten um mindestens 20 %, was per REiNS-Kriterien eine definierte Schwelle für ein partielles Ansprechen darstellt [5]. Zusätzlich konnte bei 22 % eine Stabilisierung des PN erreicht werden. Im Median betrug die Zeit bis zum Tumoransprechen 8 Monate. Bis zum DCO von Juni 2018 zeigten 56,0 % aller Patientinnen und Patienten ein anhaltendes Ansprechen (46 % auch noch bis zum DCO von März 2019 [6]), 4 % ein unbestätigtes PR, 30 % eine SD, 6 % eine PD und 4 % waren nicht evaluierbar. Bei der erneuten Auswertung der Scans durch das ICR als Sensitivitätsanalyse wurde eine objektive Ansprechrates von 44 % bestimmt.

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

Progressionsfreies Überleben

Im Studienverlauf mit einer maximalen Beobachtungszeit von knapp unter 3 Jahren bis zum DCO von Juni 2018 (36 Zyklen, je 28 Tage) waren nur 3 Fälle (6,0 %) progredient (und es traten keine Todesfälle auf), sodass der Median für diesen Endpunkt nicht erreicht wurde. Zum DCO von März 2019 wurden 6 progrediente Fälle berichtet [6].

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

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

Der Vorteil im Endpunkt PFS zugunsten von Selumetinib ist erheblich und entspricht einem dramatischen Effekt. Damit kann dieser Unterschied gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 nicht mehr allein durch die Auswirkung von Störgrößen aufgrund des einarmigen Studiendesigns erklärt werden [7]. Die hohe Aussagesicherheit für den Unterschied im PFS wird durch konsistente Ergebnisse der verschiedenen PS-Adjustierungen bestätigt.

Verbesserung der Schmerzen

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

Die Schmerzlinderung konnte auch mit einem zweiten Erhebungsinstrument festgestellt werden. Eine klinisch relevante Verbesserung der Beeinträchtigung des Alltags durch die PN-assoziierten Schmerzen mittels **PII** um 0,9 Punkte (15 % der Skalenspannweite) wurde für den

selbstberichteten PII von 38,7 % der Patientinnen und Patienten und für den elternberichteten PII von 55,6 % der Patientinnen und Patienten erreicht.

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

Verbesserung der Motorfunktion

PN können je nach Lokalisation die motorischen Funktionen entscheidend einschränken. Durch die Behandlung mit Selumetinib kann diese stabilisiert und wiederhergestellt werden.

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

Die Kraft der Muskelgruppen im selben Körperquadranten wie das PN, gemessen mittels **MMT**, verbessert sich unter der Behandlung mit Selumetinib, die klinisch relevante MID von 0,9 Punkten wird jedoch von den meisten Patientinnen und Patienten nicht erreicht. Auch die **ROM** der Gelenke im selben Körperquadranten wie das PN verbesserte sich während der Behandlung mit Selumetinib leicht (Erhöhung um $80,55 \pm 106,594$ Grad bis Zyklus 25).

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

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

Verbesserung der Atemfunktion

Die PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind, können die Atemfunktion der Patientinnen und Patienten erheblich einschränken und in seltenen Fällen einen lebensbedrohlichen Zustand hervorrufen. Durch die Behandlung mit Selumetinib kann die Atemfunktion der Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN gesteigert werden. Unter der Behandlung mit Selumetinib verbesserte sich die **FEV_{1/0,75}** um die klinische Relevanzschwelle von 12 % des Ausgangswertes bei 72,7 % der Patientinnen und Patienten. Der **R₂₀** verbesserte sich bei 20,0 % der Patientinnen und Patienten um eine klinisch relevante Verringerung von mindestens 20 % des Ausgangswertes. Insgesamt trat somit eine Verbesserung der Atemfunktion bei Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege auf, insbesondere in Bezug auf die Erhöhung der FEV_{1/0,75}.

Verbesserung der Sehfähigkeit

PN im Bereich des Auges können die Sehfähigkeit der Patientinnen und Patienten einschränken. Die Sehschärfe, gemessen mittels **HOTV-** oder **Teller-Acuity-**Sehtest, blieb im Studienverlauf stabil. Jedoch verbesserte sich für 2 von 7 betroffenen Patientinnen und Patienten der **Exophthalmus**, das krankhafte Hervortreten des Auges aus der Augenhöhle, unter der Behandlung mit Selumetinib leicht (Verringerung von mindestens 2 mm). Insgesamt sind die Effekte jedoch zu gering um eine Verbesserung zu belegen, sie bleibt aber im gesamten Studienverlauf stabil.

Verbesserung der Darm- und Blasenfunktion

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

Allgemeiner Gesundheitszustand

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

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

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

Fazit zur Morbidität

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

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

PedsQL

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

Fazit zur Lebensqualität

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

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie SPRINT traten UE jeglichen Schweregrades bei 98 % der Patientinnen und Patienten auf, in den meisten Fällen waren diese jedoch nicht schwer und führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation. 62 % der Patientinnen und Patienten hatten schwere UE mit CTCAE ≥ 3 und 24 % SUE. Es traten keine UE auf, die zum Tod führten. Zum Behandlungsabbruch aufgrund von UE kam es lediglich bei 12 % der Patientinnen und Patienten. Zudem war bei 2 dieser 6 Patientinnen und Patienten die Ärztin/der Arzt der Meinung, dass die Patientin/der Patient weiterhin von Selumetinib profitieren konnte, sodass eine Behandlung später im Rahmen des *Compassionate Use* aufgenommen wurde [9]. Bei insgesamt 98 % der Patientinnen und Patienten traten AESI auf, jedoch nur bei 22,0 % schwere AESI und bei 6 % schwerwiegende AESI.

In der Fallserie von *Baldo et al., 2020* wurden nur wenige UE beobachtet. Es wurde zudem berichtet, dass alle Familien und Patientinnen und Patienten die auftretenden unerwünschten Ereignisse während der Behandlung mit Selumetinib als akzeptabel und vernachlässigbar im Vergleich zu dem klinischen Nutzen betrachteten. *Espírito Santo et al., 2020* berichten UE bei allen der 19 Patientinnen und Patienten, schwere UE jedoch nur bei 2 Patientinnen und Patienten. Es traten keine UE auf, die zum Abbruch der Behandlung führten.

Fazit zur Sicherheit

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

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Patientinnen und Patienten mit PN bei NF1 sind einem hohen Risiko für ein weiteres PN-Wachstum ausgesetzt. Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wachsen die PN kontinuierlich. Dabei ist das PN-Wachstum unkontrolliert und unvorhersehbar. Besonders schnell wachsen die PN bei jüngeren Kindern im Alter von 3–5 Jahren [2, 10]. Charakteristisch für die PN ist, dass sie häufig äußerlich sichtbar sind [2, 11]. In der Studie SPRINT führte dies dazu, dass 88,0 % der Kinder und Jugendlichen durch die PN entstellt waren. Dies hat erhebliche negative Konsequenzen auf das Selbstbild der Patientinnen und Patienten. Sie finden sich unattraktiv und meiden soziale Kontakte [12, 13]. Dies führt zu einem hohen Maß an psychischem Stress und kann Depressionen bewirken [12, 14]. Je größer die sichtbare Tumormasse bei diesen Patientinnen und Patienten ist, desto schwerer ist die Entstellung. PN, die im Kopf- oder Halsbereich auftreten, können zu funktionellen Deformierungen führen und in schweren Fällen bei großer Tumormasse sogar das gesamte Gesicht entstellen [15, 16]. Somit hat die Größe der PN einen direkten Einfluss auf die Schwere der Entstellung.

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

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

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

Neben der Entstellung korreliert auch die weitere Morbidität der PN mit der Größe der PN [2]. In der Regel ist im Krankheitsverlauf mit einem weiteren Wachstum der PN und dementsprechend auch mit einer weiteren Verschlechterung der PN-assoziierten Symptome zu rechnen [2, 17, 18]. Durch die Behandlung mit Selumetinib kann die durch PN hervorgerufene Symptomatik jedoch entscheidend reduziert werden.

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

Insgesamt kann Selumetinib die PN-bedingten heterogenen Symptome effektiv lindern oder stabilisieren. Hervorzuheben ist insbesondere die Schmerzlinderung durch die Behandlung mit Selumetinib. Als erste zielgerichtete Therapieoption können mit Selumetinib zudem die durch die PN eingeschränkten körperlichen Funktionen verbessert werden. Dabei erhöht sich auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Vor der Einführung von Selumetinib konnten die Symptome der Kinder und Jugendlichen im Anwendungsgebiet nicht zufriedenstellend behandelt werden, da lediglich eine patientenindividuelle, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität möglich war. Eine solche symptomatische Therapie, beispielsweise durch regelmäßige Schmerzmitteleinnahme, auf die viele Patientinnen und Patienten bislang angewiesen waren, ist jedoch bei Weitem nicht ausreichend und birgt auch Risiken in Form von Schmerzmittelabhängigkeiten oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen [19].

Des Weiteren besteht bei PN ein Entartungsrisiko zu malignen MPNST, welche die Lebensbedrohlichkeit der PN bei NF1 begründen, da sie die Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit PN erheblich verringern [3]. Dabei nimmt auch das Entartungsrisiko mit zunehmendem Volumen der PN zu [4]. Um dieses Entartungsrisiko zu MPNST zu reduzieren ist es essentiell das Wachstum der PN zu stoppen und sogar eine Volumenverringerung zu bewirken. Dies kann durch die Behandlung mit Selumetinib erstmalig erreicht werden.

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

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

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

Fazit zum Zusatznutzen von Selumetinib

Im natürlichen Verlauf wachsen die PN bei Patientinnen und Patienten mit NF1 kontinuierlich [2]. Dadurch verstärkt sich die Entstellung der Patientinnen und Patienten fortwährend und auch die physische und psychologische Belastung steigt immer weiter. Dieses Tumorwachstum ist insbesondere für Kinder sehr belastend, da in dieser Altersgruppe die PN am schnellsten wachsen [20]. Die PN werden begleitet von verschiedenster Tumor-bedingter Symptomatik. Je nach Lokalisation der PN können diese starke Schmerzen verursachen sowie die körperlichen Funktionen, wie Motorik, Atem-, Darm- und Blasenfunktion oder Sehfähigkeit, stark beeinträchtigen. Mit zunehmenden Volumen der PN steigt auch der Einfluss auf die Morbidität [2]. Die Kinder und Jugendlichen leiden sehr stark unter den PN und deren Begleit- und Folgeerscheinungen, sodass sowohl ihr Gesundheitszustand als auch ihre Lebensqualität stark eingeschränkt sind, was ebenfalls zu einer psychologische Belastung führt.

Mit Selumetinib steht für Patientinnen und Patienten mit PN erstmals eine hoch wirksame und zugleich sehr gut verträgliche Therapieoption zu Verfügung. Selumetinib inhibiert selektiv MEK1/2 und stoppt somit wirksam und zuverlässig das durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Zellwachstum der PN und kann dieses sogar umkehren. Es handelt sich bei Selumetinib um die erste zugelassene zielgerichtete Therapie, welche dem Wachstum der PN entgegengewirkt, das Tumolvolumen reduziert und somit auch die heterogenen Symptommanifestationen wirksam angeht. Dadurch wird die hohe Krankheitslast durch die PN-assoziierten Symptome beträchtlich reduziert und damit einhergehend auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. In der Studie SPRINT war die Prüffärztin/der Prüffarzt insgesamt bei 35 der Patientinnen und Patienten (70 %) der Meinung, dass diese einen klinischen Nutzen von Selumetinib erfuhren wobei sich hierbei mindesten eine der PN-assoziierten Symptome verbesserte, bei 17 der Patientinnen und Patienten sogar zwei der Symptome [21].

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-195: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden entsprechend Abschnitt 4.3.2.1 keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

Die Vorlage von historischen Vergleichen ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 begründet.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

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. Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden neben der einarmigen pivotalen Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1) und der Kontrollstudien NCI-08-C-0079 und 01-C-0222 historische Vergleiche mit und ohne PS-Adjustierungen von Selumetinib gegenüber BSC herangezogen. Somit werden zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib alle zulassungsrelevanten Studien, die auch bei der EMA eingereicht wurden, für die Nutzenbewertung vorgelegt. Dabei entspricht die für die historischen Vergleiche angewandte Methodik den wesentlichen Voraussetzungen zur Durchführung eines historischen Vergleichs gemäß den Anforderungen des G-BA und IQWiG. Ergänzend werden Ergebnisse aller Studien im Anwendungsgebiet, die für Selumetinib und BSC identifiziert wurden, vollständig berichtet.

Durch das Heranziehen aller verfügbaren Studien für das vorliegende Anwendungsgebiet und die PS-Adjustierungen für den historischen Vergleich wird gewährleistet, dass die „beste verfügbare Evidenz“ nach § 5 Abs. 3 AM-NutzenV dargestellt wird. Daher können trotz fehlender vergleichender Studien valide Schlussfolgerungen mit einer hohen Aussagekraft zum Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib getroffen werden.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend. Es liegen alle Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zur Bewertung des Ausmaßes der Zusatznutzens von Selumetinib vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend. Im vorliegenden Dossier werden keine Surrogatendpunkte dargestellt.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Nguyen R, Jett K, Harris GJ, Cai W, Friedman JM, Mautner VF (2014): Benign whole body tumor volume is a risk factor for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. *Journal of neuro-oncology*; 116(2):307-13.
5. Dombi E, Ardern-Holmes SL, Babovic-Vuksanovic D, Barker FG, Connor S, Evans DG, et al. (2013): Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology*; 81(21 Suppl 1):S33-40.
6. 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.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden, Version 6.0. [Zugriff: 03.02.2021]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf?rev=144030>.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Fekih-Romdhane F, Othman S, Sahnoun C, Helayem S, Abbes Z, Bouden A (2015): [Anxiety disorders in type 1 neurofibromatosis: A case report]. (Manifestations anxieuses dans la neurofibromatose type 1 : à propos d'un cas.). *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*; 22(9):956-60.
15. 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.
16. 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.
17. Anderson JL, Gutmann DH (2015): Neurofibromatosis type 1. *Handbook of clinical neurology*; 132:75-86.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. European Medicines Agency (EMA) (2021): Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC Response Assessment Report - Selumetinib -VERTRAULICH.
22. AstraZeneca AB (2021): Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-031 -VERTRAULICH.
24. European Medicines Agency (EMA) (2021): CHMP Assessment Report - Selumetinib - VERTRAULICH.
25. National Institut of Health (NIH) (1988): Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Archives of neurology*; 45(5):575-8.
26. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*; 94(1):41-7.
27. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (2019): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für

- Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung -AM-NutzenV). [Zugriff: 27.01.2021]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>.
28. Lai JS, Jensen SE, Charrow J, Listerick 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.
 29. Lai J-S, Jensen SE, Patel ZS, Listerick 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.
 30. 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.
 31. Solomon J, Warren K, Dombi E, Patronas N, Widemann B (2004): Automated detection and volume measurement of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1 using magnetic resonance imaging. *Computerized medical imaging and graphics : the official journal of the Computerized Medical Imaging Society*; 28(5):257-65.
 32. Koerling A-L (2020): No friends 1. *Orphanet journal of rare diseases*; 15(1):50.
 33. Dogra BB, Rana KS (2013): Facial plexiform neurofibromatosis: A surgical challenge. *Indian dermatology online journal*; 4(3):195-8.
 34. 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.
 35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –Ingenolmebutat (Aufhebung des Beschlusses vom 21. Februar 2019). [Zugriff: 08.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6790/2020-08-20_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_D-378_Aufhebung-Beschluss-21-02-2019_TrG.pdf.
 36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Propranolol. [Zugriff: 08.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3117/2015-02-19_AM-RL-XII_Propranolol_2014-09-01-D-128_TrG.pdf.
 37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie(AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib. [Zugriff: 08.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_TrG.pdf.
 38. 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.
 39. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M (2011): Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic

- Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis care & research*; 63 Suppl 11:S240-52.
40. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. (2005): Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*; 113(1-2):9-19.
 41. Jensen MP (2003): The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. *J Pain*; 4(1):2-21.
 42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Telotristatethyl. [Zugriff: 08.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2133/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Telotristatethyl-D-318.pdf.
 43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Volanesorsen. [Zugriff: 08.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3197/2019-08-15_Nutzenbewertung-G-BA_Volanesorsen_D-469.pdf.
 44. Farrar JT, Young JP, Jr., LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM (2001): Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*; 94(2):149-58.
 45. Kendrick DB, Strout TD (2005): The minimum clinically significant difference in patient-assigned numeric scores for pain. *The American journal of emergency medicine*; 23(7):828-32.
 46. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W (2004): Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *European journal of pain (London, England)*; 8(4):283-91.
 47. Voepel-Lewis T, Burke CN, Jeffreys N, Malviya S, Tait AR (2011): Do 0-10 numeric rating scores translate into clinically meaningful pain measures for children? *Anesthesia and analgesia*; 112(2):415-21.
 48. Martin S, Nelson Schmitt S, Wolters PL, Abel B, Toledo-Tamula MA, Baldwin A, et al. (2015): Development and validation of the English Pain Interference Index and Pain Interference Index-Parent report. *Pain medicine (Malden, Mass)*; 16(2):367-73.
 49. Ciesla N, Dinglas V, Fan E, Kho M, Kuramoto J, Needham D (2011): Manual muscle testing: a method of measuring extremity muscle strength applied to critically ill patients. *Journal of visualized experiments : JoVE*; (50)
 50. Medical Research Council. (1976): Aids to the examination of the peripheral nervous system, Memorandum no. 45. Her Majesty's Stationery Office, London, :
 51. Gajdosik RL, Bohannon RW (1987): Clinical measurement of range of motion. Review of goniometry emphasizing reliability and validity. *Physical therapy*; 67(12):1867-72.
 52. Lafayette Instrument (2002): Grooved Pegboard Test User Instructions - Model 32025. [Zugriff: 08.02.2021]. URL: <https://www.advys.be/docs/GroovedPegboardTestManual.pdf>.
 53. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (2020): A brief guide to the PROMIS® Physical Function instruments. [Zugriff: 08.02.2021]. URL:

- http://www.healthmeasures.net/administrator/components/com_instruments/uploads/PROMIS%20Physical%20Function%20Scoring%20Manual.pdf.
54. Cella D, Yount S, Rothrock N, Gershon R, Cook K, Reeve B, et al. (2007): The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. *Medical care*; 45(5 Suppl 1):S3-s11.
 55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Burosumab. [Zugriff: 08.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3331/2019-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab_D-492.pdf.
 56. Thissen D, Liu Y, Magnus B, Quinn H, Gipson DS, Dampier C, et al. (2016): Estimating minimally important difference (MID) in PROMIS pediatric measures using the scale-judgment method. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*; 25(1):13-23.
 57. Fisher MJ, Avery RA, Allen JC, Ardern-Holmes SL, Bilaniuk LT, Ferner RE, et al. (2013): Functional outcome measures for NF1-associated optic pathway glioma clinical trials. *Neurology*; 81(21 Suppl 1):S15-24.
 58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Voretigen Neparvovec. [Zugriff: 03.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3039/2019-04-15_Nutzenbewertung-G-BA-Voretigen-Neparvovec-D-436.pdf.
 59. Plotkin SR, Davis SD, Robertson KA, Akshintala S, Allen J, Fisher MJ, et al. (2016): Sleep and pulmonary outcomes for clinical trials of airway plexiform neurofibromas in NF1. *Neurology*; 87(7 Suppl 1):S13-20.
 60. Afshar K, Mirbagheri A, Scott H, MacNeily AE (2009): Development of a symptom score for dysfunctional elimination syndrome. *The Journal of urology*; 182(4 Suppl):1939-43.
 61. Harmatz P, Cattaneo F, Ardigò D, Geraci S, Hennermann JB, Guffon N, et al. (2018): Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. *Molecular genetics and metabolism*; 124(2):152-60.
 62. Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. (2007): Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr*; 150(4):395-9.
 63. Perrot S, Lantéri-Minet M (2019): Patients' Global Impression of Change in the management of peripheral neuropathic pain: Clinical relevance and correlations in daily practice. *European journal of pain (London, England)*; 23(6):1117-28.
 64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Opicapon. [Zugriff: 08.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4247/2017-03-16_AM-RL-XII_Opicapon_D-258_TrG.pdf.

65. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D (2003): The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambulatory pediatrics : the official journal of the Ambulatory Pediatric Association*; 3(6):329-41.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfOWirkstoff: Tisagenlecleucel (ALL). [Zugriff: 08.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3666/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-529.pdf.
67. Rosenbaum PR, Rubin DB (1983): The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*; 70(1):41-55.
68. Armstrong AE, Brossier NM, Hirbe AC (2020): Neurofibromatosis type 1-related tumours in paediatrics: an evolving treatment landscape. *Lancet Child Adolesc Health*; 4(7):488-90.
69. Baldo F, Grasso AG, Cortellazzo Wiel L, Maestro A, Trojniak MP, Murru FM, et al. (2020): Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects. *Paediatric drugs*; 22(4):417-23.
70. Baldo F, Magnolato A, Barbi E, Bruno I (2021): Selumetinib side effects in children treated for plexiform neurofibromas: first case reports of peripheral edema and hair color change. *BMC Pediatr*; 21(1):67.
71. de la Torre Macías M, Berenguer Frohner B, Lorca García C, de Tomás Palacios E (2020): Esthetic subunit approach in massive facial plexiform neurofibroma: a case report. (Abordaje por subunidades estéticas en el neurofibroma plexiforme facial masivo: a propósito de un caso.). *Cir Pediatr*; 33(4):204-8.
72. 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.
73. Espírito Santo V, Passos J, Nzwalo H, Carvalho I, Santos F, Martins C, et al. (2020): Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *Journal of neuro-oncology*; 147(2):459-63.
74. Foadelli T, Naso M, Licari A, Orsini A, Magistrali M, Trabatti C, et al. (2020): Advanced pharmacological therapies for neurofibromatosis type 1-related tumors. *Acta Biomed*; 91(7-s):101-14.
75. Gourd E (2020): New therapy for children with plexiform neurofibromas. *The Lancet Oncology*; 21(5):e238.
76. Gross AM, Frone M, Gripp KW, Gelb BD, Schoyer L, Schill L, et al. (2020): Advancing RAS/RASopathy therapies: An NCI-sponsored intramural and extramural collaboration for the study of RASopathies. *Am J Med Genet A*; 182(4):866-76.
77. 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.
78. Mukhopadhyay S, Maitra A, Choudhury S (2021): Selumetinib: the first ever approved drug for neurofibromatosis-1 related inoperable plexiform neurofibroma. *Curr Med Res Opin*; 37(5):789-94.
79. Passos J, Nzwalo H, Azevedo M, Tavares M, Nunes S (2020): Dramatic Improvement of a Massive Plexiform Neurofibroma After Administration of Selumetinib. *Pediatr Neurol*; 105:69-70.

80. Sun Q, Antaya RJ (2020): Treatment of MEK inhibitor-induced paronychia with doxycycline. *Pediatric dermatology*; 37(5):970-1.
81. Bayram T, Bayram D, Tireli H (2020): Neurofibromatosis Type 1-related Multiple Plexiform Neurofibromas: A Case Report. *Turkish Journal of Neurology*; 26(1):42-6.
82. Dagalakis U, Lodish M, Dombi E, Sinaii N, Sabo J, Baldwin A, et al. (2014): Puberty and plexiform neurofibroma tumor growth in patients with neurofibromatosis type I. *J Pediatr*; 164(3):620-4.
83. Farris SR, Grove AS, Jr. (1996): Orbital and eyelid manifestations of neurofibromatosis: a clinical study and literature review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*; 12(4):245-59.
84. Ferner RE, Golding JF, Smith M, Calonje E, Jan W, Sanjayanathan V, et al. (2008): [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): a long-term clinical study. *Ann Oncol*; 19(2):390-4.
85. Fisher MJ, Basu S, Dombi E, Yu JQ, Widemann BC, Pollock AN, et al. (2008): The role of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting plexiform neurofibroma progression. *Journal of neuro-oncology*; 87(2):165-71.
86. Hou Y, Allen T, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, Martin S, Baldwin A, et al. (2020): Predictors of cognitive development in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *Developmental Medicine & Child Neurology*; 62(8):977-84.
87. Jakacki RI, Dombi E, Steinberg SM, Goldman S, Kieran MW, Ullrich NJ, et al. (2017): Phase II trial of pegylated interferon alfa-2b in young patients with neurofibromatosis type 1 and unresectable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*; 19(2):289-97.
88. Jastrzebska M, Bekiesińska-Figatowska M, Karwacki M, Iwanowska B, Uliasz M (2009): MR imaging features in children with type 1 neurofibromatosis (NF1): Intra- and extracranial lesions. *Polish Journal of Radiology*; 74:14-21.
89. Kaefer M, Adams MC, Rink RC, Keating MA (1997): Principles in management of complex pediatric genitourinary plexiform neurofibroma. *Urology*; 49(6):936-40.
90. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Riccardi VM, Birch P, Friedman JM, Wolkenstein P (2005): Subcutaneous neurofibromas are associated with mortality in neurofibromatosis 1: a cohort study of 703 patients. *Am J Med Genet A*; 132a(1):49-53.
91. Kim A, Gillespie A, Dombi E, Goodwin A, Goodspeed W, Fox E, et al. (2009): Characteristics of children enrolled in treatment trials for NF1-related plexiform neurofibromas. *Neurology*; 73(16):1273-9.
92. 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.
93. Martin S, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, Schmitt SN, Baldwin A, Starosta A, et al. (2016): Acceptance and commitment therapy in youth with neurofibromatosis type 1 (NF1) and chronic pain and their parents: A pilot study of feasibility and preliminary efficacy. *Am J Med Genet A*; 170(6):1462-70.
94. Mautner VF, Hartmann M, Kluwe L, Friedrich RE, Fünsterer C (2006): MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology*; 48(3):160-5.
95. Nguyen R, Dombi E, Akshintala S, Baldwin A, Widemann BC (2015): Characterization of spinal findings in children and adults with neurofibromatosis type 1 enrolled in a natural history study using magnetic resonance imaging. *Journal of neuro-oncology*; 121(1):209-15.

96. 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.
97. 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.
98. Ning X, Farschtschi S, Jones A, Kehrer-Sawatzki H, Mautner VF, Friedman JM (2016): Growth in neurofibromatosis 1 microdeletion patients. *Clin Genet*; 89(3):351-4.
99. Reinert CP, Schuhmann MU, Bender B, Gugel I, la Fougère C, Schäfer J, et al. (2019): Comprehensive anatomical and functional imaging in patients with type I neurofibromatosis using simultaneous FDG-PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 46(3):776-87.
100. Sadhukhan M, Conry B, Bhaduri B (2017): Extensive Retropharyngeal and Spinal Plexiform Neurofibromas in a Neonate with Type 1-Neurofibromatosis. *Indian J Pediatr*; 84(8):645-6.
101. 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.
102. Valeyrie-Allanore L, Ismaïli N, Bastuji-Garin S, Zeller J, Wechsler J, Revuz J, et al. (2005): Symptoms associated with malignancy of peripheral nerve sheath tumours: a retrospective study of 69 patients with neurofibromatosis 1. *The British journal of dermatology*; 153(1):79-82.
103. Waggoner DJ, Towbin J, Gottesman G, Gutmann DH (2000): Clinic-based study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *American journal of medical genetics*; 92(2):132-5.
104. Watzek G, Matras H, Lassmann G, Lassmann H (1977): [Clinical, histological and electron microscopic findings in neurofibromatosis (Recklinghausen's disease) occurring in childhood (author's transl)]. (Klinische, licht- und elektronenmikroskopische Befunde im Gesichtsbereich bei kindlicher Neurofibromatose Recklinghausen.). *Wiener klinische Wochenschrift*; 89(6):193-8.
105. 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.
106. Well L, Döbel K, Kluwe L, Bannas P, Farschtschi S, Adam G, et al. (2021): Genotype-phenotype correlation in neurofibromatosis type-1: NF1 whole gene deletions lead to high tumor-burden and increased tumor-growth. *PLoS Genet*; 17(5):e1009517.
107. 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.
108. 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.

109. Wolkenstein P, Rodriguez D, Ferkal S, Gravier H, Buret V, Algans N, et al. (2009): Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: a cross-sectional study of 79 cases. *The British journal of dermatology*; 160(4):844-8.
110. National Cancer Institute (2011): 110161 11-C-0161 - A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) - ClinicalTrials.gov (NCT01362803). Stand des Eintrags: 21.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01362803>
111. National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program (2019): D1532C00057 - A Phase 1/2 Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244, ARRY-142886, Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) - EU-CTR (2016-000847-16). [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000847-16
112. National Cancer Institute (2011): 11-C-0161 110161 - 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) - WHO ICTRP (NCT01362803). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01362803>
113. National Cancer Institute (2009): 080079 08-C-0079 - Natural History Study and Longitudinal Assessment of Children, Adolescents, and Adults With Neurofibromatosis Type 1 - ClinicalTrials.gov (NCT00924196). Stand des Eintrags: 16.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00924196>
114. National Cancer Institute (2009): 08-C-0079 080079 - Natural History Study and Longitudinal Assessment of Children, Adolescents, and Adults With Neurofibromatosis Type 1 - WHO ICTRP (NCT00924196). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00924196>
115. National Cancer Institute (2006): 010222 01-C-0222 - A Phase II Randomized, Cross-Over, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of the Farnesyltransferase Inhibitor R115777 in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type I and Progressive Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT00021541). Stand des Eintrags: 17.04.2018. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00021541>
116. National Cancer Institute (2006): 01-C-0222 010222 - A Phase II Randomized, Cross-Over, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of the Farnesyltransferase Inhibitor R115777 in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type I and Progressive Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT00021541). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00021541>
117. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. (2016): RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*; 62:132-7.
118. Xu S, Ross C, Raebel MA, Shetterly S, Blanchette C, Smith D (2010): Use of stabilized inverse propensity scores as weights to directly estimate relative risk and its confidence

- intervals. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; 13(2):273-7.
119. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V - Rapid Report. [Zugriff: 28.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf?rev=184598.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2021 June 23	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [26] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp neurofibromatosis type 1/	3969
2	neurofibromatosis.mp.	24266
3	neurofibromatoses.mp.	242
4	neurofibromatosis type 1.mp.	8672
5	neurofibromatosis type I.mp.	1056
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	553
7	type I neurofibromatosis.mp.	148
8	neurofibromatosis 1.mp.	1893
9	neurofibromatosis I.mp.	142
10	NF1.mp.	10036
11	NF1.mp.	1334
12	NF-1.mp.	1874
13	NF-I.mp.	212
14	neurofibromatoses type 1.mp.	4
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	3
19	neurofibromatoses I.mp.	1
20	Recklinghausen*.mp.	3293
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	30761
22	plexiform* neurofibroma*.mp.	1694
23	plexiform* lesion*.mp.	506
24	plexiform* tumor*.mp.	81
25	plexiform* neuroma*.mp.	38
26	neurofibroma*, plexiform*.mp	102
27	(PN OR PNs).mp.	57189
28	(PNF OR PNFs).mp.	2502

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2021 June 23	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [26] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
29	elephantiasis neuromatos*.mp.	32
30	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	7
31	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30	61670
32	exp selumetinib/	2899
33	selumetinib.mp.	2952
34	Koselugo.mp.	9
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	733
37	AZD 6244.mp.	1149
38	ARRY142886.mp.	10
39	ARRY 142886.mp.	408
40	L01EE04.mp.	0
41	32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	3333
42	21 AND 31 AND 41	63
43	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1940709
44	43 AND 42	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	1946 to 2021 June 23	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [26] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Neurofibromatosis 1/	10060
2	neurofibromatosis.mp.	17884
3	neurofibromatoses.mp.	2116
4	neurofibromatosis type 1.mp.	5439
5	neurofibromatosis type I.mp.	737
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	434
7	type I neurofibromatosis.mp.	123
8	neurofibromatosis 1.mp.	10868
9	neurofibromatosis I.mp.	97
10	NF1.mp.	6101
11	NF1.mp.	1798
12	NF-1.mp.	1289
13	NF-I.mp.	177
14	neurofibromatoses type 1.mp.	2
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	2
19	neurofibromatoses I.mp.	0
20	Recklinghausen*.mp.	3387
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	22478
22	exp Neurofibroma, Plexiform/	616
23	plexiform* neurofibroma*.mp.	1266
24	plexiform* lesion*.mp.	298
25	plexiform* tumo*.mp.	60
26	plexiform* neuroma*.mp.	52
27	neurofibroma*, plexiform*	655
28	(PN OR PNs).mp.	29076
29	(PNF OR PNFs).mp.	1368

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	1946 to 2021 June 23	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [26] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
30	elephantiasis neuromatos*.mp.	34
31	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	5
32	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	32026
33	selumetinib.mp.	396
34	Koselugo.mp.	2
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	305
37	AZD 6244.mp.	418
38	ARRY142886.mp.	3
39	ARRY 142886.mp.	103
40	L01EE04.mp.	0
41	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	687
42	21 AND 32 AND 41	31
43	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	956247
44	42 AND 43	0

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Trials	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Neurofibromatosis 1] explode all trees	55
2	neurofibromatosis	160
3	neurofibromatoses	43
4	NF1 OR NF-1 OR NFI OR NF-I	243
5	Recklinghausen*	15
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	323
7	plexiform	78
8	PN OR PN _s OR PNF OR PNF _s	7715
9	MeSH descriptor: [Neurofibroma, Plexiform] explode all trees	5
10	7 OR 8 OR 9	7788
11	selumetinib	130
12	Koselugo	0
13	AZD6244	97
14	AZD 6244	1
15	ARRY 142886	58
16	ARRY142886	3
17	L01EE04	0
18	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	160
19	6 AND 10 AND 18	1

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach Studien mit Selumetinib**

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2021 June 23	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp neurofibromatosis type 1/	3969
2	neurofibromatosis.mp.	24266
3	neurofibromatoses.mp.	242
4	neurofibromatosis type 1.mp.	8672
5	neurofibromatosis type I.mp.	1056
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	553
7	type I neurofibromatosis.mp.	148
8	neurofibromatosis 1.mp.	1893
9	neurofibromatosis I.mp.	142
10	NF1.mp.	10036
11	NFI.mp.	1334
12	NF-1.mp.	1874
13	NF-I.mp.	212
14	neurofibromatoses type 1.mp.	4
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	3
19	neurofibromatoses I.mp.	1
20	Recklinghausen*.mp.	3293
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	30761
22	plexiform* neurofibroma*.mp.	1694
23	plexiform* lesion*.mp.	506
24	plexiform* tumo*.mp.	81
25	plexiform* neuroma*.mp.	38
26	neurofibroma*, plexiform*.mp	102
27	(PN OR PNs).mp.	57189
28	(PNF OR PNFs).mp.	2502

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2021 June 23	
Suchfilter	Kein Filter	
29	elephantiasis neuromatos*.mp.	32
30	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	7
31	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30	61670
32	exp selumetinib/	2899
33	selumetinib.mp.	2952
34	Koselugo.mp.	9
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	733
37	AZD 6244.mp.	1149
38	ARRY142886.mp.	10
39	ARRY 142886.mp.	408
40	L01EE04.mp.	0
41	32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	3333
42	21 AND 31 AND 41	63

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	1946 to 2021 June 23	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Neurofibromatosis 1/	10060
2	neurofibromatosis.mp.	17884
3	neurofibromatoses.mp.	2116
4	neurofibromatosis type 1.mp.	5439
5	neurofibromatosis type I.mp.	737
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	434
7	type I neurofibromatosis.mp.	123
8	neurofibromatosis 1.mp.	10868
9	neurofibromatosis I.mp.	97
10	NF1.mp.	6101
11	NFI.mp.	1798
12	NF-1.mp.	1289
13	NF-I.mp.	177
14	neurofibromatoses type 1.mp.	2
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	2
19	neurofibromatoses I.mp.	0
20	Recklinghausen*.mp.	3387
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	22478
22	exp Neurofibroma, Plexiform/	616
23	plexiform* neurofibroma*.mp.	1266
24	plexiform* lesion*.mp.	298
25	plexiform* tumo*.mp.	60
26	plexiform* neuroma*.mp.	52
27	neurofibroma*, plexiform*	655
28	(PN OR PNs).mp.	29076
29	(PNF OR PNFs).mp.	1368
30	elephantiasis neuromatos*.mp.	34

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	1946 to 2021 June 23	
Suchfilter	Kein Filter	
31	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	5
32	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	32026
33	selumetinib.mp.	396
34	Koselugo.mp.	2
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	305
37	AZD 6244.mp.	418
38	ARRY142886.mp.	3
39	ARRY 142886.mp.	103
40	L01EE04.mp.	0
41	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	687
42	21 AND 32 AND 41	31

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Trials	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Neurofibromatosis 1] explode all trees	55
2	neurofibromatosis	160
3	neurofibromatoses	43
4	NF1 OR NF-1 OR NFI OR NF-I	243
5	Recklinghausen*	15
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	323
7	plexiform	78
8	PN OR PN _s OR PNF OR PNF _s	7715
9	MeSH descriptor: [Neurofibroma, Plexiform] explode all trees	5
10	7 OR 8 OR 9	7788
11	selumetinib	130
12	Koselugo	0
13	AZD6244	97
14	AZD 6244	1
15	ARRY 142886	58
16	ARRY142886	3
17	L01EE04	0
18	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	160
19	6 AND 10 AND 18	1

Suche nach Studien mit BSC

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2021 June 23	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp neurofibromatosis type 1/	3969
2	neurofibromatosis.mp.	24266
3	neurofibromatoses.mp.	242
4	neurofibromatosis type 1.mp.	8672
5	neurofibromatosis type I.mp.	1056
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	553
7	type I neurofibromatosis.mp.	148
8	neurofibromatosis 1.mp.	1893
9	neurofibromatosis I.mp.	142
10	NF1.mp.	10036
11	NFI.mp.	1334
12	NF-1.mp.	1874
13	NF-I.mp.	212
14	neurofibromatoses type 1.mp.	4
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	3
19	neurofibromatoses I.mp.	1
20	Recklinghausen*.mp.	3293
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	30761
22	plexiform* neurofibroma*.mp.	1694
23	plexiform* lesion*.mp.	506
24	plexiform* tumo*.mp.	81
25	plexiform* neuroma*.mp.	38
26	neurofibroma*, plexiform*	102
27	(PN OR PNs).mp.	57189
28	(PNF OR PNFs).mp.	2502
29	elephantiasis neuromatos*.mp.	32

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2021 June 23	
Suchfilter	Kein Filter	
30	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	7
31	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30	61670
32	exp adolescence/ or exp adolescent/	1638656
33	adolescen*.mp.	1701972
34	exp child/	2753540
35	exp juvenile/	3610609
36	exp pediatrics/	113070
37	exp infant/	1028721
38	juvenile.mp.	149972
39	youth.mp.	92884
40	teen*.mp.	44493
41	child*.mp.	2822878
42	p?ediatric*.mp.	684801
43	young*.mp.	1306253
44	infant*.mp.	909126
45	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	5229304
46	exp clinical trial/	1605094
47	exp History/	286751
48	exp Case control study/	192025
49	exp Family study/	25360
50	exp Longitudinal study/	157535
51	exp Retrospective study/	1093385
52	exp Prospective study/	693562
53	exp Randomized controlled trials/	205972
54	exp Cohort analysis/	720879
55	(Clinical adj (study or studies or trial*)).mp.	5709126
56	(Cohort adj (study or studies or trial*)).mp.	356290
57	(Case control adj (study or studies or trial*)).mp.	233925
58	(follow up adj (study or studies or trial*)).mp.	70604
59	(interventional adj (study or studies or trial*)).mp.	16844
60	(observational adj (study or studies or trial*)).mp.	294703

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2021 June 23	
Suchfilter	Kein Filter	
61	(epidemiologic* adj (study or studies or trial*)).mp.	117133
62	(cross sectional adj (study or studies or trial*)).mp.	464940
63	Clinical study/	155826
64	random*.mp.	1912586
65	double-blind*.mp.	271395
66	46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65	8395872
67	exp placebo/ or placebo.mp.	475688
68	natural history.mp.	71003
69	disease history.mp.	4765
70	best supportive care.mp.	5479
71	BSC.mp.	4679
72	watchful waiting.mp. or exp Watchful Waiting/	7087
73	67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72	563560
74	66 or 73	8506726
75	21 and 31 and 45 and 74	285

Datenbankname	MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	1946 to 2021 June 23	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Neurofibromatosis 1/	10060
2	neurofibromatosis.mp.	17884
3	neurofibromatoses.mp.	2116
4	neurofibromatosis type 1.mp.	5439
5	neurofibromatosis type I.mp.	737
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	434
7	type I neurofibromatosis.mp.	123
8	neurofibromatosis 1.mp.	10868
9	neurofibromatosis I.mp.	97
10	NF1.mp.	6101
11	NFI.mp.	1798
12	NF-1.mp.	1289
13	NF-I.mp.	177
14	neurofibromatoses type 1.mp.	2
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	2
19	neurofibromatoses I.mp.	0
20	Recklinghausen*.mp.	3387
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	22478
22	exp Neurofibroma, Plexiform/	616
23	plexiform* neurofibroma*.mp.	1266
24	plexiform* lesion*.mp.	298
25	plexiform* tumo*.mp.	60
26	plexiform* neuroma*.mp.	52
27	neurofibroma*, plexiform*.mp	655
28	(PN OR PNs).mp.	29076
29	(PNF OR PNFs).mp.	1368
30	elephantiasis neuromatos*.mp.	34

Datenbankname	MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	1946 to 2021 June 23	
Suchfilter	Kein Filter	
31	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	5
32	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	32026
33	exp adolescence/ or exp adolescent/	2100168
34	adolescenc*.mp.	2174621
35	exp child/	1979632
36	exp pediatrics/	60268
37	exp infant/	1174117
38	juvenile.mp.	87455
39	youth.mp.	76693
40	teen*.mp.	31689
41	child*.mp.	2514539
42	p?ediatric*.mp.	428074
43	young*.mp.	1531898
44	infant*.mp.	1301120
45	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44	5023023
46	exp clinical trial/	897750
47	exp History/	397525
48	exp Case control study/	1189370
49	exp Longitudinal study/	146609
50	exp Retrospective study/	911852
51	exp Prospective study/	581282
52	exp Randomized controlled trials/	148979
53	exp Cohort analysis/	2159240
54	(Clinical adj (study or studies or trial*)).mp.	1182563
55	(Cohort adj (study or studies or trial*)).mp.	432591
56	(Case control adj (study or studies or trial*)).mp.	338646
57	(follow up adj (study or studies or trial*)).mp.	687782
58	(interventional adj (study or studies or trial*)).mp.	9998
59	(observational adj (study or studies or trial*)).mp.	189917
60	(epidemiologic* adj (study or studies or trial*)).mp.	92267
61	(cross sectional adj (study or studies or trial*)).mp.	430875
62	Clinical study/	3922

Datenbankname	MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	1946 to 2021 June 23	
Suchfilter	Kein Filter	
63	random*.mp.	1447982
64	double-blind*.mp.	207673
65	46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64	5128622
66	placebo.mp.	223019
67	natural history.mp.	50700
68	disease history.mp.	2470
69	best supportive care.mp.	2279
70	BSC.mp.	2538
71	watchful waiting.mp. or exp Watchful Waiting/	6584
72	66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71	285687
73	65 or 72	5188280
74	21 and 32 and 45 and 73	186

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	24.06.2021	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Trials	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Neurofibromatosis 1] explode all trees	55
2	neurofibromatosis	160
3	neurofibromatoses	43
4	NF1 OR NF-1 OR NFI OR NF-I	243
5	Recklinghausen*	15
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	323
7	plexiform*	78
8	PN OR PN _s OR PNF OR PNF _s	7715
9	MeSH descriptor: [Neurofibroma, Plexiform] explode all trees	5
10	7 OR 8 OR 9	7788
11	6 AND 10	14

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	24.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	<u>Condition or disease:</u> Plexiform Neurofibroma OR neurofibromatosis <u>Other terms:</u> selumetinib OR Koselugo OR 606143-52-6 OR AZD6244 OR AZD 6244 OR AZD-6244 OR ARRY-142886 OR ARRY142886 OR ARRY 142886 OR L01EE04
Treffer	16

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(selumetinib OR Koselugo OR 606143-52-6 OR AZD6244 OR AZD 6244 OR ARRY142886 OR ARRY 142886 OR L01EE04) AND (plexiform* OR neurofibroma* OR NF1)
Treffer	2

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/ ^a
Datum der Suche	24.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	selumetinib AND plexiform OR Koselugo AND plexiform OR 606143-52-6 AND plexiform OR AZD6244 AND plexiform OR AZD 6244 AND plexiform OR ARRY142886 AND plexiform OR ARRY 142886 AND plexiform OR L01EE04 AND plexiform
Treffer	12
a: Zum Zeitpunkt der Suche in Studienregistern war das „International Clinical Trials Registry Platform Search Portal“ über die angegebene Internetadresse erreichbar – zum jetzigen Zeitpunkt ist diese URL jedoch nicht mehr aktuell	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach Studien mit Selumetinib**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	24.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	<u>Condition or disease:</u> Plexiform Neurofibroma OR neurofibromatosis <u>Other terms:</u> selumetinib OR Koselugo OR 606143-52-6 OR AZD6244 OR AZD 6244 OR AZD-6244 OR ARRY-142886 OR ARRY142886 OR ARRY 142886 OR L01EE04
Treffer	16

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(selumetinib OR Koselugo OR 606143-52-6 OR AZD6244 OR AZD 6244 OR ARRY142886 OR ARRY 142886 OR L01EE04) AND (plexiform* OR neurofibroma* OR NF1)
Treffer	2

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/ ^a
Datum der Suche	24.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	selumetinib AND plexiform OR Koselugo AND plexiform OR 606143-52-6 AND plexiform OR AZD6244 AND plexiform OR AZD 6244 AND plexiform OR ARRY142886 AND plexiform OR ARRY 142886 AND plexiform OR L01EE04 AND plexiform
Treffer	12
a: Zum Zeitpunkt der Suche in Studienregistern war das „International Clinical Trials Registry Platform Search Portal“ über die angegebene Internetadresse erreichbar – zum jetzigen Zeitpunkt ist diese URL jedoch nicht mehr aktuell	

Suche nach Studien mit BSC

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	24.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	<u>Condition or disease:</u> Plexiform Neurofibroma AND Neurofibromatosis
Treffer	52

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Plexiform* OR PN) AND (Neurofibroma* OR NF1)
Treffer	10

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/ ^a
Datum der Suche	24.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Plexiform* AND Neurofibrom*
Treffer	61
a: Zum Zeitpunkt der Suche in Studienregistern war das „International Clinical Trials Registry Platform Search Portal“ über die angegebene Internetadresse erreichbar – zum jetzigen Zeitpunkt ist diese URL jedoch nicht mehr aktuell	

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit Selumetinib

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
1	Armstrong AE, Brossier NM, Hirbe AC (2020): Neurofibromatosis type 1-related tumours in paediatrics: an evolving treatment landscape. <i>Lancet Child Adolesc Health</i> ; 4(7):488-90.	A7
2	Baldo F, Magnolato A, Barbi E, Bruno I (2021): Selumetinib side effects in children treated for plexiform neurofibromas: first case reports of peripheral edema and hair color change. <i>BMC Pediatr</i> ; 21(1):67.	Eingeschlossen
3	Baldo F, Grasso AG, Cortellazzo Wiel L, Maestro A, Trojniał MP, Murru FM, et al. (2020): Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects. <i>Paediatric drugs</i> ; 22(4):417-23.	Eingeschlossen

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
4	de la Torre Macías M, Berenguer Frohner B, Lorca García C, de Tomás Palacios E (2020): Esthetic subunit approach in massive facial plexiform neurofibroma: a case report. (Abordaje por subunidades estéticas en el neurofibroma plexiforme facial masivo: a propósito de un caso.). <i>Cir Pediatr</i> ; 33(4):204-8.	A4
5	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. <i>The New England journal of medicine</i> ; 375(26):2550-60.	Eingeschlossen
6	Espírito Santo V, Passos J, Nzwalo H, Carvalho I, Santos F, Martins C, et al. (2020): Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. <i>Journal of neuro-oncology</i> ; 147(2):459-63.	Eingeschlossen
7	Foiadelli T, Naso M, Licari A, Orsini A, Magistrali M, Trabatti C, et al. (2020): Advanced pharmacological therapies for neurofibromatosis type 1-related tumors. <i>Acta Biomed</i> ; 91(7-s):101-14.	A7
8	Gourd E (2020): New therapy for children with plexiform neurofibromas. <i>The Lancet Oncology</i> ; 21(5):e238.	A7
9	Gross AM, Frone M, Gripp KW, Gelb BD, Schoyer L, Schill L, et al. (2020): Advancing RAS/RASopathy therapies: An NCI-sponsored intramural and extramural collaboration for the study of RASopathies. <i>Am J Med Genet A</i> ; 182(4):866-76.	A7
10	Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. (2020): Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. <i>The New England journal of medicine</i> ; 382(15):1430-42.	Eingeschlossen
11	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. <i>Neurooncol Adv</i> ; 2(1):vdaa095.	A1
12	Mukhopadhyay S, Maitra A, Choudhury S (2021): Selumetinib: the first ever approved drug for neurofibromatosis-1 related inoperable plexiform neurofibroma. <i>Curr Med Res Opin</i> ; 37(5):789-94.	A7
13	Passos J, Nzwalo H, Azevedo M, Tavares M, Nunes S (2020): Dramatic Improvement of a Massive Plexiform Neurofibroma After Administration of Selumetinib. <i>Pediatr Neurol</i> ; 105:69-70.	Eingeschlossen
14	Sun Q, Antaya RJ (2020): Treatment of MEK inhibitor-induced paronychia with doxycycline. <i>Pediatric dermatology</i> ; 37(5):970-1.	A7

Suche nach Studien mit BSC

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
1	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. <i>Neuro Oncol</i> ; 22(9):1368-78.	Eingeschlossen

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
2	Bayram T, Bayram D, Tireli H (2020): Neurofibromatosis Type 1-related Multiple Plexiform Neurofibromas: A Case Report. Turkish Journal of Neurology; 26(1):42-6.	A4
3	Dagalakis U, Lodish M, Dombi E, Sinaii N, Sabo J, Baldwin A, et al. (2014): Puberty and plexiform neurofibroma tumor growth in patients with neurofibromatosis type I. J Pediatr; 164(3):620-4.	Eingeschlossen
4	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.	A1
5	Farris SR, Grove AS, Jr. (1996): Orbital and eyelid manifestations of neurofibromatosis: a clinical study and literature review. Ophthalmic Plast Reconstr Surg; 12(4):245-59.	A1
6	Ferner RE, Golding JF, Smith M, Calonje E, Jan W, Sanjayanathan V, et al. (2008): [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): a long-term clinical study. Ann Oncol; 19(2):390-4.	A4
7	Fisher MJ, Basu S, Dombi E, Yu JQ, Widemann BC, Pollock AN, et al. (2008): The role of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting plexiform neurofibroma progression. Journal of neuro-oncology; 87(2):165-71.	Eingeschlossen
8	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.	A1
9	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.	Eingeschlossen
10	Hou Y, Allen T, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, Martin S, Baldwin A, et al. (2020): Predictors of cognitive development in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. Developmental Medicine & Child Neurology; 62(8):977-84.	A4
11	Jakacki RI, Dombi E, Steinberg SM, Goldman S, Kieran MW, Ullrich NJ, et al. (2017): Phase II trial of pegylated interferon alfa-2b in young patients with neurofibromatosis type 1 and unresectable plexiform neurofibromas. Neuro Oncol; 19(2):289-97.	Eingeschlossen
12	Jastrzebska M, Bekiesińska-Figatowska M, Karwacki M, Iwanowska B, Uliasz M (2009): MR imaging features in children with type 1 neurofibromatosis (NF1): Intra- and extracranial lesions. Polish Journal of Radiology; 74:14-21.	A4
13	Kaefer M, Adams MC, Rink RC, Keating MA (1997): Principles in management of complex pediatric genitourinary plexiform neurofibroma. Urology; 49(6):936-40.	A4
14	Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Riccardi VM, Birch P, Friedman JM, Wolkenstein P (2005): Subcutaneous neurofibromas are associated with mortality in neurofibromatosis 1: a cohort study of 703 patients. Am J Med Genet A; 132a(1):49-53.	A1

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
15	Kim A, Gillespie A, Dombi E, Goodwin A, Goodspeed W, Fox E, et al. (2009): Characteristics of children enrolled in treatment trials for NF1-related plexiform neurofibromas. <i>Neurology</i> ; 73(16):1273-9.	A2
16	Lai JS, Jensen SE, Charrow J, Listerick 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. <i>J Pediatr</i> ; 206:190-6.	A4
17	Martin S, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, Schmitt SN, Baldwin A, Starosta A, et al. (2016): Acceptance and commitment therapy in youth with neurofibromatosis type 1 (NF1) and chronic pain and their parents: A pilot study of feasibility and preliminary efficacy. <i>Am J Med Genet A</i> ; 170(6):1462-70.	A4
18	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. <i>Journal of pediatric psychology</i> ; 37(7):713-24.	A1
19	Mautner VF, Hartmann M, Kluwe L, Friedrich RE, Fünsterer C (2006): MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. <i>Neuroradiology</i> ; 48(3):160-5.	A4
20	Nguyen R, Ibrahim C, Friedrich RE, Westphal M, Schuhmann M, Mautner VF (2013): Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. <i>Genet Med</i> ; 15(9):691-7.	Eingeschlossen
21	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. <i>J Pediatr</i> ; 159(4):652-5.e2.	A4
22	Nguyen R, Dombi E, Akshintala S, Baldwin A, Widemann BC (2015): Characterization of spinal findings in children and adults with neurofibromatosis type 1 enrolled in a natural history study using magnetic resonance imaging. <i>Journal of neuro-oncology</i> ; 121(1):209-15.	A1
23	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. <i>Orphanet journal of rare diseases</i> ; 7:75.	Eingeschlossen
24	Ning X, Farschtschi S, Jones A, Kehrer-Sawatzki H, Mautner VF, Friedman JM (2016): Growth in neurofibromatosis 1 microdeletion patients. <i>Clin Genet</i> ; 89(3):351-4.	A4
25	Reinert CP, Schuhmann MU, Bender B, Gugel I, la Fougère C, Schäfer J, et al. (2019): Comprehensive anatomical and functional imaging in patients with type I neurofibromatosis using simultaneous FDG-PET/MRI. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> ; 46(3):776-87.	A1
26	Sadhukhan M, Conry B, Bhaduri B (2017): Extensive Retropharyngeal and Spinal Plexiform Neurofibromas in a Neonate with Type 1-Neurofibromatosis. <i>Indian J Pediatr</i> ; 84(8):645-6.	A4

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
27	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.	A1
28	Valeyrie-Allanore L, Ismaïli N, Bastuji-Garin S, Zeller J, Wechsler J, Revuz J, et al. (2005): Symptoms associated with malignancy of peripheral nerve sheath tumours: a retrospective study of 69 patients with neurofibromatosis 1. The British journal of dermatology; 153(1):79-82.	A4
29	Waggoner DJ, Towbin J, Gottesman G, Gutmann DH (2000): Clinic-based study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. American journal of medical genetics; 92(2):132-5.	A4
30	Watzek G, Matras H, Lassmann G, Lassmann H (1977): [Clinical, histological and electron microscopic findings in neurofibromatosis (Recklinghausen's disease) occurring in childhood (author's transl)]. (Klinische, licht- und elektronenmikroskopische Befunde im Gesichtsbereich bei kindlicher Neurofibromatose Recklinghausen.). Wiener klinische Wochenschrift; 89(6):193-8.	A4
31	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.	Eingeschlossen
32	Well L, Döbel K, Kluwe L, Bannas P, Farschtschi S, Adam G, et al. (2021): Genotype-phenotype correlation in neurofibromatosis type-1: NF1 whole gene deletions lead to high tumor-burden and increased tumor-growth. PLoS Genet; 17(5):e1009517.	Eingeschlossen
33	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.	Eingeschlossen
34	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.	Eingeschlossen
35	Wolkenstein P, Rodriguez D, Ferkal S, Gravier H, Buret V, Algans N, et al. (2009): Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: a cross-sectional study of 79 cases. The British journal of dermatology; 160(4):844-8.	A4
36	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 A; 167A(9):2103-13.	A4

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-196 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT04924608	AstraZeneca (2021): D134BC00001 2020-005607-39 (EudraCT Number) - A Phase III, Multicentre, International Study With a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants With NF1 Who Have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) - ClinicalTrials.gov (NCT04924608). Stand des Eintrags: 14.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04924608	A1
2	NCT02407405	National Cancer Institute (2015): 160043 16-C-0043 - Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT02407405). Stand des Eintrags: 08.10.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02407405	A1
3	NCT04590235	AstraZeneca (2020): D1346C00011 - A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) - ClinicalTrials.gov (NCT04590235). Stand des Eintrags: 09.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04590235	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
4	NCT03326388	Great Ormond Street Hospital for Children Nhs Foundation Trust (2017): 15Hi53 - A Paediatric Phase I/II Study Of Intermittent Dosing Of The Mek-1 Inhibitor Selumetinib In Children With Neurofibromatosis Type-1 And Inoperable Plexiform Neurofibroma And/Or Progressive Optic Pathway Glioma - ClinicalTrials.gov (NCT03326388). Stand des Eintrags: 11.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03326388	A2
5	NCT03259633	AstraZeneca (2017): NONE - An Intermediate Access Protocol for Selumetinib for Treatment of Neurofibromatosis Type 1 - ClinicalTrials.gov (NCT03259633). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03259633	A7
6	NCT04495127	AstraZeneca (2020): D1346C00013 - A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) - ClinicalTrials.gov (NCT04495127). Stand des Eintrags: 15.04.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04495127	A7
7	NCT02839720	National Cancer Institute (2016): NCI-2016-01087 NCI-2016-01087 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 9990 (Other Identifier: University of Alabama at Birmingham Cancer Center) 9990 (Other Identifier: CTEP) P30CA013148 (U.S. NIH Grant/Contract) - Pilot Study of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) for Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Cutaneous Neurofibromas (CNF) - ClinicalTrials.gov (NCT02839720). Stand des Eintrags: 26.02.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02839720	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
8	NCT03109301	National Cancer Institute (2017): 170084 17-C-0084 - A Phase II Trial of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK1/2) Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) - ClinicalTrials.gov (NCT03109301). Stand des Eintrags: 05.04.2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03109301	A1
9	NCT03649165	AstraZeneca (2018): D1532C00089 - A Phase I, Open-label, Single-center Relative Bioavailability and Food Effect Randomized Crossover Study of New Granule and Capsule Formulations of Selumetinib (AZD6244) in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03649165). Stand des Eintrags: 08.11.2018. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03649165	A4
10	NCT01362803	National Cancer Institute (2011): 110161 11-C-0161 - A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) - ClinicalTrials.gov (NCT01362803). Stand des Eintrags: 21.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01362803	A5
11	NCT03871257	National Cancer Institute (2019): NCI-2019-01396 NCI-2019-01396 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ACNS1831 (Other Identifier: Children's Oncology Group) ACNS1831 (Other Identifier: CTEP) U10CA180886 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 3 Randomized Study of Selumetinib Versus Carboplatin/Vincristine in Newly Diagnosed or Previously Untreated Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Associated Low-Grade Glioma (LGG) - ClinicalTrials.gov (NCT03871257). Stand des Eintrags: 23.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03871257	A1
12	NCT03095248	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2017): SEL-TH-1601 2016-8833 (Other Identifier: Institutional review board) - Phase 2 Trial of Selumetinib in Patients With Neurofibromatosis Type II Related Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03095248). Stand des Eintrags: 21.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03095248	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
13	NCT03433183	Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (2018): SARC031 CDMRP-NF150092 (Other Grant/Funding Number: Department of Defense) - SARC031: A Phase 2 Trial of the MEK Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Combination With the mTOR Inhibitor Sirolimus for Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03433183). Stand des Eintrags: 18.09.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03433183	A1
14	NCT04879160	National Cancer Institute (2021): 10000173 000173-C - Systematically Assessing Changes in Plexiform Neurofibroma Related Disfigurement From Photographs of Subjects With Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 2 Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT04879160). Stand des Eintrags: 01.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04879160	A7
15	NCT04166409	National Cancer Institute (2019): NCI-2019-07600 NCI-2019-07600 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ACNS1833 (Other Identifier: Children's Oncology Group) ACNS1833 (Other Identifier: CTEP) U10CA180886 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 3 Randomized Non-Inferiority Study of Carboplatin and Vincristine Versus Selumetinib (NSC# 748727) in Newly Diagnosed or Previously Untreated Low-Grade Glioma (LGG) Not Associated With BRAFV600E Mutations or Systemic Neurofibromatosis Type 1 (NF1) - ClinicalTrials.gov (NCT04166409). Stand des Eintrags: 18.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04166409	A1
16	NCT01089101	National Cancer Institute (2010): NCI-2012-03173 NCI-2012-03173 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) PBTC-029B CDR667932 PBTC-029 (Other Identifier: Pediatric Brain Tumor Consortium) PBTC-029 (Other Identifier: CTEP) U01CA081457 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA081457 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 1 and Phase II and Re-Treatment Study of AZD6244 for Recurrent or Refractory Pediatric Low Grade Glioma - ClinicalTrials.gov (NCT01089101). Stand des Eintrags: 05.04.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01089101	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
EU-CTR			
17	2016-000847-16	National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program (2019): D1532C00057 - A Phase 1/2 Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase(MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244, ARRY-142886, Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) - EU-CTR (2016-000847-16). [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000847-16	A5
18	2017-002635-41	Great Ormond Street Hospital (2019): 15HI53 - A paediatric phase I/II study of intermittent dosing of the MEK-1 inhibitor selumetinib in children with neurofibromatosis type-1 and inoperable plexiform neurofibroma and/or progressive optic pathway glioma - EU-CTR (2017-002635-41). [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002635-41	A2
WHO ICTRP			
19	ChiCTR2000036770	Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2020): Establishment of prediction model of selumetinib therapy in the treatment of plexiform neurofibroma based on exosomes test from liquid biopsy - WHO ICTRP (ChiCTR2000036770). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036770	A4
20	JPRN-JapicCTI-205422	AstraZeneca Kk (2020): NCT04495127 - A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-205422). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205422	A7

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
21	NCT04495127	AstraZeneca (2020): D1346C00013 - A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) - WHO ICTRP (NCT04495127). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04495127	A7
22	NCT04590235	AstraZeneca (2020): D1346C00011 - A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) - WHO ICTRP (NCT04590235). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590235	A1
23	2017-002635-41	Great Ormond Street Hospital (2019): 15HI53 NCT03326388 - A paediatric phase I/II study of intermittent dosing of the MEK-1 inhibitor selumetinib in children with neurofibromatosis type-1 and inoperable plexiform neurofibroma and/or progressive optic pathway glioma - Intermittent Selumetinib dosing Phase I/II study Childhood NF1 tumours - WHO ICTRP (EUCTR2017-002635-41-GB). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002635-41-GB	A2
24	KCT0003700	Asan Medical Center (2019): Safety and efficacy of Selumetinib in Korean patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas - WHO ICTRP (KCT0003700). Stand des Eintrags: 02.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003700	A7
25	NCT03649165	AstraZeneca (2018): D1532C00089 - A Phase I, Open-label, Single-center Relative Bioavailability and Food Effect Randomized Crossover Study of New Granule and Capsule Formulations of Selumetinib (AZD6244) in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT03649165). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03649165	A4

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
26	NCT03326388	Great Ormond Street Hospital for Children Nhs Foundation Trust (2017): 15Hi53 - A Paediatric Phase I/II Study Of Intermittent Dosing Of The Mek-1 Inhibitor Selumetinib In Children With Neurofibromatosis Type-1 And Inoperable Plexiform Neurofibroma And/Or Progressive Optic Pathway Glioma - WHO ICTRP (NCT03326388). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03326388	A2
27	NCT03259633	AstraZeneca (2017): D1346R00002 - An Intermediate Access Protocol for Selumetinib for Treatment of Neurofibromatosis Type 1 With Inoperable, Progressive/Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) - WHO ICTRP (NCT03259633). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259633	A7
28	NCT02644512	National Cancer Institute (2015): 16-C-0043 160043 - Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT02644512). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644512	A1
29	NCT02407405	National Cancer Institute (2015): 16-C-0043 160043 - Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT02407405). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407405	A1
30	NCT01362803	National Cancer Institute (2011): 11-C-0161 110161 - 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) - WHO ICTRP (NCT01362803). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01362803	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-197 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT04924608	AstraZeneca (2021): D134BC00001 2020-005607-39 (EudraCT Number) - A Phase III, Multicentre, International Study With a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants With NF1 Who Have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) - ClinicalTrials.gov (NCT04924608). Stand des Eintrags: 14.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04924608	A1
2	NCT02407405	National Cancer Institute (2015): 160043 16-C-0043 - Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT02407405). Stand des Eintrags: 08.10.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02407405	A1
3	NCT04590235	AstraZeneca (2020): D1346C00011 - A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) - ClinicalTrials.gov (NCT04590235). Stand des Eintrags: 09.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04590235	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
4	NCT03326388	Great Ormond Street Hospital for Children Nhs Foundation Trust (2017): 15Hi53 - A Paediatric Phase I/II Study Of Intermittent Dosing Of The Mek-1 Inhibitor Selumetinib In Children With Neurofibromatosis Type-1 And Inoperable Plexiform Neurofibroma And/Or Progressive Optic Pathway Glioma - ClinicalTrials.gov (NCT03326388). Stand des Eintrags: 11.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03326388	A2
5	NCT03259633	AstraZeneca (2017): NONE - An Intermediate Access Protocol for Selumetinib for Treatment of Neurofibromatosis Type 1 - ClinicalTrials.gov (NCT03259633). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03259633	A7
6	NCT04495127	AstraZeneca (2020): D1346C00013 - A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) - ClinicalTrials.gov (NCT04495127). Stand des Eintrags: 15.04.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04495127	A7
7	NCT02839720	National Cancer Institute (2016): NCI-2016-01087 NCI-2016-01087 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 9990 (Other Identifier: University of Alabama at Birmingham Cancer Center) 9990 (Other Identifier: CTEP) P30CA013148 (U.S. NIH Grant/Contract) - Pilot Study of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) for Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Cutaneous Neurofibromas (CNF) - ClinicalTrials.gov (NCT02839720). Stand des Eintrags: 26.02.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02839720	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
8	NCT03109301	National Cancer Institute (2017): 170084 17-C-0084 - A Phase II Trial of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK1/2) Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) - ClinicalTrials.gov (NCT03109301). Stand des Eintrags: 05.04.2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03109301	A1
9	NCT03649165	AstraZeneca (2018): D1532C00089 - A Phase I, Open-label, Single-center Relative Bioavailability and Food Effect Randomized Crossover Study of New Granule and Capsule Formulations of Selumetinib (AZD6244) in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03649165). Stand des Eintrags: 08.11.2018. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03649165	A4
10	NCT01362803	National Cancer Institute (2011): 110161 11-C-0161 - A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) - ClinicalTrials.gov (NCT01362803). Stand des Eintrags: 21.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01362803	Eingeschlossen
11	NCT03871257	National Cancer Institute (2019): NCI-2019-01396 NCI-2019-01396 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ACNS1831 (Other Identifier: Children's Oncology Group) ACNS1831 (Other Identifier: CTEP) U10CA180886 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 3 Randomized Study of Selumetinib Versus Carboplatin/Vincristine in Newly Diagnosed or Previously Untreated Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Associated Low-Grade Glioma (LGG) - ClinicalTrials.gov (NCT03871257). Stand des Eintrags: 23.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03871257	A1
12	NCT03095248	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2017): SEL-TH-1601 2016-8833 (Other Identifier: Institutional review board) - Phase 2 Trial of Selumetinib in Patients With Neurofibromatosis Type II Related Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03095248). Stand des Eintrags: 21.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03095248	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
13	NCT03433183	Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (2018): SARC031 CDMRP-NF150092 (Other Grant/Funding Number: Department of Defense) - SARC031: A Phase 2 Trial of the MEK Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Combination With the mTOR Inhibitor Sirolimus for Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03433183). Stand des Eintrags: 18.09.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03433183	A1
14	NCT04879160	National Cancer Institute (2021): 10000173 000173-C - Systematically Assessing Changes in Plexiform Neurofibroma Related Disfigurement From Photographs of Subjects With Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 2 Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT04879160). Stand des Eintrags: 01.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04879160	A7
15	NCT04166409	National Cancer Institute (2019): NCI-2019-07600 NCI-2019-07600 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ACNS1833 (Other Identifier: Children's Oncology Group) ACNS1833 (Other Identifier: CTEP) U10CA180886 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 3 Randomized Non-Inferiority Study of Carboplatin and Vincristine Versus Selumetinib (NSC# 748727) in Newly Diagnosed or Previously Untreated Low-Grade Glioma (LGG) Not Associated With BRAFV600E Mutations or Systemic Neurofibromatosis Type 1 (NF1) - ClinicalTrials.gov (NCT04166409). Stand des Eintrags: 18.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04166409	A1
16	NCT01089101	National Cancer Institute (2010): NCI-2012-03173 NCI-2012-03173 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) PBTC-029B CDR667932 PBTC-029 (Other Identifier: Pediatric Brain Tumor Consortium) PBTC-029 (Other Identifier: CTEP) U01CA081457 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA081457 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 1 and Phase II and Re-Treatment Study of AZD6244 for Recurrent or Refractory Pediatric Low Grade Glioma - ClinicalTrials.gov (NCT01089101). Stand des Eintrags: 05.04.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01089101	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
EU-CTR			
17	2016-000847-16	National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program (2019): D1532C00057 - A Phase 1/2 Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244, ARRY-142886, Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) - EU-CTR (2016-000847-16). [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000847-16	Eingeschlossen
18	2017-002635-41	Great Ormond Street Hospital (2019): 15HI53 - A paediatric phase I/II study of intermittent dosing of the MEK-1 inhibitor selumetinib in children with neurofibromatosis type-1 and inoperable plexiform neurofibroma and/or progressive optic pathway glioma - EU-CTR (2017-002635-41). [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002635-41	A2
WHO ICTRP			
19	ChiCTR2000036770	Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2020): Establishment of prediction model of selumetinib therapy in the treatment of plexiform neurofibroma based on exosomes test from liquid biopsy - WHO ICTRP (ChiCTR2000036770). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036770	A4
20	JPRN-JapicCTI-205422	AstraZeneca Kk (2020): NCT04495127 - A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-205422). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205422	A7

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
21	NCT04495127	AstraZeneca (2020): D1346C00013 - A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) - WHO ICTRP (NCT04495127). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04495127	A7
22	NCT04590235	AstraZeneca (2020): D1346C00011 - A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) - WHO ICTRP (NCT04590235). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590235	A1
23	2017-002635-41	Great Ormond Street Hospital (2019): 15HI53 NCT03326388 - A paediatric phase I/II study of intermittent dosing of the MEK-1 inhibitor selumetinib in children with neurofibromatosis type-1 and inoperable plexiform neurofibroma and/or progressive optic pathway glioma - Intermittent Selumetinib dosing Phase I/II study Childhood NF1 tumours - WHO ICTRP (EUCTR2017-002635-41-GB). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002635-41-GB	A2
24	KCT0003700	Asan Medical Center (2019): Safety and efficacy of Selumetinib in Korean patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas - WHO ICTRP (KCT0003700). Stand des Eintrags: 02.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003700	A7
25	NCT03649165	AstraZeneca (2018): D1532C00089 - A Phase I, Open-label, Single-center Relative Bioavailability and Food Effect Randomized Crossover Study of New Granule and Capsule Formulations of Selumetinib (AZD6244) in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT03649165). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03649165	A4

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
26	NCT03326388	Great Ormond Street Hospital for Children Nhs Foundation Trust (2017): 15Hi53 - A Paediatric Phase I/II Study Of Intermittent Dosing Of The Mek-1 Inhibitor Selumetinib In Children With Neurofibromatosis Type-1 And Inoperable Plexiform Neurofibroma And/Or Progressive Optic Pathway Glioma - WHO ICTRP (NCT03326388). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03326388	A2
27	NCT03259633	AstraZeneca (2017): D1346R00002 - An Intermediate Access Protocol for Selumetinib for Treatment of Neurofibromatosis Type 1 With Inoperable, Progressive/Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) - WHO ICTRP (NCT03259633). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259633	A7
28	NCT02644512	National Cancer Institute (2015): 16-C-0043 160043 - Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT02644512). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644512	A1
29	NCT02407405	National Cancer Institute (2015): 16-C-0043 160043 - Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT02407405). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407405	A1
30	NCT01362803	National Cancer Institute (2011): 11-C-0161 110161 - 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) - WHO ICTRP (NCT01362803). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01362803	Eingeschlossen

Tabelle 4-198 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – Studien mit BSC

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT01365468	Novartis Pharmaceuticals (2011): CRAD001MIL04T - A Phase II Study of RAD001 in the Treatment of Patients With Plexiform Neurofibromas (PN) Associated With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) - ClinicalTrials.gov (NCT01365468). Stand des Eintrags: 12.05.2016. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01365468	A2
2	NCT02177825	St. Justine's Hospital (2014): PLNEU SJ 01 - Phase II Study of Imatinib Mesylate in Neurofibromatosis Type I Patients Aged 2 to 21 With Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT02177825). Stand des Eintrags: 08.04.2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02177825	A2
3	NCT03962543	SpringWorks Therapeutics, Inc (2019): MEK-NF-201 - A Phase 2b Trial of the MEK 1/2 Inhibitor (MEKi) PD-0325901 in Adult and Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated Inoperable Plexiform Neurofibromas (PNs) That Are Causing Significant Morbidity - ClinicalTrials.gov (NCT03962543). Stand des Eintrags: 14.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03962543	A2
4	NCT00727233	National Cancer Institute (2008): 080180 08-C-0180 - Phase I Trial of the Raf Kinase and Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar) in Children and Young Adults With Neurofibromatosis Type 1 and Inoperable Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT00727233). Stand des Eintrags: 12.12.2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00727233	A2
5	NCT02544022	National Cancer Institute (2015): 150195 15-C-0195 - Development and Validation of Patient Reported Outcome (PRO) Measures for Individuals With Neurofibromatosis 1 (NF1) and Plexiform Neurofibromas (PNs) - ClinicalTrials.gov (NCT02544022). Stand des Eintrags: 16.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02544022	A7

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
6	NCT03231306	University of Alabama at Birmingham (2017): IRB-170616001 - A Phase II Study of Binimetinib in Children and Adults With NF1 Associated Plexiform Neurofibromas (PNOC010) - ClinicalTrials.gov (NCT03231306). Stand des Eintrags: 08.01.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03231306	A2
7	NCT02471339	National Cancer Institute (2015): 150142 15-C-0142 - Acceptance and Commitment Training for Adolescents and Young Adults With Neurofibromatosis Type 1, Plexiform Neurofibromas, and Chronic Pain: A Phase III Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT02471339). Stand des Eintrags: 15.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02471339	A7
8	NCT04924608	AstraZeneca (2021): D134BC00001 2020-005607-39 (EudraCT Number) - A Phase III, Multicentre, International Study With a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants With NF1 Who Have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) - ClinicalTrials.gov (NCT04924608). Stand des Eintrags: 14.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04924608	A1
9	NCT00396019	University of Pittsburgh (2006): UPCI 06-116 - A Phase II Trial of Peginterferon Alfa-2b (PEG-Intron) for Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT00396019). Stand des Eintrags: 06.11.2017. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00396019	A2
10	NCT02407405	National Cancer Institute (2015): 160043 16-C-0043 - Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT02407405). Stand des Eintrags: 08.10.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02407405	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
11	NCT04590235	AstraZeneca (2020): D1346C00011 - A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) - ClinicalTrials.gov (NCT04590235). Stand des Eintrags: 09.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04590235	A2
12	NCT01412892	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2011): P090502 2010-023137-34 (EudraCT Number) - A Single Arm, Multicenter Phase II a Trial of RAD001 as Monotherapy in the Treatment of Neurofibromatosis 1 Related Internal Plexiform Neurofibromas That Cannot be Removed by Surgery - ClinicalTrials.gov (NCT01412892). Stand des Eintrags: 14.11.2014. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01412892	A2
13	NCT02101736	University of Alabama at Birmingham (2014): IRB-130423015 - A Phase II Study of Cabozantinib (XL184) for Plexiform Neurofibromas in Subjects With Neurofibromatosis Type 1 in Children and Adults - ClinicalTrials.gov (NCT02101736). Stand des Eintrags: 08.01.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02101736	A2
14	NCT01402817	Indiana University (2011): 1104-07 - A Pilot Study of Sutent®/Sunitinib (SU11248), an Oral Multi-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With NF-1 Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT01402817). Stand des Eintrags: 14.03.2018. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01402817	A2
15	NCT03259633	AstraZeneca (2017): NONE - An Intermediate Access Protocol for Selumetinib for Treatment of Neurofibromatosis Type 1 - ClinicalTrials.gov (NCT03259633). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03259633	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
16	NCT00006435	National Cancer Institute (2000): 010027 01-C-0027 - Natural History of Plexiform in Neurofibromatosis Type I - ClinicalTrials.gov (NCT00006435). Stand des Eintrags: 04.05.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00006435	A7
17	NCT00053937	National Cancer Institute (2003): CDR0000269598 NCI-03-C-0058A - Phase I Trial Of Pirfenidone In Children With Neurofibromatosis Type 1 And Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT00053937). Stand des Eintrags: 30.04.2015. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00053937	A2
18	NCT00060008	Children's Hospital of Philadelphia (2003): 2001-8-2543 CHP-724 (Other Identifier: Children's Hospital of Philadelphia) CDR0000299006 - Novel Imaging Modalities For Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT00060008). Stand des Eintrags: 04.04.2014. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00060008	A4
19	NCT00030264	Children's Hospital of Philadelphia (2002): 07-2339 CHP-686 (Other Identifier: Children's Hospital of Philadelphia) - Vinblastine/Methotrexate For Severe Progressive Plexiform Neurofibromas: A Phase II Study - ClinicalTrials.gov (NCT00030264). Stand des Eintrags: 08.08.2018. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00030264	A2
20	NCT01275586	Indiana University (2011): 1008-06 CAMN107YUS29T (Other Identifier: Novartis) - Pilot Study of Tasigna®/Nilotinib (AMN107) in Neurofibromatosis (NF1) Patients With Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT01275586). Stand des Eintrags: 12.04.2017. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01275586	A2
21	NCT00634270	University of Alabama at Birmingham (2008): F071019012 DOD: W81XWH-05-615. (Other Identifier: Department of Defense) UAB: 251558. (Other Identifier: UAB Link Number) - A Phase II Study of the mTOR Inhibitor Sirolimus in Neurofibromatosis Type 1 Related Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT00634270). Stand des Eintrags: 17.11.2017. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00634270	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
22	NCT04879160	National Cancer Institute (2021): 10000173 000173-C - Systematically Assessing Changes in Plexiform Neurofibroma Related Disfigurement From Photographs of Subjects With Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 2 Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT04879160). Stand des Eintrags: 01.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04879160	A7
23	NCT01140360	Kent Robertson (2010): NF/Gleevec DOD Trial 0908-09 (Other Identifier: IUPUI IRB) - Pilot Study of Gleevec/Imatinib Mesylate (STI-571, NSC 716051) in Neurofibromatosis (NF1) Patient With Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT01140360). Stand des Eintrags: 02.07.2017. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01140360	A2
24	NCT00076102	National Cancer Institute (2004): 040080 04-C-0080 FD-R-0002128 (Other Grant/Funding Number: FDA OOPD) - Phase II Trial of Pirfenidone in Children, Adolescents, and Young Adults With Neurofibromatosis Type 1 and Progressive Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT00076102). Stand des Eintrags: 23.04.2018. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00076102	A2
25	NCT01673009	Indiana University (2012): 0512-25 - Phase II Study of Gleevec/Imatinib Mesylate (STI-571, NCS 716051) in Neurofibromatosis (NF1) Patients With Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT01673009). Stand des Eintrags: 06.04.2016. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01673009	A2
26	NCT00326872	National Cancer Institute (2006): NCI-2009-00128 NCI-2009-00128 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) MC047F CDR0000475761 MC047F (Other Identifier: Mayo Clinic) 7133 (Other Identifier: CTEP) N01CM17104 (U.S. NIH Grant/Contract) N01CM62205 (U.S. NIH Grant/Contract) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase II Study of AZD2171 in Adult Patients With Neurofibromatosis Type 1 and Extensive Plexiform and Paraspinal Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT00326872). Stand des Eintrags: 18.08.2017. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00326872	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
27	NCT00021541	National Cancer Institute (2006): 010222 01-C-0222 - A Phase II Randomized, Cross-Over, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of the Farnesyltransferase Inhibitor R115777 in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type I and Progressive Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT00021541). Stand des Eintrags: 17.04.2018. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00021541	Eingeschlossen
28	NCT02211768	National Cancer Institute (2014): 140163 14-C-0163 - Transformation of Plexiform Neurofibromas to Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis Type 1: Clinical, Histopathologic, and Genomic Analysis - ClinicalTrials.gov (NCT02211768). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02211768	A7
29	NCT00716469	Children's Hospital of Philadelphia (2008): 2006-10-5008 CHP-856 PDT (Other Identifier: Children's Hospital of Philadelphia) - Phase I Clinical Study of the Safety of Photodynamic Therapy (PDT) Using Intratumoral Delivery of Non-coherent Light for Photoactivation of LS11 in Children With Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT00716469). Stand des Eintrags: 15.04.2015. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00716469	A2
30	NCT04774289	National Cancer Institute (2021): 10000271 000271-C - Incidence of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors Development in Patients With Neurofibromatosis Type 1 Receiving and Not Receiving Medical Therapies Directed at Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT04774289). Stand des Eintrags: 15.03.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04774289	A7
31	NCT03326388	Great Ormond Street Hospital for Children Nhs Foundation Trust (2017): 15Hi53 - A Paediatric Phase I/II Study Of Intermittent Dosing Of The Mek-1 Inhibitor Selumetinib In Children With Neurofibromatosis Type-1 And Inoperable Plexiform Neurofibroma And/Or Progressive Optic Pathway Glioma - ClinicalTrials.gov (NCT03326388). Stand des Eintrags: 11.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03326388	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
32	NCT03741101	Region Skane (2018): BUS2018-1 2018-001846-32 (EudraCT Number) - Treatment of NF1-related Plexiform Neurofibroma With Trametinib; a Single Arm, Open-label Trial With the Goals of Volumetric Partial Remission and Pain Relief - ClinicalTrials.gov (NCT03741101). Stand des Eintrags: 10.03.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03741101	A2
33	NCT02390752	National Cancer Institute (2015): 150093 15-C-0093 - Phase I/II Trial of PLX3397 in Children and Young Adults With Refractory Leukemias and Refractory Solid Tumors Including Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Associated Plexiform Neurofibromas (PN) - ClinicalTrials.gov (NCT02390752). Stand des Eintrags: 08.04.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02390752	A2
34	NCT03363217	St. Justine's Hospital (2017): Trametinib study TRAM-01 - A Phase 2 Study of Trametinib for Patients With Pediatric Glioma or Plexiform Neurofibroma With Refractory Tumor and Activation of the MAPK/ERK Pathway. - ClinicalTrials.gov (NCT03363217). Stand des Eintrags: 22.03.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03363217	A2
35	NCT00340522	National Cancer Institute (2006): 999904282 04-C-N282 - Childhood Cancer and Plexiform Neurofibroma Tissue Microarray for Molecular Target Screening and Clinical Drug Development - ClinicalTrials.gov (NCT00340522). Stand des Eintrags: 16.12.2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00340522	A4
36	NCT02096471	University of Alabama at Birmingham (2014): WI176190 - A Phase 2 Trial of the MEK Inhibitor PD-0325901 in Adolescents and Adults With NF1-Associated Morbid Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT02096471). Stand des Eintrags: 10.01.2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02096471	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
37	NCT02124772	Novartis Pharmaceuticals (2014): 116540 2013-003596-35 (EudraCT Number) CTMT212X2101 (Other Identifier: Novartis) - An Open-Label, Dose-Escalation, Phase I/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the MEK Inhibitor Trametinib in Children and Adolescents Subjects With Cancer or Plexiform Neurofibromas and Trametinib in Combination With Dabrafenib in Children and Adolescents With Cancers Harboring V600 Mutations - ClinicalTrials.gov (NCT02124772). Stand des Eintrags: 04.03.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02124772	A2
38	NCT00253474	National Institutes of Health Clinical Center (2005): 050232 05-C-0232 NCI-P6670 CDR0000448811 - A Phase I Trial of Peginterferon Alfa-2b (PEG-Intron) for Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT00253474). Stand des Eintrags: 29.03.2012. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00253474	A2
39	NCT01800032	Unc Lineberger Comprehensive Cancer Center (2013): LCCC1222 - Pilot Study of 18F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography- Magnetic Resonance Imaging (FDG-PET-MRI) in CNS and Extra-CNS Tumors of Patients With Neurofibromatosis-1 (NF1) - ClinicalTrials.gov (NCT01800032). Stand des Eintrags: 12.05.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01800032	A7
40	NCT02777775	Spectrum Health Hospitals (2015): 2014-295 - Targeting the Mechanisms Underlying Cutaneous Neurofibroma Formation in NF1: A Clinical Translational Approach. - ClinicalTrials.gov (NCT02777775). Stand des Eintrags: 19.05.2016. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02777775	A1
41	NCT03820778	Children's National Research Institute (2019): Pro00010431 - Whole Body MRI to Identify Atypical Neurofibromas in Patients With NF1 and High Plexiform Neurofibroma Tumor Burden - ClinicalTrials.gov (NCT03820778). Stand des Eintrags: 02.03.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03820778	A4

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
42	NCT04212351	Children's National Research Institute (2019): Pro00011544 - Frameshift Peptides of Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Either Low-Grade Gliomas or Plexiform Neurofibromas - ClinicalTrials.gov (NCT04212351). Stand des Eintrags: 17.03.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04212351	A4
43	NCT04495127	AstraZeneca (2020): D1346C00013 - A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) - ClinicalTrials.gov (NCT04495127). Stand des Eintrags: 15.04.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04495127	A2
44	NCT03649165	AstraZeneca (2018): D1532C00089 - A Phase I, Open-label, Single-center Relative Bioavailability and Food Effect Randomized Crossover Study of New Granule and Capsule Formulations of Selumetinib (AZD6244) in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03649165). Stand des Eintrags: 08.11.2018. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03649165	A4
45	NCT01362803	National Cancer Institute (2011): 110161 11-C-0161 - A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; Hydrogen Sulfate in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) - ClinicalTrials.gov (NCT01362803). Stand des Eintrags: 21.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01362803	A2
46	NCT00924196	National Cancer Institute (2009): 080079 08-C-0079 - Natural History Study and Longitudinal Assessment of Children, Adolescents, and Adults With Neurofibromatosis Type 1 - ClinicalTrials.gov (NCT00924196). Stand des Eintrags: 16.06.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00924196	Eingeschlossen

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
47	NCT00754780	Mayo Clinic (2008): 1835-99 MC0077 Mayo Pirfenidone Study - Phase II Clinical Trial of Pirfenidone for the Treatment of Patients With Neurofibromatosis Type I - ClinicalTrials.gov (NCT00754780). Stand des Eintrags: 19.03.2012. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00754780	A2
48	NCT03531814	National Cancer Institute (2018): 180093 18-C-0093 - Pilot Study of Medication Adherence in Children, Adolescents, and Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) on Clinical Treatment Trials - ClinicalTrials.gov (NCT03531814). Stand des Eintrags: 26.02.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03531814	A7
49	NCT03109301	National Cancer Institute (2017): 170084 17-C-0084 - A Phase II Trial of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK1/2) Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) - ClinicalTrials.gov (NCT03109301). Stand des Eintrags: 05.04.2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03109301	A2
50	NCT03688568	Indiana University (2018): 1505569560 1R01FD004830-01A2 (U.S. FDA Grant/Contract) - Phase 2 Study of Imatinib in Children With Neurofibromatosis and Airway Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03688568). Stand des Eintrags: 12.02.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03688568	A2
51	NCT03975829	Novartis Pharmaceuticals (2019): CDRB436G2401 2018-004459-19 (EudraCT Number) - An Open Label, Multi-center Roll-over Study to Assess Long-term Effect in Pediatric Patients Treated With Tafinlar (Dabrafenib) and/or Mekinist (Trametinib) - ClinicalTrials.gov (NCT03975829). Stand des Eintrags: 19.04.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03975829	A2
52	NCT03027401	National Cancer Institute (2017): 170040 17-C-0040 - Clinical Sequencing of Cancer and Tissue Repository: ClinOmics - ClinicalTrials.gov (NCT03027401). Stand des Eintrags: 08.10.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03027401	A4

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
EU-CTR			
53	2016-001563-36	Novartis Pharmaceuticals (2016): CRAD001MIL04T - A Phase II Study of RAD001 in the Treatment of Patients With Plexiform Neurofibromas (PN) Associated With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) - EU-CTR (2016-001563-36). [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001563-36	A2
54	2016-000847-16	National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program (2019): D1532C00057 - A Phase 1/2 Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244, ARRY-142886, Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) - EU-CTR (2016-000847-16). [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000847-16	A2
55	2017-002635-41	Great Ormond Street Hospital (2019): 15HI53 - A paediatric phase I/II study of intermittent dosing of the MEK-1 inhibitor selumetinib in children with neurofibromatosis type-1 and inoperable plexiform neurofibroma and/or progressive optic pathway glioma - EU-CTR (2017-002635-41). [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002635-41	A2
56	2010-019759-23	Guys, St. Thomas' Nhs Foundation Trust (2010): PET-CT140410 - Evaluation of 11C -methionine positron emission computerised tomography (PET CT) in diagnosing neurofibromatosis 1(NF1) - malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNST) - EU-CTR (2010-019759-23). [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019759-23	A4
57	2019-001317-16	ErasmusMc (2019): TRAIN_2019 - The TRAIN study: TRAMetinib In Neurofibromatosis type 1 related symptomatic plexiform neurofibromas - EU-CTR (2019-001317-16). [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001317-16	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
58	2018-001846-32	Vo Barnmedicin, Skånes University Hospital (2018): BUS2018-1 - Treatment of NF1-related plexiform neurofibroma with trametinib; a single arm, open-label trial with the goals of volumetric partial remission and pain relief - EU-CTR (2018-001846-32). [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001846-32	A2
59	2012-000869-21	Istituto Neurologico "Carlo Besta (2012): Ima-NF1-2012 - Pilot study: Imatinib for the treatment of plexiform neurofibromas in NF1 patients. - EU-CTR (2012-000869-21). [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000869-21	A2
60	2009-016922-15	Hospital Sant Joan De DÉU (2009): HSJD-IMANF1 - Pilot Study with Imatinib for Plexiform Neurofibroma in Neurofibromatosis Type I Patients - Eu-Ctr (2009-016922-15). [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016922-15	A2
61	2014-004685-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): GO29665 - Cobimetinib in Pediatric and Young Adult Patients with Previously Treated Solid Tumors - Eu-Ctr (2014-004685-25). [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004685-25	A2
62	2013-003596-35	Novartis Pharma Services Ag (2014): MEK116540 - An Open-Label, Dose-Escalation, Phase I/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the MEK Inhibitor Trametinib in Children and Adolescents Subjects with Cancer or Plexiform Neurofibromas and Trametinib in Combination with Dabrafenib in Children and Adolescents with Cancers Harboring V600 mutation. - EU-CTR (2013-003596-35). [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003596-35	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
WHO ICTRP			
63	NCT04774289	National Cancer Institute (2021): 000271-C 10000271 - Incidence of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors Development in Patients With Neurofibromatosis Type 1 Receiving and Not Receiving Medical Therapies Directed at Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT04774289). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04774289	A7
64	ACTRN12620001229965	Australian, New Zealand Children's Haematology/Oncology Group (2020): ACCT010 CTMT212A0AU01T - A phase II study of trametinib in paediatric, adolescent and young adult patients with neurofibromatosis type 1 associated plexiform neurofibromas or progressive optic pathway gliomas - WHO ICTRP (ACTRN12620001229965). Stand des Eintrags: 02.11.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001229965	A7
65	ChiCTR2000036770	Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2020): Establishment of prediction model of selumetinib therapy in the treatment of plexiform neurofibroma based on exosomes test from liquid biopsy - WHO ICTRP (ChiCTR2000036770). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036770	A4
66	JPRN-JapicCTI-205422	AstraZeneca Kk (2020): NCT04495127 - A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-205422). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205422	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
67	NCT04495127	AstraZeneca (2020): D1346C00013 - A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) - WHO ICTRP (NCT04495127). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04495127	A2
68	NCT04590235	AstraZeneca (2020): D1346C00011 - A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) - WHO ICTRP (NCT04590235). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590235	A2
69	2019-001317-16	ErasmusMc (2019): TRAIN_2019 - The TRAIN study: TRAMetinib In Neurofibromatosis type 1 related symptomatic plexiform neurofibromas - WHO ICTRP (EUCTR2019-001317-16-NL). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001317-16-NL	A2
70	NL8050	Erasmus Mc (2019): Trametinib in NF1-PNF - WHO ICTRP (NL8050). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NL8050	A2
71	2017-002635-41	Great Ormond Street Hospital (2019): 15HI53 NCT03326388 - A paediatric phase I/II study of intermittent dosing of the MEK-1 inhibitor selumetinib in children with neurofibromatosis type-1 and inoperable plexiform neurofibroma and/or progressive optic pathway glioma - Intermittent Selumetinib dosing Phase I/II study Childhood NF1 tumours - WHO ICTRP (EUCTR2017-002635-41-GB). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002635-41-GB	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
72	NCT04212351	Children's National Research Institute (2019): Pro00011544 - Frameshift Peptides of Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Either Low-Grade Gliomas or Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT04212351). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04212351	A4
73	NCT03962543	SpringWorks Therapeutics, Inc (2019): MEK-NF-201 - A Phase 2b Trial of the MEK 1/2 Inhibitor (MEKi) PD-0325901 in Adult and Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated Inoperable Plexiform Neurofibromas (PNs) That Are Causing Significant Morbidity - WHO ICTRP (NCT03962543). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03962543	A2
74	KCT0003700	Asan Medical Center (2019): Safety and efficacy of Selumetinib in Korean patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas - WHO ICTRP (KCT0003700). Stand des Eintrags: 02.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003700	A2
75	NCT03820778	Children's National Research Institute (2019): Pro00010431 - Whole Body MRI to Identify Atypical Neurofibromas in Patients With NF1 and High Plexiform Neurofibroma Tumor Burden - WHO ICTRP (NCT03820778). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03820778	A4
76	NCT03741101	Region Skane (2018): 2018-001846-32 BUS2018-1 - Treatment of NF1-related Plexiform Neurofibroma With Trametinib; a Single Arm, Open-label Trial With the Goals of Volumetric Partial Remission and Pain Relief - WHO ICTRP (NCT03741101). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03741101	A2
77	NCT03688568	Indiana University (2018): 1505569560 1R01FD004830-01A2 - Phase 2 Study of Imatinib in Children With Neurofibromatosis and Airway Tumors - WHO ICTRP (NCT03688568). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03688568	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
78	NCT03649165	AstraZeneca (2018): D1532C00089 - A Phase I, Open-label, Single-center Relative Bioavailability and Food Effect Randomized Crossover Study of New Granule and Capsule Formulations of Selumetinib (AZD6244) in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT03649165). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03649165	A4
79	2018-001846-32	Vo Barnmedicin, Skånes University Hospital (2018): BUS2018-1 - Treatment of NF1-related plexiform neurofibroma with trametinib; a single arm, open-label trial with the goals of volumetric partial remission and pain relief - plexifpc - WHO ICTRP (EUCTR2018-001846-32-SE). Stand des Eintrags: 02.09.2018. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001846-32-SE	A2
80	NCT03531814	National Cancer Institute (2018): 18-C-0093 180093 - Pilot Study of Medication Adherence in Children, Adolescents, and Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) on Clinical Treatment Trials - WHO ICTRP (NCT03531814). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531814	A7
81	NCT03363217	St. Justine's Hospital (2017): Trametinib study TRAM-01 - A Phase 2 Study of Trametinib for Patients With Pediatric Glioma or Plexiform Neurofibroma With Refractory Tumor and Activation of the MAPK/ERK Pathway. - WHO ICTRP (NCT03363217). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363217	A2
82	NCT03326388	Great Ormond Street Hospital for Children Nhs Foundation Trust (2017): 15Hi53 - A Paediatric Phase I/II Study Of Intermittent Dosing Of The Mek-1 Inhibitor Selumetinib In Children With Neurofibromatosis Type-1 And Inoperable Plexiform Neurofibroma And/Or Progressive Optic Pathway Glioma - WHO ICTRP (NCT03326388). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03326388	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
83	NCT03259633	AstraZeneca (2017): D1346R00002 - An Intermediate Access Protocol for Selumetinib for Treatment of Neurofibromatosis Type 1 With Inoperable, Progressive/Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) - WHO ICTRP (NCT03259633). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259633	A2
84	NCT03231306	University of Alabama at Birmingham (2017): IRB-170616001 - A Phase II Study of Binimetinib in Children and Adults With NF1 Associated Plexiform Neurofibromas (PNOC010) - WHO ICTRP (NCT03231306). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03231306	A2
85	NCT03027401	National Cancer Institute (2017): 17-C-0040 170040 - Clinical Sequencing of Cancer and Tissue Repository: ClinOmics - WHO ICTRP (NCT03027401). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03027401	A4
86	2016-001563-36-Outside-EU/	Novartis Pharmaceuticals (2016): CRAD001MIL04T - A Phase II Study of RAD001 in the Treatment of Patients With Plexiform Neurofibromas (PN) Associated With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) - WHO ICTRP (EUCTR2016-001563-36-Outside-EU/EEA). Stand des Eintrags: 01.05.2016. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001563-36-Outside-EU/EEA	A2
87	NCT02644512	National Cancer Institute (2015): 16-C-0043 160043 - Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT02644512). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644512	A2
88	NCT02544022	National Cancer Institute (2015): 15-C-0195 150195 - Development and Validation of Patient Reported Outcome (PRO) Measures for Individuals With Neurofibromatosis 1 (NF1) and Plexiform Neurofibromas (PNs) - WHO ICTRP (NCT02544022). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02544022	A7

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
89	NCT02471339	National Cancer Institute (2015): 15-C-0142 150142 - Acceptance and Commitment Training for Adolescents and Young Adults With Neurofibromatosis Type 1, Plexiform Neurofibromas, and Chronic Pain: A Phase III Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT02471339). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471339	A7
90	NCT02407405	National Cancer Institute (2015): 16-C-0043 160043 - Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT02407405). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407405	A1
91	NCT02390752	National Cancer Institute (2015): 15-C-0093 150093 - Phase I/II Trial of PLX3397 in Children and Young Adults With Refractory Leukemias and Refractory Solid Tumors Including Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Associated Plexiform Neurofibromas (PN) - WHO ICTRP (NCT02390752). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390752	A2
92	NCT02777775	Spectrum Health Hospitals (2015): 2014-295 - Targeting the Mechanisms Underlying Cutaneous Neurofibroma Formation in NF1: A Clinical Translational Approach. - WHO ICTRP (NCT02777775). Stand des Eintrags: 03.05.2016. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777775	A1
93	JPRN-UMIN000015081	Department of Dermatology (2014): - Who Ictrp (JPRN-UMIN000015081). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015081	A2
94	NCT02211768	National Cancer Institute (2014): 14-C-0163 140163 - Transformation of Plexiform Neurofibromas to Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis Type 1: Clinical, Histopathologic, and Genomic Analysis - WHO ICTRP (NCT02211768). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02211768	A7

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
95	NCT02177825	St. Justine's Hospital (2014): PLNEU SJ 01 - Phase II Study of Imatinib Mesylate in Neurofibromatosis Type I Patients Aged 2 to 21 With Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT02177825). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02177825	A2
96	NCT02124772	Novartis Pharmaceuticals (2014): 116540 2013-003596-35 CTMT212X2101 - An Open-Label, Dose-Escalation, Phase I/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the MEK Inhibitor Trametinib in Children and Adolescents Subjects With Cancer or Plexiform Neurofibromas and Trametinib in Combination With Dabrafenib in Children and Adolescents With Cancers Harboring V600 Mutations - WHO ICTRP (NCT02124772). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02124772	A2
97	NCT02101736	University of Alabama at Birmingham (2014): IRB-130423015 - A Phase II Study of Cabozantinib (XL184) for Plexiform Neurofibromas in Subjects With Neurofibromatosis Type 1 in Children and Adults - WHO ICTRP (NCT02101736). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02101736	A2
98	NCT02096471	University of Alabama at Birmingham (2014): WI176190 - A Phase 2 Trial of the MEK Inhibitor PD-0325901 in Adolescents and Adults With NF1-Associated Morbid Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT02096471). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02096471	A2
99	NCT01800032	Unc Lineberger Comprehensive Cancer Center (2013): LCCC1222 - Pilot Study of 18F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography- Magnetic Resonance Imaging (FDG-PET-MRI) in CNS and Extra-CNS Tumors of Patients With Neurofibromatosis-1 (NF1) - WHO ICTRP (NCT01800032). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01800032	A7

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
100	NCT01673009	Indiana University (2012): 0512-25 - Phase II Study of Gleevec/Imatinib Mesylate (STI-571, NCS 716051) in Neurofibromatosis (NF1) Patients With Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT01673009). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01673009	A2
101	2012-000869-21	Istituto Neurologico "Carlo Besta (2012): Ima-NF1-2012 - Pilot study: Imatinib for the treatment of plexiform neurofibromas in NF1 patients. - Ima-NF1-2012 - WHO ICTRP (EUCTR2012-000869-21-IT). Stand des Eintrags: 03.02.2014. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000869-21-IT	A2
102	NCT01412892	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2011): 2010-023137-34 P090502 - A Single Arm, Multicenter Phase II a Trial of RAD001 as Monotherapy in the Treatment of Neurofibromatosis 1 Related Internal Plexiform Neurofibromas That Cannot be Removed by Surgery - WHO ICTRP (NCT01412892). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01412892	A2
103	NCT01402817	Indiana University (2011): 1104-07 - A Pilot Study of Sutent®/Sunitinib (SU11248), an Oral Multi-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With NF-1 Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT01402817). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01402817	A2
104	NCT01365468	Novartis Pharmaceuticals (2011): CRAD001MIL04T - A Phase II Study of RAD001 in the Treatment of Patients With Plexiform Neurofibromas (PN) Associated With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) - WHO ICTRP (NCT01365468). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01365468	A2
105	NCT01362803	National Cancer Institute (2011): 11-C-0161 110161 - 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) - WHO ICTRP (NCT01362803). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01362803	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
106	NCT01275586	Indiana University (2011): 1008-06 CAMN107YUS29T - Pilot Study of Tasigna®/Nilotinib (AMN107) in Neurofibromatosis (NF1) Patients With Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT01275586). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01275586	A2
107	NCT01140360	Kent Robertson (2010): 0908-09 NF/Gleevec DOD Trial - Pilot Study of Gleevec/Imatinib Mesylate (STI-571, NSC 716051) in Neurofibromatosis (NF1) Patient With Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT01140360). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01140360	A2
108	2009-016922-15	Hospital Sant Joan De DÉU (2009): HSJD-IMANF1 - Ensayo Piloto Con Imatinib Para Pacientes Con Neurofibroma Plexiforme Asociado a La Neurofibromatosis Tipo I. - Who Ictrp (EUCTR2009-016922-15-ES). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016922-15-ES	A2
109	NCT00924196	National Cancer Institute (2009): 08-C-0079 080079 - Natural History Study and Longitudinal Assessment of Children, Adolescents, and Adults With Neurofibromatosis Type 1 - WHO ICTRP (NCT00924196). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00924196	Eingeschlossen
110	NCT00727233	National Cancer Institute (2008): 08-C-0180 080180 - Phase I Trial of the Raf Kinase and Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar) in Children and Young Adults With Neurofibromatosis Type 1 and Inoperable Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT00727233). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00727233	A2
111	NCT00716469	Children's Hospital of Philadelphia (2008): 2006-10-5008 CHP-856 PDT - Phase I Clinical Study of the Safety of Photodynamic Therapy (PDT) Using Intratumoral Delivery of Non-coherent Light for Photoactivation of LS11 in Children With Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT00716469). Stand des Eintrags: 02.04.2015. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00716469	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
112	NCT00652990	University of Alabama at Birmingham (2008): 08-C-0096 080096 - A Phase II Study of the mTOR Inhibitor Sirolimus in Neurofibromatosis Type 1 Related Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT00652990). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00652990	A2
113	NCT00634270	University of Alabama at Birmingham (2008): DOD: W81XWH-05-615. F071019012 UAB: 251558. - A Phase II Study of the mTOR Inhibitor Sirolimus in Neurofibromatosis Type 1 Related Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT00634270). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00634270	A2
114	NCT00396019	University of Pittsburgh (2006): UPCI 06-116 - A Phase II Trial of Peginterferon Alfa-2b (PEG-Intron) for Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT00396019). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00396019	A2
115	NCT00021541	National Cancer Institute (2006): 01-C-0222 010222 - A Phase II Randomized, Cross-Over, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of the Farnesyltransferase Inhibitor R115777 in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type I and Progressive Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT00021541). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00021541	Eingeschlossen
116	NCT00340522	National Cancer Institute (2006): 04-C-N282 999904282 - Childhood Cancer and Plexiform Neurofibroma Tissue Microarray for Molecular Target Screening and Clinical Drug Development - WHO ICTRP (NCT00340522). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00340522	A4
117	NCT00326872	National Cancer Institute (2006): 7133 CDR0000475761 MC047F N01CM17104 N01CM62205 NCI-2009-00128 P30CA015083 - A Phase II Study of AZD2171 in Adult Patients With Neurofibromatosis Type 1 and Extensive Plexiform and Paraspinal Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT00326872). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00326872	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
118	NCT00253474	National Institutes of Health Clinical Center (2005): 05-C-0232 050232 CDR0000448811 NCI-P6670 - A Phase I Trial of Peginterferon Alfa-2b (PEG-Intron) for Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT00253474). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00253474	A2
119	NCT00076102	National Cancer Institute (2004): 04-C-0080 040080 FD-R-0002128 - Phase II Trial of Pirfenidone in Children, Adolescents, and Young Adults With Neurofibromatosis Type 1 and Progressive Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT00076102). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00076102	A2
120	NCT00060008	Children's Hospital of Philadelphia (2003): 2001-8-2543 CDR0000299006 CHP-724 - Novel Imaging Modalities For Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT00060008). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00060008	A4
121	NCT00053937	National Cancer Institute (2003): CDR0000269598 NCI-03-C-0058A - Phase I Trial Of Pirfenidone In Children With Neurofibromatosis Type 1 And Plexiform Neurofibromas - WHO ICTRP (NCT00053937). Stand des Eintrags: 01.05.2015. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00053937	A2
122	NCT00030264	Children's Hospital of Philadelphia (2002): 07-2339 CHP-686 - Vinblastine/Methotrexate For Severe Progressive Plexiform Neurofibromas: A Phase II Study - WHO ICTRP (NCT00030264). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00030264	A2
123	NCT00006435	National Cancer Institute (2000): 01-C-0027 010027 - Natural History of Plexiform in Neurofibromatosis Type I - WHO ICTRP (NCT00006435). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006435	A7

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-199 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-199 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Studie SPRINT

Tabelle 4-199 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT Phase-I + Phase-II, Stratum 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Phase I</p> <p>Das Ziel der Phase I der SPRINT-Studie ist es, die maximal tolerierte Dosis von Selumetinib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einer NF1 und inoperablen PN zu bestimmen.</p> <p>Phase II</p> <p>Daran anschließend soll in Phase II der SPRINT-Studie eine Bewertung der partiellen oder vollständigen Ansprechrate des Zielläsion auf Selumetinib bestimmt, wobei eine Ansprechrate von 15 % als Nullhypothese verfolgt wird. Die Alternativhypothese hierzu ist eine Ansprechrate von 36 %. Des Weiteren soll die Ansprechrate durch Charakterisierung der langfristigen Verträglichkeit, Sicherheit und der Ansprechdauer und ergänzt werden.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase I</p> <p>Es handelt sich hier um eine vom CTEP gesponserte, offene, einarmige, mehrfach dosierte, dosisescalierende, multizentrische Phase-I-Studie mit Selumetinib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablem PN, die vom NCI POB durchgeführt wurde.</p> <p>Die Probandinnen und Probanden erhielten Selumetinib oral BID (etwa alle 12 Stunden) nach einem kontinuierlichen Schema mit ansteigender Dosis. Begonnen wurde mit 20 mg/m² und die Dosis wurde auf 50 mg begrenzt, wenn die Körperoberfläche (KOF) $\geq 1,9$ m² betrug. Ein Behandlungszyklus dauerte 28 Tage ohne Ruhezeiten zwischen den Zyklen. Insgesamt sollten mindestens 21 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen ≥ 3 und ≤ 18 Jahren, mit der Fähigkeit ganze Kapseln zu schlucken, in diese Phase der Studie aufgenommen werden. Unerwünschte Ereignisse während der ersten 3 Zyklen wurden beobachtet und verwendet, um die RP2D zu definieren. Es wurde ein konventionelles 3+3 Dosis-Eskalations-Design verwendet. Kohorten von 3 bis 6 Patientinnen und Patienten begannen mit unterschiedlichen Dosierungen und die RP2D</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sollte anschließend auf bis zu 12 Patientinnen und Patienten ausgeweitet werden. Hierdurch sollte die Toxizität und PK von Selumetinib für die RP2D genauer charakterisiert werden.</p> <p><u>Phase II</u></p> <p>Die Phase II Stratum I der SPRINT-Studie ist eine von CTEP gesponserte, offene, einarmige, multizentrische Studie mit Selumetinib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1, inoperablem PN und PN-bezogener Morbidität bei Studienbeginn. Durchgeführt wird auch diese Studie vom NCI POB.</p> <p>Für die Phase II dieser Studie wurden die Patientinnen und Patienten in 1 von 2 Strata aufgenommen, basierend darauf, ob bereits eine PN-bezogene Morbidität vorlag (Stratum 1) oder keine signifikante klinische Morbidität jedoch das Potenzial zum Zeitpunkt der Rekrutierung für eine solche bestand (Stratum 2). Die maximal tolerierte Dosis (MTD) von 25 mg/m² BID, die in Phase I identifiziert wurde, wird in Phase II verabreicht. Ein Therapiezyklus besteht aus 28 Tage ohne Ruhezeiten zwischen den Zyklen. Eine Gesamtzahl von 50 zu evaluierenden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen ≥ 2 and ≤ 18 Jahren, mit der Fähigkeit ganz Kapseln zu schlucken, sollte in das Stratum 1 aufgenommen werden. Vorhandene Morbidität zur Baseline wurden durch das klinische Team bei Studieneintritt bestimmt und im weiteren Verlauf der Studie dokumentiert und anhand von protokollspezifischen Evaluationen und Nachuntersuchungen beobachtet. Die Patientinnen und Patienten sollten in einem Zeitraum von 5 Jahren oder insgesamt 7 Jahre anschließend an die Behandlung mit Selumetinib nachverfolgt werden.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Phase I</u></p> <p>Änderungen, die nach der Rekrutierung von Patienten für Phase I stattgefunden haben</p> <p><u>Protokolländerung A – 24.10.2011</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung des CAEPR Protokolls <p><u>Protokolländerung B – 30.01.2012</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung des Phase I Einschlusskriteriums 1 zu Klärung des Alters der Patientinnen und Patienten bei Einschluss. Die Beschränkung des Alters 13 Jahre oder älter, wurde zu ≥ 12 Jahre geändert. (Hinweis: zu einem späteren Zeitpunkt wurde das Alter auf ≥ 3 Jahre und ≤ 18 Jahre bei Einschluss angepasst. <p><u>Protokolländerung C – 30.04.2012</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die CTEP-Multizentren-Richtlinien wurden hinzugefügt. Das NCI POB wurde als koordinierendes Zentrum festgelegt, während die PI jedes teilnehmenden Zentrums als zugehörige Prüferinnen und Prüfer festgelegt wurden. Da das NCI POB als koordinierendes Zentrum festgelegt wurde, kann die Studie als multizentrisch verstanden und die Rekrutierung erweitert werden. • Der Text der Vorbehandlungsevaluation wurde angepasst, um Proben für die PK nur von einwilligungsfähigen Patientinnen und Patienten entnehmen zu können und um die KOF-Formel des teilnehmenden Standortes verwenden zu können.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Dauer der Behandlung wurde um folgende Aussage ergänzt: „Die Behandlung kann nach Ermessen der zugehörigen Prüferinnen und Prüfer früher beendet werden, wenn dies im besten Interesse der Patientinnen und Patienten liegt“. Diese Anpassung soll der Einschätzung der zugehörigen PI Rechnung tragen. • Die Studienausschlusskriterien wurden um folgenden Aspekt ergänzt: „Nichteinhaltung der Studienanforderungen“ und das Verfahren zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten aus der Studie wurde hinzugefügt. • Die Anzahl von Blutproben für die PH-Bestimmung wurde von 10 auf 11 aktualisiert. • Die Patientinnen- und Patiententagebücher wurden um die Anzahl der Tabletten ergänzt, um dies im Tagebuch klarer darstellen zu können. <p><u>Protokolländerung D – 16.07.2012</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Abschnitte: Hintergrund, Begründung, beobachtete Toxizität für SPRINT Phase I und der Plan zur Erweiterung der Rekrutierung wurden aktualisiert. • Das Phase I Einschlusskriterium 1 (Alter) wurde von „≥ 12 Jahre und ≤ 18 Jahre“ auf „≥ 3 Jahre und ≤ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einschreibung, wenn sie in der Lage sind, ganze Kapseln zu schlucken“ aktualisiert. • Die Methoden für eine beschleunigte Berichterstattung und Details zu ihrer Verwendung wurden auf Empfehlung des CTEP aktualisiert, um anzugeben, dass für die beschleunigte Berichterstattung AdEERS verwendet werden muss. <p><u>Protokolländerung E – 30.12.2012</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Einschlusskriterium 4 (vor Therapie) wurde um folgenden Satz ergänzt: „Vor dem Einschluss müssen mindestens 6 Wochen vergangen sein, seit die Patientin/der Patient eine vorherige Strahlentherapie erhalten hat“. Dies erfolgte auf Anfrage des IRB einer teilnehmenden Klinik. • Aktualisierung hinsichtlich der unterstützenden Pflege durch die Ergänzung von Managementoptionen für standardmäßig erwartete Toxizität. Dies erfolgte auf Wunsch der teilnehmenden Einrichtungen. • Aktualisierung der MRT-Erfassungszeitpunkte von „MRT-Untersuchungen vor den Zyklen 4, 8, 12 und dann nach allen 6 Zyklen, solange Patientin oder Patient in Studie verbleibt“ zu „MRT-Untersuchung bei Studienbeginn, vor den Zyklen 6, 11 und dann nach allen 6 Zyklen, solange die Patientin oder der Patient in der Studie verbleibt.“ <p><u>Protokolländerung F – 31.02.2013</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde die Möglichkeit ergänzt, die Dosis ein zweites Mal zu reduzieren. Wenn die DLT nach einer zweiten Dosisreduktion auftrat, sollte die Studientherapie bei der Patientin/dem Patienten beendet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung zum Umgang mit Protokollverletzungen und Abweichungen: „Die/der PI der teilnehmenden Seite muss auch alle Protokollabweichungen oder -Verstöße (wie von seinem zugehörigen IRB definiert) an die/den PI des Koordinierungszentrum innerhalb von 7 Tagen nach Kenntnisnahme durch die/den PI melden.“ <p><u>Protokolländerung G – 26.08.2013</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl der Patientinnen und Patienten bei denen bisher eine kardiale Toxizität mit Selumetinib beobachtet wurde und deren Genesungsgeschichte, wurde dem Hintergrundabschnitt hinzugefügt. • PBTC Studienstatus wurde hinzugefügt. • Für SPRINT-Phase I wurde eine detaillierte Zusammenfassung der Rekrutierung, Toxizität und Reaktionen hinzugefügt. Dies liefert eine Begründung für die SPRINT Phase II und bringt Details zur DLT von Selumetinib. • Das Einschlusskriterium für die Herzfunktion (Kriterium 9) wurde hinzugefügt, um die Patientensicherheit zu verbessern: „Herzfunktion: normale Ejektionsfraktion (ECHO) $\geq 55\%$ (wenn ein Bereich angegeben ist, wird der obere Wert verwendet).“ • Es wurde die Option hinzugefügt, dass die Behandlung mit Selumetinib bei Patientinnen und Patienten, die länger als 21 Tage benötigen um sich von der Toxizität zu erholen, wieder aufgenommen werden können, wenn diese Patientinnen und Patienten einen klinischen Nutzen durch das Prüfpräparat erfahren. • Ein neuer Abschnitt „Kardiale Toxizität“, wurde hinzugefügt. Dieser Abschnitt enthält Details zur Behandlung von asymptomatischen und symptomatischen Verminderungen der LVEF. Es wurden Richtlinien für die Dosierung mit einem ACE-Hemmer bereitgestellt. Darüber hinaus wurde ein Algorithmus hinzugefügt, der die Schritte zur Bewertung und Behandlung hervorhebt. Damit Patientinnen und Patienten, die von der Behandlung mit Selumetinib profitieren, die Therapie nach Erholung der Kardiotoxizität fortsetzen können. • Studienbegleitende Auswertungen wurden modifiziert, um eine ECHO-Überwachung bei Patientinnen und Patienten zu ermöglichen, die die Therapie wegen kardialer Toxizität abbrechen und die Selumetinib nach Erholung der LVEF wieder aufnehmen. Ein früherer ECHO-Zeitpunkt (vor Zyklus 4) wurde für die Überwachung der Toxizität hinzugefügt. Der Zeitplan für die Beurteilung der Pillenanzahl zur Compliance wurde modifiziert. Dies wurde vorgenommen, um Patientinnen und Patienten, die von der Behandlung mit Selumetinib profitieren, die Möglichkeit zu geben, die Therapie nach Erholung der Kardiotoxizität fortzusetzen und auf Sicherheit überwacht zu werden. Administrative Änderungen wurden vorgenommen, um die Belastung der Patientinnen und Patienten zu reduzieren und eine flexible Zeitplanung zu ermöglichen. • Der Abschnitt für gleichzeitige Therapien wurde aktualisiert, um einen Verweis auf die Leitlinien für das Management von Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung der LVEF

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufzunehmen. Dies dient einer Übereinstimmung mit den Aktualisierungen des Protokolls bezüglich der Kardiotoxizität.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Zeitrahmen für den Abschluss der nachfolgenden Zyklusausswertungen wurde erweitert, und es wurde ein Haftungsausschluss für Abweichungen bei der PK-Probenentnahme von der Protokollabweichungsmeldung hinzugefügt. Dies sollte die Belastung der Patientinnen und Patienten durch die Protokollplanung reduzieren. • Für die Behandlung von dermatologischen unerwünschten Ereignissen wurde das orale Antibiotikum Minocyclin als Behandlung für jüngere Patientinnen und Patienten (bleibendes Gebiss) entfernt. Diese Änderung wurde als Sicherheitsupdate vorgenommen. <p><u>Protokolländerung H – 5.01.2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Definition der DLTs für SPRINT Phase I wurde aktualisiert und das Ausschlusskriterium 11 wurde aus Gründen der Konsistenz gestrichen. Grad ≥ 1 Katarakt wurde nicht mehr als dosislimitierend angesehen; stattdessen sollten Katarakte des Grades 3 von Fall zu Fall in Absprache mit dem Studienleiter und der Ophthalmologie berücksichtigt werden. • Eine zusätzliche Dosisstufe von 25 mg/m² BID wurde in das Dosierungsschema aufgenommen um bei der pädiatrischen Dosierung konsistent zu sein. Dies war die MTD, die in einer vom PBTC durchgeführten Studie ermittelt wurde. • Die Bewertungskriterien für die Vorbehandlung wurden aktualisiert, um einen besonderen Schwerpunkt auf die Bewertung von Linsen- oder Hornhauttrübungen und Netzhautveränderungen zu legen. • Das Schreiben zur Lieferung von Selumetinib wurde aktualisiert. Dies dient der Klarstellung der Versorgung mit Selumetinib durch AstraZeneca und die Änderung der Farbe, von weiß auf blau, der 25 mg Kapseln. <p><u>Protokolländerung I – 06.05.2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Titel der Studie wurde geändert, um den aktualisierten Umfang der Studie widerzuspiegeln: „Eine Phase-I/II-Studie des Mitogen-aktivierten proteinkinase (MEK)-1-Inhibitors Selumetinib (ADZ6244; Hyd-Sulfat) bei Kindern mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) und inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN).“ Der Titel des SPRINT-Studienprotokolls wurde aktualisiert, um Phase II hinzuzufügen. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 2 (Diagnose) zur Aufnahme einer Definition von inoperablem PN wie folgt: „definiert als PN, das chirurgisch nicht vollständig entfernt werden kann, ohne das Risiko einer erheblichen Morbidität aufgrund der Umhüllung von oder der Nähe zu vitalen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität des PN.“ • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 4 (Vortherapie) zur Klarstellung der Verwendung zulässiger vorheriger Prüfsubstanzen oder biologischer Therapie und vorheriger Operationen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 6 (Hämatologische Funktion). Die minimal erforderliche absolute Neutrophilenzahl wurde von $\geq 1000/\mu\text{l}$ auf $\geq 1500/\mu\text{l}$ geändert. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 7 (Hepatische Funktion) Das Einschlusskriterium für die Leberfunktion wurde von „ALT innerhalb $\leq 1,5\times$ oberer Grenzwert der Norm“ in „AST/ALT innerhalb $\leq 3\times$ oberer Grenzwert der Norm“ geändert. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 9 (Herzfunktion). Die normale Ejektionsfraktion wurde gemäß NIH-Untergrenze von 55 % auf 53 % (oder den institutionellen Normalwert) aktualisiert und QTcF ≤ 450 msec wurde hinzugefügt. • Ergänzung um Einschlusskriterien 6, 7 und 10. • Ausschlusskriterium 5 wurde aktualisiert, um für mehr Klarheit und Details zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV zu sorgen. • Ausschlusskriterium 9 wurde hinzugefügt: „Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen) oder signifikante Darmresektionen, die eine adäquate Resorption ausschließen würden.“ • Das Ausschlusskriterium 10 wurde aktualisiert, um eine vorherige Behandlung mit MEK1/2-Inhibitoren auszuschließen. • Der Vollständigkeit halber und um mit dem NCI POB Scientific Review Committee Feedback für eine andere Studie (Phase II Biopsie-Studie [Protokoll Nr. 9840]) übereinzustimmen, wurden Ausschlusskriterien die sich auf Folgendes beziehen, hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen und Patienten, die trotz antihypertensiver Therapie keinen ausreichenden Blutdruck erreichen einer antihypertensiven Therapie zur Blutdruckkontrolle ○ Kardiale Funktion ○ Ophthalmologische Bedingungen ○ Klinisches Urteil der Prüferin/der Prüfer ○ Vermeidung von zusätzlichen Medikamenten, die nicht zur Studie gehören und die mit den Studienmedikamenten interferieren können ○ Überempfindlichkeit gegen Selumetinib oder Hilfsstoffe ○ Kürzlich durchgeführte größere Operation ○ Ungelöste chronische Toxizität durch vorherige Anti-NF1 Therapie • Die Definition von Toxizität, die eine Dosisänderungen erfordern wurden aktualisiert und unerwünschte Ereignisse wurden aufgenommen: Kardiale Toxizität, Harnwegsobstruktion Grad 2 (nicht tumorbezogen), Netzhautablösung Grad 2, Pneumonitis Grad 2, Netzhautvenenthrombose oder jede nicht tolerierbare Selumetinib-bezogene Toxizität Grad 2 von ≥ 7 Tagen, die nicht durch Standardmaßnahmen kontrolliert werden können. • Es wurde eine neue Dosismodifikation hinzugefügt, die ein 5-Tage-on/2-Tage-off-Schema beinhaltet. Eine bestimmte Selumetinib-Dosis wurde als erforderlich für die Hemmung der ERK-Phosphorylierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>angesehen und erkannt, dass die potenzielle Aktivität bei einer Dosisreduktion unterhalb dieser Dosis verlorengehen würde. Das Schema täglich über 5 Tage, gefolgt von 2 Tagen Pause, könnte eine kontinuierliche Hemmung der ERK-Phosphorylierung für die Mehrheit der Behandlungstage ermöglichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden Details ergänzt, um zu klären ob und wann die Therapie mit Selumetinib wieder aufgenommen werden kann, nachdem Patientinnen und Patienten von der Therapie abgesetzt worden waren: „Bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine PR auftritt und bei denen die Ziel-PN für eine Operation zugänglich wird, kann die Selumetinib-Therapie nach der Entfernung fortgesetzt werden, sofern die Ziel-PN noch messbar ist.“ • Es wird ein Abbruchkriterium hinzugefügt, um Patientinnen und Patienten, die bereits aus der Behandlung genommen wurden und bei denen sich eine progrediente Erkrankung entwickelt hat, einen Neustart der Selumetinib-Behandlung zu ermöglichen • Nutzen und Risiken wurden aktualisiert, um die Risiken von Selumetinib für Patientinnen und Patienten asiatischer Abstammung zu berücksichtigen. • Detaillierte Informationen zur Lagerung von Selumetinib wurden der Vollständigkeit halber und im Einklang mit dem Feedback des NCI POB Scientific Review Committee für eine andere Studie hinzugefügt. <p><u>Phase II</u> Änderungen, die nach Beginn der Patientenrekrutierung für SPRINT Phase II Stratum 1 vorgenommen wurden <u>Protokolländerung J – 28.12.2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Liste der durchzuführenden Screening-Untersuchungen wurde um folgende Punkte erweitert: Tanner-Stadium (falls durchführbar), chemische Labortests für Amylase und Lipase, der Zeitpunkt für den Urin/Serum-Schwangerschaftstest wurde von 72 Stunden auf 1 Woche vor der Aufnahme in die Studie aktualisiert. Chemische Labortests für Amylase und Lipase wurden zu den Auswertungen im Rahmen der Studie hinzugefügt. Die Messung des Augeninnendrucks bei Kindern mit orbitalem PN (falls durchführbar) wurde zu den Screening- und On-Study-Untersuchungen hinzugefügt. • Der Zeitplan für die Blutentnahme der PK-on-Study-Auswertung wurde aktualisiert, um darüber zu informieren, dass die Steady-State-Probe vor Zyklus 2 oder Zyklus 3 entnommen werden kann. • Die Fristen für die Eingabe von Daten in die CRFs in C3D wurden von „innerhalb von 2 Wochen nach jeder erforderlichen Auswertung“ auf „innerhalb von 3 Wochen nach jeder erforderlichen Auswertung“ geändert. <p><u>Protokolländerung K – 26.04.2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das CAEPR wurde aktualisiert. Die Liste der in den Selumetinib-Studien berichteten unerwünschten Ereignissen, für die es keine ausreichenden Hinweise darauf gibt, dass es eine begründete

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Möglichkeit, dass diese durch Selumetinib verursacht wurden, wurde ebenfalls aktualisiert.</p> <p><u>Protokolländerung L – 10.08.2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Richtlinien für Behandlungsänderungen wurden aktualisiert, um Patienten, deren Dosis zuvor aufgrund einer DLT reduziert wurde, die Wiederaufnahme der Behandlung zu ermöglichen. • Die Kriterien für das Absetzen der Protokolltherapie wurden zur Vollständigkeit der Sicherheitsberichterstattung aktualisiert, um klarzustellen, dass vor der Dokumentation des Absetzens von der Protokolltherapie Anstrengungen unternommen werden müssen, damit alle Patientinnen und Patienten etwa 30 Tage nach der letzten Dosis der Studientherapie eine Sicherheitsuntersuchung absolvieren. • Die Liste der Kriterien, die zum Ausschluss aus der Studie führen, wurden um das Scheitern des Screenings erweitert. • Der Prozess der telefonischen Einholung der Einverständniserklärung und der Einholung der informierten Einwilligung von nicht englischsprachigen Patientinnen und Patienten wurde hinzugefügt (Einschlusskriterium 11). <p><u>Protokolländerung M – 28.09.2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Kriterien für den Beginn nachfolgender Behandlungszyklen wurden aktualisiert, um Patientinnen und Patienten, bei denen eine Gewichtszunahme \geq Grad 3 auftrat, die Möglichkeit zu geben, nach Ermessen der Prüferin/des Prüfers mit einer reduzierten Dosis erneut zu beginnen. Folgender Text wurde hinzugefügt: „Darüber hinaus kann Selumetinib bei Patientinnen und Patienten, die eine Gewichtszunahme \geq Grad 3 erfahren haben, wieder begonnen werden, wenn das Gewicht auf \leq Grad 2 nach Ermessen der Prüferin/des Prüfers wieder aufgenommen werden.“ • Um institutionellen Unterschieden Rechnung zu tragen, wurde das Einschlusskriterium 9 dahingehend aktualisiert, dass entweder ein QTc oder ein QTcF \leq 450 msec akzeptabel ist. • Aktualisierung der Screening-Evaluation und des Ausschlusskriteriums 1 zur Klarstellung des Alters, in dem Patientinnen einen Schwangerschaftstest durchführen lassen müssen, in folgender Form: „Für alle Frauen im gebärfähigen Alter gemäß den institutionellen Standards (bei NIH-Patientinnen ab 9 Jahren oder solchen mit pubertärer Entwicklung)“. • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums 12, gleichzeitige Therapie und die Patienteninformation Handout und Wallet Card, zum Verbot der Verwendung von Multivitaminen, die Vitamin E enthalten. • Aktualisierung des Zeitraumes für die zu erhaltenden Screening-Auswertungen wurde von 4 – 6 auf 6 Wochen nach Aufnahme in die Studie geändert. • Die Verabreichung des Arzneimittels wurde dahingehend präzisiert, dass die Selumetinib-Dosis bei regelmäßigen Visiten entsprechend dem Dosierungsnomogramm an Veränderungen der Körperoberfläche angepasst werden sollte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mögliche Behandlungsänderungen wurde um folgende Aussage ergänzt: „Selumetinib Dosen können bei Bedarf vom Studienteam zurückgehalten werden, um zu klären, ob ein unerwünschtes Ereignis möglicherweise mit dem Arzneimittel in Zusammenhang steht.“ • Um die Flexibilität zur Verbesserung der Compliance zu ermöglichen, wurde die Formulierung bezüglich Abweichungen und Zeitplanung aktualisiert. Abschnitt 7.2.4 des CSP wurde aktualisiert, um pharmakodynamische Studien einzubeziehen. • Das Formular „CSP Appendix IV“ zur Erfassung von Fotodaten wurde aktualisiert, um einen Videoabschnitt aufnehmen zu können. • Der CSP Anhang VIII wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass Patientinnen und Patienten, die eine Tracheostomie hatten, welche die, durch das PN verursachte, Atemwegsobstruktion umging, keine Schlafstudienauswertung benötigten. Patientinnen und Patienten, die eine CPAP- oder BiPAP-Unterstützung benötigten, sollten eine Baseline-Schlafstudie in ihrer häuslichen Umgebung durchführen lassen. • Der Anhang VIII CSP (Atemwegsfunktion) wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass Patientinnen und Patienten mit einer Tracheostomie keine Lungenfunktionstests durchführen müssen. <p><u>Protokolländerungen N – 18.06.2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die CAEPR- und SPEER Grade wurden aktualisiert. Die Liste der Risiken, die in Selumetinib-Studien berichtet wurden, für die es keine ausreichenden Beweise gibt um anzunehmen, dass es eine begründete Möglichkeit gibt, dass Selumetinib diese unerwünschten Ereignisse verursacht hat, wurde ebenfalls aktualisiert. <p>Protokolländerungen die nach dem DCO für den CSR Phase II am 29.06.2018 vorgenommen wurden</p> <p><u>Protokolländerung O – 14.11.2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Häufigkeit der funktionellen Auswertungen für Patientinnen und Patienten, die in Phase II Stratum 2 eingeschlossen waren, wurde reduziert. Da Stratum 2 Patientinnen und Patienten mit nicht-klinisch signifikanten oder keinen funktionellen Defiziten eingeschrieben wurden, werden keine signifikanten Veränderungen der Ergebnisse dieser Auswertungen im Laufe der Zeit erwartet. • Es wurde klargestellt, dass bestimmt werden sollte, ob die Gewichtszunahme auf ein unerwünschtes Ereignis oder eine erwünschte Wirkung zurückzuführen ist. • Klarstellung, dass das volumetrische MRT, dass zur Bestimmung der Eignung für eine erneute Behandlung verwendet wird, als neuer Baseline-Scan für nachfolgende volumetrische Vergleiche verwendet werden sollte, anstelle des volumetrischen Baseline-MRTs bei Studieneinschluss. • Aktualisierung der Abschnitte zu den Kriterien für das Absetzen von der Protokolltherapie und den Kriterien für das Verlassen der Studie, damit die Patientinnen und Patienten länger in Behandlung bleiben und einen Nutzen daraus ziehen können.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Protokolländerung P – 14.01.2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Verweise auf das NCI/NIH IRB wurde auf das „NIH Intramural IRB“ aktualisiert, aufgrund organisatorischer Änderungen. • Das CAEPR wurde auf Antrag des CTEP aktualisiert.
4	Probanden / Patienten	<p>Probanden und Probandinnen beider Geschlechter, aus allen ethnischen Gruppen sind für diese Studien geeignet gewesen, wenn die Einschlusskriterien erfüllt wurden.</p> <p><u>Phase I</u></p> <p>Es wurden insgesamt 24 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen ≥ 3 und ≤ 18 Jahren in die Studie eingeschlossen. Die Geschlechterverteilung lag bei 13:11 (M:W). 6 Patientinnen und Patienten, erhielten eine Dosis von 30 mg/m² und 12 Patientinnen und Patienten, die eine Dosis von 20 mg/m² erhielten. Es wurde dann eine zusätzliche Dosis von 25 mg/m² implementiert, die 6 weitere Patientinnen und Patienten erhielten.</p> <p><u>Phase II</u></p> <p>50 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 2 und ≤ 18 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen, wobei mindestens 30 Patientinnen und Patienten zwischen 6-18 Jahre alt sein sollten. Die Geschlechterverteilung lag bei 30:20 (M:W).</p>
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Alle Patientinnen und Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Alter in Phase I:</u> Zwischen ≥ 3 und ≤ 18 Jahren bei Aufnahme in die Studie <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Fähigkeit ganze Kapseln zu schlucken <u>Alter in Phase II:</u> zwischen ≥ 2 Jahren ≤ 18 Jahren <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Körperoberfläche von $\geq 0,55$ m² ○ Die Fähigkeit ganze Kapseln zu schlucken 2. <u>Diagnose:</u> Eine diagnostizierte NF1 mit mindestens einem inoperablem PN. Dieses kann nicht vollständig chirurgisch entfernt werden, ohne das Risiko einer erheblichen Morbidität aufgrund der Umhüllung oder Lokalisation in der Nähe lebenswichtiger Strukturen, einer Invasivität oder einer hohen Vaskularität. Das PN muss eine signifikante Morbidität verursachen (Stratum 1) oder das Potenzial hierzu besitzen (Stratum 2). Dies kann sich beispielsweise (jedoch nicht ausschließlich) in Form von folgenden Veränderungen zeigen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kopf- und Halsläsionen, die eine Kompression der Atemwege oder großer Gefäße verursachen können ○ Paraspinal-Läsionen, die eine Myelopathie verursachen können ○ Läsionen des Plexus brachialis (Armgeflecht) oder Plexus lumbalis (Lendennervengeflecht), die zu einer Nervenkompression und einem Funktionsverlust führen können ○ Läsionen, die zu schwerwiegenden Deformierungen (z. B.: Augenläsionen) oder zu deutlichen Entstellungen führen können

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Läsionen der Extremitäten, die eine Hypertrophie der Gliedmaßen oder einen Funktionsverlust verursachen ○ Schmerzhaftes Läsionen <p>Eine histologische Bestätigung des Tumors ist bei konsistenten klinischen und radiologischen Befunden nicht nötig, sollte jedoch in Betracht gezogen werden, wenn eine maligne Entartung eines PN klinisch vermutet wird.</p> <p>Ein PN ist definiert als ein Neurofibrom, welches entlang eines Nervs gewachsen ist und mehrere Faszikel und Verzweigungen betreffen kann. Ein spinale PN umfasst zwei oder mehr Ebenen mit Verbindungen zwischen den Ebenen, oder erstreckt sich entlang des Nervs.</p> <p>Zusätzlich zu einem PN müssen alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer entweder einen positiven Gentest für eine NF1 haben <u>oder</u> mindestens ein anderes der hier aufgeführten diagnostischen Kriterien für eine NF1 aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken ($\geq 0,5$ cm bei präpubertären Patientinnen und Patienten oder $\geq 1,5$ cm bei post-pubertären) ○ Sommersprossen in Achselhöhle oder Leiste ○ Optikusgliom ○ Zwei oder mehr Lisch-Knötchen ○ Eine ausgeprägte Knochenveränderung (Dysplasie des Keilbeins oder Dysplasie/Ausdünnung der Röhrenknochenrinde) ○ Einen Verwandten ersten Grades mit NF1 <p>3. <u>Messbare Erkrankung:</u> Die Patientinnen und Patienten müssen mindestens ein messbares PN haben, definiert als eine Läsion von mindestens 3 cm, gemessen in einer Dimension. Patientinnen und Patienten, die sich einer Resektion des PN unterzogen haben sind teilnahmeberechtigt, sofern das PN unvollständig reseziert wurde und messbar ist.</p> <p><u>Phase II:</u> Die Messbarkeit und Eignung für eine volumetrische MRT-Untersuchung der Zielläsion muss vor der Rekrutierung einer Patientin/eines Patienten beim NCI POB bestätigt werden. Die Zielläsion wird als das klinisch relevanteste PN definiert, welches für eine volumetrische MRT-Untersuchung geeignet sein muss. PNs werden vor der Rekrutierung als „typisches PN“ vs. „noduläres PN“ vs. „solitär noduläres PN“ klassifiziert.</p> <p>4. <u>Vorherige Therapie:</u> Patientinnen und Patienten kommen nur in Frage, wenn eine vollständige Resektion des Tumors nicht ohne ein erhebliches Risiko durchzuführen ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Da es keine standardmäßig wirksame Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit einer NF1 und einem PN gibt, können Patientinnen und Patienten in dieser Studie behandelt werden, ohne dass sie zuvor eine medikamentöse Therapie gegen ihr PN erhalten haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Da bei Selumetinib keine wesentliche Myelosuppression zu erwarten ist, gibt es keine Begrenzung der Anzahl der vorherigen myelosuppressiven Therapien für PN oder andere mit NF1 assoziierte Tumormanifestationen wie z.B. ein optisches Gliom. ○ Patientinnen und Patienten, die zuvor Prüfpräparate oder eine biologische Therapie, wie beispielweise Tipifarnib, Pirfenidone, Peg-Intron, Sorafenib, Imatinib oder andere zielgerichtete Therapien erhalten haben, sind zur Rekrutierung zugelassen. Es müssen mindestens 4 Wochen seit einer auf das PN abgestimmten medikamentöse Therapie verstrichen sein. Patientinnen und Patienten, die eine vorherige medikamentöse Therapie für ihre PN erhalten haben, müssen sich von den akuten toxischen Wirkungen aller vorherigen Therapien auf Grad 1 der CTCAE v.4 erholt haben, bevor sie an dieser Studie teilnehmen ○ Wachstumsfaktoren, die die Anzahl oder Funktion der Thrombozyten oder der weißen Blutkörperchen unterstützen, dürfen nicht innerhalb der letzten 7 Tage vor der Aufnahme in die Studie verabreicht worden sein. ○ Vor der Aufnahme in die Studie müssen mindestens 6 Wochen vergangen sein, seit die Patientin/der Patient eine vorherige Strahlentherapie erhalten hat. ○ Es müssen mindestens 4 Wochen seit einer Operation verstrichen sein, wobei eine gute Wundheilung nachgewiesen werden muss. <p>5. <u>Leistungsstatus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen und Patienten > 16 Jahre müssen einen Karnofsky-Index von $\geq 70\%$, und Kinder ≤ 16 Jahre müssen einen Lansky-Index von $\geq 70\%$ aufweisen. Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer Lähmung unabhängig von ihrem PN an den Rollstuhl gebunden sind, sollten als gehfähig betrachtet werden, wenn sie sich aufrecht in ihrem Rollstuhl befinden. Ebenso werden Patienten mit einer eingeschränkten Mobilität zusätzlich zur Notwendigkeit mechanischer Unterstützung (wie beispielsweise eine Tracheotomie oder CPAP bei einem PN der Atemwege), für den Zweck dieser Studie als gehfähig betrachtet. <p>6. <u>Hämatologische Funktion:</u> Die Patientinnen und Patienten müssen eine absolute Neutrophilenzahl von $\geq 1500/\mu\text{l}$, einen Hämoglobinwert von $\geq 9\text{g/dl}$ und eine Thrombozytenzahl von $\geq 100.000/\mu\text{l}$ aufweisen.</p> <p>7. <u>Leberfunktion:</u> Die Patientinnen und Patienten müssen einen Bilirubin-Wert innerhalb des 1,5-fachen oberen Grenzwertes für ihre Altersgruppe aufweisen und eine AST/ALT innerhalb \leq der 3-fachen Obergrenze der Norm, mit Ausnahme derjenigen Patienten mit Gilbert-Syndrom.</p> <p>8. <u>Nierenfunktion:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Patientinnen und Patienten müssen eine Kreatinin-Clearance/eine radioisotope GFR von $\geq 60\text{ml/min/1,73m}^2$ aufweisen <u>oder</u> einen normalen Serumkreatinin-Wert entsprechend der Altersgruppe aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,8 mg/dL bei ≤ 5 Jahren ○ 1,0 mg/dL bei $5 < \text{Alter} \leq 10$ Jahren ○ 1,2 mg/dL bei $10 < \text{Alter} \leq 15$ Jahren ○ 1,5 mg/dL bei > 15 <p>9. <u>Herzfunktion:</u> Eine normale Ejektionsrate (anhand von ECHO oder Herz-MRT) von $\geq 53\%$ (bei der Angabe eines Bereiches, wird der obere Wert des Bereiches verwendet); QTC oder QTcF von $\leq 450\text{msec}$.</p> <p>10. <u>Ausreichender Blutdruck:</u> Ein Blutdruck unter oder gleich des 95. Perzentils für Alter, Größe und Geschlecht. Ein akzeptabler Blutdruck kann mit Medikamenten zur Behandlung einer Hypertonie erreicht werden.</p> <p>11. <u>Informierte Einwilligung:</u> Diagnostische oder Laboruntersuchungen, die ausschließlich zur Bestimmung der Eignung für diese Studie erfolgt sind, dürfen nur nach Einholung der schriftlichen, informierten Zustimmung aller Patientinnen und Patienten oder ihrer Erziehungsberechtigten (bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren) durchgeführt werden. Wenn angemessen, werden pädiatrische Patientinnen und Patienten in alle Diskussionen einbezogen. Dies kann durch einen der folgenden Vorgänge erreicht werden: a) das Screening-Protokoll des NCI-POB, b) ein vom IRB genehmigtes institutionelles Screening-Protokoll oder c) das studien-spezifische Protokoll. Die Dokumentation der informierten Einwilligung für das Screening wird in der Forschungsakte der Patientinnen und Patienten aufbewahrt. Untersuchungen oder Prozeduren, die für die klinische Indikation (nicht ausschließlich zur Bestimmung der Eignung) durchgeführt wurden, können als Baseline-Werte verwendet werden, auch wenn diese vor Einholung der informierten Einwilligung erhoben worden sind.</p> <p>12. Bereitschaft, eine übermäßige Sonnenexposition zu vermeiden und einen angemessenen Sonnenschutz zu verwenden, wenn eine Sonnenexposition zu erwarten ist.</p> <p>13. Bereitschaft, den Verzehr von Grapefruits oder Bitterorangen während der Studie zu vermeiden (sowie andere Produkte, die diese Früchte enthalten wie z. B. Säfte oder Marmeladen), da diese die Verstoffwechslung von Selumetinib beeinflussen können.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u> Patientinnen und Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, kommen nicht für die Teilnahme an der Studie in Frage:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangere oder stillende Frauen sind aufgrund des potenziellen Risikos von Nebenwirkungen auf Fötus oder Fruchtbarkeit durch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ein Prüfpräparat ausgeschlossen. Vor der Aufnahme in die Studie muss bei allen Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest, entsprechend der Standards des NIH durchgeführt werden (Probandinnen in einem Alter ab 9 Jahren oder solchen mit einer pubertären Entwicklung). Männliche oder weibliche Personen im fortpflanzungsfähigen Alter dürfen nicht teilnehmen, wenn sie nicht zugestimmt haben eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Abstinenz zählt hierbei zu einer akzeptablen Methode der Geburtenkontrolle.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. <u>Phase I:</u> Patientinnen und Patienten, bei denen die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffes innerhalb der ersten drei Zyklen (3 Monate) absehbar ist. Ein chirurgischer Eingriff im Zeitraum der DLT-Evaluation kann die Analyse der Adhärenz beeinträchtigen und/oder die Probandinnen und Probanden unevaluierbar machen. 3. Patientinnen und Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage ein Prüfpräparat erhalten haben. 4. Patientinnen und Patienten mit einer laufenden Strahlentherapie, Chemotherapie, gegen den Tumor gerichteten Hormontherapie, Immuntherapie oder Therapie mit Biopharmazeutikum. 5. Patientinnen und Patienten mit jeglichem Hinweis auf eine schwere oder unkontrollierte systemische Erkrankung, eine aktive Infektion, eine aktive Blutungsneigung oder eine Nierentransplantation, einschließlich aller Patientinnen und Patienten mit bekannter Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV werden von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit HIV, die einen adäquaten CD4-Wert vorweisen und keine antiretroviralen Medikamente benötigen, können eingeschlossen werden. 6. Patientinnen und Patienten, die nach Meinung des Prüfarztes möglicherweise nicht in der Lage sind, die Anforderungen der Sicherheitsüberwachung während der Studie zu erfüllen. 7. Patientinnen und Patienten, die nicht in der Lage sind, Kapseln im Ganzen zu schlucken, da diese nicht zerkleinert oder zerbrochen werden können. 8. Patientinnen und Patienten, bei denen kein MRT durchgeführt werden kann oder die eine Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung (anhand des MRT-Protokoll) vorweisen. Patientinnen und Patienten mit Prothesen, orthopädischen oder zahnmedizinischen Spangen, die die volumetrische Analyse der Ziel-PN im MRT beeinträchtigen würden. 9. Patientinnen und Patienten mit hartnäckiger Übelkeit und Erbrechen, chronischer gastrointestinaler Erkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen) oder signifikanter Darmresektionen, die eine adäquate Absorption verhindern würden. 10. Patientinnen und Patienten die zuvor mit Selumetinib oder einem anderen spezifischen MEK1/2-Inhibitor behandelt wurden (es sei denn die Probandin/der Proband erfüllt die Kriterien für eine erneute Behandlung).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>11. Patientinnen und Patienten mit dem Nachweis eines Optikusglioms, eines malignen Glioms, eines malignen peripheren Nervenscheidentumors oder einer anderen Krebserkrankung, die eine Behandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie nötig macht.</p> <p>12. Patientinnen und Patienten, bei denen Vitamin E von mehr als 100 % der empfohlenen Tagesdosis supplementiert wird. Jedes Vitamin E-haltige Multivitaminpräparat muss vor Beginn der Therapie abgesetzt werden.</p> <p>13. Patientinnen und Patienten, die trotz antihypertensiver Therapie zur Kontrolle des Blutdrucks keinen ausreichenden Blutdruck erreichen.</p> <p>14. <u>Herzfunktion:</u></p> <p>a.) Bekannte vererbte Koronarerkrankung</p> <p>b.) Symptomatische Herzinsuffizienz (nach NYHA frühere oder aktuelle Kardiomyopathie Klasse II-IV oder schwere Herzklappenerkrankung)</p> <p>c.) Frühere oder aktuelle Kardiomyopathie</p> <p>d.) Schwere Herzklappenerkrankung</p> <p>e.) Vorgeschichte von Vorhofflimmern</p> <p>15. <u>Ophthalmologische Erkrankungen:</u></p> <p>a.) Aktuelle oder frühere Vorgeschichte einer zentralen serösen Netzhautschädigung</p> <p>b.) Aktueller oder frühere Vorgeschichte eines Netzhautvenenverschlusses.</p> <p>c.) Bekannter Augeninnendruck (IOD) > 21 mmHg (oder ULN angepasst an Alter) oder unkontrolliertes Glaukom (unabhängig vom IOD). Patientinnen und Patienten mit bekanntem Glaukom und erhöhtem IOD, die kein bedeutendes Sehvermögen haben (nur Lichtwahrnehmung oder keine Lichtwahrnehmung) und die keine Schmerzen im Zusammenhang mit dem Glaukom verspüren, können nach Diskussion mit der Studienleitung in Frage kommen.</p> <p>d.) Patientinnen und Patienten die eine andere signifikante Anomalien bei der augenärztlichen Untersuchung aufweisen, sollten mit der Studienleitung auf eine mögliche Eignung geprüft werden.</p> <p>e.) Augenärztliche Befunde, die auf ein langjähriges Gliom der Sehnervenbahn zurückzuführen sind (wie z. B. Sehverlust, Blässe des Sehnervs oder Strabismus) oder ein langfristig bestehendes orbito-temporales PN werden <u>NICHT</u> als signifikante Abnormität für die Zwecke der Studie betrachtet.</p> <p>16. Patientinnen und Patienten mit einer bekannten starken Überempfindlichkeit gegenüber Selumetinib/eines Hilfsstoffes von Selumetinib, oder eine Vorgeschichte von allergischen Reaktionen, die auf Verbindung mit ähnlicher chemischer oder biologischer Zusammensetzung wie Selumetinib zurückzuführen sind.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>17. Patientinnen und Patienten mit vor Kurzem erfolgter größerer Operationen innerhalb von mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Ausgenommen sind chirurgische Eingriffe für Gefäßzugänge.</p> <p>18. Patientinnen und Patienten mit jeglicher Form ungelöster chronischer Toxizität ≥ 2 Grades nach CTCAE aus vorheriger Anti-NF1-Therapie. Ausgenommen hierbei ist eine Alopezie.</p> <p>19. Patientinnen und Patienten, die nach klinischem Urteil Der Prüffärztin/des Prüffarztes nicht an der Studie teilnehmen sollten.</p> <p>20. Auch wenn dies kein Ausschlusskriterium ist, sollten die Patientinnen und Patienten, sofern klinisch nicht als indiziert angesehen, die Einnahme anderer zusätzlicher, nicht zu dieser Studie gehörender und möglicherweise mit den Studienmedikamenten interferierender Medikamente, vermeiden. Insbesondere sollten die Patientinnen und Patienten Medikamente vermeiden, von denen bekannt ist, dass diese die Aktivität der hepatischen mikrosomalen Isoenzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 entweder induzieren oder hemmen, da diese die Verstoffwechslung von Selumetinib beeinträchtigen können.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Phase I und Phase II der SPRINT Studie wurde vom NCI POB an 4 Studienzentren in den Vereinigten Staaten durchgeführt: Washington, District of Columbia; Bethesda, Maryland, Cincinnati, Ohio; Philadelphia, Pennsylvania.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Phase I</p> <p>Es wurde ein standardmäßiges 3+3-Dosis-Eskalations-Schema verfolgt, um die MTD und die RP2D von Selumetinib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablem PN zu bestimmen. Toxizität, die während der ersten 3 Zyklen beobachtet wurde, wurde zur Definition der MTD herangezogen, angesichts der wahrscheinlichen Langzeitexpositionen gegenüber Selumetinib bei NF1-Patientinnen und -Patienten. In jeder Dosisstufe wurden 3 – 6 Patientinnen und Patienten mit Selumetinib behandelt. Die erste Kohorte erhielt eine Dosis von 20 mg/m² (diese wurde als sicher angesehen, da sie etwa 50 % der für Erwachsene empfohlenen Phase-II-Einzeldosis entspricht). Wenn bei keinen der ersten drei Patientinnen und Patienten während der drei Therapiezyklen eine DLT auftrat, sollten weitere drei Patienten mit der nächst höheren Dosisstufe (30 mg/m²) behandelt werden. Die höchste Dosisstufe überstieg die MTD für Erwachsene um eine Dosisstufe.</p> <p>Die Dosisstufen wurden wie folgt definiert: (Dosislevel; Dosierung; %-Änderung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • -1; 12 mg/m²; -40 % • 1; 20 mg/m²; +/- 0 % • 1,5 (MTD); 25 mg/m²; +25 % • 2; 30 mg/m²; +50 % • 3; 40 mg/m²; +33 % (Äquivalent zur Erwachsenenenden MTD) • 4; 50 mg/m²; +35 %

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Trat eine DLT während Zyklus 1 – 3 bei mindestens einer Patientin/einem Patienten der ersten Kohorte auf, so wurden weitere 3 Patientinnen und Patienten in diese Dosisstufe aufgenommen. Trat bei ≥ 1 der hinzugefügten Patientinnen und Patienten eine DLT auf, so wurde die MTD überschritten und die nächst niedrigere Dosisstufe wurde als MTD betrachtet. Wurde die MTD in der ersten Dosisstufe überschritten, wurde die nachfolgende Patientinnen- und Patientenkohorte mit der Dosisstufe -1 behandelt, was einer 30 %igen Dosisreduktion entsprach. Die Toxizität wurde anhand der NCI CTCAE eingestuft und ab einer Toxizität \geq Grad 3, unter Berücksichtigung einiger Ausnahmen, als DLT festgelegt.</p> <p><u>Phase II</u></p> <p>In Phase II erhalten die Patientinnen und Patienten die aus der Phase I ermittelte MTD von 25 mg/m² BID. Die Verabreichung erfolgt in einem kontinuierlichen Dosierungsschema in etwa alle 12 Stunden. Die Dosis wurde auf 50 mg begrenzt, wenn die KOF $\geq 1,9$m² betrug. Ein Therapiezyklus dauert 28 Tage ohne Ruhezeit zwischen den Zyklen. Die Behandlungsdauer beträgt mindestens 12 Monate und die Patientinnen und Patienten werden für 5 Jahre nach Beendigung der Einnahme des Studienmedikamentes <u>oder</u> für eine Dauer von 7 Jahren nachbeobachtet – je nachdem was länger ist.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Phase I</u></p> <p>Primäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der MTD, der erweiterten Verträglichkeit und der RP2D von Selumetinib, welches oral alle 12 Stunden nach einem kontinuierlichen täglichen Zeitplan für Zyklen von 28 Tagen ohne Ruhezeit zwischen den Zyklen bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 und inoperablem PN verabreicht wird. <ul style="list-style-type: none"> ○ Die MTD wird auf Basis der, während der ersten 3 Behandlungszyklen, beobachteten Toxizität definiert • Bestimmung der Plasma-Pharmakokinetik (PK) von Selumetinib zu den Zeitpunkten Baseline und Steady-State. <ul style="list-style-type: none"> ○ Blutproben wurden hierfür vor der ersten Selumetinib-Verabreichung und anschließend 0,5; 1; 2; 3; 5; 8; 10 – 12; 24 und 30 – 36 Stunden gewonnen. <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung des Effektes von Selumetinib auf die Wachstumsrate von PN mittels automatisierter volumetrischer MRT-Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> ○ Diese volumetrische MRT-Untersuchung findet zu Beginn (vor der Behandlung) und am Ende der Zyklen 5, 10 und nach jeweils 6 weiteren Zyklen (somit Zyklus 16, 22, 28 usw.) statt. ○ Zur Bestimmung der Antwortrate werden folgende Kriterien vorausgesetzt und sollten auf die Zielläsion angewandt werden: <u>Partielles Ansprechen (PR):</u> Eine ≥ 20 %ige Reduktion der Summe des Volumens aller Indexläsionen für ≥ 4 Wochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine PR wird so lange als unbestätigt betrachtet, bis die Reduktion für mindestens 4 Wochen bestanden hat.</p> <p>Die beste Antwortrate wird als bestes Tumoransprechen auf die Behandlung abgeleitet und steht für die maximale Tumorregression im Vergleich zur Baseline.</p> <p><u>Stabile Erkrankung (SD)</u>: Eine < 20 %ige Zunahme und < 20 %ige Abnahme in der Summe des Volumens aller Indexläsionen über ≥ 4 Wochen.</p> <p><u>Progressive Erkrankung (PD)</u>: Eine < 20 %ige Zunahme des Volumens von mindestens einer Indexläsion im Vergleich zum Volumen vor der Behandlung, gemessen zu Beginn der Behandlung. Das Auftreten eines neuen diskreten subkutanen NF qualifiziert nicht direkt eine Krankheitsprogression. Eine Einstufung als PD allein anhand neuer oder verstärkter Symptome, sollte nicht erfolgen und durch eine wiederholte MRT-Untersuchung abgeklärt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Adhärenz bei Dauermedikation mit Selumetinib in dieser Patientinnen- und Patientenpopulation <ul style="list-style-type: none"> ○ Diese wird mit folgender Formel berechnet: $\frac{(\text{geplante Dosis} - \text{verpasste Dosis})}{\text{geplante Dosis}} \times 100$ • Beschreibung und Definition der Toxizität bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten unter Dauermedikation mit Selumetinib <ul style="list-style-type: none"> ○ Anhand folgender Untersuchungen: klinische Chemie, Hämatologie, Urinanalyse, Vitalparameter, körperliche Untersuchung, Körpergewicht, EKG/ECHO oder kardiales MRT, ophthalmologische Untersuchungen, Patiententagebuch und unerwünschte Ereignisse. <p><u>Phase II – Stratum 1</u></p> <p>Für die Phase II muss die Messbarkeit und Eignung für eine volumetrische Analyse des Ziel-PN bei den Patientinnen und Patienten von der NCI POB bestätigt worden sein. Zusätzlich müssen alle geplanten volumetrischen MRT-Untersuchung von einer führenden Expertin/einem führenden Experten in der REiNS Tumorbildgebenden Arbeitsgruppe durchgeführt werden.</p> <p>Primäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der bestätigten partiellen und vollständigen Ansprechrate von Selumetinib, mittels volumetrischer MRT-Untersuchung bei Kindern und jungen Erwachsenen mit NF1 und inoperablem PN mit PN-bezogener Morbidität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie. <ul style="list-style-type: none"> ○ Diese volumetrische MRT-Untersuchung findet zu Beginn (vor der Behandlung) und vor den Zyklen 5, 9, 13, 17, 21, 25 (alle 4 Zyklen) und dann nach allen 6 Zyklen (somit Zyklus 31, 37, 43 usw.) statt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="699 275 1394 1153">○ Zur Bestimmung der Antwortrate werden folgende Kriterien vorausgesetzt und sollten auf die Zielläsion angewandt werden: <u>Vollständiges Tumoransprechen (CP)</u>: Verschwinden der Zielläsion <u>Partielles Tumoransprechen (PR)</u>: Verringerung des Volumens des Ziel-PN um 20 % oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert. Das PR bleibt unbestätigt bei erster Feststellung, wird bestätigt, wenn es innerhalb von 3 – 6 Monaten erneut beobachtet wird und wird anhaltend, sobald das Ansprechen des Tumors für 6 Monate oder länger aufrechterhalten bleibt. <u>Stabile Erkrankung (SD)</u>: Unzureichende Volumenveränderung gegenüber dem Ausgangswert, um als PR oder PD definiert zu werden (< 20 %ige Zunahme oder < 20 %ige Abnahme des Volumens des Ziel-PN). <u>Progressive Erkrankung (PD)</u>: Zunahme des Volumens des Ziel-PN um 20 % oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert oder im Vergleich zum Zeitpunkt des besten Tumoransprechens nach Dokumentation eines PR. Das Auftreten eines neuen PN (mit Ausnahme neuer diskreter subkutaner Neurofibrome) oder eine eindeutige Progression bestehender klinisch relevanter nicht-Ziel-PN gilt ebenfalls als PD. <li data-bbox="699 1153 1394 1998">○ Alle Endpunkte der Tumorantwort (ORR, DOR, PFS, TTP und TTR) erfolgen anhand der volumetrischen 3D-MRT-Untersuchung des NCI POB und basieren auf der Zielläsion. Die Endpunkte sind wie folgte definiert: <u>Objektive Ansprechrates (ORR)</u>: Prozentsatz der Patientinnen und Patienten mit CR oder bestätigter PR, basierend auf denjenigen Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Hierbei werden die Daten bis zur Progression oder der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung vor dem Zyklus mit fehlender Progression mit einbezogen. Jede CR oder PR, die anschließend an eine NF1-PN-Behandlung nach Studienabbruch auftrat, wird nicht miteingeschlossen. <u>Dauer des Ansprechens (DOR)</u>: Die Zeit von der MRT-Untersuchung vor dem Zyklus des ersten dokumentierten (und bestätigten) Ansprechens bis zu der MRT-Untersuchung vor dem Zyklus der dokumentierten Progression oder des Todes bei fehlender Krankheitsprogression. Das Ende des Tumoransprechens sollte mit der prä-Zyklus-MRT-Untersuchung der Progression oder des Todes, die für den PFS-Endpunkt genannt wurde, übereinstimmen. Der Zeitpunkt des ersten Tumoransprechens wird als die erste MRT-Untersuchung vor dem Zyklus definiert, die das erste Tumoransprechen für PR oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>CR gezeigt hat. Sofern eine Patientin/ein Patient nach einem Tumoransprechen keine anschließende Progression erfährt, erfolgt die Zensierung der Patientin/des Patienten für die DOR-Analyse zur selben MRT-Untersuchung wie bei der PFS-Analyse.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u>: Die Zeit von Beginn der Studienbehandlung bis zu der MRT-Untersuchung vor dem Zyklus, in der eine Progression oder der Tod festgestellt wurde – unabhängig davon, ob die Patientin/der Patient die Studientherapie abbrach oder eine andere NF1-PN-Behandlung vor der Progression erhielt. Patientinnen und Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse eine Progression oder der Tod eingetreten ist, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung vor einem Zyklus zensiert. Wenn bei einer Patientin/einem Patienten nach zwei oder mehr verpassten MRT-Untersuchung vor einem Zyklus eine Progression oder der Tod eintritt, wird die Patientin/der Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung vor dem Zyklus zensiert.</p> <p><u>Zeit bis zur Progression (TTP)</u>: Die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung vor dem Zyklus, in dem eine Progression festgestellt wurde – unabhängig davon, ob die Patientin/der Patient die Studientherapie abbrach oder eine andere NF1-PN-Behandlung vor der Progression erhielt. Patientinnen und Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse keine Progression stattgefunden hat, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung vor dem Zyklus zensiert. Tritt bei den Patientinnen und Patienten jedoch nach zwei oder mehr verpassten Zyklen eine Progression auf, wird die Patientin/der Patient bei der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung vor dem Zyklus zensiert. Wenn die Patientin/der Patient keine auswertbaren MRT-Untersuchungen vor dem Zyklus oder keine Baseline-Daten hat, wird sie/er an Tag 1 zensiert. Die TTP wird immer aus den geplanten MRT-Untersuchungen vor dem Zyklus abgeleitet.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</u>: Die Zeit von Beginn der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung vor dem Zyklus des ersten dokumentierten vollständigen Ansprechens des Tumors oder eines anschließend bestätigten partiellen Ansprechens. Die prä-Zyklus-MRT-Untersuchung des ersten dokumentierten Ansprechens sollte mit derjenigen übereinstimmen, die für die DOR-Analyse verwendet wird. Die TTR-Zeit wird immer aus den geplanten MRT-Untersuchungen vor dem Zyklus abgeleitet. Nur Patientinnen und Patienten, die ein komplettes oder ein</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bestätigtes partielles Ansprechen aufweisen, werden für die TTR berücksichtigt.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der bestätigten partiellen und vollständigen Ansprechrate von Selumetinib in der Gesamtpopulation aller behandelten Patientinnen und Patienten (Patientinnen und Patienten mit und ohne PN-bedingter Morbidität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie) und solchen mit „typischem PN“ vs. „nodulärem PN“ vs. „solitär nodulärem PN“ <ul style="list-style-type: none"> ○ Hierfür werden volumetrische 3D-MRT-Untersuchungen verwendet und die gleiche Definition wie bei den primären Zielkriterien für eine PR zugrunde gelegt. • Bestimmen der Langzeitverträglichkeit und Sicherheit von Selumetinib <ul style="list-style-type: none"> ○ Hierfür werden detaillierte klinische Untersuchungen, Laboruntersuchungen, EKG/ECHO oder Herz-MRT, ophthalmologische Untersuchungen, Symptom Checklisten, Patiententagebücher, Unerwünschte Ereignisse und Evaluationen von Langzeit-Nachuntersuchungen verwendet. • Bestimmung der Ansprechdauer von Selumetinib <ul style="list-style-type: none"> ○ Diese wird anhand der DOR auf Basis von zentral ausgewerteten volumetrischen 3D-MRT-Untersuchungen bestimmt • Evaluation der Wirkung von Selumetinib auf die Knochenmineraldichte bei Patientinnen und Patienten am NCI mit beeinträchtigter Knochenmineraldichte zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie <ul style="list-style-type: none"> ○ Dies erfolgt durch eine DEXA • Charakterisierung der Wirkung von Selumetinib auf Schmerz, Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ Hierfür werden die NRS-11-Schmerzskala, der <i>Pain Interference Index</i>, <i>Pain Medication Survey</i>, <i>PedsQL</i>, <i>QOL Background Form</i> und der 6-Minuten-Gehtest verwendet • Bestimmung der funktionellen Beeinträchtigung, die durch PN sekundär entstanden sind, und des Effektes von Selumetinib auf die funktionellen Ergebnisse in Abhängig von der Lokation des PN <ul style="list-style-type: none"> ○ PN der Augenhöhle: funktionale Untersuchung (Sehfähigkeit) ○ Atemwegs-PN: funktionale Untersuchung (Schlafstudien, Lungenfunktion) ○ Motor-PN: Kraft und Bewegungsfreiheit, Bewertung der Beinlänge, <i>Grooved Pegboard Test</i>, PROMIS (Mobilität und obere Extremitäten) ○ Darm/Blasen-PN: DVQ ○ PN das andere Morbidität verursacht: PN-spezifische Funktionsbewertung, in Absprache mit Studienteam • Bestimmung der Wirkung von Selumetinib auf eine Entstellung <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung von Foto- und/oder Videomaterial

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung des Effektes von Selumetinib auf die Wachstumsrate des PN, basierend auf der volumetrischen Analyse von MRT-Studien, die vor der Rekrutierung erhalten wurden (falls verfügbar und geeignet für eine volumetrische Analyse) • Bestimmung der Zeit bis zur Progression (TTP) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei progressivem PN <ul style="list-style-type: none"> ○ Dies erfolgt anhand von zentral ausgewerteten volumetrischen 3D-MRT-Untersuchungen ○ Eine Progression wird definiert als: $\geq 20\%$ Zunahme des PN-Volumens innerhalb von 12 – 15 Monaten vor Studienbeginn • Vergleich der PFS mit dem Placeboarm der RCT 01-C-0222 <ul style="list-style-type: none"> ○ Dies erfolgt anhand von zentral ausgewerteten volumetrischen 3D-MRT-Untersuchungen entsprechend der REiNS Kriterien ○ Eine Progression wird definiert als: $\geq 20\%$ Zunahme des PN-Volumens innerhalb von 12 – 15 Monaten vor Studienbeginn • Bestimmung der Pharmakokinetik von Selumetinib <ul style="list-style-type: none"> ○ Hierzu wird die PK an Tag 1 und dem Steady-State bestimmt • Bestimmung der Vorläuferzellen und Zytokine aus dem Knochenmark vor und während der Behandlung mit Selumetinib, um anschließend zu bewerten ob Veränderungen in Zell- und Zytokinprofilen mit dem Ansprechen korrelieren • Bei Patientinnen und Patienten, bei denen ein Tumor der Sehnervenbahn oder ein anderes Gliom vorliegt, welches keine Behandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie erfordert: Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf Veränderungen der Größe eines Tumors der Sehnervenbahn oder einem anderen Gliom. • Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf den MAP-Kinase-Weg in peripheren mononukleäre Blutzellen <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jede Reaktion, Nebenwirkung oder jedes unerwünschte Ereignis, das während des Verlaufs der klinischen Studie im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels am Menschen auftritt, unabhängig davon, ob das Ereignis als mit der Behandlung zusammenhängend oder als klinisch bedeutsam angesehen wird. Für diese Studie umfassen UE sowohl vom Patienten berichtete Ereignisse als auch klinisch bedeutsame abnorme Befunde bei der körperlichen Untersuchung oder Laborauswertung. Eine neue Krankheit, ein neues Symptom, ein neues Zeichen oder eine klinisch signifikante Laboranomalie oder die Verschlechterung eines bereits bestehenden Zustands oder einer bereits bestehenden Anomalie wird als ein UE gewertet.</p> <p>Alle UE, einschließlich klinisch signifikanter abnormaler Befunde bei Laboruntersuchungen, unabhängig vom Schweregrad, werden bis zur Rückkehr zum Ausgangswert oder bis zur Stabilisierung des Ereignisses</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verfolgt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mehr als 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Prüfpräparats auftreten und zumindest möglicherweise mit dem Prüfpräparat/der Intervention in Verbindung gebracht werden können, sollten erfasst und gemeldet werden.</p> <p>Ein abnormaler Laborwert wird als UE betrachtet, wenn diese durch eine der folgenden Eigenschaften gekennzeichnet ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sie führt zum Abbruch der Studie • Ist mit klinischen Anzeichen oder Symptomen verbunden • Erfordert eine Behandlung oder eine andere therapeutisch Intervention • Ist mit dem Tod oder einem anderen schwerwiegenden UE, einschließlich eines Krankenhausaufenthaltes, verbunden • Wird von Prüferärztin/Prüferarzt als von signifikanter klinischer Bedeutung beurteilt <p>Wird ein abnormales Laborergebnis als klinisch bedeutsam eingestuft, so werden nötige Maßnahmen durch die Prüferärztin/den Prüferarzt den Patientinnen und Patienten mitgeteilt.</p> <p><u>Vermutete Nebenwirkung</u></p> <p>Als vermutete Nebenwirkung gilt jedes unerwünschte Ereignis, bei dem die begründete Möglichkeit besteht, dass das Arzneimittel das unerwünschte Ereignis verursacht hat. Für die Zwecke der IND-Sicherheitsberichterstattung bedeutet „begründete Möglichkeit“, dass es Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Arzneimittel und dem unerwünschten Ereignis gibt. Ein Verdacht auf eine unerwünschte Wirkung impliziert einen geringeren Grad an Gewissheit über die Kausalität als eine unerwünschte Wirkung, d. h. jedes unerwünschte Ereignis, das durch ein Arzneimittel verursacht wird.</p> <p><u>Unerwartete Nebenwirkung</u></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis oder eine vermutete Nebenwirkung gilt als „unerwartet“, wenn diese nicht in der Prüferinformation aufgeführt ist oder nicht mit der beobachteten Spezifität oder dem beobachteten Schweregrad aufgeführt ist; oder, falls eine Prüferinformation nicht erforderlich oder verfügbar ist, nicht mit den im allgemeinen Prüfplan oder an anderer Stelle im aktuellen Antrag beschriebenen Risikoinformationen übereinstimmt. „Unerwartet“ bezieht sich auch auf unerwünschte Ereignisse oder vermutete unerwünschte Wirkungen, die in der Prüferinformation als bei einer Klasse von Arzneimitteln auftretend oder aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels zu erwarten sind, aber nicht spezifisch als bei dem speziellen zu prüfenden Arzneimittel auftretend erwähnt werden.</p> <p><u>Schwerwiegend</u></p> <p>Ein nicht erwartetes Problem oder eine Protokollabweichung ist schwerwiegend, wenn es die Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses erfüllt oder wenn es die Sicherheit, das Wohlergehen oder die Rechte der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer oder anderer Personen gefährdet.</p> <p><u>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>UE oder vermutete Nebenwirkung ist schwerwiegend, wenn es nach Ansicht des Prüfers oder des Sponsors zu einem der folgenden Ereignisse führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelwirkung • Stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes • Anhaltende oder signifikante Unfähigkeit oder erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen • Eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler • Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern, können als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen angesehen werden, wenn sie nach angemessener medizinischer Beurteilung die Patientinnen und Patienten gefährden und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern, um eines der in dieser Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern <p><u>Invalidität</u> Eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit einer Person, normale Lebensfunktionen auszuführen.</p> <p><u>Lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelerfahrung</u> Jedes UE oder jede vermutete Nebenwirkung, die den Patientinnen und Patienten nach Ansicht der Prüferin/des Prüfers oder Sponsors in die unmittelbare Gefahr bringt, an der auftretenden Reaktion zu sterben, d.h., es handelt sich nicht um eine Reaktion, die, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wäre, zum Tod hätte führen können.</p> <p><u>Protokollabweichung</u> (NIH Definition) Jede Änderung, Abweichung oder Abweichung von dem vom IRB genehmigten Forschungsprotokoll.</p> <p><u>Nichteinhaltung</u> (NIH Definition) Die Nichteinhaltung der geltenden NIH-Richtlinien zum Schutz von Menschen in der Forschung (HRPP), der IRB-Anforderungen oder der behördlichen Anforderungen zum Schutz von Menschen in der Forschung.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Phase I</u></p> <p><u>Protokolländerung C – 30.04.2021</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das sekundäre Ziel der Gewinnung von PBMC zur Beurteilung der Wirkung von Selumetinib auf die ERK-Phosphorylierung wurde entfernt. Alle Verweise auf dieses sekundäre pharmakodynamische Ziel wurden aus dem CSP entfernt. Dies geschah aufgrund der sehr schlechten Korrelationen zwischen Veränderungen der ERK-Phosphorylierung und Veränderungen in Tumorproben, aus anderen Analysen klinischer Studien. <p><u>Protokolländerung G – 26.08.2013</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die kardiale Toxizität wurde in die Definition der DLT aufgenommen, um zu klären als DLT angesehen werden sollte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Eine Definition des klinischen Nutzens wurde hinzugefügt, um als Referenz für die Fortsetzung der Behandlung mit Selumetinib zu dienen, falls sich eine Patientin/ein Patient von der Toxizität erholt. <p><u>Phase II</u></p> <p><u>Protokolländerung J – 28.12.2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügung eines sekundären Ziels für die SPRINT-Phase II und eine Ergänzung der für dieses neue Ziel durchzuführenden pharmakodynamischen Bewertungen und Blutvolumenentnahmen (Phospho-ERK-Assay für PBMC). Auf Wunsch der EMA und AstraZeneca wurde das folgende sekundäre SPRINT Phase II-Ziel hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf die ERK-Phosphorylierung in PBMC. • Die Definition des Anstiegs des PN-Volumens nach Dosisreduktion wurde geändert von „Anstieg des PN-Volumens $\geq 10\%$ aber $< 20\%$“ in „Anstieg des PN-Volumens $\geq 10\%$ gegenüber dem besten Ansprechen, aber ohne Erfüllung der Kriterien für eine progrediente Erkrankung“. Klarstellung der Definition der Zunahme des PN-Volumens nach einer Dosisreduktion, um Patientinnen und Patienten, die eine Zunahme des PN-Volumens nach einer Dosisreduktion aufwiesen, die Rückkehr auf das Dosierungsniveau vor der Dosisreduktion zu ermöglichen. <p>Veränderungen die vor dem Vorliegen der endgültigen, validierten Ergebnisse vorgenommen wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Da keine Daten für Stratum 2 in Phase II aufgenommen wurden, findet keine statistische Analyse der Stratum 2 statt. • Das sekundäre Zielkriterium der Phase II Stratum I: „Bestimmung des Effektes von Selumetinib auf die Wachstumsrate des PN, basierend auf der volumetrischen Analyse von MRT-Studien, die vor der Rekrutierung erhalten wurden (falls verfügbar und geeignet für eine volumetrische Analyse)“ war explorativer Natur. Da keine Daten für Forschungszwecke erhoben worden sind, findet keine statistische Analyse statt. • Das sekundäre Zielkriterium der Phase II Stratum I: „Bei Patientinnen und Patienten, die sich zu dieser Studie anmelden und bei denen ein Tumor der Sehnervenbahn oder ein anderes Gliom vorliegt, welches keine Behandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie erfordert: Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf Veränderungen der Größe eines Tumors der Sehnervenbahn oder einem anderen Gliom.“ War explorativer Natur. Da keine Daten für Forschungszwecke erhoben worden sind, findet keine statistische Analyse statt. <p>Veränderungen die nach dem Vorliegen der endgültigen, validierten Ergebnisse vorgenommen wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Schwellenwert für klinisch signifikante Verbesserungen der Exophthalmometrie wurde von $> -2\text{ mm}$ auf $< -2\text{ mm}$ korrigiert, da

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die Vorzeichenrichtung negativ sein muss, um anzuzeigen: je negativer der Wert, desto größer die Verbesserung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Schwellenwert für klinisch signifikante Verbesserungen der HOTV oder Teller Acuity Sehtestkarte wurde von $\geq 0,2$ logMAR auf $< -0,2$ logMAR korrigiert, da die Vorzeichenrichtung negativ sein muss, um anzuzeigen: je negativer der Wert, desto größer die Verbesserung • Es wurden die Fehlerspanne und der ICC sowohl für das PN-Volumen bei Baseline, als auch für die prozentuale Änderung des PN-Volumens nach der Baseline erhoben. Die Einteilung wurde in dem Kapitel des SAP nicht differenziert. • Die Assoziation zwischen Post-Baseline longitudinalen Veränderungen der PRO/funktionellen Ergebnissen und Veränderungen des Tumolvolumens wurden beurteilt, die die Veränderungen in den klinischen Ergebnissen durch die Veränderungen des Tumolvolumens erklären und nicht anders herum. • Die zugehörigen 95 %-KI der Wachstumsrate wurden nicht basierend auf der Bootstrap-Methode reproduziert, da individuellen Patientendaten verfügbar waren und eine präzise Schätzung des Standardfehlers und des 95 %-KI ermöglicht haben. • Es wurden Referenzbereiche des lokalen Labors, anstelle der Projekt-Referenzbereiche verwendet, da für bestimmte Parameter eine Umrechnung zu fehlerhaften Gradverschiebungen geführt hätten. • Dosisreduzierungen wurden nicht gemäß SAP dargestellt, da keine Werte in der klinischen Datenbank hierzu eingetragen werden konnten und diese Reduzierungen somit nicht ausgewertet werden konnten.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Phase I</u></p> <p>Es war geplant, bis zu 4 Dosisstufen mit Kohorten von 3 bis 6 Patientinnen und Patienten in jeder Dosisstufe zu untersuchen. Die Patientinnen- und Patientenrekrutierung sollten für die Ermittlung der RP2D in Dosisstufe 4 auf 12 Patientinnen und Patienten erweitert werden, um somit 6 Patientinnen und Patienten ≤ 12 Jahre und 6 Patientinnen und Patienten ≥ 13 Jahre einschließen zu können. Mit 3 Patientinnen und Patienten, die in jeder der 3 Dosisstufen eingeschlossen wurden und 12 Patientinnen und Patienten in der Dosisstufe 4, betrug die Mindestanzahl der für die Rekrutierung geplanten Patientinnen und Patienten 21. Die maximale Anzahl von Patientinnen und Patienten, die zur Durchführung dieser Studie erforderlich sind, betrug 30, wenn 6 Patientinnen und Patienten in jeder der 3 Dosisstufen und 12 Patientinnen und Patienten in der Dosisstufe 4 inkludiert werden sollten.</p> <p><u>Phase II</u></p> <p>Die Stichprobengröße für Phase II basiert auf einer angestrebten Ansprechrate von über 15 %, bei einem 2-seitigen 95 %-KI. Bei insgesamt 50 auswertbaren, symptomatischen Patientinnen und Patienten, hatte ein exakter Binomialtest, mit einem nominalen 1-seitigen Signifikanzniveau von 2,5 %, eine Power von 90 %. Dieser kann somit den Unterschied</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zwischen der Nullhypothese mit einer Ansprechrate von 15 % und der Alternativhypothese mit einer Ansprechrate von 36 % aufdecken. Bei 14 oder mehr der 50 Patientinnen und Patienten, würde die untere Grenze eines exakten 2-seitigen 95 %-KI für die Ansprechrate 16,2 % oder mehr betragen. Somit sind 14 oder mehr Antworten unter 50 auswertbaren Patientinnen und Patienten diejenige Zahl, die zu einer statistisch signifikanten 15 % Ansprechrate, basierend auf einem 2-seitigen KI, führen würde.</p> <p>Somit wird geplant, insgesamt 50 auswertbare Patientinnen und Patienten mit PN-bezogener Morbidität für das Stratum 1 zu rekrutieren, unabhängig von der Anzahl der asymptomatischen Patientinnen und Patienten, die dem Stratum 2 im gleichen Zeitraum zugeordnet werden. Es wird erwartet, dass nicht mehr als insgesamt 75 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, bis die 50 Patientinnen und Patienten mit einer PN-bezogenen Morbidität erreicht wurden. Bei 75 Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation, werden 19 oder mehr Antworten dieser 75 Patientinnen und Patienten (bei einer Ansprechrate von ≥ 25 %) mit einem niedrigerem zweiseitigen 95 %-KI in Verbindung gebracht, welcher die 15 % Ansprechrate übersteigt. Wenn weniger als 75 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, bevor 50 Patientinnen und Patienten mit einer PN-bezogenen Morbidität gefunden worden sind, wird der untere 95 %-KI ebenfalls konstruiert und in Bezug zum Ausschluss einer 15 % Ansprechrate diskutiert.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Phase I</p> <p>Folgende Kriterien führen zu einem Ausschluss von der Protokolltherapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nicht-medizinische oder administrative Gründe: <ol style="list-style-type: none"> a.) Verweigerung weiterer Behandlungen durch die Patientin/den Patienten b.) Ein Ausschluss wird im Interesse der Patientin/des Patienten als das Beste erachtet. c.) Schwerwiegende Verstöße gegen das Protokoll d.) Nichteinhaltung der Studienanforderungen 2. Patientinnen und Patienten, die eine DLT entwickeln (Phase I) oder eine Toxizität entwickeln, die eine Dosisanpassung erforderlich macht (Phase II) und die sich nicht innerhalb von 21 Tagen nach Absetzen des Medikamentes wieder auflöst 3. Wenn die DLT bei einer Patientin/einem Patienten, die/der die Behandlung nach zwei Dosisreduktionen wieder aufgenommen hat, erneut auftritt 4. Patientinnen und Patienten mit klinischen oder bildgebenden Hinweisen auf ein Fortschreiten der Erkrankung unter Behandlung 5. Patientinnen und Patienten, die eine gleichzeitig schwerwiegende Erkrankungen entwickeln, die eine weitere Verabreichung von Selumetinib ausschließt oder kontraindiziert. 6. Bei Patientinnen bei denen eine Schwangerschaft festgestellt wird, wird Selumetinib sofort und dauerhaft abgesetzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Patientinnen und Patienten, die sich einer vollständigen chirurgischen Resektion des PNs unterzogen haben.</p> <p>Folgende Kriterien führen zu einem Ausschluss aus der SPRINT Phase I Studie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tod 2. Der Nachverfolgung verloren gegangen 3. Rücknahme der Zustimmung zur weiteren Datenübermittlung 4. Gescheitertes Screening <p>Phase II</p> <p>Folgende Kriterien führen zu einem Ausschluss von der Protokolltherapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nicht-medizinische oder administrative Gründe: <ol style="list-style-type: none"> a.) Verweigerung weiterer Behandlungen durch die Patientin/den Patienten b.) Ein Ausschluss wird im Interesse der Patientin/des Patienten als das Beste erachtet. c.) Schwerwiegende Verstöße gegen das Protokoll d.) Nichteinhaltung der Studienanforderungen 2. Patientinnen und Patienten, die eine DLT entwickeln (Phase I) oder eine Toxizität entwickeln, die eine Dosisanpassung erforderlich macht (Phase II) und die sich nicht innerhalb von 21 Tagen nach Absetzen des Medikamentes wieder auflöst 3. Patientinnen und Patienten mit klinischen oder bildgebenden Hinweisen auf ein Fortschreiten der Erkrankung unter Behandlung 4. Patientinnen und Patienten, die eine gleichzeitig schwerwiegende Erkrankungen entwickeln, die eine weitere Verabreichung von Selumetinib ausschließt oder kontraindiziert. 5. Bei Patientinnen bei denen eine Schwangerschaft festgestellt wird, wird Selumetinib sofort und dauerhaft abgesetzt. 6. Patientinnen und Patienten, die sich einer vollständigen chirurgischen Resektion des PNs unterzogen haben. <p>Vor der Dokumentation des Absetzens von Selumetinib, sollen alle Patientinnen und Patienten etwa 30 Tage nach der letzten Dosis einer Sicherheitsuntersuchung unterzogen werden. Anschließend sollen die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Langzeitsicherheitsbeurteilung weiter kontrolliert werden, bis sie die Kriterien für das Ausscheiden aus der Studie erfüllen. Nachbeobachtungsdaten sind für alle Patientinnen und Patienten erforderlich, außer die Einwilligung wurde zurückgezogen. Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer Selumetinib induzierten Toxizität permanent von der Behandlung ausgeschlossen wurden, sollen bis zum vollständigen Abklingen oder bis zur Stabilisierung der Toxizität, mindestens jedoch 30 Tage nach der letzten Dosis Selumetinib, überwacht werden – je nachdem was später eintritt.</p> <p>Folgende Kriterien führen zu einem Ausschluss von der SPRINT Phase II Studie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tod 2. Der Nachverfolgung verloren gegangen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Rücknahme der Zustimmung zur weiteren Datenübermittlung 4. Erfüllung der Langzeitsicherheitsbeurteilung 5. Gescheitertes Screening
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend, da einarmige Studie.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da einarmige Studie.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da einarmige Studie.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da einarmige Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, da einarmige Studie.
11	Verblindung	Nicht zutreffend, da offene Studie.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde	Nicht zutreffend, da offene Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da offene Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Deskriptiv werden die Anzahl an Patientinnen und Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimal -und Maximalwerte für kontinuierliche Variablen, als auch Zahlen und Prozentsätze für kategoriale Variablen angegeben. Im Rahmen dieser Studie wurde keine formale Hypothesenprüfung durchgeführt. Für Phase I und II dieser Studie werden Alter, Gewicht, Größe, KOF, Geschlecht, Kultur und Ethnie der Patientinnen und Patienten angegeben.</p> <p><u>Phase I – Primär</u></p> <p><u>RP2D</u></p> <p>Evaluation der RP2D auf Basis des DLT Analyse-Set. Zusammenfassung der Dosisentscheidungen und DLTs während der ersten 3 Behandlungszyklen. Beinhaltet alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben, die Anzahl an Personen je Dosis und die Beschreibung und Anzahl der aufgetretenen DLTs.</p> <p><u>Pharmakokinetik</u></p> <p>Das PK-Analyse Set beinhaltet alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben und von denen mindestens eine Probe nach Einnahme der Dosis für die PK-Analyse gewonnen wurde.</p> <p><u>Phase I – Sekundär</u></p> <p><u>Volumenänderung der Zielläsion</u></p> <p>Änderungen im Wachstum des PN werden deskriptiv durch Zusammenfassung der prozentualen und absoluten Änderungen des PN-Volumens von der Baseline bis zu den geplanten Bewertungen vor dem Zyklus aufgeführt. Das durchschnittliche Tumolvolumen mit dem zugehörigen 95 %-KI wird ebenfalls grafisch über die Zeit hinweg dargestellt. Anhand von Wasserfalldiagrammen sollen die positivsten prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert dargestellt werden. Hierbei wird die beste prozentuale Veränderung als maximale Reduktion vom Ausgangswert oder (bei fehlender Reduktion) als minimaler Anstieg vom Ausgangswert bis zum DCO abgeleitet. Zusätzlich wird die beste prozentuale Veränderung des PN-Volumens jeder Patientin/jedes Patienten als separater Balken dargestellt und von der größten Zunahme zur größten Abnahme geordnet. Um das Tumolvolumen der einzelnen Patientinnen und Patienten darzustellen, wurde ein Spaghetti-Plot verwendet. Zusätzlich wurden Spaghetti-Plots erstellt, die für jede Patientin/jeden Patienten die prozentuale Veränderung des Tumolvolumens als Linie über die Zeit darstellen und die Progression abbilden. Referenzlinien auf den Ebenen +20 % und -20 % Veränderung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Tumorgroße – die einer Progression oder partiellen Ansprechen entsprechen – wurden zu den Wasserfall- und Spider-Plots hinzugefügt.</p> <p><u>Explorative Analysen in Phase I und II</u></p> <p>Als explorativer Endpunkt wurde das partielle Volumen der Zielläsion, die der Zeitpunkt der Studiervisite und nach einer Unterbrechung erneut behandelte Patientinnen und Patienten untersucht.</p> <p>Phase I: ORR, DOR, TTR, Sicherheit</p> <p>Phase II: PN Wachstumsrate in NH-Studie; Vergleich NH-Studie und SPRINT hinsichtlich Ansprechrate und PFS;</p> <p><u>Phase II – Primär</u></p> <p><u>ORR</u></p> <p>Die ORR wird mit entsprechendem 2-seitigen exakten 95 %-KI, basieren auf der Clopper-Pearson-Methode, dargestellt. Die beste ORR, definiert als das beste Ansprechen von Beginn der Behandlung bis zur Progression oder der letzten auswertbaren volumetrischen MRT-Untersuchung, wird ebenfalls nach Kategorien (bestätigte PR, unbestätigte PR, stabile Erkrankung, Progression oder nicht auswertbar) zusammengefasst. Zusätzlich werden auch das Gesamtansprechen bei DCO nach Kategorien (CR, unbestätigte PR, bestätigte PR, stabile Erkrankung, Progression oder nicht auswertbar) und die ORR nach PN-Status bei Studieneinschluss (progressiv, nicht-progressiv oder unbekannt) zusammengefasst. Eine Sensitivitätsanalyse basierend auf einer unabhängigen zentralen Überprüfung (ICR) der Bildgebungsdaten wurde ebenfalls durchgeführt. Es wurden Kreuztabellen-Zusammenfassungen der PN-Ansprechrate durch die zentrale NCI POB-Analyse gegenüber der ICR-Analyse erstellt, um die Übereinstimmung zwischen den Ziel-PN-Ansprechrate der zentralen NCI POB-Analyse im Verhältnis zu den Antworten der ICR-Analyse zu bewerten.</p> <p><u>Phase II – Sekundär</u></p> <p><u>Tumorvolumen</u></p> <p>Änderungen im Wachstum des PN werden deskriptiv durch Zusammenfassung der prozentualen und absoluten Änderungen des PN-Volumens von der Baseline bis zu den geplanten Bewertungen vor dem Zyklus aufgeführt. Das durchschnittliche Tumorvolumen mit dem zugehörigen 95 %-KI wird ebenfalls grafisch über die Zeit hinweg dargestellt.</p> <p>Anhand von Wasserfalldiagrammen sollen die positivsten prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert dargestellt werden. Hierbei wird die beste prozentuale Veränderung als maximale Reduktion vom Ausgangswert oder (bei fehlender Reduktion) als minimaler Anstieg vom Ausgangswert bis zum DCO abgeleitet. Zusätzlich wird die beste prozentuale Veränderung des PN-Volumens jeder Patientin/jedes Patienten als separater Balken dargestellt und von der größten Zunahme zur größten Abnahme geordnet.</p> <p>Um das Tumorvolumen der einzelnen Patientinnen und Patienten darzustellen, wird ein Spaghetti-Plot verwendet. Zusätzlich werden Spaghetti-Plots erstellt, die für jede Patientin/jeden Patienten die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>prozentuale Veränderung des Tumolvolumens als Linie über die Zeit darstellen und die Progression abbilden.</p> <p>Referenzlinien auf den Ebenen +20 % und -20 % Veränderung der Tumorgöße – die einer Progression oder partiellen Ansprechen entsprechen – werden zu Wasserfall- und <i>Spider</i>-Plots hinzugefügt. In Phase II werden Patientinnen und Patienten, die bei Studieneintritt eine PN-Progression aufweisen und Patientinnen und Patienten, die eine oder mehrere Selumetinib-Dosisreduktionen aufgrund einer Toxizität hatten, im Wasserfalldiagramm markiert. Auch der Typ des PN (typisch, nodulär oder solitär) wird markiert. Das Tumolvolumen wird ebenfalls aufgeführt, einschließlich der primären PN-Läsionsstellen und der Bewertung des Ansprechens – wobei das beste Ansprechen gekennzeichnet wird. Die Zusammenfassungen und Abbildungen werden nach Dosisstufen aus Phase I dargestellt.</p> <p>Analyse der Tumoransprechrates (ORR)</p> <p>Für Phase II ist die ORR bei Patientinnen und Patienten mit PN-bezogener Morbidität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie der primäre Endpunkt. Für die Phase I ist die ORR ein explorativer Endpunkt und wird nach Dosisstufe dargestellt. Die ORR wird entsprechenden 2-seitigen exakten 95 %-KI auf Basis der Clopper-Pearson-Methode dargestellt. Für Phase I wird die ORR nach Dosisstufe und insgesamt zusammengefasst. Für Phase II wird nach PN-Status bei Studienbeginn (progredient, nicht-progredient oder unbekannt) zusammengefasst.</p> <p>Analyse der Dauer des Ansprechens (DOR)</p> <p>Basierend auf der zentralen NCI-POB-Überprüfung der volumetrischen 3D-MRT-Bilder werden Kaplan-Meier-Diagramme der DOR nur von den Zielläsionen präsentiert. Zusätzlich wird die mediane DOR und der 95 %-KI mit dieser Methode berechnet. Anzahl und prozentualer Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten mit einer Tumoransprache, die vor Zyklus 9, 13, 17 und 25 im Ansprechen verbleiben, werden ebenfalls mit der KM-Methode zusammengefasst. Zusätzlich wird auch die mediane Dauer bis zum Beginn des Ansprechens ab Studienbeginn mit entsprechendem 95 %-KI anhand der KM-Methode berechnet. Hierbei werden Anzahl und prozentualer Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten zusammengefasst, bei denen ein CR oder PR vor Zyklus 5, 9, 13, 17 und 25 auftrat. Klassifiziert nach dem Status des PN (progressiv, nicht-progressiv oder unbekannt) werden Swimmer-Plots erstellt, die das Tumoransprechen jeder Patientin/jedes Patienten während der Behandlung zeigen. Beginn der bestätigten PR, Krankheitsprogression, eine anhaltende bestätigte PR, eine SD bei DCO oder ein Behandlungsabbruch werden anhand von grafischen Symbolen ergänzt. Für Phase I ist die DOR ein explorativer Endpunkt, bei dem Zusammenfassungen und Diagramme nach Dosisstufen dargestellt werden.</p> <p>Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS)</p> <p>Ein KM-Plot des PFS wird für die Patientinnen und Patienten in Phase II präsentiert. Die mediane PFS (berechnet aus dem KM-Diagramm mit einem 95 %-KI) und das prozentuale PFS bei den Bewertungen vor Zyklus 5, 9, 13, 17 und 25 werden zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse der Zeit bis zur Progression (TTP)</p> <p>Ein KM-Plot der TTP wird für die Patientinnen und Patienten in Phase II präsentiert. Die mediane TTP (berechnet aus dem KM-Diagramm mit einem 95 %-KI) und die prozentuale TTP bei den Bewertungen vor Zyklus 5, 9, 13, 17 und 25 werden zusammengefasst.</p> <p>Analyse der Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</p> <p>Ein KM-Plot der TTR wird für die Patientinnen und Patienten in Phase I und Phase II präsentiert. Die mediane TTR (berechnet aus dem KM-Diagramm mit einem 95 %-KI) und die prozentuale TTR bei den Bewertungen vor Zyklus 5, 9, 13, 17 und 25 werden zusammengefasst. Für Phase I wird die TTR nach Dosisstufe zusammengefasst.</p> <p>Sensitivität und explorative Analyse für Phase II</p> <p>Es wird eine unabhängige zentrale Überprüfung (ICR) der volumetrischen 3D-MRT-Untersuchungen gemäß REiNS-Kriterien durchgeführt. Diese Überprüfung dient als Sensitivitätsanalyse, um die Robustheit des zentralen Einzelgutachters bei der Analyse des primären Ziels der ORR und das sekundären Ziels der DOR in Phase II zu bewerten. Die ORR-, DOR- und Tumolvolumendaten, die auf dem ICR basieren, werden mit der gleichen statistischen Methode, wie für die Analyse von ORR, DOR und Tumolvolumina, nur für die ZL berechnet. Zusätzlich wird eine Konkordanzanalyse durchgeführt, um die zentrale NCI-POB-Tumorantworten im Verhältnis zu den ICR-Antworten zu beschreiben. Es werden Kreuztabellen des Tumoransprechens (CR, PR, SD, PD) durch das zentrale NCI POB Review im Vergleich zum Tumoransprechen (CR, PR, SD, PD) aus dem ICR präsentiert. Separate Zusammenfassungen werden für ICR nach den modifizierten REiNS- und modifizierten RECIST 1.1 Kriterien präsentiert.</p> <p>Analyse der DOR auf Basis der tatsächlichen Bewertungsdaten</p> <p>Die Ableitung der DOR erfolgt basierend auf den geplanten volumetrischen MRT-Untersuchungen vor einem Zyklus, wobei jeder Zyklus 28 Tage beträgt. Für die DOR wird eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der tatsächlichen Daten der volumetrischen MRT-Untersuchung oder des Todes (falls eingetreten) durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse basierend auf den Bewertungen vor dem Zyklus zu bewerten.</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, die nach 8 und 12 Monaten noch auf die Therapie ansprechen, werden ebenfalls nach der KM-Methode zusammengefasst.</p> <p>Die mediane Zeit bis zum Beginn des Ansprechens ab Beginn der Studienbehandlung und das entsprechende 95 %-KI werden ebenfalls auf Grundlage der KM-Methode berechnet. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen und Patienten mit einem Ansprechen bis Monat 4, 8 und 12 werden zusammengefasst. Nur Patientinnen und Patienten, die ein CR oder bestätigtes PR aufweisen, werden in die Analyse mit einbezogen.</p> <p>Fehlerquote/Konfidenzintervall für Tumormessungen geschätzt durch Inter-Reader-Reliabilität</p> <p>Um die Inter-Leser-Reliabilität zu bestimmen, werden zwei unabhängige PAREXEL-Radiologen die 3D-MRT-Scans Baseline, zu jedem einzelnen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeitpunkt und als Gesamtüberprüfung bei den gleichen zehn Patientinnen und Patienten kontrollieren. Die vollständigen Patientenfälle werden zufällig von der Bildmanagement-Gruppe von PAREXEL ausgewählt und den Gutachtern von den Projektleitern zugewiesen. Mit Hilfe des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) werden die Übereinstimmungen zwischen den Gutachtern bewertet. Liegt keine Variation zwischen den Gutachtern vor, so liegt der Wert des ICC = 1. Ein Wert nahe 1 zeigt eine ausgezeichnete Übereinstimmung zwischen den beiden Bewertungen.</p> <p>Die Intra-Subjekt-Abweichung beschreibt die Fehlerquote bei den Tumormessungen und wird zusammengefasst, um die Fehlerquote aufgrund des ICR zu bewerten.</p> <p>Explorative Analysen</p> <p>Es werden explorative Analysen durchgeführt, um die Beziehung zwischen dem Tumolvolumen/der Ansprechrate und den, von den Patientinnen und Patienten berichteten und funktionellen Ergebnissen zu bewerten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Korrelationsanalysen:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Untersuchung der Korrelation zwischen den von Patientinnen und Patienten/Eltern berichteten und funktionellen Ergebnissen <u>und</u> dem Tumolvolumen bei Studienbeginn, anhand eines Streudiagramms und dem Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten. ○ Untersuchung der Korrelation zwischen den Veränderungen der von Patientinnen und Patienten /Eltern berichteten und funktionellen Ergebnissen <u>und</u> den Veränderungen des Tumolvolumens vor Zyklus 13. Die Tumormessungen werden als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Auch hier wird der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient angegeben, als auch der 95 %-KI und der p-Wert. ○ Auswertung der Assoziation zwischen dem Tumoransprechen vor Zyklus 13 und der klinisch bedeutsamen Veränderung des PRO/der funktionellen Ergebnisse vor Zyklus 13, anhand eines exakten Fisher-Test. Sowohl Teststatistik, p-Wert und Kontingenztabelle werden erstellt. Die Analyse wird für alle oben genannten PRO/funktionellen Endpunkte durchgeführt. <p><u>Phase I – Analysesets</u></p> <p><u>DLT Analysis</u></p> <p>Das DLT-Analyse-Set schloss alle Patientinnen und Patienten mit ein, die entweder die DLT-Bewertungsperiode mit ausreichender Dosierung erfüllt hatten (mindestens 85 % der verordneten Dosis wurden den Patientinnen und Patienten während der ersten 3 Behandlungszyklen verabreicht), oder die 1 oder mehr Dosen erhalten hatten und bei denen in diesem Zeitraum eine DLT aufgetreten ist. Das DLT-Analyse-Set wurde zur Bestimmung der RP2D Dosis, sowie zur Bewertung der Adhärenz unter Dauermedikation mit Selumetinib verwendet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sicherheits-Analyse-Set</u> Das SAS wird alle Patientinnen und Patienten umfassen, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben.</p> <p><u>Pharmakokinetik-Analyse-Set</u> Das PK-Analyse Set wird alle Patientinnen und Patienten einschließen, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben und von denen mindestens eine Probe nach Einnahme der Dosis für die PK-Analyse gewonnen wurde.</p> <p><u>Full Analysis Set</u> Das FAS wird alle Patientinnen und Patienten umfassen, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben (dies ist das gleiche wie bei dem SAS).</p> <p><u>Phase II -Analysesets</u> <u>Full Analysis Set</u> Das FAS wird alle Patientinnen und Patienten umfassen, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben (dies ist das gleiche wie bei dem SAS).</p> <p><u>Sicherheits-Analyse-Set (SAS)</u> Das SAS wird alle Patientinnen und Patienten umfassen, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben.</p> <p><u>Pharmakokinetik-Analyse-Set</u> Das PK-Analyse-Set umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mit dem FAS analysiert wurden und von denen mindestens eine Probe nach Einnahme der Dosis für die PK-Analyse gewonnen wurde.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Sensitivitätsanalyse: Independent Centralized Review (ICR):</u> Auf Anfrage der Zulassungsbehörde wurde ein retrospektives ICR der volumetrischen MRT-Scans von SPRINT Phase II Stratum 1 nach modifizierten REiNS- (Sensitivitätsanalyse) und modifizierten RECIST-Kriterien (explorative Analyse) durchgeführt. Die Independent Review Charter beschreibt das ICR und definiert die Prozesse, Rollen und Verantwortlichkeiten von AstraZeneca und PAREXEL (CSR Appendix 12.1.16). Das ICR wurde unter Verwendung derselben modifizierten REiNS-Kriterien durchgeführt, die von der zentralen Überprüfung des NCI POB verwendet wurden. Die Modifikation in den Standard-REiNS- und RECIST 1.1-Kriterien basierte auf der Verwendung nur der Zielläsion zur Ableitung des Ansprechens. Die ICR-Analyse wurde von PAREXEL Medical Imaging durchgeführt, wobei die volumetrischen MRTs von entweder von einem unabhängigen Ganzkörperradiologen oder einem Neuro-Radiologen durchgeführt wurde (2 Radiologinnen bzw. Radiologen und 1 Neuro-Radiologe waren verfügbar).</p> <p><u>Zusätzliche Analysen: Vergleich zu externen Kontrollen</u> Wie im SAP präspezifiziert, werden die Ergebnisse der Zeit bis zur Progression (<i>Time to Progression</i>, TTP) und des progressionsfreien Überlebens (<i>Progression Free Survival</i>, PFS) aus dem Placebo-Arm der vom NCI POB koordinierten Tipifarnib RCT (01-C-0222; nur Phase A) und der Studie NCI-08-C-0079 als externe Kontrolle für die Interpretation</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Kontextualisierung der SPRINT Phase-II-Stratum-1-Wirksamkeitsdaten verwendet und sind in im Studienbericht enthalten.</p> <p>TTP/PFS-Daten von Patienten mit NF1 und inoperablen, progressiver PN, mit dem Potenzial, signifikante Symptome/Komplikationen zu verursachen aus dem Placebo-Arm der Tipifarnib-Studie 01-C-0222 werden hierfür herangezogen. Dieser externe Vergleich wurde als geplanter sekundärer Endpunkt in das SPRINT CSP aufgenommen.</p> <p>Zusätzlicher Kontext zu den Wirksamkeitsdaten aus SPRINT Phase II Stratum 1 wird durch PN-Wachstumsdaten aus der Studie NCI-08-C-0079 als externe Kontrolle bereitgestellt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p><u>Phase I</u></p> <p>Insgesamt wurden 24 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen und erhielten mindestens 1 Dosis Selumetinib. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 29.06.2018 verblieben 16 (66,7 %) Patientinnen und Patienten in der Studie, von denen 13 (54,2 %) weiterhin Selumetinib erhielten. Somit wurde bei 11 Patientinnen und Patienten die Einnahme von Selumetinib beendet. Gründe hierfür waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis (3) • Krankheitsprogression (2) • Nicht gewillt Behandlung fortzuführen (2) • Behandlungszeitraum beendet (1) • Andere Gründe (3) <ul style="list-style-type: none"> ○ Im besten Interesse der Patientin/des Patienten (2) ○ Tumor wurde Resistent (1) <p>Bei 3 Patientinnen und Patienten – 2 Patientinnen und Patienten unter 20 mg/m² und 1 Patientin/Patient unter 25 mg/m² - wurde die Behandlung vorübergehende unterbrochen. Die Behandlung bei der Patientin/dem Patienten unter 25 mg/m² wurde Aufgrund einer Rücknahme der Zustimmung beendet, nach einer Unterbrechung jedoch wieder aufgenommen – bei DCO bekam die Patientin/der Patient weiterhin die Studientherapie. Eine/Einer der zwei Patientinnen/Patienten unter 20 mg/m² beendete seine/ihre Teilnahme Aufgrund eines Nichtansprechens des Tumors auf Selumetinib (Andere Gründe). Auch hier wurde die Studientherapie nach einer Unterbrechung fortgeführt und bei DCO aufrechterhalten. Die dritte Patientin/der dritte Patient, auf 20 mg/m², unterbrach die Behandlung Aufgrund einer Rücknahme der Zustimmung. Nach einer Unterbrechung wurde die Studientherapie fortgeführt, jedoch erneut wegen des gleichen Grundes beendet.</p> <p>Bei 8 Patientinnen und Patienten wurde die Studienteilnahme beendet. Gründe hierfür waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Freiwilliges Abbrechen von Patientin/Patient (4) • Erkrankungsprogression (2) • Unerwünschtes Ereignis (1) • Andere Gründe (1) <p><u>Phase II</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Insgesamt wurden 50 Patientinnen und Patienten in Stratum 1 der Phase II aufgenommen und erhielten mindestens 1 Dosis Selumetinib. Zum Zeitpunkt des DCO am 29. Juni 2018, verblieben 46 (92,0 %) der Patientinnen und Patienten in der Studie, wovon 34 (68,0 %) der Patientinnen und Patienten weiterhin die Studienmedikation erhielten.</p> <p>Bei 16 Patientinnen und Patienten wurde die Studienmedikation abgesetzt. Gründe hierfür waren folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis (6) • Erkrankungsprogression (3) • Ermessen der Prüferin/des Prüfers (3) • Behandlungszeitraum abgeschlossen (2) • Patientin/Patient nicht gewillt Behandlung fortzuführen (1) • Schwerer Verstoß gegen das Studienprotokoll (1) <p>Von denjenigen Patientinnen und Patienten, bei denen die Studientherapie beendet wurde, beendeten 4 Patientinnen und Patienten die Teilnahme an der Studie aus folgenden Gründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Freiwilliger Abbruch durch Patientin/Patienten (2) • Der Nachverfolgung verloren gegangen (1) • Andere Gründe (1)
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p><u>Phase I</u></p> <p>Zu a): Es hat keine Randomisierung stattgefunden, da es sich um eine einarmige Studie handelt.</p> <p>Zu b): Alle 24 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Dosis Selumetinib.</p> <p>Zu c): Für das FAS, SAS und DLT konnten alle 24 Patientinnen und Patienten inkludiert werden. Hinsichtlich des Zielkriteriums der PK konnten 18 Patientinnen und Patienten für das PK-Analyse-Set berücksichtigt werden. Von den anderen 6 Patientinnen und Patienten lag keine Probe, nach Einnahme von Selumetinib vor, die Voraussetzung für die Analyse war.</p> <p><u>Phase II</u></p> <p>Zu a): Es hat keine Randomisierung stattgefunden, da es sich um eine einarmige Studie handelt.</p> <p>Zu b): Alle 50 Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Dosis Selumetinib.</p> <p>Zu c): Alle 50 Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen.</p>
13b	<p>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</p>	<p><u>Phase I</u></p> <p>Während der Phase I der SPRINT-Studie erhielten 12 Patientinnen und Patienten 20 mg/m². Von diesen brachen 2 Personen die Behandlung vorübergehend ab (Rücknahme der Zustimmung = 1; andere Gründe = 1). Insgesamt 7 Personen brachen die gesamte Behandlung ab (Unerwünschtes Ereignis = 1; Erkrankungsprogression = 1; nicht gewillt Behandlung fortzuführen = 1; andere Gründe = 3) und davon brachen 4 Personen die gesamte Studie ab (freiwilliges Abbrechen = 3; Erkrankungsprogression = 1).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Aus der Gruppe derjenigen Patientinnen und Patienten, die 25 mg/m² Selumetinib erhielten, brach eine Patientin/ein Patient die Behandlung vorübergehend ab (Rücknahme der Zustimmung = 1), führte die Behandlung jedoch fort. In dieser Gruppe brach niemand die gesamte Behandlung oder Studie ab.</p> <p>In der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die 30 mg/m² Selumetinib erhielten, brach niemand die Behandlung vorübergehen ab. Insgesamt brachen 4 Personen die gesamte Behandlung ab (unerwünschtes Ereignis = 2; Erkrankungsprogression = ; Behandlungszeitraum erfüllt = 1; andere Gründe = 1) und 4 Personen brachen die gesamte Studie ab (freiwilliges Absetzen = 1; Erkrankungsprogression = 1; unerwünschtes Ereignis = 1; andere Gründe = 1).</p> <p><u>Phase II</u></p> <p>Während der Phase II der SPRINT-Studie erhielten 50 Patientinnen und Patienten 25mg/m² Selumetinib. Insgesamt 16 Patientinnen und Patienten setzten die Studienmedikation ab (unerwünschtes Ereignis = 6; Erkrankungsprogression = 3; Ermessen der Prüferin/des Prüfers = 3; Behandlungszeitraum erfüllt = 2; Nicht gewillt Behandlung fortzuführen = 1; schwerer Verstoß gegen Protokoll = 1) und 4 Patientinnen und Patienten brachen die gesamte Studie ab (freiwilliger Abbruch = 2; der Nachverfolgung verloren gegangen = 1; andere Gründe = 1).</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	<p><u>Allgemein</u></p> <p>Es wurden Anstrengungen unternommen, um die Rekrutierung auf eine repräsentative Population auszuweiten. Dennoch muss bei einer gezielten Patientenpopulation ein Gleichgewicht zwischen einerseits Überlegungen zur Patientensicherheit und der Beschränkung der Anzahl an Personen, die potenziell toxischen oder unwirksamen Behandlungen ausgesetzt werden und andererseits der Notwendigkeit, geschlechtsspezifische und ethnische Aspekte in der klinischen Forschung zu berücksichtigen gefunden werden.</p> <p><u>Phase I</u></p> <p>Die Rekrutierung hat in vier Institutionen stattgefunden: NCI POB, Children's Hospital of Philadelphia, <i>Cincinnati Children's Hospital Medical Center</i> und dem <i>Children's National Medical Center</i>.</p> <p><u>Phase II</u></p> <p>Zur Bewertung der Veränderung der PN-bezogenen Morbidität, wurden die Patientinnen und Patienten in zwei Strata aufgeteilt. In Stratum 1 befanden sich diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine PN-bezogene Morbidität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie aufwiesen. Patientinnen und Patienten, die keine signifikante PN-bezogene Morbidität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie hatten, jedoch ein Potenzial für die Entwicklung einer solchen vorwiesen, wurden in Stratum 2 aufgenommen.</p>
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten	<p>Die Phase II der SPRINT Studie ist bisher noch nicht abgeschlossen, somit gilt die Studie als fortlaufend.</p> <p><u>Phase I</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und der Nachbeobachtung	Die Phase I der SPRINT-Studie hat am 21.09.2011 begonnen und die letzte Patientin/der letzte Patient wurde am 27.02.2014 eingeschlossen. Phase II Die Phase II, Stratum 1 der SPRINT-Studie hat am 12.08.2015 begonnen und die letzte Patientin/der letzte Patient wurde am 22.08.2016 eingeschlossen. Der DCO für Phase II hat am 29.06.2018 stattgefunden.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Phase II der Studie ist noch nicht abgeschlossen.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; ASAEL: *Agent Specific Adverse Event List*; AST: Aminotransferase; BID: zweimal täglich; BiPAP *Bilevel positive airway pressure*; CAEPR: *Comprehensive Adverse Event and Potential Risks List*; CPAP: *continuous positive airway pressure*; CR: *complete response*; CRF *Case report form*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CTEP: *Cancer Therapy Evaluation Program*; DCO: *data cut-off*; DEXA: *Dual-energy X-ray absorptiometry*; DLT: *dose limiting toxicity*; DOR: *duration of response*; ECHO: Echokardiographie; ERK: *extracellular signal-regulated kinases*; FAS: *Full analysis set*; GFR: *glomerular filtration rate*; HIV: *human immunodeficiency virus*; HRPP: *Human Research Protection Program*; ICC: *intraclass correlation coefficient*; ICR: *independent central review*; IOD: Intraokularer Druck; IRB: *Institutional Review Board*; KI: Konfidenzintervall KM-Methode: Kaplan-Meier-Methode; KOF: Körperoberfläche; LVEF *Left ventricular ejection fraction*; MRT: Magnetresonanztomographie; MTD: *Maximal tolerated dose*; NCI: *National Cancer Institute*; NF1: Neurofibromatose Typ 1; NIH: *National Institute of Health*; NYHA: *New York Heart Association*; ORR: *objective response rate*; PBMC: *Peripheral blood mononuclear cells*; PBTC: *Pediatric Brain Tumor Consortium*; PD: *progressive disease*; PedsQL: *Pediatric Quality of Life Inventory*; PFS: *Progression-free Survival*; PFT: *Pulmonary function test*; PK: *Pharmacokinetics*; PN: plexiformes Neurofibrom; POB: *pediatric oncology branch*; PR: *partial response*; PRO: *patient reported outcomes*; PROMIS: *Patient-reported outcomes measurement information system*; QTC/QTcF: QT interval; REiNS: *Response evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*; RP2D: *recommended Phase II dose*; SAS: *safety analysis set*; SD: *stable disease*; SPEER: *Specific Protocol Exceptions to Expedited Reporting*; TTP: *time to progression*; TTR: *time to response*; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: *Upper limit of normal*

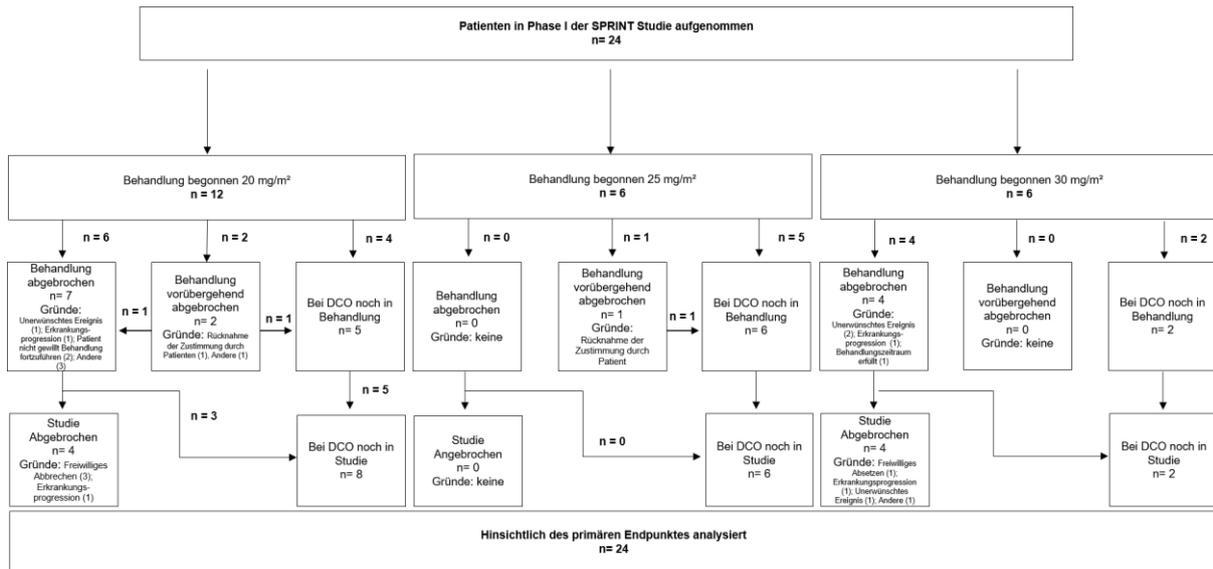


Abbildung 4-88 (Anhang): Patientenfluss SPRINT Phase I

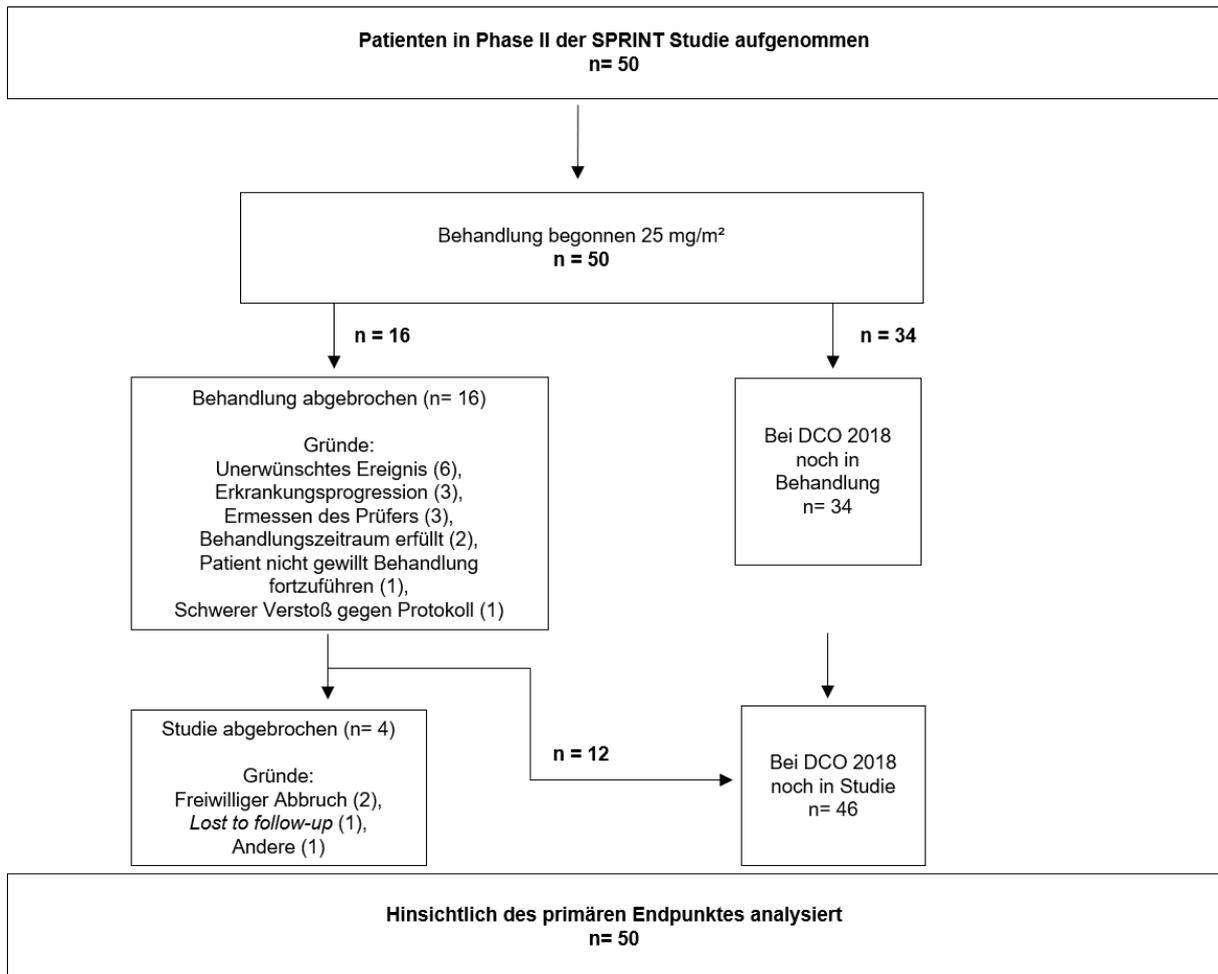


Abbildung 4-89 (Anhang): Patientenfluss SPRINT Phase II, Stratum 1

Studie 01-C-0222

Tabelle 4-200 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 01-C-0222

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war zu ermitteln, ob Tipifarnib im Vergleich zu einem Placebo die <i>Time to Progression</i> (TTP) verdoppeln kann. Zusätzlich sollte sowohl die Toxizität, Ansprechrate und Auswirkung auf die Lebensqualität von Tipifarnib überwacht werden, als auch ein Vergleich zwischen der volumetrischen Tumormessung (3D) durch MRT, mit der konventionellen ein- und zweidimensionalen Messmethode für solide Tumore zur Bestimmung der TTP erfolgen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, flexible crossover, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II Studie mit dem Farnesyltransferase-Inhibitor Tipifarnib bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 1 und progressiven plexiformen Neurofibromen. Die Randomisierung teilte die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer für Phase A in eine Gruppe, die 200mg/m ² Tipifarnib oral alle 12 Stunden erhielt und eine andere Gruppe, die ein Placebo erhielt. Die Randomisierung selbst erfolgte mithilfe eines Computerprogrammes, welches von den Studienstatistikern selbst programmiert wurde. Zum Zeitpunkt einer Tumorprogression in einer der Gruppen, wechselten diese in den anderen Behandlungsarm (Phase B). Eine Progression wurde als Zunahme des Volumens um $\geq 20\%$ im Vergleich zur Baseline verstanden und anhand von halbautomatischen 3D-MRT-Analysen untersucht, um Änderungen im Volumen der PNs sensitiv zu messen. Durch das Crossover-Design konnte sichergestellt werden, dass alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer Tipifarnib erhalten konnten. Zusätzlich gewährleistete der Wechsel der Patientinnen und Patienten in den anderen Behandlungsarm bei einer PN-Progression (und nicht zu einem festen Zeitpunkt), dass die Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die von Tipifarnib profitierten, das Medikament weiter erhielten. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden weiterhin mit dem gleichen 3D-MRT-Untersuchungsschema überwacht, bis in Phase B eine PN-Progression festgestellt wurde. Dies führte zu einem Ausschluss aus der Studie. Als Baseline-Untersuchung für die Phase B, wurde die letzte MRT-Untersuchung der Phase A verwendet, die eine PN-Progression zeigte.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	Es wurden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 2 – 25 Jahren, mit einem NF1-bezogenen PN und bildlich nachgewiesener Tumorprogression in die Studie eingeschlossen. Insgesamt wurden 62 Patienten in die Studie aufgenommen, zwei davon jedoch aufgrund eines Ausschlusskriteriums nicht in den Tipifarnib- oder Placebo-Arm randomisiert. Das Geschlechterverhältnis lag bei 35:25 (M:W).
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Die Patientinnen und Patienten musste folgende Einschlusskriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder und junge Erwachsene im Alter zwischen ≥ 3 und ≤ 25 Jahre mit einer klinischen Diagnose von NF1 und inoperablen, progressiven PN mit dem Potenzial, eine signifikante Morbidität zu verursachen und Erfüllung der folgenden weiteren Kriterien. • Patienten, die wegen ihrem progressiven PN bereits operiert wurden, waren teilnahmeberechtigt, sofern der Resttumor messbar war • Eine vorherige medikamentöse Therapie war nicht erforderlich, da es keine medizinische Standardbehandlung für PNs gibt. • <u>Plexiformes Neurofibrom:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine messbare Größe von ≥ 3 cm in einer Dimension ○ Eine Zunahme von ≥ 20 % des PN-Volumens oder ≥ 13 % Zunahme des 2-dimensionalen oder ≥ 6 % Zunahme des 1-dimensionalen Maßes über die letzten 2 aufeinanderfolgenden MRT-Scans oder innerhalb von 1 Jahr vor der Studiauswertung. • <u>Leistungsstatus:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ein ECOG-Status von 0 – 2 ○ Eine Lebenserwartung von ≥ 12 Monaten • <u>Organfunktion:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Erholt von vorheriger Therapie auf Grad ≤ 1 der Toxizität • <u>Hämatologische Funktion:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\text{ml}$ ○ Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dl ○ Thrombozytenzahl $\geq 150.000/\text{ml}$ • <u>Leberfunktion:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bilirubin innerhalb der normalen Grenze, außer bei Teilnehmern mit Gilbert-Syndrom ○ Alanin-Aminotransferase ≤ 2-facher oberer Grenze der Norm • <u>Nierenfunktion:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Altersadjustierte normaler Serumkreatinin-Wert • <u>Vorangegangene Therapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Koloniestimulierende Faktoren ≥ 1 Woche ○ Bestrahlung ≥ 6 Wochen ○ Chemotherapie ≥ 4 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Prüfpräparat: 30 Tage • <u>MRT-Untersuchung:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Fähigkeit, sich einer MRT-Untersuchung des Plexiformen Neurofibroms zu unterziehen <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Erfüllten die Patientinnen und Patienten eines dieser Ausschlusskriterien, so konnten sie nicht in die Studie aufgenommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laufende Hormon-, Immun- oder Chemotherapie, die gegen das PN gerichtet ist • > 1 vorherige myelosuppressive Chemotherapie • Schwangerschaft oder Stillen • Signifikante systemische, nicht verwandte Krankheit • Vorhandensein eines: <ul style="list-style-type: none"> ○ Optikusglioms ○ Eines malignen Glioms, ○ Eines malignen peripheren Nervenscheidentumors (MPNST) ○ Einer anderen Krebserkrankung, die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Bestrahlung benötigt • Unvermögen, zu den Nachuntersuchungen zu erscheinen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese Studie wurde vom National Cancer Institute (NCI) Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) gesponsert und von der NCI Pediatric Oncology Branch koordiniert. Sie umfasst 10 teilnehmende Standorte in der USA, von denen 7 Teilnehmer aufnahmen. Die Studie wurde von den IRB der teilnehmenden Institutionen genehmigt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Tipifarnib und das Placebo wurden vom CTEP in Form von 50mg-Tabletten geliefert. Diese wurden oral in der Höhe der MTD für pädiatrische solide Tumore (200 mg/m²/Dosis) nach einer Mahlzeit alle 12 Stunden über 21 Tage verabreicht, gefolgt von einer 7-tägigen Ruhephase für einen insgesamt 28-tägigen Behandlungszyklus. Die Dosis der Teilnehmenden wurde anhand eines, auf der Körperoberfläche basierenden, Dosierungsnomogramms auf die nächsten 50mg aufgerundet. Die Dosen für morgens und abends waren identisch und konnten zur leichteren Einnahme bei Kleinkindern zerkleinert werden. Zum Zeitpunkt des Wechsels von Phase A zu Phase B, gab es eine 2-wöchige Auswaschphase ohne Medikamente. Die tägliche Einnahme von Tipifarnib/Placebo wurde von den Teilnehmerinnen und Teilnehmern oder ihren Erziehungsberechtigten in Medikamententagebücher dokumentiert. Diese wurden zum Zeitpunkt der Response-Evaluation mit dem medizinischen Team ausgewertet.</p> <p><u>Einstufung der Toxizität/Dosisanpassung bei Toxizität:</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden nach den NCI Common Toxicity Criteria Version 2 eingestuft.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Toxizität Grad 2 wird als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Tipifarnib-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung in Verbindung gebracht, bis sie auf Grad ≤ 1 zurückgeht</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Tipifarnib/Placebo-Gabe wird bis zum Abklingen der Toxizität und anschließender Dosisreduktion bei rezidivierender Toxizität des Grades 2, oder bei medikamentenbedingter Toxizität Grad 3 oder 4, unterbrochen • Tipifarnib/Placebo wird bei rezidivierendem Grad ≥ 2 Toxizität nach einer Dosisreduktion dauerhaft abgesetzt • Potenzielle Auswirkungen von Tipifarnib/Placebo auf das Wachstum wurden durch den Vergleich der annualisierten Wachstumsgeschwindigkeiten und der Gewichtszunahme (Zunahme der Körpergröße oder des Gewichts während der Phase A, geteilt durch die Dauer der Therapie in Monaten, multipliziert mit 12) für Placebo- und Tipifarnib behandelte Teilnehmerinnen und Teilnehmer überwacht <p><u>Überwachung der Patientinnen und Patienten:</u></p> <p>Anhand folgender Untersuchungen/Parameter, alle 2 Wochen während der Zyklen 1 – 3 und anschließend vor jedem Zyklus, erfolgte eine vollständige Überwachung der Patientinnen und Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese, körperliche Untersuchung einschließlich neurologischer Bewertung, vollständiges Blutbild mit Differenzialdiagnose und Serum-Elektrolyten, Kreatinin, Kalzium, Magnesium, Phosphor, Alanin-Aminotransferase, Bilirubin, Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit und Fibrinogen <p>Urinuntersuchungen wurden vor den Zyklen 1, 4, 7, 10 und danach alle 6 Zyklen durchgeführt.</p> <p>Ophthalmologische Untersuchungen wurden vor jeder Behandlungsphase durchgeführt, da dosisabhängige Linsentrübungen bei Ratten nach längerer Verabreichung von Tipifarnib beobachtet wurden.</p> <p>MRTs von bis zu 3 klinisch relevanten Ziel-PNs wurden für die 3D-Analyse, wie zuvor beschrieben, vor Beginn der Zyklen 1, 4, 7, 10 und danach alle 6 Zyklen durchgeführt. Alle durchgeführten MRTs wurden zur zentralen Auswertung der Ansprechrate an das NCI gesendet. Eine Volumenzunahme von $\geq 20\%$ bei mindestens einer PN im Vergleich zum Ausgangswert in Phase A oder Phase B, wurde als progressiv Erkrankung definiert. Die Bewertung der Ansprechrate erfolgte ebenfalls anhand von Standardkriterien für das Ansprechen auf solide Tumore (RECIST- und WHO-Kriterien) zum Vergleich der TTP anhand der 3D-Analysen.</p> <p>Zur Bewertung der Lebensqualität füllten die Eltern der Teilnehmerinnen und Teilnehmer im Alter von 6 – 18 Jahren die IPI-Skala für ihre Kinder vor Beginn der Zyklen 1, 4, 7, 10 und dann nach jeweils 6 Zyklen aus.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
f6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>In dieser Studie wurde als primäres Zielkriterium der Phase A die Zeit bis zu einer Progression (TTP) benannt. Der Vergleich der TTP zwischen Teilnehmern, die während Phase A Tipifarnib erhielten und Teilnehmern, die während Phase B das Placebo erhielten, wurde primär analysiert.</p> <p><u>Primäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliche Zeit bis zur Progression (TTP) <ul style="list-style-type: none"> ○ Die mediane Zeit bis zur Progression ist definiert als eine Zunahme von mehr als oder gleich 20 % in der Summe des Volumens aller Indexläsionen basierend auf einer volumetrischen Analyse mittels MRT. Beginn der Phase A oder Phase B bis zum Zeitpunkt der Progression. • Anzahl an Teilnehmenden mit unerwünschten Ereignissen <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität (QOL) <ul style="list-style-type: none"> ○ Eltern der Patientinnen und Patienten im Alter von 6 – 18 Jahren füllten die IPI-Skala für ihre Kinder vor dem Beginn der Zyklen 1, 4, 7, 10 und anschließend nach jedem 6. Zyklus aus. Anhand der 4 Bereiche der Skala: adaptives Verhalten, emotionales Funktionieren, medizinischer/ physischer Status und kognitives Funktionieren kann die Lebensqualität bewertet werden. Höhere Durchschnittswerte zeigen eine bessere Lebensqualität an. Es findet ein Vergleich der Gesamtwerte der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die ein Placebo erhalten haben, mit den Werten der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die Tipifarnib in Phase A erhalten haben, statt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Aufgrund fehlender historischer Daten für die TTP, basierend auf 3D-Messungen der PN wurde angenommen, dass die TTP für ein unbehandeltes PN 6 Monate beträgt. 30 Teilnehmerinnen und Teilnehmer pro Arm wären erforderlich, um einen Anstieg der medianen TTP in Phase A von 6 Monaten mit Placebo, auf 12 Monate mit Tipifarnib, bei einer Power von 80 % und einem 1-seitigen $\alpha = 0,05$, nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Die Teilnahme der Studie wurde unter anderem aus folgenden Gründen abgebrochen: Rückzug der Einwilligung (aufgrund von: Studienmüdigkeit, der Nachverfolgung verloren gegangen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Unvermögen zu Nachuntersuchungen zu erscheinen, Beginn einer neuen Therapie gegen das PN, Empfinden das die aktuelle Therapie nicht wirkt und niedrige Adhärenz), Toxizität, fehlende Adhärenz, Tod, Ablehnung der Teilnahme an Phase B.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsreihenfolge wurde mithilfe eines selbstgeschriebenen Computerprogrammes generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung: Die Randomisierung begann mit einer Blockgröße von 4 und wechselte zu einer Blockgröße von 2, nachdem 16 Teilnehmerinnen und Teilnehmer randomisiert worden waren
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungsreihenfolge wurde auf einer Papierliste festgehalten, die nur der Apotheke mitgeteilt wurde, in der das Medikament zubereitet und doppelblind abgegeben wurde. Nachdem die Teilnehmerinnen und Teilnehmer über die zentrale Registrierungsstelle in die Studie aufgenommen wurden und für Teilnahmeberechtigt befunden worden sind, benachrichtigte die zentrale Stelle den Studienapotheker, der den nächsten zufällig zugewiesenen Platz auf der Liste auswählte und der/dem Teilnehmerin /Teilnehmer somit seine Behandlung zuwies.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die zufällige Zuteilungsreihenfolge wurde von einem (selbst geschriebenen) Computerprogramm nach Vorgaben des Studienstatistikers zufällig generiert. Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch die zentrale Registrierungsstelle.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	Es waren sowohl die Probandinnen und Probanden, als auch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte verblindet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Zeit bis zur Progression (TTP)</u></p> <p>Um einen Vergleich der TTP zwischen der Tipifarnib-Gruppe und der Placebo-Gruppe vorzunehmen, wurden die Kaplan-Meier-Analyse und ein Log-Rank-Test durchgeführt. Hierbei wurde eine große Effektgröße verwendet, da nur eine substanzielle, klinisch bedeutsame Erhöhung der TTP unter Tipifarnib die chronische und verlängerte Verabreichung eines experimentellen Mittels an eine junge Population mit histologisch gutartigen Tumoren rechtfertigen würde. Zur Bewertung von Behandlungseffekten bei Teilnehmerinnen und Teilnehmern, die als ihre eigene Kontrolle dienten, wurden alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer identifiziert, die während der Phase A oder B mindestens eine Verdopplung der TTP auf Tipifarnib oder Placebo aufwiesen.</p> <p>Zusätzlich wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt, bei der alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die eine Behandlung mit Placebo erhielten, in eine Kurve und alle, die Tipifarnib erhielten, in eine andere Kurve – unabhängig von der Behandlungsphase – eingeordnet wurden. In dieser Analyse sind die Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die in beiden Phasen behandelt wurden, auf beiden Kurven vertreten und die Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die nur in Phase A behandelt wurden, nur einmal vertreten. Dies ermöglicht eine Verwendung der 2 Kurven zu deskriptiven Zwecken, jedoch keinen formalen Vergleich aufgrund der fehlenden Unabhängigkeit. Zusätzlich wurde der Effekt des Alters und des PN-Typs auf die PN-Wachstumsrate analysiert (prozentuale Veränderung des Volumens pro Jahr), aufgrund neuer Erkenntnisse hinsichtlich eines schnelleren PN-Wachstums bei jüngeren Kindern im Vergleich zu älteren Kindern und bei knotigen PN-Läsionen. Die Wachstumsrate der PN wurde mit Hilfe einer linearen Regression für jede Ziel-PN analysiert, um die Veränderungen der PN-Wachstumsrate als Ergebnis des Alters zu erkennen, und die gepaarten Ergebnisse zwischen den Phasen (alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die sowohl in Phase A als auch in Phase B behandelt wurden) wurden mit einem 2-seitigen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen. Auch die Wachstumsrate von Ziel-PNs und von knotigen PN-Läsionen wurden mit einem 2-seitigen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die Analyse der Lebensqualität erfolgte anhand eines Vergleiches der, mit Hilfe der Eltern ermittelten, Gesamtscores von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Teilnehmerinnen und Teilnehmern, die das Placebo erhielten und Teilnehmerinnen und Teilnehmern, die in Phase A Tipifarnib erhielten. Die ANOVA mit wiederholten Messungen wurde mit dem Faktor zwischen den Gruppen (Behandlung) und einem Faktor innerhalb der Gruppen (Zeit) durchgeführt. Zur weiteren Untersuchung der Ergebnisse wurden Post-hoc Analyse durchgeführt. Die statistischen Tests sind zweiseitig gewesen, bei einem $\alpha=0,05$.</p> <p><u>Unterschiede Placebo- und Behandlungsarm</u></p> <p>Zur Darstellung der Unterschiede zwischen dem Placebo- und Behandlungsarm bei Studienbeginn, wurde eine Cox-Regression verwendet. Diese enthielt den Behandlungsarm, das Alter, den PN-Typ (nodulär vs. typisch), die Anzahl der bei Studienbeginn dokumentierten, progressiven PNs und die Anzahl der bei Studienbeginn bekannten PNs.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Es wurden 60 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. 22 Patientinnen und Patienten wurden aus der Studie herausgenommen, da sich bei ihnen in Phase A und Phase B eine Progression zeigte. 9 Patientinnen und Patienten blieben in der Studie, da ihr Zustand sowohl in Phase A als auch in Phase B stabil blieb (Phase A: Placebo = 2, Tipifarnib = 2; Phase B: Placebo = 3; Tipifarnib = 2). In Phase A wurden 13 Patientinnen und Patienten aus Gründen aus der Studie genommen, die keine Progression gewesen sind – von diesen 13 in Phase A, wurden nur 5 Patientinnen und Patienten vor Erreichen der medianen Zeit bis zur Progression zensiert. In Phase B wurden 16 Patientinnen und Patienten aus Gründen aus der Studie genommen, die keine Progression gewesen sind.</p>
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Zu Punkt a): Es wurde 62 Patientinnen und Patienten für diese Studie rekrutiert. Vor der Randomisierung wurden 2 Personen ausgeschlossen, da bei Ihnen eine MPNST vorlag, weswegen sie als nicht teilnahmeberechtigt eingestuft wurden.</p> <p>Zu Punkt b): In Phase A und Phase B dieser Studie, haben insgesamt 47 Patientinnen und Patienten das Placebo und 53 Patientinnen und Patienten Tipifarnib erhalten. Von den insgesamt 60 Teilnehmerinnen und Teilnehmern, blieben 9 Patientinnen und Patienten in der Studie, da ihr Zustand stabil blieb. 22 Patientinnen und Patienten zeigten in beiden Phasen eine Progression und wurden aus der Studie genommen.</p> <p>Zu Punkt c): Daten aller 60 Patientinnen und Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt. In Phase A erhielten 31 Patientinnen und Patienten Tipifarnib und 29 Patientinnen und Patienten ein Placebo. In Phase B erhielten 22 Patientinnen und Patienten Tipifarnib und 19 Patientinnen und Patienten ein Placebo.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In Phase A wurden 60 Patientinnen und Patienten eingeschrieben. Von diesen wurden 13 Patientinnen und Patienten aus der Studie genommen, anhand unterschiedlicher Gründe: Rückzug der Einwilligung = 6; Toxizität = 3; fehlende Adhärenz = 3; Todesfall = 1. In Phase A verblieben 4 Patientinnen und Patienten, da sie stabil waren. Somit waren 43 Patientinnen und Patienten für die Phase B geeignet. Von diesen 43 Patientinnen und Patienten wurde 16 Patientinnen und Patienten vor oder während Phase B aus folgenden Gründen aus der Studie genommen: Ablehnung der Phase B = 2; Rückzug der Einwilligung = 9; Toxizität = 4; fehlende Adhärenz = 1. Es verblieben 5 Patientinnen und Patienten in Phase B, da auch diese einen stabilen Zustand aufzeigten. Die verbleibenden 22 Patientinnen und Patienten wurden aus der Studie genommen, da sich sowohl in Phase A, als auch in Phase B eine Progression zeigte. Als Gründe für den Rückzug der Einwilligung wurden unter anderen folgende genannt: Studienmüdigkeit = 4; dem Nachfassen verloren gegangen = 2; Unfähigkeit zur Nachuntersuchung zu erscheinen = 1; Beginn einer anderen Therapie gegen das PN = 1; Zweifel an Wirksamkeit der aktuellen Therapie = 1; Geringe Adhärenz = 1.
14	Aufnahme / Rekrutierung	Für die Aufnahme in diese Studie, musste alle Patientinnen und Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigten Einverständniserklärungen unterzeichnen, in der sie sich über den Untersuchungscharakter und die Risiken dieser Studie im Klaren waren. Die schriftliche Zustimmung wurde von Kindern im Alter von 7 – 17 Jahren eingeholt. Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch die zentrale Registrierungsstelle und ging mit einer Überprüfung auf Teilnahmeberechtigung einher.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010</p> <p>CTEP: <i>Cancer Therapy Evaluation Program</i>; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; FTase: <i>Farnesyltransferase</i>; IPI: <i>Impact of pediatric illness</i>; IRB: <i>Institutional Review Board</i>; MPNST: <i>malignant peripheral nerve sheath tumor</i>; NCI: <i>National Cancer Institute</i>; NCI POB: <i>National Cancer Institute Pediatric Oncology Branch</i>; QOL: <i>Quality of life</i>; RAS: <i>G-Protein</i>; RECIST: <i>Response Evaluation Criteria in solid tumors</i>; TTP: <i>Time to progression</i>; WHO: <i>World Health Organization</i></p>		

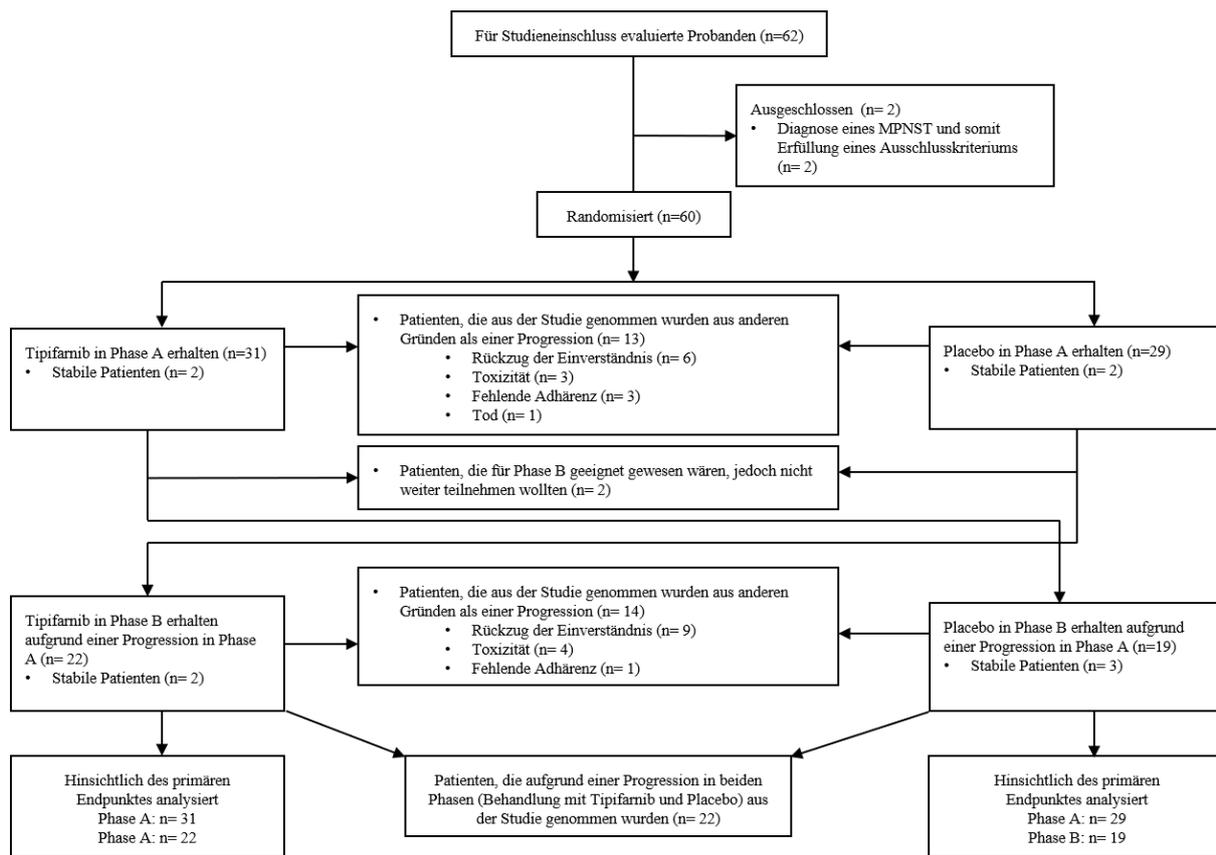


Abbildung 4-90 (Anhang): Patientenfluss der Studie 01-C-0222

Es handelt sich um ein crossover-Studiendesign.

Studie NCI-08-C-0079

Tabelle 4-201 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCI-08-C-0079

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Diese NF1-<i>Natural History</i>-Studie hat das Hauptziel, als Dachprotokoll für das laufende klinische NF1-Studienprogramm zu dienen und die tumor- und nicht-tumorbedingten Manifestationen bei Kindern und Erwachsenen mit NF1 longitudinal zu untersuchen. Insbesondere sollen NF1-Manifestationen und die substanziiell tumorbedingte Morbidität charakterisiert werden, um somit den natürlichen Krankheitsverlauf von PNs vollständig beschreiben zu können. Ein besseres Verständnis und eine Quantifizierung der NF1-Manifestationen in dieser Population wird es hoffentlich ermöglichen, empfindlichere Endpunkte in klinischen Studien und effektivere Behandlungsmaßnahmen für tumor- und nicht-tumorbedingte Manifestationen zu entwickeln. Für diese Studie kommen Personen in Frage, unabhängig davon, ob sie zuvor eine medizinische Behandlung oder andere Behandlung gegen NF1-bezogene Manifestationen erhalten haben oder derzeit erhalten.</p> <p>Die Evaluierung konzentriert sich auf Patientinnen und Patienten mit erheblicher Morbidität, die meist an plexiformen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Neurofibromen (PN), aber auch an MPNST und Tumoren der Sehbahn (OPG) leiden. Somit wird diese Studie nicht repräsentativ für alle Personen mit NF1, sondern nur für eine Untergruppe sein.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich hier um eine prospektive Kohortenstudie, die als Schwerpunkte die longitudinale klinische Bewertung von NF1-bezogenen Manifestationen und die longitudinale Analyse des Volumens von plexiformen Neurofibromen mittels MRT hat.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Vorhaben/Maßnahmen, die aufgrund mit Amendment I entfernt wurden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Technik der Magnetresonananzperusionsbildgebung zur Untersuchung von OPGs wird nicht verwendet oder weiter untersucht • Die Identifizierung von genetischen Modifikatoren, in Form von klinischen Untersuchungen oder einer Blutentnahme bei den Kindern und einer Blutentnahme, Wangenabstich, Mundspülung oder Speichelentnahme bei den Eltern wurde aus dem Protokoll entfernt • Die Langzeitbeobachtung von sichtbaren Deformitäten anhand einer Ganzkörper-Stereophotogrammetrie wurde aus diesem Protokoll entfernt. • Die Bestimmung von Serum-Biomarker für MPNST bei Patientinnen und Patienten mit NF1 und PNs oder MPNST zur Früherkennung dieser Tumore wurde aus diesem Protokoll entfernt. • Die geplanten Biopsien von dermalen Neurofibromen, die Entnahme von peripheren mononukleären Blutzellen zur Untersuchung dermalen Neurofibrome und die Entnahme peripherer mononukleärer Blutzellen zur Untersuchung auf Ganzgenomexpression und Verlust der Heterozygotie wurde aus diesem Protokoll entfernt. • Die geplanten jährlichen Blut- und Urin-Untersuchungen bei NF1-Patientinnen und Patienten im Alter von 18 Jahren und jünger, sowie zum Zeitpunkt der routinemäßigen Nachuntersuchung zur Messung von Midkinen (Heparin-bindende Wachstumsfaktoren) wurden aus diesem Protokoll entfernt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien für Patientinnen und Patienten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Alter</u>: Alle neuen Patientinnen und Patienten die am NIH evaluiert werden, müssen ≤ 35 Jahre alt sein. Es gibt keine obere Altersgrenze für folgende Patientinnen und Patienten: die zuvor an klinischen Studien am NIH teilgenommen haben, bei denen ein MPNST diagnostiziert wurde, bei denen ein klinischer Verdacht auf ein MPNST besteht, die seltene oder ungewöhnliche NF1-bezogene Manifestationen aufweisen oder Patientinnen und Patienten mit NF1-GIST.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • <u>Diagnose:</u> Patientinnen und Patienten, bei denen NF1 anhand der Kriterien der NIH Konsensuskonferenz diagnostiziert wurde oder die eine bestätigte NF1-Mutation aufweisen, deren Analyse in einem CLIA-zertifizierten Labor durchgeführt wurde. Eine histologische Bestätigung ist nur bei Personen mit MPNST erforderlich, die sich für diese Studie anmelden, jedoch nicht für Patientinnen und Patienten mit konsistenten klinischen und radiologischen Befunden. <ul style="list-style-type: none"> ○ Für die klinische Diagnose einer NF1 müssen mindestens zwei der folgenden Diagnosekriterien erfüllt sein (NIH-Konsensuskonferenz): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken ($\geq 0,5$ cm bei präpubertären Probandinnen und Probanden oder $\geq 1,5$ cm bei postpubertären Probandinnen und Probanden) ▪ ≥ 2 Neurofibrome oder 1 plexiformes Neurofibrom ▪ Sommersprossen in der Achselhöhle oder Leiste ▪ Optikusgliom ▪ Zwei oder mehr Lisch-Knötchen ▪ Eine ausgeprägte Knochenveränderung (Dysplasie des Keilbeins oder Dysplasie/Ausdünnung der langen Knochenrinde) ▪ Eine Verwandte oder ein Verwandter ersten Grades mit NF1 • <u>Frühere und aktuelle Behandlung:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es können Patientinnen und Patienten, die zuvor keine medizinische oder chirurgische Behandlung erhalten haben und Patientinnen und Patienten, die derzeit eine medizinische Behandlung und/oder Bestrahlung für eine NF1-bezogene Manifestation erhalten haben in die Studie aufgenommen werden. Frühere und aktuelle Behandlungen für NF1-bezogene Manifestationen werden bei Studieneintritt und während der gesamten Studie erfasst. • <u>Leistungsstatus:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ ECOG ≤ 3 ○ Probandinnen und Probanden, die aufgrund einer Lähmung an den Rollstuhl gefesselt sind, werden als „ambulant“ betrachtet, wenn sie aufrecht in ihrem Rollstuhl sind. Die Probandinnen und Probanden müssen in der Lage sein für die Untersuchungen/Auswertungen zum NIH zu reisen. • <u>Informierte Zustimmung:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Patientinnen und Patienten oder deren Erziehungsberechtigten (wenn < 18 Jahre alt ist) müssen eine vom IRB genehmigte Einverständniserklärung unterschreiben, um zu zeigen, dass sie den Untersuchungscharakter und die Risiken der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verstanden haben, bevor jegliche protokollbezogenen Studien durchgeführt werden. Wenn angemessen, werden pädiatrische Probandinnen und Probanden in alle Diskussionen einbezogen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Patientin oder der Patient ist nach Ansicht der Prüffärztin/des Prüffarztes nicht in der Lage zu Nachuntersuchungen zu erscheinen oder erforderliche Nachuntersuchungen zu erhalten. • Die Patientin oder der Patient ist nach Meinung der Prüffärztin/des Prüffarztes nicht in der Lage eine MRT-Untersuchungen zu erhalten. • Personen, die schwanger sind oder stillen, oder die während der Teilnahme an dieser Studie schwanger werden, werden nicht von der Teilnahme ausgeschlossen, dürfen sich aber nicht den zu Forschungszwecken angeforderten Röntgenuntersuchungen oder MRT-Scans oder anderen Untersuchungen unterziehen, die sich negativ auf die Schwangerschaft auswirken könnten. <p><u>Einschlusskriterien für optionale Tumor-/Gewebebiopsien zu Forschungszwecken</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter > 12 Jahre und Neurofibrom, Café-au-lait-Flecken, Xanthogranulom oder ein anderes Hautareal, das leicht zugänglich und ausreichend weit von vitalen Strukturen entfernt ist, um eine Biopsie zu ermöglichen. • Die Thrombozytenzahl muss $\geq 100.000/\mu\text{l}$ sein. INR sollte $\leq 1,4$ und PT ≤ 40 Sekunden sein (es sei denn, aufgrund eines Lupus-Antikoagulans). Bei Patientinnen und Patienten, die diese Parameter nicht erfüllen, ist vor der Biopsie eine hämatologische Abklärung erforderlich. • Die Patientinnen und Patienten oder ein Elternteil muss eine separate Einverständniserklärung zur Biopsie unterschreiben, und die Teilnehmerinnen und Teilnehmer müssen, falls sie minderjährig sind, separate Einverständniserklärung unterzeichnen, in der die Biopsie beschrieben wird. • Es lag keine medizinische Behandlung, die speziell auf einen NF1-bedingten Tumor ausgerichtet ist, innerhalb von sechs Wochen vor der Probenentnahme vor. <p><u>Ausschlusskriterien für optionale Tumor-/Gewebebiopsien zu Forschungszwecken</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Biopsien werden nicht durchgeführt, wenn die Patientinnen oder Patienten eine Vollnarkose benötigen • Der Bedarf an Medikamenten, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen, wie z. B. Aspirin, die nicht innerhalb von 1 Woche vor der Biopsie abgesetzt werden können. <p><u>Einschlusskriterien nicht betroffener Geschwisterkinder (neurokognitive und QOL-Auswertung)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verfügbarkeit eines Geschwisterkindes für die Längsschnittauswertung der neurokognitiven Funktion und die Bewertung der Lebensqualität, das nicht von NF1 betroffen ist. Für nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>betroffene minderjährige Geschwister wird eine Einverständniserklärung vorbereitet und von Geschwistern, die 18 Jahre oder älter sind, wird eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.</p> <p><u>Ausschlusskriterien nicht betroffene Geschwisterkinder (neurokognitive und QOL-Auswertung)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Erkrankung, die das Geschwisterkind von der Teilnahme an der Bewertung der neurokognitiven Funktion oder der Lebensqualität ausschließen würde. <p><u>Einschlusskriterien für Elternteil der Patientinnen und Patienten (Fragebögen)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eltern (einer oder beide) von Patientinnen und Patienten mit NF1 sind teilnahmeberechtigt, wenn sie bereit sind, die aufgeführten Fragebögen zur Beurteilung von NF1 auszufüllen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese Studie wird am <i>National Institutes of Health Clinical Center</i> in Bethesda, Maryland USA durchgeführt. Beginn der Studie war der 25.02.2008 und die Studie läuft noch.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Es sollen so viele der beschriebenen Untersuchungen wie möglich durchgeführt werden, dennoch ist es keine Protokollverletzungen, wenn nicht alle Untersuchungen oder bestimmte Untersuchungen zu bestimmten Zeitpunkten nicht durchgeführt worden sind. Alle Baseline-Untersuchungen sollten innerhalb der ersten 6 Monate nach Studieneintritt erfolgen. Hauptsächlich dient dieses Protokoll der Entwicklung eines umfassenden Behandlungsplanes und der Ableitung von Empfehlungen für Patientinnen/Patienten und ihren primären Bezugspersonen, es dient nicht als Behandlungsprotokoll. Dennoch können im Rahmen dieses Protokolls kurzfristige, begrenzte Behandlungen akuter medizinischer Probleme im NIH durchgeführt werden. Alle pädiatrischen Patienten erhalten eine standardmäßige psychosoziale Beurteilung, bevor sie zum NIH kommen. Einzelpersonen und betreuende Personen werden vom neuropsychologischen Team, das den Patientinnen und Patienten im Rahmen der NF1-<i>Natural History</i>-Studie beurteilt, sorgfältig untersucht, überwacht und beraten.</p> <p><u>Anamnese und körperliche Untersuchung</u></p> <p>Zu Beginn der Untersuchung und anschließend alle 12 Monate bis zu einem Alter von 18 Jahren und danach zum Zeitpunkt jeder geplanten weiteren Untersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Anamnese (einschließlich früherer und gleichzeitiger Therapie sowie frühere Daten zu Gewicht und Größe) • Körperliche Untersuchung einschließlich einer neurologischen Untersuchung • Dokumentation des Leistungsstatus, des Blutdrucks sowie der Anzeichen und Symptome von NF1 und des Schmerzgrades • Hautbeurteilung auf Café-au-lait-Flecken, dermale und subkutaner Neurofibrome, etc.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Wenn bei der körperlichen Untersuchung Anomalien der Wirbelsäule festgestellt werden, wird eine Röntgenaufnahme der Wirbelsäule durchgeführt, um eine Skoliose festzustellen. Nachfolgende Röntgenaufnahmen werden je nach klinischer Indikation wiederholt. <p><u>Größe, Gewicht, Kopfumfang und Wachstumskurve</u></p> <p>Zu Beginn der Studie und anschließend bei jedem Besuch mit Eintrag in Wachstumstafel.</p> <p><u>Laboruntersuchungen</u></p> <p>Blutproben werden nur in dem erlaubten Volumen für Forschungsblutproben gewonnen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämatologie: komplettes Blutbild, Differentialblutbild und Thrombozytenzahl werden zu Beginn der Studie und später, wenn klinisch angezeigt, durchgeführt • Chemische Untersuchung: Chem. 20-Panel zu Beginn der Untersuchung und anschließend bei klinischer Indikation und vor der Verabreichung von IV-Kontrastmitteln für bildgebende Untersuchungen • Urinuntersuchungen: bei Baseline und weiterführend, wenn klinisch indiziert • PT und PTT: vor invasiven Behandlungen und wenn klinisch indiziert • Schwangerschaftstest: Urin- und Serumschwangerschaftstest bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter zu Baseline und nachfolgend, wenn klinisch indiziert • Endokrine Laboruntersuchungen: bei jedem Individuum ≥ 3 Jahre werden die folgenden Untersuchungen bei Studienbeginn und bei klinischer Indikation durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • IGF-1-Spiegel, freies T4, 25-Hydroxy-Vitamin-D2/3 • TSH, LH, FS und Östradiol bei Teilnehmerinnen • Freies und gesamtes Testosteron, LH und FSH bei Jungen • Freies Metanephrin und Normetanephrin in Plasma und Urin, wenn Symptome für eine Phäochromozytom vorhanden • Spezifische endokrine Laboruntersuchungen, endokrine Beratung und Auswertung: Jede Probandin/Jeder Proband ≥ 3 Jahre mit frühzeitiger Pubertät wird zu Beginn der Studie und bei klinischer Indikation einer detaillierten endokrinologischen Untersuchung unterzogen. Sonstige klinische Bewertungen erfolgen, wenn klinisch indiziert. • Genotypisierung: die Genotypisierung wird nur zu Forschungszwecken durchgeführt und die Ergebnisse werden nicht an die Patientinnen und Patienten oder die Familie weitergegeben, wenn nicht ausdrücklich gewünscht. Diejenigen Personen, die die Ergebnisse von Gentests anfordern, müssen zuvor beraten werden und eine informierte Zustimmung erteilen. • Plasma- und Speichelproben zur Analyse durch die Firma Locus Genetics LTD: Vollblut, Plasma und Speichel werden serienweise für explorative Tests durch Locus Genetics gesammelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="676 275 1034 304"><u>Radiologische Untersuchungen</u></p> <p data-bbox="676 315 1394 376">Untersuchungen mit Strahlenbelastung werden nur bei klinischer Indikation durchgeführt.</p> <ul data-bbox="676 394 1394 1977" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="676 394 1394 488">• MRTs der PNs anhand des NF1 MRT Protokolls bei Baseline und dann alle 12 Monate bis zu einem Alter von 18 Jahren, danach alle 3 Jahre. <li data-bbox="676 495 1394 752">• Die Ganzkörper-MRTs werden bei Patientinnen und Patienten mit PNs und bei Personen mit MPNSTs zu Beginn der Studie und anschließend nach 3 Jahren und je nach klinischer Indikation durchgeführt. Wenn die Ergebnisse auf das Vorhandensein von Wirbelsäulenanomalien hinweisen, werden Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule durchgeführt, um eine Skoliose festzustellen, und je nach klinischer Indikation wiederholt. <li data-bbox="676 759 1394 981">• Ganzkörper-MRTs bei allen Personen mit bekanntem PN oder MPNST zu Beginn der Studie und nachfolgend in bestimmten Abständen, zur Bestimmung der Ganzkörper-Tumorlast mittels automatisierter volumetrischer MRT-Analyse. Hierfür wurde auf Basis von <i>Short-T1-Inversion Recovery (STIR)</i>-MRT-Bildern ein Programm zur automatischen Bildanalyse entwickelt <li data-bbox="676 987 1394 1115">• Das MRT der Wirbelsäule wird bei Probandinnen und Probanden mit dokumentierten oder vermuteten spinalen Neurofibromen zu Beginn der Studie und bei klinischer Indikation durchgeführt <li data-bbox="676 1122 1394 1518">• Eine klinische FDG-PET (Rumpf und Extremitäten) wird bei Patientinnen und Patienten mit schnell wachsender oder schmerzhafter PN oder mit PN und zunehmender Beeinträchtigung (Funktionsverlust, Schwäche, sensorische Veränderungen) durchgeführt. Dies wird je nach klinischer Indikation wiederholt. Ein klinischer FDG-PET-Scan wird auch bei Personen mit bestätigter MPNST durchgeführt, sofern diese nicht erst kürzlich durchgeführt wurde. Wenn diese Personen eine Chemotherapie erhalten (die nicht im Rahmen dieses Protokolls verabreicht wird), sind sie für eine FDG-PET geeignet, um das Wiederauftreten der Krankheit und das Ansprechen auf die Behandlung zu überwachen. <li data-bbox="676 1525 1394 1883">• MRT axial und T2 bei Studienbeginn des Gehirns und der Augenhöhe mit und ohne Kontrastmittel gemäß dem Routineprotokoll des klinischen Zentrums bei NIH bei allen Patientinnen und Patienten ≥ 3 Jahre, um das Vorhandensein eines Sehnerv-Glioms zu dokumentieren. MRT-Untersuchungen, die innerhalb von 1 Jahr vor der Aufnahme in diese Studie an einer externen Institution durchgeführt wurden, werden als Ersatz für ein MRT am NIH-Klinikum akzeptiert. Hirn-MRT mit Axial- und T2-Aufnahmen werden bei klinischer Indikation wiederholt, Orbital-MRTs werden nur wiederholt, wenn dies ebenfalls klinisch indiziert ist. <li data-bbox="676 1890 1394 1977">• Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie keinen Tumor in der Sehbahn haben, werden ebenfalls einer MRT Untersuchung unterzogen, wenn sie subjektiv symptomatisch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden oder wenn eine signifikante Verschlechterung der ophthalmologischen Testergebnisse festgestellt wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Röntgenaufnahme des Knochenalters der linken Hand wird bei allen Probandinnen und Probanden ≥ 5 Jahre bis zum Alter von 18 Jahren durchgeführt, wenn dies klinisch angezeigt ist. • Eine Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) der Lendenwirbelsäule und des gesamten Körpers wird bei allen Probandinnen und Probanden ≥ 5 Jahren zu Beginn der Studie und danach alle drei Jahre durchgeführt. Wenn der DEXA-Scan bei Studienbeginn abnormal ist, kann dieser jährlich wiederholt werden. <p><u>Neuropsychologische Untersuchung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine altersgerechte, umfassende Bewertung der kognitiven, akademischen, verhaltensbezogenen und sozial-emotionalen Funktionen sowie der Lebensqualität und der Schmerzen wird bei Patienten mit NF1 zu Beginn der Studie und anschließend jedes Jahr bei jüngeren Kindern (0 – 5 Jahre) und alle 3 Jahre bei älteren Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (6 Jahre und älter) durchgeführt. • Zusätzlich wird bei älteren Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 – 18 Jahren) zwei Jahre nach der umfassenden Beurteilung eine Kurzbeurteilung durchgeführt, um das Verhalten und die sozial-emotionalen Funktionen, die schulischen Leistungen, die Lebensqualität und die Schmerzen zu überwachen. Wenn möglich, wird auch bei einem nicht betroffenen Geschwisterkind des Patienten eine umfassende Untersuchung durchgeführt. • Fragebögen zur Übergangsbereitschaft werden als optionale Komponente der Verlaufsstudie für Teilnehmer im Alter von 16 – 24 Jahren durchgeführt. <p><u>Schmerz und Neuropathie Untersuchung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine umfassende Bewertung des Schmerzstatus der Probandinnen und Probanden wird durch den <i>CC Pain and Palliative Care Service</i> durchgeführt, wenn dies klinisch indiziert ist. • Eine neurologische Basisuntersuchung wird von einer Neurologin/einem Neurologen durchgeführt, mit besonderem Augenmerk auf das Vorhandensein einer generalisierten peripheren Neuropathie, und eine EMG-Basisuntersuchung wird durchgeführt, sofern die Person für die Untersuchung keine Sedierung benötigt • Klinische Folgeuntersuchungen durch eine Neurologin/einen Neurologen und EMG-Untersuchungen werden nur durchgeführt, wenn die nachfolgenden neurologischen Untersuchungen durch das Primärteam eine wesentliche Veränderung zeigen. • Basisbewertung der Schmerzen und bisherige Schmerzanamnesen werden ausgewertet und Interventionen anhand dieser eingesetzt. Die Bewertung der Schmerzen erfolgt anhand einer visuellen <i>Pain Rating</i> Skala (von 0 – 100 mm) –

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von Kindern ab einem Alter von 6 Jahren oder älter und den Eltern von Kindern im Alter von 6 – 18 Jahren. Zusätzlich ist auch eine Untersuchung durch eine Neurologin/einen Neurologen oder eine EMG möglich.</p> <p><u>Rehabilitationsbewertung</u></p> <p>Eine umfassende Bewertung des muskuloskeletalen und funktionellen Status sowie eine Stereophotogrammetrie werden in der Abteilung für Rehabilitationsmedizin des Klinikums zu Beginn und anschließend alle 3 Jahre bis zum Alter von 18 Jahren durchgeführt.</p> <p><u>Ophthalmologische Untersuchung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 3 Jahren werden einer ophthalmologischen Basisuntersuchung unterzogen, einschließlich Sehschärfe, Farbsehen und Gesichtsfelder. • Patientinnen und Patienten mit dokumentierten Anomalien und Patientinnen und Patienten mit Gliomen der Sehnervenbahn werden je nach klinischer Indikation weiteren Untersuchungen unterzogen. • Wenn ophthalmologische Untersuchungen von lokalen Ärztinnen oder Ärzten durchgeführt werden, werden sie nur bei klinischer Indikation am NIH wiederholt. Bei Patientinnen und Patienten mit OPG wird eine Fotodokumentation durchgeführt. • Routine MRT-Untersuchungen des Gehirns und der Augenhöhle bei allen Probandinnen und Probanden ≥ 3 Jahren zu Beginn der Studie. Bei vorhandenem OPG für 3 Jahre alle sechs Monate MRT Untersuchungen, bei stabilem Zustand diese dann jährlich. Bei einer radiologischen oder klinischen Progression, werden diese Patientinnen und Patienten als klinisch indiziert eingestuft. Tritt eine subjektive Symptomatik oder signifikante Verschlechterung der ophthalmologischen Testergebnisse bei Patientinnen und Patienten auf, die zu Beginn der Studie kein OPG hatten, soll

		<p>auch bei diesen eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden.</p> <p><u>Bewertung des Gehörs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die klinische Hörprüfung wird bei Kindern ≥ 6 Jahren zu Beginn der Studie und anschließend bei klinischer Indikation durchgeführt. • Bei Kindern ≥ 6 Jahren, die in der Lage sind, zu kooperieren, werden zu Beginn der Studie und später, wenn klinisch angezeigt, die Hirnstamm-Reaktionen gemessen. • Zusätzlich wird bei Patientinnen und Patienten mit normalem Hörvermögen, die ≥ 6 Jahre alt sind, eine Bewertung der auditiven Verarbeitung durchgeführt. • Klinische Bewertungen durch eine HNO-Ärztin/einen HNO-Arzt werden ebenfalls durchgeführt, wenn dies klinisch angezeigt ist. <p><u>Aktivitätsfragebogen</u> (einmalige Erhebung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren und ein Elternteil werden gebeten, einen Fragebogen über die körperliche Aktivität des Kindes auszufüllen. Insbesondere werden Fragen zum Umfang und zur Art der körperlichen Aktivität, zur Einstellung zu körperlicher Aktivität sowie zu Barrieren und Unterstützungen für die Ausübung körperlicher Aktivität bei diesen Kindern gestellt. • Diese Fragebögen werden von neuen Patientinnen und Patienten und ihren Eltern in der Klinik ausgefüllt oder den Eltern von Kindern und Jugendlichen, die an dieser Studie teilnehmen, mit einem Begleitschreiben und einem frankierten Rückumschlag zugeschickt. <p><u>Untersuchung der Nukleinsäure oder anderer Signaturen von Patientinnen und Patienten mit PN, APN und MPNST</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma, Blut und Speichel werden im Längsschnitt von Studienteilnehmerinnen und -Teilnehmern gesammelt, um Biomarker für die maligne Transformation von Patientinnen und Patienten mit PNs, APNs und MPNST zu entwickeln. Die Untersuchung findet nur bei Patientinnen und Patienten statt, die Teil des Protokolls 10-C-0086 sind. <p><u>Auswertung des Immunfiltrat von PNs sowie des peripheren Blutes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es werden regelmäßig periphere Blutproben entnommen, um die zirkulierenden Immunzellen zu analysieren. Bei Patientinnen und Patienten, die aufgrund von NF1-bedingten Tumoren operiert werden müssen, wird eine Tumorprobe, sofern machbar und nicht für die klinische Bewertung erforderlich, für die Analyse des Immunfiltrat in Tumoren verwendet werden. <p><u>Genomische Analysen zur Beschreibung der molekularen Pathogenese von peripheren Nervenscheidentumoren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Entnahme von peripheren Blutproben und Tumorproben (NF, atypischen NF, MPNST und andere NF1-Tumoren), wenn klinisch indiziert, für genomische Analysen zur Beschreibung
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der molekularen Pathogenese von peripheren Nerven-scheidentumoren. Bei Patientinnen und Patienten, die sich klinisch indizierten Operationen am NCI oder in einem externen Krankenhaus unterziehen, wird geplant, Tumorproben, die nicht für die klinische Versorgung benötigt werden, für umfassende genomische Analysen zu gewinnen, mit dem Ziel, die Pathogenese der Progression von PN zu atypischen NF zu MPNST zu identifizieren. Zusätzlich sollen Blutproben gewonnen werden, um aussagekräftige genomische Analysen zu ermöglichen. Diese Studien werden nur bei Patientinnen und Patienten durchgeführt, die Teil des Protokolls 10-C-0086 sind.</p> <p><u>Begleitende Medikamente/Maßnahmen</u></p> <p>Es ist im Allgemeinen erlaubt, während dieser Studie begleitende Medikamente/Therapien (inclusive OTC-Produkte), die als notwendig für die Versorgung der Patientinnen und Patienten erachtet werden, zu verabreichen. Alle verabreichten Medikamente sollten mit einer Begründung dokumentiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Patientinnen und Patienten dürfen während der Teilnahme am <i>Natural History</i>-Protokoll auch an gleichzeitigen Behandlungsprotokollen für NF1 teilnehmen • Eine gleichzeitige Therapie, einschließlich Prüfpräparate, Standard-Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie oder biologische Therapie, darf im Rahmen dieses Protokolls nicht verabreicht werden. Patientinnen und Patienten, die in diese Studie eingeschrieben sind, können jedoch jede der oben genannten Behandlungen während der Studie erhalten, wenn die Behandlung durch ein anderes Forschungsprotokoll, entweder am NIH oder an einer anderen Einrichtung, oder durch den Arzt/die Ärztin der Patientinnen und Patienten zu Hause erfolgt. • Patientinnen und Patienten können sich während der Teilnahme an diesem Protokoll chirurgischen Eingriffen unterziehen und in der Studie verbleiben, aber Operationen werde nicht im Rahmen dieses Protokolls durchgeführt. • Alle komplementären oder alternativen Therapien einschließlich pflanzlicher Präparate, Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel sollten mit dem PI oder einem Associate Investigator besprochen werden. Alle Mittel werden in den elektronischen Fallberichtsformularen erfasst.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B.	<p><u>Primäre Zielkriterien</u></p> <p><u>Tumormanifestationen</u></p> <p><u>Plexiforme Neurofibrome</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analysieren der Wachstumsrate von PN bei Kindern und jungen Erwachsenen im Laufe der Zeit anhand automatisierter volumetrischer MRT-Analysen in Relation zu Körpergewicht und -größe. Zusätzlich Vergleich der volumetrischen MRT-Analyse mit Standard-Ansprechkriterien für solide Tumore (1-dimensionale und 2-dimensionale Messungen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Ganzkörper tumorlast bei Kindern mit PN im Längsschnitt • Bewertung der FDG-PET bei schnell wachsenden oder schmerzhaften PN. Insbesondere der Nutzen der FDG-PET zur Differenzierung zwischen gutartigen PN und MPNST <p><u>Paraspinale NF</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analysieren der Lage und Wachstumsrate von paraspinale NF im Verlauf, mittels volumetrischer MRT-Analyse und 1D-/2D-Messungen mit einer Evaluation der Sensitivität und Reproduzierbarkeit der volumetrischen MRT-Analyse <p><u>Dermale und subkutane NF</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Entwicklung und Wachstumsrate von dermalen NF mit Hilfe von Digitalfotografie, Volumenfotografie und digitaler Dermatoskopie <p><u>Café-au-lait-Flecken, Lisch Knötchen und andere Hautbefunde</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Entwicklung, Anzahl und Größe von Café-au-lait-Flecken mithilfe von Digitalfotografie, digitaler Dermatoskopie und Kolorimeter <p><u>MPNST</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation des Nutzens von FDG-PET bei der Diagnose eines MPNST und bei der Beurteilung des Ansprechens auf eine Chemotherapie, die nicht im Rahmen dieses Protokolls verabreicht wurde <p><u>Optikusgliom (OPG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation von Patienten mit OPG im Verlauf anhand detaillierter ophthalmologischer Untersuchungen und MRT, wenn klinisch indiziert <p>Weitere NF1-bezogene Manifestationen (wenn möglich)</p> <p><u>Schmerzen und periphere Neuropathie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation der NF1-bezogenen Schmerzen und Neuropathie im Verlauf der Zeit <p><u>Neuropsychologische Funktion und Lebensqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der kognitiven Funktion, um die Entwicklung von spezifischen Lernstörungen und Aufmerksamkeitsproblemen zu beobachten • Bewertung der sozial-emotionalen Funktionen (z. B. Angst, Depression, Selbstwertgefühl) • Untersuchung der Beziehung zwischen kognitiver Funktion, sozial-emotionalem Verhalten und anderen Variablen wie NF1-Symptomen (z. B. schwere Symptome, Sichtbarkeit des Tumors, Lernbehinderungen) und Umweltfaktoren (z.B. Familienfunktion) • Evaluation der kognitiven und sozial-emotionalen Funktion einer Kontrollgruppe von nicht betroffenen Geschwistern im Vergleich zu den NF1 Patientinnen und Patienten, um Defizite zu identifizieren, die eher mit der Krankheit als mit Umwelt- und genetischen Faktoren zusammenhängen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Assoziationen der neuropsychologischen Funktion mit Hirnscan-Anomalien und biochemischen Markern bei Personen mit NF1 • Bewertung der Lebensqualität (QOL) und Beurteilung der Zuverlässigkeit und Gültigkeit der IPI-Skala (allgemeine Lebensqualität) und des Skindex-Fragebogens (krankheitsspezifische QOL) für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit NF1 • Beurteilung der Reliabilität und Validität der hier adaptierten Version der „Ablon NF1 <i>Visibility and Severity Scale</i>“ für Patientinnen und Patienten mit NF1 und PNs • Bewertung der Zuverlässigkeit und Validität der Schmerz-Einstufungs-Skala. Eine neuartige visuelle Analogskala mit Kategoriebezeichnungen, die zur Beurteilung von Schmerzen bei Kindern und Erwachsenen vom Studienteam entwickelt wurde. • Beschreibung, inwieweit Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 16 – 24 Jahren auf den Übergang in verschiedene Bereiche der Erwachsenenverantwortung vorbereitet sind. Einschließlich des Übergangs von medizinischen Versorgung in Erwachsenenversorgungen, des Übergangs von der High School in eine berufliche oder schulische Ausbildung und des Übergangs vom abhängigen zum unabhängigen Leben. Dies umfasst ein Formular zum Hintergrund des Übergangs, den TRAQ und die Bewertung nach dem Casey <i>Living Skill Instrument</i>. <p><u>Motorische Funktionen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der motorischen Funktion und Beeinträchtigung/Einschränkungen bei Personen mit NF1 anhand von Sprach- und Sprechuntersuchungen. Hierzu gehören: die vollständige Untersuchung der oralen Sensomotorik, die Kenntnis und Verwendung des Einzelwortschatzes, sowie das Hörverstehen und der Ausdruck der Sprech- und Sprachfähigkeit. Es wird der Anteil der Patientinnen und Patienten ermittelt, die in jedem Bereich eine signifikante Dysfunktion aufweisen. <p><u>Endokrinologie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des hormonellen Einflusses auf die Entwicklung und das Fortschreiten von NF-1 Manifestationen (dermale Neurofibroma, PN, Café-au-lait-Flecken, Wachstum, knöcherne Veränderungen, vorzeitige Pubertät, hypothalamisch-hypophysäre Dysfunktion, Knochenmineraldichte, Skelettgesundheit sowie Phäochromozytom -Screening) <p><u>Genotyp-Phänotyp-Korrelation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Umfassende NF1-Mutationsanalyse und detaillierte Phänotypisierung, einschließlich der Quantifizierung von tumorbezogenen und nicht-tumorbezogenen NF1-Manifestationen. Prüfung auf eine Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp. Verwendung der Ergebnisse nur zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Forschungszwecken, solange von Patientinnen oder Patienten nicht anders angefordert.</p> <p><u>Genotyp-Modifikator</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Identifikation der Modifikatoren von NF1 durch die Suche nach Assoziationen von Genexpression und Phänotyp • Test auf Assoziation und Verknüpfungen zwischen den Modifikator-Kandidatengen und dem entsprechenden Subphänotyp <p><u>Kardiopulmonale Funktion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überwachung und Bewertung der Herzfunktion zu Beginn bei allen Personen, als auch im Verlauf bei Personen mit NF1 und klinischen Befunden, die zu einer Beeinträchtigung der kardiopulmonalen Funktion führen können, wie z. B. Trichterbrust, Skoliose, mediastinalem PN. (Endpunkt entfernt mit Amendment I) <p><u>Hörvermögen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation der auditorischen Funktion zu Beginn und im Verlauf (alle 3 Jahre) bei allen Personen und bei klinischer Indikation <p><u>Anomalien der Knochen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung von Personen auf Skoliose, andere knöcherne Anomalien, Knochenmineraldichte und Zahnbefunde • Klinische Basis-Röntgenaufnahme der Zähne bei Kindern ≥ 5 Jahren, mit anschließender jährlicher bis zweijährlicher Nachfolgeuntersuchung mit Röntgenaufnahmen bei klinischer Indikation (Endpunkt entfernt mit Amendment I) • Validierung der Intra-Patienten-Reproduzierbarkeit der halbautomatischen volumetrischen Wachstumsplattenmessung mittels Knie-MRT für eine Untergruppe von Patienten (Endpunkt entfernt mit Amendment I) <p><u>Seltene oder ungewöhnliche NF1-Manifestationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung und Beobachtung von Patientinnen und Patienten mit NF1 bei denen seltene oder ungewöhnliche NF1-Manifestationen im Verlauf auftreten <p>Biologische Untersuchungen</p> <p><u>Untersuchung der Nukleinsäure oder anderer Biosignaturen (Nach Änderung I umgesetzt)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung von Nukleinsäure- oder anderen Biosignaturen von Patienten mit PN, atypischen Neurofibromen und MPNST in dem Bemühen, diagnostische Tests zur Krankheitsüberwachung zu entwickeln und zu neuen Behandlungsoptionen für Patienten mit NF1 beizutragen. Diese Informationen sind explorativ und werden nicht an die Patientin/den Patienten oder die primären Bezugspersonen weitergegeben. Die Untersuchungen werden nur an Patientinnen und Patienten durchgeführt, die in die Teilnahme am Protokoll einwilligen: Umfassende Omics-Analyse von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>pädiatrischen soliden Tumoren und Einrichtung eines Archivs für verwandte biologische Studien.</p> <p><u>Immunfiltrate von NF1-Tumoren, sowie Immunzellen im peripheren Blut</u> (nach Änderung I umgesetzt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation der Immunfiltrate von NF1-Tumoren (PN, ANF, MPNST) sowie des peripheren Blutes auf zirkulierende Immunzellen <p><u>Genomanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Entnahme von peripheren Blutproben und, falls klinisch indiziert, Tumorproben (PN, atypisches Neurofibrom, MPNST und andere NF1-Tumoren) für genomische Analysen zur Beschreibung der molekularen Pathogenese von peripheren Nervenscheidentumoren. Patientinnen und Patienten mit dermalen Neurofibromen oder oberflächlichen, leicht und sicher zugänglichen Tumoren können zustimmen, dass eine Biopsie nur zu Forschungszwecken entnommen wird (bei Patientinnen und Patienten, die an Protokoll 10-C-0086 teilnehmen: Umfassende Omics-Analyse von pädiatrischen soliden Tumoren und Einrichtung eines Archivs für verwandte biologische Studien). <p><u>NF1-Keimbahngenotypisierung und eine detaillierte phänotypische Auswertung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung einer NF1-Keimbahn-Genotypisierung und einer detaillierten phänotypischen Auswertung, um die Beziehung zwischen Genotyp und Phänotyp bei Patientinnen und Patienten mit NF1-bezogenen gastrointestinalen Stromatumoren (NF1-GIST) zu beschreiben. • Ziel ist es, einen umfassenden Behandlungsplan und Empfehlungen zu entwickeln, die sowohl mit den Patientinnen und Patienten als auch den primären Bezugspersonen kommuniziert werden. <p>Toxizitätskriterien</p> <p>Alle unerwarteten oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder Risiken werden dem NCI IRB gemeldet, auch wenn es sich hierbei um eine nicht-therapeutische Studie handelt</p> <p>Hierzu gehören unerwartete Ereignisse bei Biopsien oder Blutentnahmen, alle Todesfälle sowie potenzielle Risiken die möglicherweise psychologischer Natur sind oder durch den Verlust der Vertraulichkeit entstehen</p> <p>Die Prüferinnen und -Ärzte sind angehalten, aufmerksam hinsichtlich potenzieller Risiken im Verlauf der Studie oder bei der Datenanalyse zu sein.</p> <p>Dieser Studie liegen die CTCAE-4 des <i>Cancer Therapy Evaluation Program</i> für die Bewertung von Toxizität und unerwünschten Ereignissen zugrunde</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE):</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Definiert als jede Reaktion, Nebenwirkung oder jedes unerwünschte Ereignis, das während des Verlaufs der klinischen Studie im Zusammenhang mit der Forschung am Menschen auftritt. Unabhängig davon, ob das Ereignis als mit der Forschung zusammenhängend oder als klinisch bedeutsam angesehen wird oder nicht.</p> <p>Da im Rahmen dieses Protokolls keine Therapien verabreicht werden, umfassen UE:</p> <p>Ereignisse, die von Patientinnen und Patienten berichtet werden.</p> <p>Klinisch signifikante abnorme Befunde bei den körperlichen Untersuchungen oder Laborauswertungen, die möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit einem Test oder Verfahren auftreten, dass gemäß diesem Protokoll durchgeführt wurde.</p> <p>Abnormale Laborwerte werden bei folgenden Eigenschaften als UE betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn sie zum Abbruch der Studie führen. • Wenn sie mit klinischen Zeichen oder Symptomen verbunden sind • Wenn sie eine Behandlung oder therapeutische Intervention benötigen • Wenn sie mit dem Tod oder einem anderen schwerwiegenden UE, einschließlich Krankenhausaufenthalt verbunden sind • Wenn sie von Prüferin oder Prüfer als von signifikanter klinischer Bedeutung eingeschätzt werden (mit Angaben von Einzelheiten zu den Maßnahmen, die ergriffen wurden und ihrer Ergebnisse) <p>Alle genannten UE werden unabhängig ihres Schweregrades bis zur Rückkehr zum Ausgangswert oder einer zufriedenstellenden Lösung beobachtet</p> <p><u>Vermutete Nebenwirkung</u> Jede Nebenwirkung bei der eine begründete Möglichkeit besteht, dass die Forschung diese verursacht hat. Impliziert einen geringeren Grad an Gewissheit über die Kausalität als eine tatsächliche Nebenwirkung, die durch eine Forschungsmaßnahme verursacht wurde</p> <p><u>Unerwartete Nebenwirkung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jedes unerwünschte Ereignis oder vermutete Nebenwirkung, wenn diese nicht mit der beschriebenen Risikoinformation übereinstimmt. <p><u>Schwerwiegend</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein nicht erwartetes Problem oder eine Protokollabweichung ist schwerwiegend, wenn es die Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses erfüllt oder wenn es die Sicherheit, das Wohlergehen oder die Rechte der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer oder anderer Personen gefährdet <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • UE oder vermutete Nebenwirkung ist schwerwiegend, wenn es nach Ansicht der Prüferin/des Prüfers oder der Sponsoren zu einem der folgenden Ereignisse führt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod ○ Lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelwirkung ○ Stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes ○ Anhaltende oder signifikante Unfähigkeit oder erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen ○ Eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler ○ Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern, können als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen angesehen werden, wenn sie nach angemessener medizinischer Beurteilung die Patientinnen und Patienten gefährden und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern, um eines der in dieser Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern <p><u>Invalidität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit einer Person, normale Lebensfunktionen auszuführen. <p><u>Protokollabweichungen (NIH Definition)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede Änderung, Abweichung oder Abweichung von dem vom IRB genehmigten Forschungsprotokoll <p><u>Nichteinhaltung (NIH Definition)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Nichteinhaltung der geltenden NIH-Richtlinien zum Schutz von Menschen in der Forschung (HRPP), der IRB-Anforderungen oder der behördlichen Anforderungen zum Schutz von Menschen in der Forschung. <p><u>Unerwartetes Problem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jedes Ereignis, jede Erfahrung oder jedes Ergebnis das: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwartet ist in Bezug auf Art, Schwere oder Häufigkeit im Verhältnis zu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ (a) den Forschungsrisiken, die im vom IRB genehmigten Forschungsprotokoll und Dokument zur Einverständniserklärung, in der Prüferinformation oder in anderen Studiendokumenten beschrieben sind, und ▪ (b) den Merkmalen der untersuchten Probandenpopulation; UND ▪ mit der Teilnahme an der Forschung zusammenhängt oder möglicherweise zusammenhängt; UND ▪ darauf hinweist, dass die Forschung den Probandinnen und Probanden oder anderen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ein größeres Risiko eines Schadens (einschließlich eines physischen, psychologischen, wirtschaftlichen oder sozialen Schadens) auferlegt, als bisher bekannt oder erkannt wurde.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Zielkriterien, die aufgrund der Änderung I entfernt wurden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Entwicklung und Anzahl der Lisch-Knötchen im Verlauf, mittels Spaltlampenuntersuchung (Primäres Zielkriterium) • Untersuchung der Assoziation zwischen Genexpression und dem „Sub-Phänotyp“ von plexiformen Neurofibromen • Auswertung von Ganzkörper-Volumenaufnahmen (Stereophotogrammetrie): <ul style="list-style-type: none"> ○ Evaluation von Ganzkörper-Volumenaufnahmen bei Personen mit Körperdysmorphen Störungen bei NF1 (z. B. Skoliose, Trichterbrust, großen externen PN) im Verlaufe der Zeit, um Veränderungen zu bewerten. • Serum-Biomarker <ul style="list-style-type: none"> ○ Beurteilung, ob ein Serum-Biomarker identifiziert werden kann, der das Vorhandensein eines MPNST gegenüber einem gutartigen PN vorhersagt. • Bewertung des Blut- und Urinspiegels des Wachstumsfaktors Midkine (MK) und Untersuchung der Beziehung zwischen MK-Spiegel und Tumorlast oder knöchernen Manifestationen von NF1 • Untersuchung dermalen NF und peripherer mononukleärer Blutzellen auf Ganzgenomexpression und Verlust von Heterozygotie
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wird davon ausgegangen, dass die Mehrheit der in Frage kommenden Personen, die am NIH gescreent wurden, an der Teilnahme an dieser Studie interessiert sein werden. Somit wird erwartet, dass innerhalb des ersten Jahres 50 der derzeitigen Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen werden, indem 1 – 2 Patientinnen und Patienten pro Woche, und dann 10 bis 20 neue Patientinnen und Patienten pro Jahr aufgenommen werden. Diese Patientinnen und Patienten werden am NIH für die Teilnahme an Behandlungsstudien evaluiert und können somit auch in dieses <i>Natural History</i> -Protokoll aufgenommen werden. Um die Möglichkeit zu haben, eine große Anzahl solcher Individuen zu untersuchen und sie über einen bedeutenden Zeitraum longitudinal zu verfolgen, wird vorgeschlagen maximal 250 Individuen mit NF1 über einen Zeitraum von 10 Jahren in diese Studie einzuschließen. Zusätzlich werden nicht betroffene Geschwister und biologische Eltern in diese Studie aufgenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	<u>Nicht-medizinische oder administrative Gründe für vorzeitigen Studienabbruch</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<ul style="list-style-type: none"> • Zu dem Zeitpunkt, an dem Patientinnen und Patienten aus der Studie genommen werden, sollte eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, wenn möglich. • Rücknahme der Einwilligung durch Patientin/Patient oder Vormund. Die Gründe müssen in der zugehörigen Krankenakte vermerkt werden. • Wenn es im besten Interesse der Patientin/des Patienten erachtet wird. • Bei Schwerwiegendem Verstoß gegen den Prüfplan, wie vom Prüfarzt festgelegt, wie z. B. Nichteinhaltung • Wenn der Nachuntersuchung verloren oder bei Unfähigkeit, zu Nachuntersuchungen zu erscheinen <p><u>Vorgehensweise bei Studienabbruch</u></p> <p>Die autorisierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter müssen das NCI <i>Central Registration Office</i> informieren, wenn eine Patientin/ ein Patient aus der Studie genommen wird. Hierfür ist ein Formular auf der Internetseite des <i>Center for Cancer Research</i> zu finden, welches ausgefüllt und mit einer verschlüsselten Mail an das NCI <i>Central Registration Office</i> geschickt werden muss.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend, da einarmige Studie
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da einarmige Studie
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da einarmige Studie
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da einarmige Studie
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in	Nicht zutreffend, da einarmige Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, da einarmige Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da einarmige Studie
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Es werden Längsschnittanalysen explorativer Weise durchgeführt, um die Entwicklung von NF1-bezogenen Tumor- und nicht-Tumor-Manifestationen über die Zeit, sowie deren Häufigkeit und Ausmaß zu beschreiben.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Studie sind mit Vorsicht zu interpretieren, da die verwendeten Behandlungen einen Einfluss auf den natürlichen Verlauf von NF1 haben können. Wenn eine ausreichende Anzahl von Patientinnen und Patienten verfügbar ist, werden, soweit möglich, auch Analysen mit homogenen Untergruppen von Patientinnen und Patienten durchgeführt.</p> <p>Während Patientinnen und Patienten mit PN bei den meisten Auswertungen bis zum Erreichen eines Alters von 18 Jahren beobachtet werden, können Analysen durchgeführt werden, bevor alle erwarteten 250 (maximal) Personen die Auswertungen der Studie abgeschlossen haben.</p> <p>Als allgemeine Richtlinie werden formale Vergleiche zwischen zwei Gruppen zum Beispiel nur dann durchgeführt, wenn insgesamt 30–40 Personen in beiden Gruppen für einen spezifischen Vergleich zur Verfügung stehen (um für einen gegebenen Vergleich eine Power von ca. 80 % für einen Test mit einer Effektgröße von 1,0 und einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 0,05 zu ermöglichen).</p> <p>Für die Bewertung von Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei einzelnen Patientinnen und Patienten, müssen Beobachtungen von mindestens 10–20 Personen für einen bestimmten Endpunkt zur Verfügung stehen, damit ein gepaarter Test mit mindestens 80 % Power für eine Effektgröße von 1,0 und einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 0,05 durchgeführt werden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kann. Eine größere Anzahl von Probandinnen und Probanden in einer Gruppe kann analysiert werden, wenn dies vom Studienstatistiker als wünschenswert erachtet wird. Wenn möglich, werden die geplanten Analysen getrennt für Patientinnen und Patienten durchgeführt, die eine auf ihren Tumor gerichtete Behandlung erhielten, und für Patientinnen und Patienten, die dies nicht taten.</p> <p>Alle Analysen werden als hypothesengenerierend interpretiert und die Ergebnisse werden ohne formale Anpassung für multiple Vergleiche präsentiert. Es wird erhofft, dass die gewonnenen Informationen zumindest die Häufigkeit und den Schweregrad der ausgewerteten Manifestationen sowie deren Veränderung im Laufe der Zeit aufzeigen.</p> <p>Beispielhafte Arten geplanter Analysen für jeweilige Ziele (genaue Methoden können abweichen)</p> <p><u>Bewertung Wachstumsrate von PN im Verhältnis zu Körpergewicht und Körpergröße/Vergleich der volumetrischen MRT-Ansprechkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Vergleich der Progressionsanalyse unter Verwendung volumetrischer MRT-Kriterien und 1D- (RECIST) und 2D- (WHO) Kriterien. Progressionsfreies Überleben für 1D-, 2D- und 3D- (NF1-Studien) Ansprechkriterien wird mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Die Linearität des Wachstums und die Variabilität der drei Methoden werden analysiert. <p><u>Bewertung Ganzkörper tumorlast bei PN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Lokalisation von PN im MRT wird nach grober anatomischer Region und Körperseite klassifiziert. Spinale NF werden nach Lage (zervikal, thorakal oder lumbal) und Größe klassifiziert. Das Volumen von spinalen NF mit einem längsten Durchmesser von mehr als 3 cm wird berechnet und in das Gesamtvolumen der PNs einbezogen. Bei Läsionen mit einem größten Durchmesser von < 3 cm wird keine volumetrische Analyse durchgeführt. Die Verteilung der Tumorlast wird beschrieben und die Veränderung über die Zeit berechnet. <p><u>Bewertung der FDG-PET bei Kindern, um gutartige PN von MPNST zu unterscheiden/Bewertung der FDG-PET bei Diagnose und Ansprechbewertung der MPNST</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die maximalen standardisierten ¹⁸FDG-Aufnahme-Werte (SUV_{max}, <i>standardized uptake value</i>) von PN und MPNST (etabliert oder vermutet) werden bestimmt und mit den histologischen Befunden von Kernbiopsien verglichen, die aus tumorhaltigen Bereichen mit der höchsten FDG-PET-Aufnahme gewonnen wurden. Die Befunde werden mit der veröffentlichten Literatur verglichen. Die Korrelation zwischen SUV_{max}, Tumorwachstumsrate und Histologie wird bewertet. Der Wilcoxon-Rangsummentest (mit zweiseitigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>p-Werten) wird verwendet, um SUV_{max} für maligne und benigne Tumore zu vergleichen.</p> <p><u>Analyse von Lage und Wachstumsrate spinaler NF mit Hilfe von volumetrischen MRT-Analysen und 1-D/2-D Messungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Häufigkeit und Verteilung von spinalen NF und paraspinalen PN pro Alter wird analysiert. Sowohl die volumetrische MRT-Analyse der intraspinalen Komponente von spinalen NF als auch die Analyse des Liquorvolumens, das die spinalen NF umgibt werden als Hilfsmittel zur Beurteilung der Progression von spinalen NF untersucht. Diese Analysen werden von 2 Beobachtern an getrennten Tagen durchgeführt, um die Unterschiede zwischen den Tagen, den Variationskoeffizienten und die Unterschiede zwischen den Beobachtern zu bestimmen. <p><u>Entwicklung und Wachstumsrate von dermalen NF, subkutanen NF und Café-au-lait-Flecken durch Digitalfotografie, Volumenfotografie und digitaler Dermatoskopie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Typischer Weise Messung der Café-au-lait Flecken als früheste Manifestation der NF1 mithilfe eines Messschiebers. Zusätzlich Verwendung digitaler Fotografie, Volumen-fotografie und digitaler Dermatoskopie. <p><u>Bewertung der NF1-bedingten Schmerzen und Neuropathie im Längsschnitt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Häufigkeit, Intensität und Ort der Schmerzen und der diffusen peripheren Neuropathie sowie die Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens werden beschrieben und mit Alter, Geschlecht und Tumorlast korreliert. Die von der primären Betreuungsperson eingeleiteten Schmerzbehandlungen und deren Wirksamkeit werden bei jedem Besuch dokumentiert. <p><u>Neuropsychologische Funktion und Lebensqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die kognitiven und sozial-emotionalen Funktionen werden im Längsschnitt bei Personen mit NF1 und bei nicht betroffenen Geschwistern als Kontrollgruppe untersucht. Veränderungen der Funktionsfähigkeit im Laufe der Zeit können innerhalb jeder der verschiedenen Altersgruppen anhand von altersgruppenspezifischen sowie altersgruppenübergreifend Messwerten analysiert werden, die über den größten Teil der Altersspanne der Probandinnen und Probanden verwendet werden. Dies sind beispielsweise: IQ, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, akademische Funktion und feinmotorische Geschicklichkeit. Die Beziehung zwischen kognitiver Funktion, sozial-emotionalem Verhalten und anderen Variablen wie NF1-Symptomen (z. B. Schweregrad der Symptome, Sichtbarkeit des Tumors, Lernbehinderungen) und Umweltfaktoren (z. B. Funktion der Familie) soll untersucht werden. Um die Beziehungen zwischen den neuroverhaltensbezogenen Testergebnissen und anderen Variablen zu untersuchen, werden Pearson r-Korrelationsanalysen für kontinuierliche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Variablen oder Zweigruppentests für kategoriale Variablen durchgeführt. Zusätzlich können multiple Regressionsanalysen verwendet werden, um zu untersuchen, inwieweit bestimmte Variablen, wie z. B. medizinische oder Neuroimaging Werte, die Leistung bei neuroverhaltensbezogenen Messungen vorhersagen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Lebensqualität wird im Längsschnitt evaluiert und die Zuverlässigkeit und Validität der (IPD)-Skala, des Skindex-Fragebogens und der adaptierten NF1 <i>Visibility and Severity Scale</i> (VSS) werden für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit NF1 untersucht. Diese Maße wurden in mehreren laufenden Behandlungsstudien für NF1 plexiforme Neurofibrome verwendet. Es kann auch das Profil der Subtest- und Domänen-Scores innerhalb der Gruppen untersucht und die Anzahl der einzelnen paarweisen Vergleiche, die für die einzelnen Subtests durchgeführt werden, reduziert werden. Nicht-parametrische Tests werden verwendet, wenn die Daten nicht normalverteilt sind. Das Hauptziel der Fragebögen zur körperlichen Aktivität ist es, das Niveau und die Art der körperlichen Aktivitäten zu beschreiben, die Kinder mit NF1 ausüben, die Barrieren und Unterstützungen bei der Ausübung körperlicher Aktivitäten und ihre Einstellung zu körperlicher Aktivität, und wie diese Variablen mit dem Schweregrad der NF1-Symptome zusammenhängen. Deskriptive Statistiken (z. B. Mittelwerte, Prozentsätze und Häufigkeiten) werden berechnet, um die Daten aus den Fragen zur körperlichen Aktivität zusammenzufassen, wo dies angebracht ist. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Varianzanalysen (ANOVAs) werden berechnet, um die Beziehungen zwischen den Variablen der körperlichen Aktivität und den in dieser Studie erhobenen Daten wie Krankheitsschwere (Tumolvolumen, Bewertungen der Krankheitsschwere, NF1-Komplikationen), Schmerzen, Lebensqualität, sozial-emotionale Funktionen und kognitive Fähigkeiten zu untersuchen. Nicht-parametrische Analysen werden durchgeführt, wenn die Daten nicht den Annahmen entsprechen, die für parametrische Methoden der Datenanalyse erfüllt sein müssen. <p><u>Bewertung motorischer Funktion und Beeinträchtigung/Einschränkungen bei NF1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Längsschnittauswertung der motorischen Funktion wird mit altersgerechten Tests durchgeführt und die Häufigkeit von Beeinträchtigungen und Veränderungen im Laufe der Zeit beschrieben. <p><u>Beschreibung, inwieweit Jugendliche und junge Erwachsene auf den Übergang in verschiedene Bereiche der Erwachsenenverantwortung vorbereitet sind</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die über die Patientinnen und Patienten gesammelten Daten werden verwendet, um deskriptive Statistiken (z. B. Mittelwerte, Prozentsätze und Häufigkeiten) zu erhalten und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>somit die aus den Übergangsfragebögen und Interviews gesammelten Daten zusammenzufassen, wenn dies angebracht ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Varianzanalysen (ANOVAs) werden berechnet, um Zusammenhänge zwischen Variablen der Übergangsbereitschaft und Daten aus der Verlaufsstudie zu untersuchen, wie z. B. Krankheitsschwere (z. B. Tumorzellen, Bewertungen der Krankheitsschwere, NF1-Komplikationen), Schmerzen, schulische Leistungen, adaptive Fähigkeiten und kognitive Fähigkeiten. • Nicht-parametrische Analysen werden durchgeführt, wenn die Daten nicht die Annahmen erfüllen, die für die Anwendung parametrischer Methoden der Datenanalyse erforderlich sind. <p><u>Endokrinologie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Zusammenhang zwischen Veränderungen bestimmter Hormonspiegel und dem Vorhandensein, der Entwicklung und dem Fortschreiten von NF1-Manifestationen (dermale und subkutane NF, PN, Café-au-lait-Flecken) werden untersucht <p><u>Genotyp-Phänotyp-Korrelation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Umfassende NF1-Mutationsanalyse und eine detaillierte Phänotypisierung einschließlich der Quantifizierung von tumorbezogenen und nicht-tumorbezogenen NF1-Manifestationen. Ergebnisse der Genotypisierung dieser Kohorte mit PNF werden mit dem Spektrum von 1770 Mutationen verglichen, darunter 100 nicht verwandte Patientinnen und Patienten mit plexiformen Neurofibromen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Hierfür werden die Mutationen in die drei Gruppen unterteilt: (1) Nonsense, <i>Out-of-frame</i> Spleiß-Mutation, <i>Frameshift</i>-Mutationen; (2) <i>Missense</i>-Mutationen und <i>in-frame</i> Spleiß-Mutation; (3) Mutationen, die das NF1-Gen sowie alle Gene, die sich in der häufigsten 1,5 Mb-Deletion befinden, gegenüber nur einem Teil der flankierenden Gene deletieren. • Testung, ob Zusammenhang zwischen Typ der NF1-Mutation, NF1-Manifestation und den mit NF1 verbundenen Komplikationen besteht: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lisch-Knötchen; Anzahl an <i>Cafe-au-Lait</i>-Flecken; axilläre Sommersprossen; Anzahl kutaner und dermaler NF; PN; Optikusgliom; innere oder spinale Neurofibrome; Skelettanomalien; andere Neoplasmen; Herz-Kreislauf-Erkrankungen; Entwicklungsstörungen und Lernbehinderung; NF-Noonan-Phänotyp; Watson-Syndrom-Phänotyp • Untersuchung phänotypische Gruppen: Vergleich zwischen Gruppe, die spezifisch von PNs betroffen ist mit großer Kohorte mit klassischer NF, aber ohne PNs. • Logistische Regressionsanalyse zur Berechnung der Signifikanz, der relativen Risiken (RR) und der 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für binäre Ergebnisse. Lineare

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Regressionsanalyse für kontinuierliche Ergebnisse. Kovariate Informationen wie Geschlecht, Art der konstitutionellen NF1-Mutation und Alter bei der Untersuchung (als kontinuierliche Variable), werden für die Aufnahme in die Modelle berücksichtigt. Mutationskovariate als mehrere binäre Variablen kodiert (Indikatoren für Missense-, In-Frame- und <i>Out-of-Frame</i>-Spleiß-Mutation sowie <i>Nonsense</i>-Mutationen). Alter bei der Untersuchung als Kovariate einbezogen.</p> <p><u>Knöcherner Anomalien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analyse der Knochenmineraldichte und der Hormonspiegel und Vergleich mit Personen, die nicht von NF1 betroffen sind. Assoziationen zwischen Hormonspiegeln, Knochenmineraldichte und Skelettbefunden und NF1-Tumormanifestationen werden untersucht Zwei Knie-MRTs pro Patientin oder Patient, um die Intra-Patienten-Variabilität für die Validierung des Wachstumspaltensvolumens zu bewerten. Anzahl festgelegt anhand einem $\alpha = 0,05$ und einer Power von 0,8. Zusätzlich lineare Regression zwischen Volumina der beiden Scans zur Beurteilung der Korrelation und Bland-Altman-Plot zur Analyse der Konkordanz mit einem Pitman-Test der Varianzdifferenz zur Prüfung der Konkordanz. <p><u>Biomarker für Krankheitsstatus (PN, MPNST)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Verwendung verschiedene Plattformen und Assays zur Identifikation von Biomarkern für die jeweilige Krankheit. Analysendurchführung zunächst explorativ in kleinen Probensätzen. Bei Identifizierung vielversprechender Strategien, Änderung des Protokolls, um die Aufnahme weiterer Patientinnen und Patienten zu ermöglichen. <p><u>Genomische Analyse zur Identifizierung der molekularen Pathogenese von PN und MPNST</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Vermutlich nicht mehr als 20 Tumorproben pro Jahr von Patientinnen und Patienten, die sich einer klinisch indizierten Operation am NCI oder ihrer Institution unterzogen haben. Zusätzlich zu Tumorproben auch Blutproben zur Keimbahnanalyse und für zirkulierende Tumor-DNA und Mutationsanalyse. Explorative und deskriptive Studie.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Bis zum 27.06.2016 konnten 157 Patientinnen und Patienten mit NF1 in die NF1 <i>Natural History</i> Studie aufgenommen werden. Zusätzlich wurden 24 nicht betroffene Geschwister und 42 biologische Eltern rekrutiert. Somit wurden 223 Patientinnen und Patienten/Geschwister/Eltern in die Studie aufgenommen. 13 Patientinnen und Patienten sind verstorben, ein Patient hat seine Einwilligung zurückgezogen. Somit sind noch 209 Patientinnen und Patienten/Geschwister/Eltern in dieser Studie. Von den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind einige gleichzeitig in Behandlungsstudien zur Behandlung von PNs eingeschrieben oder werden nach der Teilnahme an einer oder mehrere Behandlungsstudien in dieser <i>Natural History</i> Studie verfolgt.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es wurde keine Randomisierung vorgenommen und die Studienteilnehmerinnen und -Teilnehmer haben keine protokollbezogene Behandlung erhalten. 223 Patientinnen und Patienten/Geschwister/Eltern sind in diese Studie aufgenommen worden und 209 Patientinnen und Patienten/Geschwister/Eltern weiterhin Teil der Studie.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
14	Aufnahme / Rekrutierung	<p>Voruntersuchung</p> <p>Die Untersuchung vor der Aufnahme umfasst die Überprüfung, ob die Patientin oder der Patient alle Zulassungskriterien erfüllt. Wenn möglich, werden frühere Röntgenaufnahmen (einschließlich Röntgenaufnahmen, MRTs, PET-Scans usw.) und Daten über frühere Behandlungen sowie Gewichts- und Größendaten zur Überprüfung und zum möglichen Vergleich eingeholt.</p> <p>Dauerhafte Vollmacht</p> <p>Allen Probandinnen und Probanden die ≥ 18 Jahre alt sind wird die Möglichkeit geboten eine DPA zu erteilen, damit eine andere Person Entscheidungen über ihre medizinische Versorgung treffen kann, falls sie entmündigt oder kognitiv beeinträchtigt werden.</p> <p>Registrierungsprozess</p> <p>Autorisiertes Personal muss berechnigte Kandidatinnen und Kandidaten innerhalb von 24 Stunden nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung beim NCI Central Registration Office registrieren. Eine Registrierungsberechtigungs-Checkliste auf der Website muss ausgefüllt und mit einer verschlüsselten E-Mail an das NCI Central Registration Office gesendet werden. Die Verifizierung der Registrierung wird elektronisch per E-Mail an das Forschungsteam weitergeleitet. Ein Aufzeichnungsgerät ist während der Nicht-Arbeitszeit verfügbar.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Um die Möglichkeit zu haben, eine große Anzahl an Individuen zu untersuchen und sie über einen bedeutenden Zeitraum longitudinal zu verfolgen, wird vorgeschlagen maximal 250 Individuen mit NF1 über einen Zeitraum von 10 Jahren in diese Studie einzuschließen. Es wird geplant, dass die Studie für Auswertungen bis zu 10 Jahre nach der Aufnahme der letzten Patientin/des letzten Patienten offenbleibt. Zusätzlich werden nicht betroffene Geschwister und biologische Eltern in diese Studie aufgenommen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, da die Studie weiterhin läuft.
<p>a: nach CONSORT 2010</p> <p>ANF: <i>Atypical Neurofibroma</i>; CAL: <i>Café-au-lait Flecken</i>; CLIA: <i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i>; CRADA: <i>Cooperative research and development agreement</i>; CRO: <i>Central Registration Office</i>; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; DEXA: <i>Dual-Röntgen-Absorptiometrie</i>; DPA: <i>Durable Power of Attorney</i>; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EMG: <i>Elektromyographie</i>; FDG-PET: <i>Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie</i>; GIST: <i>Gastrointestinal stromal tumor</i>; HRPP: <i>Human Research Protections Program</i>; INR: <i>International Normalized Ratio</i>; IPI: <i>Impact of pediatric illness Scale</i>; IRB: <i>Institutional review board</i>; MK: <i>Midkine</i>; MPNST: <i>malignant peripheral nerve sheath tumors</i>; NF1: <i>Neurofibromatose Typ 1</i>; NH: <i>Natural History</i>; OPG: <i>optic pathway glioma</i>; OTC: <i>Over-the-counter</i>; PI: <i>Principal Investigator</i>; PN: <i>Plexiformes Neurofibrom</i>; PT: <i>Prothrombinzeit</i>; PTT: <i>Partielle Thromboplastinzeit</i>; QoL: <i>Quality of life</i>; STIR: <i>Short T1-Inversion Recovery</i>; TRAQ: <i>Transition Readiness Assessment Questionnaire</i>; VSS: <i>Visibility and Severity Scale</i></p>		

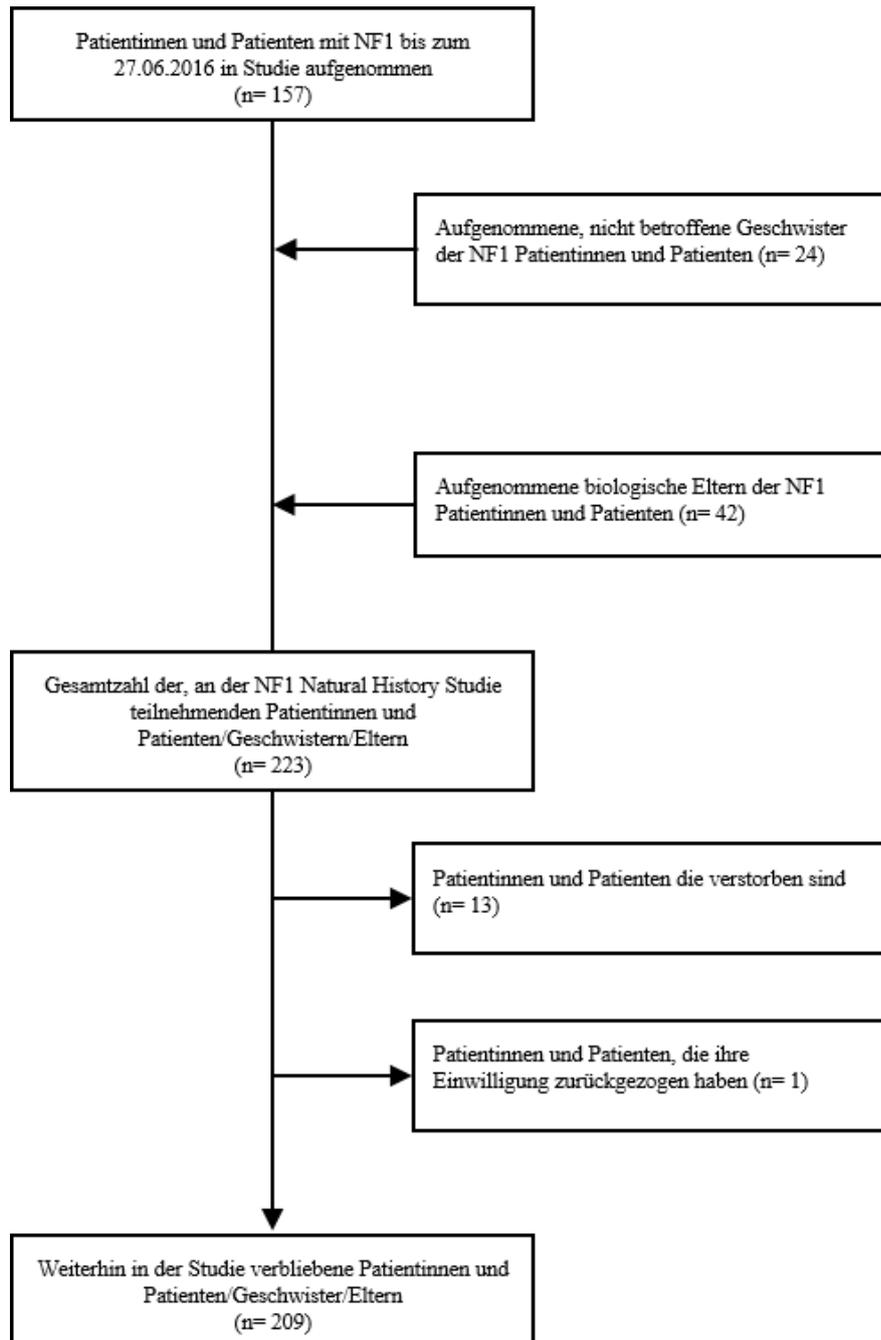


Abbildung 4-91(Anhang): Patientenfluss der Studie NCI-08-C-0079

Fallserie von Baldo et al., 2020

Tabelle 4-202 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Fallserie von Baldo et al., 2020

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In dieser Fallserie sollte Selumetinib als Behandlung von symptomatischen inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 betrachtet werden. Ziel war es, eine prospektive Fallserie von Patientinnen und Patienten zu beschreiben, die mit Selumetinib behandelt wurden, wobei der Schwerpunkt auf unerwünschten Ereignissen lag. Die Patientinnen und Patienten erhielten Selumetinib im Rahmen des <i>Compassionate Use</i> zur Behandlung von hochsymptomatischen, hartnäckiger und progressiven PNs, welche zu einer Entstellung, Schmerzen oder Kompression innerer Organe führten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine Fallserie, die als Monozentrische Studie mit Genehmigung des IRB (<i>Institutional Review Board</i>) durchgeführt wurde. Hierfür wurden alle Patientinnen und Patienten, die in der pädiatrischen Abteilung des wissenschaftlichen Forschungsinstituts und Krankenhauses „Burlo Garofolo“ von November 2017 bis Januar 2020 Selumetinib erhielten, nach und nach eingeschlossen. Die Überwachung der Patientinnen und Patienten fand alle drei Monate anhand von Nachuntersuchung statt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
4	Probanden / Patienten	Insgesamt wurden 9 Patientinnen und Patienten mit einer Gesamtzahl von 17 PNs und einem Alter zwischen 4 und 18 Jahren in dieser Fallserie beobachtet. Das Geschlechterverhältnis lag bei 7:2 (männlich zu weiblich).
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Alle Patientinnen und Patienten mit inoperablen PN bei NF1 in der pädiatrischen Abteilung des wissenschaftlichen Forschungsinstituts und Krankenhauses „Burlo Garofolo“, die Selumetinib von November 2017 bis Januar 2020 erhalten haben <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese Fallserie wurde in der pädiatrischen Abteilung des wissenschaftlichen Forschungsinstituts und Krankenhauses „Burlo Garofolo“ in Trieste, Italien durchgeführt. Das Ethikkomitee der Institution hat seine Genehmigung für diese Studie erteilt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Selumetinib wurde aus den USA importiert und allen Probandinnen und Probanden im Rahmen des <i>Compassionate Use</i> zur Verfügung gestellt. Die geringste Dosis betrug 20 mg/m ² und die höchste Dosis 25 mg/m ² , welche 2× täglich eingenommen wurde.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Es wurden Nachuntersuchungen alle 3 Monate durchgeführt, bei denen eine gründliche Anamnese mit ausführlicher Besprechung der potenziellen Nebenwirkungen des Medikamentes, eine vollständige klinische Untersuchung durch Ärztinnen und Ärzte mit Fachkenntnissen über NF1, eine vollständige augenärztliche Untersuchung, eine pneumologische Untersuchung mit Spirometrie (sofern Alter und Compliance dies zuließen), eine kardiologische Untersuchung mit Elektrokardiogramm und Echokardiogramm, sowie Bluttests durchgeführt wurden.</p> <p>Die Blutproben wurden auf folgende Parameter untersucht: vollständiges Blutbild, Elektrolyte, Kreatin, Azotämie, Aminotransferase, Serumproteine und Kreatinkinase.</p> <p>Es erfolgte eine direkte telefonische Kommunikation mit den Eltern der Patientinnen und Patienten und/oder den Patientinnen und Patienten selbst, so dass diese beim Auftreten neuer Symptome sofort eine Ärztin oder einen Arzt kontaktieren konnten. Somit konnten mögliche unerwünschte Ereignisse zur Kenntnis genommen und eine geeignete Therapie oder das Absetzen des Medikamentes vorgeschlagen werden.</p> <p>Des Weiteren wurden MRT- oder CT-Untersuchungen durchgeführt, um die Volumenveränderung der PN drei Monate nach Beginn der Behandlung und dann alle 6–9 Monate zu beurteilen. Die PN-Volumenmessung und die 3D-Auswertung wurde anhand von axialen Scans mit HorosTM von einem Radiologen mit Fachkenntnissen in der NF1-Bildauswertung durchgeführt. Die Volumenbewertung wurde aufgrund der komplexen Formen und der enormen Ausdehnung der meisten Tumore anderen Variablen, wie dem maximalen Durchmesser der Masse, vorgezogen.</p> <p>Als Schwerpunkt wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen betrachtet. Angaben über Symptome oder Nebenwirkungen wurden bei den Eltern der Patientinnen und Patienten erhoben und nicht über spezielle Fragebögen erfragt, da die Nebenwirkungen als nicht besorgniserregend oder störend für die Aktivität der Kinder beschrieben wurden. Zur Untersuchung der Herz- und Lungenfunktion auf mögliche Arzneimittelwirkungen, wurden Echokardiogramme, Elektrokardiogramme und Spirometrie-Untersuchungen durchgeführt. Der Zustand der Augen wurde durch augenärztliche und Tonometrie-Untersuchungen bewertet. Anhand von Aussagen der Patientinnen und Patienten wurde der klinische Nutzen seit Beginn der Therapie bewertet.</p> <p>Darüber hinaus wurde das Volumen der PNs anhand von MRT- oder CT-Untersuchungen bewertet. Hierfür wurden folgende Definitionen festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorreduktion = Volumenreduktion > 20 % • Tumorstabilisierung = Volumenveränderung zwischen 0 % und 20 %

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Tumorwachstum = jegliche Volumenerhöhung zum Ende der Nachbeobachtung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend, da es sich um eine beobachtende Fallserie handelt und keine Randomisierung stattgefunden hat.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da es sich um eine beobachtende Fallserie handelt und keine Randomisierung stattgefunden hat.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da es sich um eine beobachtende Fallserie handelt und keine Randomisierung stattgefunden hat.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da es sich um eine beobachtende Fallserie handelt und keine Randomisierung stattgefunden hat.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Nicht zutreffend, da es sich um eine beobachtende Fallserie handelt und keine Randomisierung stattgefunden hat.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	Nicht zutreffend, da Fallserie ohne Verblindung
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, da Fallserie ohne Verblindung
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle gesammelten Daten wurden deskriptiv ausgewertet und in einer tabellarischen Übersicht dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es erhielten insgesamt 9 Kinder mit einer Gesamtzahl von 17 inoperablen PNs das Selumetinib und diese wurden in die Beobachtung eingeschlossen.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante	Es hat keine Randomisierung stattgefunden. Alle 9 der beobachteten Patientinnen und Patienten, erhielten Selumetinib und wurden in die Analyse mit einbezogen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
14	Aufnahme / Rekrutierung	Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unterzeichneten eine schriftliche Einwilligungserklärung für die Teilnahme an dieser Studie.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patientinnen und Patienten wurden im Zeitraum von November 2017 bis Januar 2020 beobachtet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
a: nach CONSORT 2010		
IRB: <i>Institutional Review Board</i> ; PN: Plexiformes Neurofibrom; MRT: Magnetresonanztomografie; CT: Computertomografie; NF1: Neurofibromatose Typ 1		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Es werden in der Veröffentlichung keine detaillierten Angaben zum Patientenfluss gemacht.

Fallserie von *Espírito Santo et al., 2020*Tabelle 4-203 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Fallserie von *Espírito Santo et al., 2020*

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In dieser Fallserienstudie sollten die Erfahrung mit Selumetinib, welches im Rahmen eines nationalen <i>Compassionate Use</i> Programmes in einem Krebszentrum eingesetzt wurde, beschrieben werden. Hierbei sollten Demografie, klinische Merkmale, Baselinecharakteristika und Behandlungseffekte von Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen PN benannt werden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine Fallserienserie zur Beschreibung von Demografie, klinischen Merkmalen, Ausgangscharakteristika, Behandlungseffekten und der Nachbeobachtung von NF1-Patientinnen und -Patienten mit inoperablen PN, die mit signifikanter oder potenziell signifikanter Morbidität einhergehend von April 2018 bis April 2019 mit Selumetinib behandelt wurden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
4	Probanden / Patienten	Es wurden 19 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 3 und 19 Jahren mit Selumetinib behandelt. Vorwiegend befanden sich PN an Kopf/Nacken, Brust und Hüfte. Die am häufigsten auftretenden Morbiditäten waren Entstellung und Schmerzen. Zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Selumetinib litten die Patientinnen und Patienten durchschnittlich seit 58 Monaten (5 – 134 Monate) an PN-assoziierten Symptomen. Das Geschlechterverhältnis lag bei 15:4 (M:W).
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u> (für die Behandlung mit Selumetinib nach <i>Dombi et al.</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inoperables PN in Verbindung mit signifikanter oder potenziell signifikanter Morbidität • Mindestens 6 Monate Nachuntersuchungen • Ausschluss von MPNST anhand eines FDG-PET/CT • Normale Laborergebnisse und Herzfunktion <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es handelt sich um eine monozentrische Fallserie bei der Patientinnen und Patienten, die am Krebszentrum „ <i>Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil</i> “ in Portugal im Zeitraum von April 2018 bis April 2019 im Rahmen des <i>Compassionate Use</i> die Behandlung mit Selumetinib begannen, untersucht wurden. Die Genehmigung für diese

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Fallserienstudie wurde durch das lokale IRB eingeholt und das Apotheken- und Therapiekomitee genehmigte die Verwendung von Selumetinib für jede Patientin/jeden Patienten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienbehandlung bestand aus der Einnahme von 25 mg/m ² Selumetinib zweimal täglich, während der gesamten Studiendauer oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität, basierend auf einem zuvor veröffentlichten Protokoll. Eine Dosisanpassung war für die verfügbaren 10 mg- und 25 mg-Kapseln erforderlich und erfolgte auf der Grundlage mitgelieferter Dosierungsnomogramme.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Es wurden bei allen Patientinnen und Patienten folgende Untersuchungen bei Studienbeginn durchgeführt: MRTs mit Fokus auf die Zielläsion, Elektrokardiogramm, Echokardiogramm, Augenuntersuchung, komplettes Blutbild, Nieren- und Lebertests, Kreatinphosphokinase (CPK) und Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluordesoxyglucose (FDG-PET/CT), bei denjenigen Patientinnen und Patienten die älter als 5 Jahre alt waren</p> <p>Die Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten umfasste eine monatliche vollständige Untersuchung, eine Bewertung der Therapieadhärenz, eine Blutanalyse, ein Echokardiogramm alle 3 Monate und eine MRT-Untersuchung alle 6 Monate. Unerwünschte Ereignisse wurden an die Nationale Behörde für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte und den Arzneimittelsponsor gemeldet. Bei allen Patientinnen und Patienten erfolgte mindestens eine MRT-Untersuchung nach Studienbeginn. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 223 Tage 35-420 Tagen).</p> <p>Für die klinische Bewertung während der Behandlung wurde das primär belastende PN-assoziierte Symptom bei jeder Patientin/jedem Patienten betrachtet. Zusätzlich wurde bei allen Patientinnen und Patienten visuelle Inspektionen auf Entstellung und selbstberichtete Verbesserung (jegliche Verbesserung: ja/nein; Verbesserung spezifischer Symptome: ja/nein) erhoben. Darüber hinaus wurde in dieser Fallserie eine klinische Verbesserung anhand folgender Kriterien festgestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Nervenfunktion, resultierend in der Auflösung chronischer Schmerzen • Verbesserung der motorischen Funktion in der Untergruppe der Gliedmaßen mit PN • Auflösung der Harninkontinenz • Verbesserung der Entstellung <p>Der <i>Performance Status</i> wurde bei einem Alter >16 Jahren mit dem <i>Karnofsky Performance Status</i> und bei einem Alter < 16 Jahren mit dem <i>Lansky Performance Status</i> bestimmt.</p> <p>Ein günstiges ansprechen oder eine PN-Reduktion wurde als gegeben angesehen, wenn eine Abnahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30 % vorlag, wobei die Summe der Ausgangsdurchmesser als Referenz genommen wurde. Hierbei wurden die RECICT-Kriterien verwendet, um die Volumenveränderung zu beur-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		teilen. Unerwünschte Ereignisse wurden nach den CTCAE Version 4.0 erhoben
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend, da es sich um eine beobachtende Fallserie handelt und keine Randomisierung stattgefunden hat.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da es sich um eine beobachtende Fallserie handelt und keine Randomisierung stattgefunden hat.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da es sich um eine beobachtende Fallserie handelt und keine Randomisierung stattgefunden hat.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da es sich um eine beobachtende Fallserie handelt und keine Randomisierung stattgefunden hat.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Nicht zutreffend, da es sich um eine beobachtende Fallserie handelt und keine Randomisierung stattgefunden hat.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, da Fallserie ohne Verblindung
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da einarmige Fallserien
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle gesammelten Daten wurden deskriptiv ausgewertet und in einer tabellarischen Übersicht dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Insgesamt wurden 83 Patientinnen und Patienten mit NF1 während des Studienzeitraums in der Institution behandelt.</p> <p>Von diesen 83, hatten 38 Patientinnen und Patienten kein PN und kamen nicht für die Fallserie in Frage. 45 dieser 83 Patientinnen und Patienten hatten ein PN und kamen für eine Behandlung mit Selumetinib in Frage.</p> <p>Von diesen 45, erhielten 26 Patientinnen und Patienten aus folgenden Gründen keine Behandlung mit Selumetinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatische PN (n= 14) • Unvollständige Aufarbeitungsstudie (n = 8) • operabel (n = 1) • MPNST (n = 1) • Niedriger <i>Performance Status</i> (n = 1) • Behandlungsverweigerung (n=1) <p>Insgesamt erfüllten 19 Patientinnen und Patienten erfüllten die Kriterien für eine Behandlung mit Selumetinib und erhielten das Medikament währen der gesamten Studie. Bei einem dieser Patientinnen und Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde die Behandlung nach 168 Tagen abgesetzt, da kein eindeutiger klinischer Nutzen nachzuweisen war und eine Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion auftrat. Diese löste sich einen Monat nach Aussetzen der Behandlung wieder vollständig auf.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es hat keine Randomisierung stattgefunden. Insgesamt wurden 19 Patientinnen und Patienten mit Selumetinib behandelt, von denen bei einem Patienten im Studienzeitraum die Behandlung abgesetzt wurde. Die insgesamt 19 Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
14	Aufnahme / Rekrutierung	Die Patientinnen und Patienten wurden am Krebszentrum „ <i>Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil</i> “ in Portugal rekrutiert.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen April 2018 und April 2019 durchgeführt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 223 Tage (35 – 420 Tage)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
<p>a: nach CONSORT 2010</p> <p>CPK: Kreatinphosphokinase; CT: Computertomografie; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; FDG-PET/CT: Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomografie; INFARMED: National Authority of Medicines and Health Products (Portugal); IRB: <i>Institutional Review Board</i>; MPNST: maligne periphere Nervenscheidentumore; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; RECIST: <i>Response evaluation criteria in solid tumors</i></p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

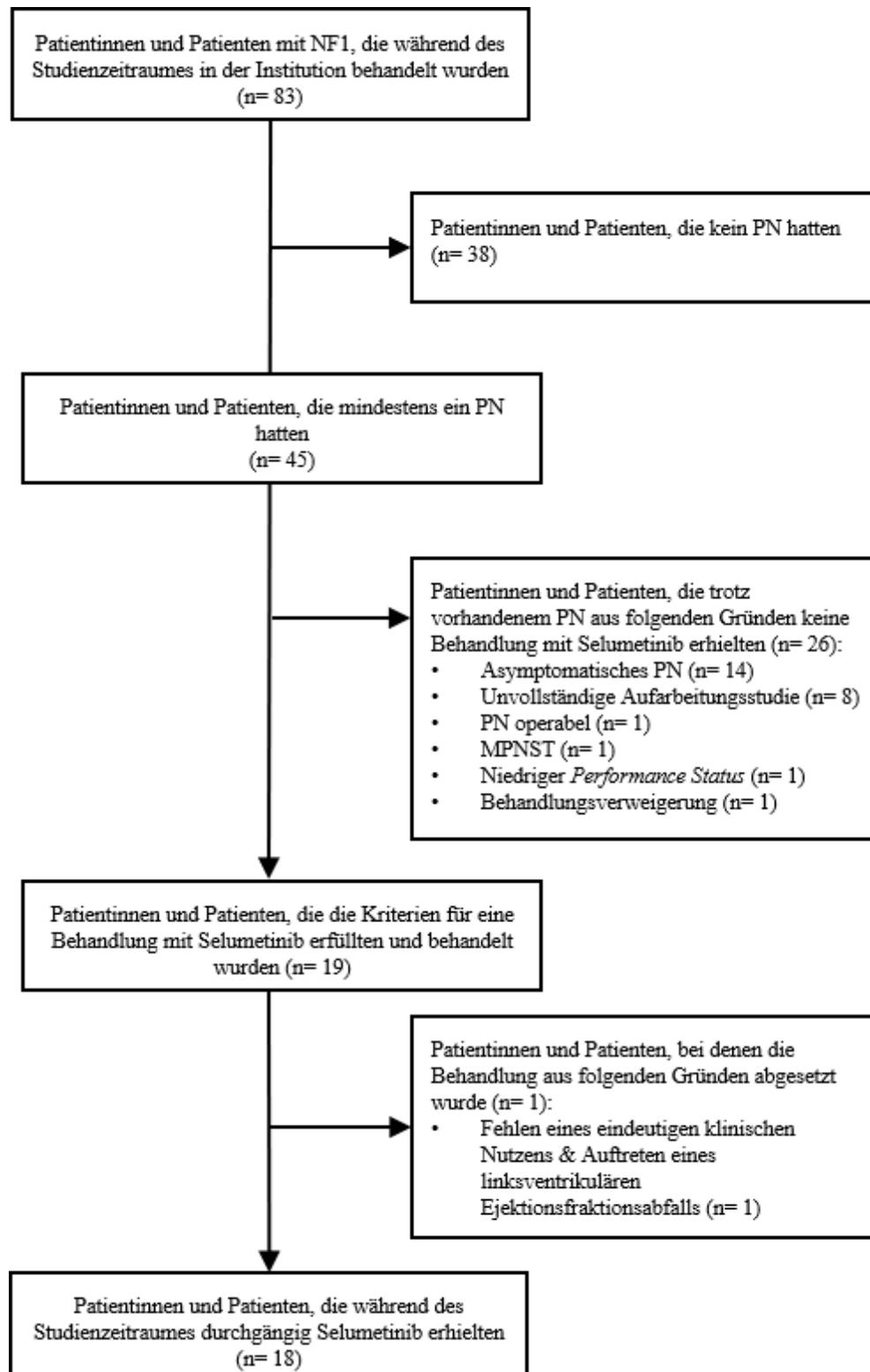


Abbildung 4-92 (Anhang): Flow-Chart für die Studie von *Espírito Santo et al., 2020*

Studie von Nguyen et al., 2013

Tabelle 4-204 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Nguyen et al., 2013

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Analyse der Wachstumsrate und Identifikation prognostischer Faktoren für die Progression von postoperativen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Patientinnen und Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnissen	Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
4	Probanden / Patienten	Es wurden insgesamt 52 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen waren 26 weiblich und 26 männlich, mit insgesamt 56 PNs. 24 Patientinnen und Patienten waren jünger als 21 Jahre und 28 Personen waren 21 Jahre oder älter.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Pädiatrische und erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer diagnostizierten NF1 nach den Diagnosekriterien des <i>National Institutes of Health</i> . Alle Patientinnen und Patienten, die zwischen 1999 und 2010 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Deutschland) aufgrund eines PNs behandelt wurden und bei denen mindestens ein PN operativ entfernt wurde.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in Deutschland durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es wurde keine aktive Intervention durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Es wurden postoperativ mindestens 2 MRT-Untersuchungen (durchschnittlicher Abstand von 2,6 Jahren) im Mittel 1,7 Jahre nach dem chirurgischen Eingriff durchgeführt, um die Tumolvolumenveränderung pro Jahr zu bestimmen • Es erfolgten dreidimensionale volumetrische Tumoranalysen mit einem MRT-basierten Programm zur Tumorsegmentierung und volumetrischer Analyse. • Aufgrund unterschiedlich langer Nachbeobachtungszeiten wurde zusätzlich zur Veränderung des Tumolvolumens zu Baseline auch eine jährliche Änderungsrate des Volumens der PN berechnet. • Es sollten Risikofaktoren für die Tumorprogression identifiziert werden • Als signifikante Tumorprogression wurde eine Veränderung von mehr als +/- 20 % pro Jahr definiert • Es wurden prä- und postoperativ Untersuchungen durch zwei der Autoren bei allen Patientinnen und Patienten durchgeführt. Folgende Kategorisierung wurde vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Präoperativ: Untersuchung auf tumorbedingte Symptome, mit einer Einteilung nach: <ul style="list-style-type: none"> ▪ (i) funktionelles motorisches Defizit ▪ (ii) funktionelles sensorisches Defizit ▪ (iii) Schmerzen ▪ (iv) Entstellung ▪ (v) Rückenmarkskompression ○ Postoperativ: Erhebung nach verbliebenen, behobenen bzw. neu aufgetretenen tumorbedingten Symptomen und Zeichen, einschließlich des Vorliegens von chirurgischen Komplikationen • PNs wurden durch ihr Erscheinungsbild im MRT folgend charakterisiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Solitäre Knoten wurden als nodulär bezeichnet ○ Vielgestaltige unregelmäßig geformte PNs wurden als diffus bezeichnet ○ Tumore mit beiden Merkmalen wurden als diffus bezeichnet • Das Wachstumsmuster wurde folgend charakterisiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ (i) oberflächlich versus tief ○ (ii) infiltrierend versus verdrängend ○ (iii) knotig versus diffus ○ (iv) gemischt • Die Studienergebnisse wurden nach folgenden Charakteristika aufbereitet und dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Geschlecht; Alter bei erstem Scan in Jahren; Zeit zwischen Operation und Scan in Jahren; Tumornummer; Körperregion des Tumors; Tumortiefe; Wachstumstyp des Tumors; Tumortyp; Tumolvolumen bei erstem Scan in Milliliter; Tumolvolumen bei zweitem Scan in Milliliter; Volumenveränderung pro Jahr in %/Jahr; Zeit zwischen den beiden Scans; Operationsindikation; Operationsbedingte Komplikationen; Symptome nach der Operation; Anzahl zuvor erfolgter Operationen vor dem ersten Scan; Anzahl an Operationen nach dem ersten Scan; Zeit zwischen der letzten Operation vor und ersten Operation nach dem ersten Scan in Jahren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht zutreffend, da keine Fallzahlen bestimmt wurden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, da es sich um keine verblindete randomisierte Studie handelt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Die Häufigkeitsberechnung erfolgte anhand von Vierfeldertafeln • Zur Identifizierung von Tumormerkmalen, die mit der Tumorstadiumsrate assoziiert werden konnten, wurden lineare Regressionsmodelle mit dem Alter als kontinuierliche und kategoriale Variable (\leq/$>$ 21 Jahre) angewendet • Alle Berechnungen erfolgen mit SPSS Version 17 • Der statistisch signifikante p-Wert wurde auf $\leq 0,05$ festgelegt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	Insgesamt wurden 52 Patientinnen und Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, von denen 24 Personen jünger als 21 Jahre und 28 Personen 21 Jahre

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	oder älter gewesen sind. Es wurden keine Patientinnen und Patienten ausgeschlossen oder eingeteilt.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Zu a): Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt. Zu b): Es wurde keine aktive Intervention durchgeführt. Zu c): Die Daten aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden bei der Analyse berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie mit unterschiedlichen Gruppen handelt.
14	Aufnahme / Rekrutierung	Die Aufnahme in die Studie erfolgte nach einer informierten Einwilligung und bei Erfüllung der angegebenen Einschlusskriterien. Weitere Angaben hierzu wurden nicht gemacht. Das Projekt wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (Deutschland) geprüft und genehmigt.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Alle Patientinnen und Patienten aus dem Zeitraum 1999 bis 2010 wurden in die Studie aufgenommen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		MRT: Magnetresonanztomographie; PNs: Plexiform Neurofibrom; NF1: Neurofibromatose Typ 1

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Es werden in der Veröffentlichung keine detaillierten Angaben zum Patientenfluss gemacht.

Studie Nguyen et al., 2012

Tabelle 4-205 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Nguyen et al., 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Es sollte die natürlich Wachstumsdynamik von internen plexiformen Neurofibromen (PNs) bei Patientinnen und Patienten mit Neurofibromatose 1 (NF1) untersucht werden. Darüber hinaus wurde auch die Assoziation des Tumorauftretens hinsichtlich Geschlechtes und Alter analysiert.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
4	Probanden / Patienten	Insgesamt wurden 201 NF1-Patientinnen und -Patienten in die Studie aufgenommen. Davon waren 113 weiblich und 88 männlich. Kinder wurden als Personen unter 18 Jahren und Erwachsene als Personen ab 18 Jahren definiert.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten, die nach den diagnostischen Kriterien des National Institutes of Health eine NF1 diagnostiziert bekommen haben • Es musste zwischen 2003 und 2008 ein Ganzkörper-MRT bei diesen Patientinnen und Patienten durchgeführt worden sein • Patientinnen und Patienten, die vor der Studienteilnahme operiert worden waren, wurden nicht ausgeschlossen. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diejenigen MRT-Untersuchungen von Patientinnen und Patienten, die sich während der Studienteilnahme einer Operation unterzogen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in Deutschland durchgeführt.

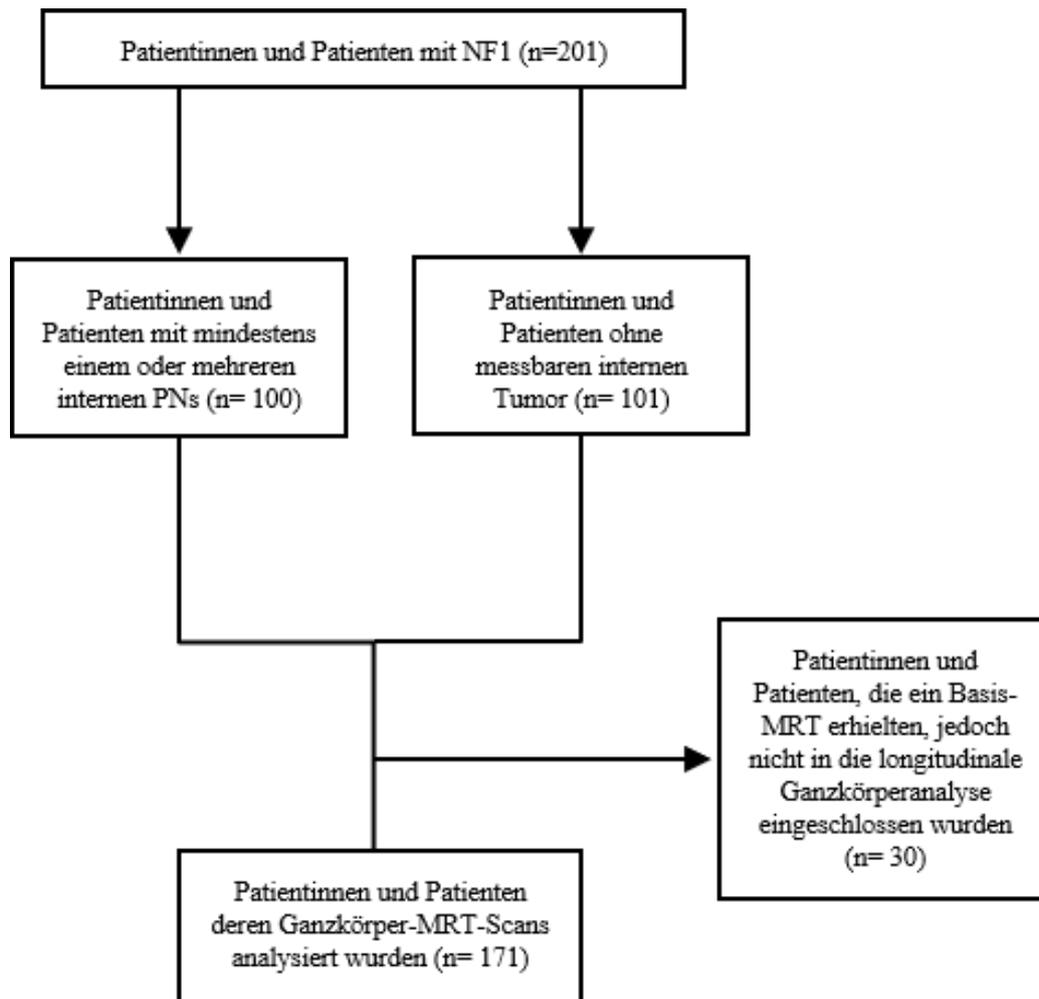
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es wurde keine aktive Intervention durchgeführt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Unselektierte NF1-Patientinnen und -Patienten unterschiedlichen Alters mit internen PN wurden mittels volumetrischer Ganzkörper-MRT untersucht und das Tumorwachstum über einen medianen Zeitraum von 2,2 Jahre verfolgt • Es wurde die Ganzkörper-Tumorbelastung, das Tumolvolumen und die Tumorwachstumsrate bestimmt. • Es erfolgten axiale Ganzkörper-MRT-Untersuchungen. Die Bilder wurden von der Oberseite des Kopfes bis zur Mitte der Wade aufgenommen • PN, die kleiner als 0,3cm im größten Durchmesser waren, wurden ausgeschlossen, da ihr Volumen auf den Ganzkörper-MRT-Bildern nicht genau beurteilt werden konnte • Die Analyse des Tumolvolumens wurde mit der MedX-Software (v3.42) durchgeführt <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Differenz der Signalintensität in gesundem (niedrige Intensität) und Tumorgewebe (hohe Intensität) wurde verwendet, um die Tumorränder auf jeder axialen Schicht zu definieren und anschließend eine automatische Volumenberechnung durchzuführen • War eine automatische Randabtastung für einen bestimmten Tumor nicht möglich, wurde eine manuelle Abtastung durchgeführt • Die Zunahme des Tumolvolumens von mehr als 20 % pro Jahr im Vergleich zum vorherigen Volumen wird als signifikantes Tumorwachstum betrachtet
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	Nicht zutreffend, da keine Fallzahlen bestimmt wurden.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht zutreffend.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	Nicht zutreffend, da es sich um keine verblindete randomisierte Studie handelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund der unregelmäßigen Verteilung von Alter, Tumoranzahl, Tumorgröße und Tumorstadium wurden nicht-parametrische Spearman's rho Korrelationskoeffizienten verwendet, um die Beziehung der Wachstumsrate zu Tumorstadium und Alter zu analysieren • Chi-Quadrat und Mann-Whitney-U-Tests wurden für die Analyse der Assoziation des Tumorauftritts (Vorhandensein oder Fehlen im Ganzkörper-MRT) mit dem Geschlecht bzw. dem Alter verwendet • Chi-Quadrat-Tests wurden verwendet, um die Assoziation des Tumorstadiums zur Altersgruppe zu analysieren • Alle Berechnungen wurden mit SPSS v18.0 durchgeführt • Als statistisch signifikant wurde ein P-Wert von $p \leq 0,05$ angesehen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Insgesamt wurden 201 Patientinnen und Patienten mit NF1 in die Studie eingeschlossen und erhielten ein Ganzkörper-MRT. 100 der 201 Patientinnen und Patienten, bei denen ein erste MRT-Untersuchung durchgeführt wurde, hatten eine oder mehrere interne PN, während die anderen 101 Patientinnen und Patienten keine messbaren internen Tumore aufwiesen. 30 Patientinnen und Patienten, die eine Basis-MRT erhielten, konnten nicht in die longitudinale Ganzkörperanalyse eingeschlossen werden, weil sie nicht zur Nachuntersuchung zurückkehrten, sie nach der ersten MRT einen oder mehrere Tumore operiert hatten oder weil die Bildqualität der Nachuntersuchung nicht ausreichend für eine volumetrische Analyse aller bei der ersten Untersuchung gemessenen Tumore war. Insgesamt wurden 375 Ganzkörper-MRT-Scans von 171 Patientinnen und Patienten analysiert.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	Zu a): Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt. Zu b): Es wurde keine aktive Intervention durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Zu c): Von den 201 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten konnten 30 nicht in die longitudinale Analyse eingeschlossen werden, weil sie nicht zur Nachuntersuchung erschienen, nach dem ersten MRT ein oder mehrere Tumore operiert wurden oder weil die Bildqualität der Nachuntersuchung nicht ausreichend für eine volumetrische Analyse aller bei der ersten Untersuchung gemessenen Tumore war.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
14	Aufnahme / Rekrutierung	Die Aufnahme in die Studie erfolgte nach einer informierten Einwilligung zur Teilnahme.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Alle Patientinnen und Patienten, die zwischen 2003 und 2008 ein Ganzkörper-MRT-Scan erhielten, wurden in die Studie aufgenommen. Das Projekt wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (Deutschland) geprüft und genehmigt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
<p>a: nach CONSORT 2010 MRT: Magnetresonanztomographie; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; STIR: Short T1-Inversion Recovery.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4-93 (Anhang): Flow-Chart für die Studie von *Nguyen et al., 2012*

Studie von Fisher et al., 2008

Tabelle 4-206 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Fisher et al., 2008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Es wird die Rolle der [18F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) für die Vorhersage der Progression plexiformer Neurofibrome (PNs) untersucht. Hierzu wurde die Hypothese aufgestellt, dass gutartige PN mit hoher Stoffwechselaktivität, wie sie durch FDG-PET nachgewiesen wird, mit größerer Wahrscheinlichkeit im folgenden Jahr fortschreiten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine beobachtende prospektive Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
4	Probanden / Patienten	18 Patientinnen und Patienten wurde in die Studie aufgenommen, darunter 9 weibliche Patientinnen und 9 männliche Patienten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit NF1, die jünger als 30 Jahre alt waren und bei denen kein radiologischer Nachweis einer PN-Progression vorliegt, die aber ein hohes Risiko für eine Progression aufweisen, definiert durch einen der folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ (1) Anatomische Lokalisation der PN, so dass ein Fortschreiten ein hohes Risiko für eine signifikante Beeinträchtigung der Funktion, Schmerzen oder Entstellung birgt. Typische Lokalisationen sind Hals/Mediastinum, paraspinale Nervenwurzeln, Orbita und Gesicht ○ (2) Tumoren, die nach Ansicht der Patientinnen und Patienten, der Familie oder der Betreuerin /des Betreuers im letzten Jahr an Größe zugenommen haben, aber nach klinischen oder radiologischen Standardmessungen stabil erscheinen <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit kleinen (< 2 cm) PN ohne funktionelle Beeinträchtigung oder Schmerzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten, die an einer Chemotherapie-Studie teilnehmen und/oder eine Vorgeschichte einer früheren Behandlung ihrer PN mit Chemotherapie haben
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde am <i>Children's Hospital of Philadelphia</i> (USA) durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es wurde keine aktive Intervention durchgeführt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>MRT-Untersuchung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die MRT wurde kurz nach der Aufnahme und ein Jahr nach der Baseline-Untersuchung durchgeführt. • Die quantitative Bewertung der PN-Größe wurde mit der Methode der automatisierten volumetrischen MRT-Analyse gemessen • Die prozentuale Veränderung des PN Volumens von der Baseline bis zum Folgescan wurde berechnet <p>FDG-PET</p> <ul style="list-style-type: none"> • FDG-PET Scans wurden innerhalb von zwei Wochen nach der MRT-Basisuntersuchung durchgeführt. 60 Minuten nach der intravenösen Injektion von 0,14mCi/kg FDG wurde eine Ganzkörper-FDG-PET-Bildgebung durchgeführt <ul style="list-style-type: none"> ○ Emissions- und Transmissionsdaten wurden mit aufeinanderfolgenden, sich überlappenden axialen Bildern erfasst ○ Für alle Patientinnen und Patienten wurden Transmissions-Scans durchgeführt, um eine Abschwächungskorrektur mit einer ¹³⁷Cs-Punktquelle vorzunehmen ○ Durch die Verwendung einer dreidimensionalen Erfassungstechnik, konnte eine geringere Radiotracer-Dosis ermöglicht werden • Nach der Bildrekonstruktion wurde eine Region of Interest eingezeichnet, um den gesamten Bereich der abnormalen FDG-Aufnahme einzuschließen. Anschließend wurden zusammenhängende PET-Scan-Schichten untersucht und der maximal standardisierte Aufnahmewert (SUVmax) berechnet. SUVmax wurde automatisch unter Verwendung des Standardansatzes generiert, indem die Aktivitätskonzentration in den vier Pixeln mit maximaler Aktivität in der um die Läsion gezogenen <i>Region of Interest</i> durch die injizierte Dosis geteilt durch das Körpergewicht dividiert wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die PET-Scans wurden von zwei erfahrenen Nuklearmedizinern unabhängig voneinander ausgewertet. Diese waren gegenüber den klinischen und radiologischen Informationen verblindet <ul style="list-style-type: none"> ○ Jeder Bereich mit erhöhtem Uptake wurde identifiziert und auf einer visuellen Fünf-Punkte-Skala bewertet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kein Uptake; Uptake gleich beim benachbarten normalen Weichteilgewebe; leicht erhöhter Uptake; mäßig erhöhter Uptake und stark erhöhter Uptake ○ Zusätzlich wurde die anatomische Lage der Läsion festgehalten ○ Stimmt die beiden Mediziner mit der Interpretation der Scans überein, so wurden die Messwerte als endgültig betrachtet. Bei keiner Übereinstimmung wurde die endgültige Interpretation durch einen Konsens bestimmt • Es wurden keine Behandlungsentscheidungen auf der Grundlage der PET-Ergebnisse getroffen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht zutreffend, da keine Fallzahlen bestimmt wurden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Nuklearmedizinerinnen und Nuklearmediziner, die die PET- Aufnahmen qualitativ bewerteten waren gegenüber den klinischen und radiologischen Informationen verblindet und werteten die Aufnahmen unabhängig voneinander aus.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> Die FDG-PET-Daten bei Studieneintritt wurden auf einen Zusammenhang mit der Veränderung untersucht, die in der quantitativen MRT im darauffolgenden Jahr festgestellt wurden Es wurde eine Spearman-Korrelation zwischen dem SUV_{max} zu Studienbeginn und der prozentualen Veränderung des PN-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Volumens berechnet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlich wurde ein Cutoff SUVmax von <2 vs.>2 verwendet, um die Beobachtungen in niedrigen Aufnahmen vs. höheren Aufnahmen zu gruppieren <ul style="list-style-type: none"> ○ Die prozentuale Veränderung des PN-Volumens wurde zwischen den beiden Gruppen mit einem zwei-Stichproben-Wilcoxon-Rangsummentest verglichen • Basierend auf der Literatur, wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Tumore mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein Wachstum innerhalb eines Jahres diejenigen sind, die bei Studienbeginn ein SUV >2 aufwiesen • Die vorliegende Studie hat eine Power von ca. 80 %, um eine Korrelation von 0,60 oder höher, oder um eine Wahrscheinlichkeit von 0,08 zu entdecken. Die untersuchte Hypothese hierfür lautet: eine Beobachtung in der Gruppe SUVmax < 2 weist eine geringere prozentuale Wachstumsänderung des PN-Volumens auf, als eine Beobachtung in der Gruppe SUVmax > 2, unter einer Kontrolle von $\alpha = 0,05$ • Ein p-Wert von 0,05 wurde verwendet, um die Signifikanz zu definieren
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>18 Patientinnen und Patienten wurden in die Studie aufgenommen, von denen alle aufgrund der anatomischen Lage der PN als „Hochrisiko für eine Progression“ eingestuft wurden.</p> <p>15 Patientinnen und Patienten wiesen verschiedene Grade von FDG-Aufnahmen als fokale Anomalien auf. Insgesamt konnten 19 Läsionen von 13 Patientinnen und Patienten für die PN-Volumenänderung ausgewertet werden, diese 13 Personen bilden die Grundlage dieses Berichtes. Vier Patientinnen oder Patienten waren „lost to follow up“ und von einem Patienten wurde noch keine quantitative MRT-Analyse durchgeführt, so dass dieser nicht in die endgültige Analyse einbezogen wurden. Keine Patientinnen und Patienten unterzogen sich während des Studienzeitraums einer Biopsie.</p>
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p>Zu a): Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.</p> <p>Zu b): Nicht zutreffend, da keine aktive Intervention durchgeführt wurde.</p> <p>Zu c): Es konnten 19 Läsionen von 13 Patientinnen und Patienten für die PN-Volumenänderung ausgewertet werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend, da keine randomisierte Studie.
14	Aufnahme / Rekrutierung	Die Patientinnen und Patienten wurden aus der Neuro-Onkologie-Klinik des <i>Children's Hospital of Philadelphia</i> rekrutiert. Alle Patientinnen und Patienten oder deren Erziehungsberechtigten mussten vor der Teilnahme an der Studie eine Einverständniserklärung unterschreiben. Diese Studie wurde vom <i>Institutional Review Board</i> des <i>The Children's Hospital of Philadelphia</i> genehmigt.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	In der Publikation wurden hierzu keine Angaben gemacht.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010		
FDG-PET: [18F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PNs: Plexiformes Neurofibrom; STIR: <i>short-tau-inversion-recovery</i> ; SUV: <i>standardized uptake values</i>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

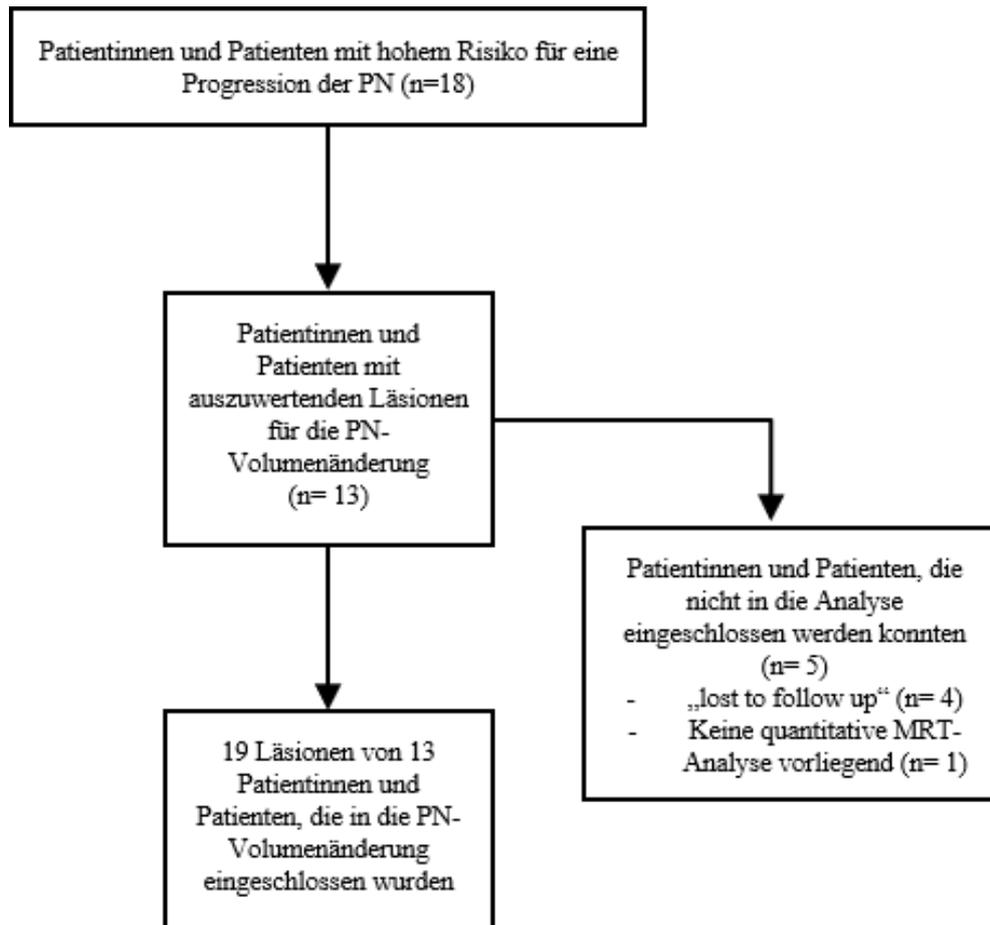


Abbildung 4-94 (Anhang): Flow-Chart für die Studie von Fisher et al., 2008

Studie von Well et al., 2021

Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Well et al., 2021

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Analyse der Genotyp-Phänotyp Korrelation bei Neurofibromatose Typ 1 unter der Annahme, dass große NF1-Gendeletionen zu einer hohen Tumorlast und einem verstärktem Tumorwachstum führen. Ziel der Studie war es, die Volumina und durchschnittlichen jährlichen Wachstumsraten von kutanen und subkutanen Neurofibromen und PN bei Patientinnen und Patienten mit NF1-Gendeletionen zu bestimmen und diese mit NF1-Patientinnen und Patienten ohne große Deletion des NF1-Gens zu vergleichen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
4	Probanden / Patienten	Insgesamt wurden 38 Patientinnen und Patienten mit großen Deletionen des NF1-Gens in die Studiengruppen und 38 Patientinnen und Patienten ohne große Deletionen des NF1-Gens in die Kontrollgruppe in dieser Studie aufgenommen. Die Studienpopulation besteht somit aus 76 Patientinnen und Patienten mit NF1.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien (Studien- und Kontrollgruppe)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfüllung der diagnostischen Kriterien des NIH für NF-1 • Genetische Analyse des NF1-Gens • Verfügbarkeit von mindestens einer Ganzkörper-MRT-Untersuchung zur Volumetrie <p>Ausschlusskriterien (Studien- und Kontrollgruppe)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unfähigkeit zur Durchführung von MRT-Untersuchungen • Fehlen einer genetischen Analyse • Patientinnen und Patienten mit vermuteten oder bestätigten Mosaikdeletionen, um eine mögliche Verzerrung zu verhindern
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in Deutschland durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es wurde keine aktive Intervention durchgeführt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> Die Untersuchung auf ganze Gendelektionen erfolgte mit Hilfe von mehreren intragenetischen Mikrosatelliten-Markern oder direkt mit einem Multiple-Ligation-abhängigen Primer-Amplifikationstest Patientinnen und Patienten ohne große Deletionen wurden zusätzlich durch direkte Sanger-Sequenzierung auf intragenetische Minor-NF1-Mutationen untersucht Für die Subgruppenanalyse wurden die Patientinnen und Patienten weiter nach dem Alter zum Zeitpunkt der ersten MRT-Untersuchung unterteilt: Kinder/Jugendliche (≤ 18 Jahre) und Erwachsene (>18 Jahre) Es wurden folgende MRT-Sequenzen durchgeführt: T1w TSE coronal, T2w TIRM coronal, T2w HASTE TIRM axial, T2w TSE sagittal. Hierbei wurden keine kontrastverstärkten Sequenzen durchgeführt Alle MRT-Untersuchungen wurden hinsichtlich des Vorhandenseins von CNF oder PNF ausgewertet. PNF und diskrete Tumore stellen die interne Tumorlast dar CNF wurden als singuläre kreisförmige und homogene hyperintense Läsionen, mit zufälliger kutaner oder subkutaner Verteilung identifiziert. Eine Unterscheidung von kutanen und subkutanen Neurofibromen war nicht zufriedenstellend möglich PNF wurden als polylobulierte, hyperintense Massen identifiziert, die sich entlang peripherer Nerven ausbreiten Die Volumetrie der Tumore wurde mit der MedX-Software durchgeführt. In einem zweiten Schritt wurde manuell eine Region von Interesse eingezeichnet, die die identifizierten Tumore umfasste. Die Software konturierte dann halbautomatisch einzelne Läsionen. Wenn eine halbautomatische Messung nicht möglich war, wurden die Tumore manuell mit dem integrierten Zeichenwerkzeug der MedX-Software nachgezeichnet Die Volumetrie wurde für alle Patientinnen und Patienten separat für CNF und PNF durchgeführt, dass die Bestimmung separater Volumina für beide ermöglichte. Die Summierung der CNF- und PNF-Volumina ermöglichte die Berechnung des Ganzkörper tumorvolumens Bei 5 Personen aus der Typ-1-Studiengruppe und 5 Personen aus der Kontrollgruppe, wurde die Volumetrie von einem zweiten Leser wiederholt. Somit konnte die Inter-Rater-Reliabilität bewertet werden Das Wachstum von Tumoren wurde berechnet, wenn zwei MRT-Untersuchungen vorlagen. Die Wachstumsrate wird als

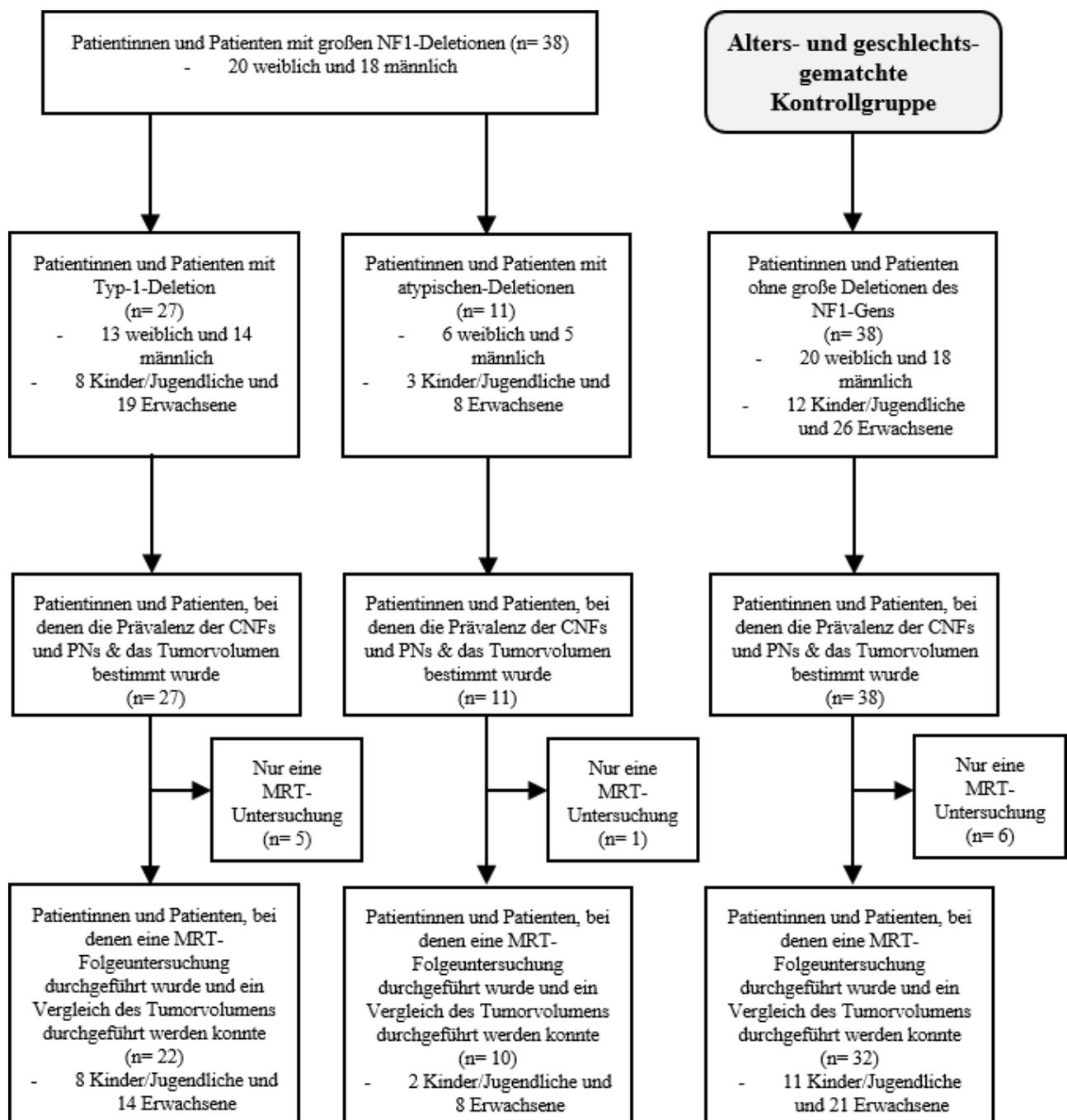
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gemittelttes jährliches Wachstum in % pro Jahr angegeben. Eine Zunahme des Tumolvolumens > 20 % pro Jahr wurde als progressives Tumorstwachstum betrachtet
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht zutreffend, da keine Fallzahlen bestimmt wurden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, da es sich um keine verblindete randomisierte Studie handelt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierliche Variablen, die aus der Tumorummetrie abgeleitet wurden, werden als Median ± Interquartilsbereich dargestellt • Alle Variablen wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft • Die Tumorumminalina (ml) wurden zwischen den Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Rangsummentest verglichen, da sie nicht normalverteilt waren. • Die Prävalenz der Tumore in beiden Gruppen wurde mittels Fishers exaktem Test verglichen. • Gemessene Volumina von Tumorphantomen wurden mit dem tatsächlichen Volumen durch einen gepaarten Student's t-Test verglichen. • Der Intraklassenkorrelationskoeffizient und der Variationskoeffizient wurden aus der wiederholten Volumetrie der Patienten berechnet. Alle Tests waren zweiseitig. • Die Tumorumwachstumsraten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Rangsummentest verglichen, da keine Normalverteilung vorlag. • Patientinnen und Patienten, die keine Tumore oder Untergruppen von Tumoren aufwiesen, wurden von der Berechnung der Tumorumminalina und Wachstumsraten ausgeschlossen. • Die statistische Analyse wurde mit GraphPad Prism 5.0 für Windows durchgeführt. • p-Werte < 0,05 wurden als signifikant angesehen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	Es wurden Subgruppenanalysen nach Alter durchgeführt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Es wurden insgesamt 38 Patientinnen und Patienten mit großen NF1-Deletionen als Studiengruppen aufgenommen. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Studiengruppe wurden in zwei Untergruppen geteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (1) Typ-1-Deletion-Gruppe mit 27 Patientinnen und Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ 13 weiblich und 14 männlich ○ 8 Kinder/Jugendliche und 19 Erwachsene • (2) atypische-Deletionen-Gruppe mit 11 Patientinnen und Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ 6 weiblich und 5 männlich ○ 3 Kinder/Jugendliche und 8 Erwachsene <p>Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe aus alters- und geschlechtsgematchten Patientinnen und Patienten ohne große Deletionen des NF1-Gens in die Studie aufgenommen. Hiervon waren 20 weiblich, 18 männlich und 12 Kinder/Jugendliche und 26 Erwachsene. Die Gesamte Studienpopulation besteht somit aus 76 Patientinnen und Patienten mit NF1. 32 Personen der Studiengruppe (Typ1-Gruppe = 22 und atypische-Gruppe = 10) und 32 Personen der Kontrollgruppe erhielten MRT-Folgeuntersuchungen. Insgesamt 12 Personen aus beiden Gruppen erhielten nur eine MRT Untersuchung.</p>
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Zu a): Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.</p> <p>Zu b): Nicht zutreffend, da keine aktive Intervention durchgeführt wurde.</p> <p>Zu c): Es konnten insgesamt 140 MRT-Untersuchungen von 76 Teilnehmerinnen und Teilnehmern zu Baseline und 64 Teilnehmerinnen und Teilnehmern bei Follow-up analysiert werden.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
14	Aufnahme / Rekrutierung	Die Studie wurde Health Insurance Portability and Accountability Act-konform durchgeführt und von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (Deutschland) genehmigt. Zusätzlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		entspricht diese Studie den lokalen Datenschutzrichtlinien, sowie der Deklaration von Helsinki und deren spätere Änderungen. Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmern oder ihre gesetzlichen Vertreterinnen und Vertreter gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die MRT-Untersuchungen erfolgten im Rahmen der Standardversorgung zwischen September 2003 und März 2019.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
<p>a: nach CONSORT 2010 CNF: Kutane und subkutane Neurofibrome; IQR: <i>interquartile range</i>; MRT: Magnetresonanztomographie; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; TIRM: Turbo-Inversion Recovery-Magnitude; TSE: Turbo Spin-Echo.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4-95 (Anhang): Flow-Chart für die Studie von *Well et al., 2021*

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-208 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT

Studie: SPRINT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
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)	SPRINT

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei SPRINT handelt es sich um eine einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei SPRINT handelt es sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei SPRINT handelt es sich um eine einarmige Studie.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Entfällt, das Gesamtüberleben in der SPRINT war nicht als Endpunkt präspezifiziert.

Endpunkt: Tumoransprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des Tumoransprechens wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: NRS-11-Schmerzskala**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Schmerzintensität erfolgte mittels der NRS-11-Skala, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem wurde der Fragebogen für mindestens eine Frage konsistent von über 96 % der Patientinnen und Patienten beantwortet (Tabelle 4-84) Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der NRS-11-Schmerzskala wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur Schmerzlinderung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Zeit bis zur Schmerzlinderung erfolgte auf Basis der Schmerzintensität, erhoben mittels NRS-11, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt, sowie der Dokumentation des Schmerzmitteleinsatzes. Die Schmerzintensität mittel NRS-11 sowie auch die Dokumentation des Schmerzmitteleinsatzes wird objektiv erfasst, somit erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität und des Schmerzmitteleinsatzes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem wurde der NRS-11 Fragebogen für mindestens eine Frage konsistent von über 96 % der Patientinnen und Patienten beantwortet (siehe Rücklaufquoten in Tabelle 4-84). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Zeit bis zur Schmerzlinderung“ wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: PII**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Beeinträchtigung aufgrund von Schmerzen erfolgte mittels des PII, welcher ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da dieser Fragebogen objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Beeinträchtigung aufgrund von Schmerzen unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem waren die Rücklaufquoten sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII durchgehend über 83,3 %, von Baseline bis einschließlich dem 25. Zyklus sogar über 90 % (siehe Tabelle 4-93 und Tabelle 4-94). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des PII wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: PROMIS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der selbstberichteten Motorfunktion erfolgte mittels PROMIS, welches ein valides und anerkanntes Instrument ist. Da der PROMIS objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Motorfunktion unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem wurde der komplette Fragebogen konsistent von über 75 % der Patientinnen und Patienten (oder stellvertretend der Eltern) und für mindestens eine Frage konsistent von über 91 % der Patientinnen und Patienten beantwortet (siehe Tabelle 4-102 und Tabelle 4-103). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des PROMIS wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: MMT**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analyse Kriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Kraft eines einzelnen Muskels oder einer Muskelgruppe erfolgte mittels MMT, welches ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da der MMT objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Muskelkraft unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des MMT wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: ROM**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekrterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bewegungsfreiheit wird objektiv erfasst, daher erfolgt die Beurteilung dieses Endpunkts unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der ROM wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: Grooved Pegboard**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analyse Kriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Geschicklichkeitstest erfolgt mittels *Grooved-Pegboard*, welches ein valides und etabliertes Instrument zur Quantifizierung der Geschicklichkeit darstellt. Da der *Grooved-Pegboard*-Test objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Geschicklichkeit unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des *Grooved-Pegboard*-Tests wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: Greifkraft und Schlüsselgriff**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Messung der Greifkraft und der Kraft des Schlüsselgriffs mittels eines Dynamometers erfolgt, ist diese sehr objektiv. Somit erfolgte die Beurteilung des Endpunktes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Greifkraft und des Schlüsselgriffs wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: Beinlängendiskrepanz**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Messung der Beinlängendiskrepanz objektiv ist, erfolgte die Beurteilung des Endpunktes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Messung der Beinlängendiskrepanz wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: Atemfunktion**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Atemfunktion wird objektiv mittel FEV_{1/0,75}, R₂₀ und dem AHI erfasst. Es handelt sich hierbei um valide und etablierte Standarduntersuchungen. Daher erfolgt die Beurteilung dieser Endpunkte unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Atemfunktion wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: Sehfähigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Sehfähigkeit wird objektiv durch Bestimmung der Sehschärfe mittel HOTV-Sehtesttafel oder *Teller-Acuity*-Sehtesttafel sowie der Bestimmung des Exophthalmus erfasst. Es handelt sich hierbei um valide und etablierte Standarduntersuchungen, daher erfolgt die Beurteilung dieser Endpunkte unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Sehfähigkeit wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: DVQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekrterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Darm- und Blasenfunktion wird mittels des DVQ erhoben, welcher ein etabliertes Instrument darstellt. Die Rücklaufquoten für den selbstberichteten DVQ sind niedrig (25 %, 1/4). Die Rücklaufquote für den elternberichteten DVQ sind jedoch durchgehend hoch, alle Fragen wurden konsistent von mindestens 60 % der Eltern, mindestens eine Frage jedoch von mindestens 80 % der Eltern beantwortet. Der DVQ wird objektiv erfasst, daher erfolgt die Beurteilung der Darm- und Blasenfunktion unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des DVQ wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: Symptomcheckliste**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung des Vorhandenseins und des Ausmaßes der Symptome erfolgte anhand einer Symptomcheckliste. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Symptome unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem sind für die Checkliste konsistent von über 97 % der Patientinnen und Patienten Angaben vorhanden (siehe Tabelle 4-148). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Symptomcheckliste wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: 6MWT**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekrterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei dem 6MWT handelt es sich um ein valides und etabliertes Instrument, daher erfolgt die Beurteilung dieses Endpunkts unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des 6MWT wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: GIC**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekrterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der GIC wird objektiv erfasst, somit erfolgt die Beurteilung der Veränderung des Gesundheitszustandes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem sind für den GIC konsistent von über 70 % der Patientinnen und Patienten bzw. der Eltern vollständige Angaben vorhanden und von über 93 % der Patientinnen und Patienten für den selbstberichteten GIC wurde mindestens eine der Fragen beantwortet (siehe Tabelle 4-166 und Tabelle 4-167). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des GIC wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: PedsQL**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekrterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt mittels des PedsQL. Dieser ist ein valider und etablierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. Da er objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Lebensqualität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem sind konsistent zu jedem Zeitpunkt alle Fragen für den selbstberichteten PedsQL von über 62,5 % der Patientinnen und Patienten beantwortet und von über 96,9 % mindestens 1 Frage beantwortet worden (siehe Tabelle 4-173). Für den elternberichteten PedsQL sind zu jedem Zeitpunkt konsistent für über 64,6 % der Patientinnen und Patienten alle Fragen beantwortet und für über 83,3 % mindestens 1 Frage (siehe Tabelle 4-174). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des PedsQL wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SPRINT ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Betrachtung der Sicherheit erfolgt über die Erhebung unerwünschter Ereignisse. Diese werden objektiv erfasst. Somit erfolgt die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der unerwünschten Ereignisse wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Tabelle 4-209 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie *Baldo et al., 2020*

Studie: *Baldo et al., 2020*

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects	<i>Baldo et al., 2020</i>

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei *Baldo et al., 2020* handelt es sich um eine einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei *Baldo et al., 2020* handelt es sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei *Baldo et al., 2020* handelt es sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Baldo et al., 2020 ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Baldo et al., 2020 ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Tumoransprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Baldo et al., 2020 ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des Tumoransprechens wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Tabelle 4-210 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie *Espírito Santo et al., 2020*

Studie: *Espírito Santo et al., 2020*

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience	<i>Espírito Santo et al., 2020</i>

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei *Espírito Santo et al., 2020* handelt es sich um eine einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei *Espírito Santo et al., 2020* handelt es sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei *Espírito Santo et al., 2020* handelt es sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Espírito Santo et al., 2020 ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Espírito Santo et al., 2020 ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Tumoransprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Espírito Santo et al., 2020 ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des Tumoransprechens wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Tabelle 4-211 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NCI-08-C-0079

Studie: NCI-08-C-0079

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Natural History Study and Longitudinal Assessment of Children, Adolescents, and Adults with Neurofibromatosis Type 1	NCI-08-C-0079

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei NCI-08-C-0079 handelt es sich um eine einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei NCI-08-C-0079 handelt es sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei NCI-08-C-0079 handelt es sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

NCI-08-C-0079 ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

NCI-08-C-0079 ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Tumoransprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

NCI-08-C-0079 ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial des Tumoransprechens wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Tabelle 4-212 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 01-C-0222

Studie: 01-C-0222

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
R115777 to Treat Children With Neurofibromatosis Type 1 and Progressive Plexiform Neurofibromas	01-C-0222

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

01-C-0222 ist eine RCT.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patientinnen und Patienten erfuhren nicht, welche Behandlung verabreicht wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüferin/der Prüfer erfuhren nicht, welche Behandlung verabreicht wurde.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 01-C-0222 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II Studie mit flexiblem Cross-over-Design. Für die Randomisierung wurde eine Blockrandomisierung angewendet, mit einer Blockgröße von 4 zu Beginn und einer Blockgröße von 2 nachdem 16 Patientinnen und Patienten randomisiert wurden. Die Randomisierungsreihenfolge wurde auf einer Papierliste nur der Krankenhausapotheke mitgeteilt, in der das Medikament vorbereitet und abgegeben wurde; weder die Patientinnen und Patienten noch die Prüferärztin/der Prüferarzt erfuhren, welche Behandlung verabreicht wurde. Sie waren somit verblindet. Da zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert wurden und keine sonstigen Aspekte vorliegen, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie 01-C-0222 insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Tumoransprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüferärztin/der Prüferarzt erfuhr nicht, welche Behandlung verabreicht wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die Placebo erhalten haben und den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Das Verzerrungspotenzial des Tumoransprechens wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Tabelle 4-213 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie *Well et al., 2021*

Studie: *Well et al., 2021*

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Genotype-phenotype correlation in neurofibromatosis type-1: NF1 whole gene deletions lead to high tumor-burden and increased tumor-growth	<i>Well et al., 2021</i>

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei *Well et al., 2021* handelt es sich um eine einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei *Well et al., 2021* handelt es sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei *Well et al., 2021* handelt es sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Well et al., 2021 ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Well et al., 2021 ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Tumoransprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Well et al., 2021 ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung der Wachstumsrate unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Wachstumsrate wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Tabelle 4-214 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie *Nguyen et al., 2013*

Studie: *Nguyen et al., 2013*

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery	<i>Nguyen et al., 2013</i>

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei *Nguyen et al., 2013* handelt es sich um eine einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei *Nguyen et al., 2013* handelt es sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei *Nguyen et al., 2013* handelt es sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nguyen et al., 2013 ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nguyen et al., 2013 ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Tumoransprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nguyen et al., 2013 ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung der Wachstumsrate unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Wachstumsrate wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Tabelle 4-215 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie *Nguyen et al., 2012*

Studie: *Nguyen et al., 2012*

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1	<i>Nguyen et al., 2012</i>

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei *Nguyen et al., 2012* handelt es sich um eine einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei *Nguyen et al., 2012* handelt es sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei *Nguyen et al., 2012* handelt es sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nguyen et al., 2012 ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nguyen et al., 2012 ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Tumoransprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nguyen et al., 2012 ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung der Wachstumsrate unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Wachstumsrate wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Tabelle 4-216 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie *Fisher et al., 2008*

Studie: *Fisher et al., 2008*

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
The role of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting plexiform neurofibroma progression	<i>Fisher et al., 2008</i>

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei *Fisher et al., 2008* handelt es sich um eine einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei *Fisher et al., 2008* handelt es sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei *Fisher et al., 2008* handelt es sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Fisher et al., 2008 ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Fisher et al., 2008 ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Tumoransprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Fisher et al., 2008 ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die den Analysekriterien entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung der Wachstumsrate unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Wachstumsrate wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Vollständige Darstellung der für das vorliegende Dossier relevanten Ergebnisse als unveränderte Ausgabe der Statistik-Software

Dieser Anhang enthält die Ergebnisse aller für das vorliegende Dossier durchgeführten Analysen in unveränderter Form der Softwareausgabe.

Anhang 4-G zu diesem Modul ist separat beigefügt.