

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selumetinib (Koselugo[®])

Alexion Pharma Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	43
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	48

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie SPRINT.....	13
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie D1346C00013	21
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie D1346C00011	23
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	45
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	45
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	46
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	47
Tabelle 1-15: Empfohlene Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen.....	49
Tabelle 1-16: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.....	49

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: 10 Jahre alter Patient aus SPRINT Studie. Links: Vor Behandlung mit Selumetinib; rechts: nach 13 Zyklen.	38
Abbildung 1-2: 10 Jahre alter Patient bei Einschluss in die SPRINT Studie (links); Im Alter von 14 Jahren nach fast fünf Jahren Behandlung mit Selumetinib (rechts).....	39

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten Gehetest (engl. 6-Minute Walking Test)
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (engl. Adverse Events of Special Interest)
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BOR	Bestes Gesamtansprechen (engl. Best Objective Response)
BID	Zweimal täglich
CHMP	engl. Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	engl. Committee for Orphan Medicinal Products
CR	Vollständiges Ansprechen (engl. Complete Response)
CTCAE	engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOR	Dauer des Ansprechens (engl. Duration of Response)
DVQ	engl. Disfunctional Voiding Questionnaire
EK	Europäische Kommission
EMA	engl. European Medicines Agency
FEV _{1/0,75}	Einsekundenkapazität (engl. Forced Expiratory Volume)
GIC	engl. Global Impression of Change
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICR	engl. Independent Centralized Review
ID	Identifikationsnummer
KI	Konfidenzintervall
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
MMT	Manueller Muskeltest (engl. Manual Muscle Test)
MPNST	Maligner periphere Nervenscheidentumor
NCI	National Cancer Institute
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NRS-11	engl. Numerical Rating Scale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ODD	engl. Orphan Drug Designation
ORR	Objektive Ansprechrate (engl. Objective Response Rate)
PD	Krankheitsprogression (engl. Progressive Disease)
PedsQL	engl. Pediatric Quality of Life Inventory
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. Progression-free Survival)
PII	engl. Pain Interference Index
PN	Plexiformes Neurofibrom
PR	Partielles Ansprechen (engl. Partial Response)
PROMIS	engl. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PZN	Pharmazentralnummer
R ₂₀	Atemwegswiderstand 20 Hertz
RECIST	engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
REiNS	engl. Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis
ROM	Bewegungsfreiheit (engl. Range of Motion)
SD	Stabile Erkrankung (engl. Stable Disease)
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (engl. Time to Response)
UE	Unerwünschte Ereignisse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alexion Pharma Deutschland GmbH
Anschrift:	Landsberger Straße 300 80687 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	S-151 85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selumetinib
Handelsname:	Koselugo®
ATC-Code:	L01EE04
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	Selumetinib: 37400 Selumetinib Sulfat: 41068
Pharmazentralnummer (PZN)	10 mg: 17261710 25 mg: 17261727
ICD-10-GM-Code	Q85.0 D36.1
Alpha-ID	I12181, I75394, I9189, I14831, I65027, I14829, I117826, I130442, I130441, I117885, I117827, I117884, I9188, I66259, I75754, I14830, I79585

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Es ist kein weiteres Anwendungsgebiet zugelassen.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Nicht zutreffend ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren c: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich. NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom.</p>		

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

Selumetinib wurde seitens der Europäischen Kommission (EK) am 17. Juni 2021 zugelassen und mit Bestätigung der Orphan Drug Designation (ODD) seitens des Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan-Drug) eingestuft. 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. Aus diesem Grund müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), auch im Fall der vorliegenden Befristung des Beschlusses, nicht vorgelegt werden.

In den Tragenden Gründen begründet der G-BA die Befristung damit, dass weitere klinische Daten erwartet werden, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) relevant sein könnten. Konkret wird Bezug auf einen weiteren Datenschnitt der SPRINT-Studie vom 31. März 2021 genommen, der durch die European Medicines Agency (EMA) beauftragt wurde und zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung noch nicht vorlag.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Selumetinib werden, ergänzend zu der zulassungsrelevanten einarmigen Studie SPRINT, die einarmigen Studien D1346C00013 (japanische Kohorte) sowie D1346C00011 (chinesische Kohorte) herangezogen und dargestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib wurde die pivotale Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1) sowie die Studien D1346C00013 und D1346C00011 herangezogen.

Im Vergleich zur Erstbewertung vom 03.02.2022 liegen für die vorliegende Nutzenbewertung nun Ergebnisse mit einem längeren Beobachtungszeitraum aus der Studie SPRINT sowie mit den Studien D1346C00013 und D1346C00011 zusätzliche Evidenz zu Selumetinib vor. Die gegenwärtige Studienlage erhöht nicht nur die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse, sondern die neu eingereichte Evidenz bestätigt zudem die nachgewiesenen positiven Effekte von Selumetinib in diesem vulnerablen pädiatrischen Patientenkollektiv.

Eine Übersicht mit dem jeweiligen Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von Selumetinib für die patientenrelevanten Endpunkte der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit aus der pivotalen Studie SPRINT ist in Tabelle 1-7 dargestellt. Die Ergebnisse aus den Studien D1346C00013 und D1346C00011 sind in Tabelle 1-8 und Tabelle 1-9 dargelegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumenänderung der Zielläsion	<i>Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion</i> Mittelwert ± s Median	beträchtlich
	-26,51 ± 13,563 -27,85	
	<i>Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %</i> n/N (%)	
	77,1	
Ansprechen	<i>Objektive Ansprechrate (ORR)</i> n/N (%) [95 %-KI]	beträchtlich
	34/50 (68,0) [53,3; 80,5]	
	<i>Bestes objektives Ansprechen (BOR)</i> n/N (%)	
	Vollständiges Ansprechen: 0/50 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 34/50 (68,0) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 3/50 (6,0) Stabile Erkrankung: 11/50 (22,0) Krankheitsprogression: 0/50 (0,0) Nicht beurteilbar: 2/50 (4,0)	
	<i>Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)</i> n/N (%) Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]	
	34/50 (68,0) 8,0 [4,0; 8,0]	
	<i>Dauer des Ansprechens (DOR)</i> n/N (%) Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]	
	Ansprechen mit nachfolgender Progression oder Tod: 8/34 (23,5) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 26/34 (76,5) n. e. [n. e.; n. e.]	
PFS	<i>n/N (%)</i> Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]	beträchtlich
	Progression: 10/50 (20,0) Progressionsfrei bis zum Datenschnitt: 40/50 (80,0) Median: n. e. [n. e.; n. e.]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Schmerzen		
NRS-11	<i>Schmerz des von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 7/7 (100,0) [59,0; 100,0] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	
	<i>NRS-11 – Schmerz des von der Prüffärztin/ dem Prüffarzt bestimmten PN</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	
	<i>NRS-11 – Gesamttumorschmerz</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	
	<i>NRS-11 – Sonstige Schmerzen</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 4/6 (66,7) [22,3; 95,7] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 2/6 (33,3) [4,3; 77,7]	
Zeit bis zur Schmerzlinderung	<i>Schmerzlinderung (≥ 2 Punkte) ohne erhöhte Schmerzmittelgabe</i> <i>n/N (%)</i> <i>Median (Monate) [95 %-KI]</i>	beträchtlich
	14/34 (41,2) 1,87 [1,74; 3,55]	
	<i>Schmerzlinderung (≥ 2 Punkte) oder verringerte Schmerzmittelgabe</i> <i>n/N (%)</i> <i>Median (Monate) [95 %-KI]</i>	
	15/34 (44,1) 3,71 [1,87; n. e.]	
PII	<i>PII – Selbstberichtet (8–18 Jahre)</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 0,9 Punkte): 12/31 (38,7) [21,8; 57,8] Verschlechterung (≥ 0,9 Punkte): 5/31 (16,1) [5,5; 33,7]	
	<i>PII – Elternberichtet (5–18 Jahre)</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 0,9 Punkte): 25/45 (55,6) [40,0; 70,4] Verschlechterung (≥ 0,9 Punkte): 9/45 (20,0) [9,6; 34,6]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Motorfunktion		
PROMIS	<i>PROMIS – Selbstberichtet (5–18 Jahre)</i> <i>n/N (%)</i>	beträchtlich
	<u>Mobilität</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 6/22 (27,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 3/22 (13,6)	
	<u>obere Extremitäten</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 7/21 (33,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 5/21 (23,8)	
	<i>PROMIS – Elternberichtet (5–7 Jahre)</i> <i>n/N (%)</i>	
	<u>Mobilität</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 4/8 (50,0) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 1/8 (12,5)	
	<u>obere Extremitäten</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 3/8 (37,5) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 0/8 (0,0)	
	<u>Mobilität</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 14/23 (60,9) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 2/23 (8,7)	
	<u>obere Extremitäten</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 8/22 (36,4) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 4/22 (18,2)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
MMT	<i>MMT – Gesamt</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 2/30 (6,7) [0,8; 22,1] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/30 (3,3) [0,1; 17,2]	
	<i>MMT – Unilateral untere Extremität</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/11 (9,1) [0,2; 41,3] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/11 (0,0) [0,0; 28,5]	
	<i>MMT – Unilateral obere Extremität</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/12 (8,3) [0,2; 38,5] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/12 (0,0) [0,0; 26,5]	
	<i>MMT – Bilateral untere Extremitäten</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/6 (0,0) [0,0; 45,9] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/6 (16,7) [0,4; 64,1]	
	<i>MMT – Bilateral obere Extremitäten</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	
ROM	<i>ROM – Gesamt</i> <i>Mittelwert ± s</i>	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Studienbeginn: 97,73 ± 168,154	
	<i>ROM – Unilateral untere Extremität</i> <i>Mittelwert ± s</i>	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Studienbeginn: -4,00 ± 50,107	
	<i>ROM – Unilateral obere Extremität</i> <i>Mittelwert ± s</i>	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Studienbeginn: 123,00 ± 181,054	
	<i>ROM – Bilateral untere Extremität</i> <i>Mittelwert ± s</i>	
	Keine ausreichenden Daten für die Analyse zu Zyklus 49 verfügbar	
	<i>ROM – Bilateral obere Extremität</i> <i>Mittelwert ± s</i>	
Veränderung Zyklus 49 gegenüber Studienbeginn: 199,67 ± 225,567		
Grooved Pegboard Test	<i>Grooved Pegboard Test – Z-Score – PN beeinträchtigte Hand</i> <i>Mittelwert ± s</i>	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Studienbeginn: -1,39 ± 1,646	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Greifkraft und Schlüsselgriff	<i>Greifkraft – linke Hand (in kg)</i> Mittelwert ± s	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Studienbeginn: 10,09 ± 16,103	
	<i>Greifkraft – rechte Hand (in kg)</i> Mittelwert ± s	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Studienbeginn: 13,06 ± 15,412	
	<i>Schlüsselgriff – unilateraler PN – beeinträchtigte Hand (in kg)</i> Mittelwert ± s	
	Veränderung Zyklus 37 gegenüber Studienbeginn: 6,19 ± 9,457	
Beinlängen- diskrepanz	<i>Unterschied in der Beinlänge (cm)</i> Mittelwert ± s	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Studienbeginn: -1,01 ± 1,387	
Sehfähigkeit	<i>Sehtest – HOTV-Tafel – rechtes Auge</i> n/N (%) [95 %-KI]	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 1/5 (20,0) [0,5; 71,6]	
	<i>Sehtest – HOTV-Tafel – linkes Auge</i> n/N (%) [95 %-KI]	
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 3/5 (60,0) [14,7; 94,7]	
	<i>Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – rechtes Auge</i> n/N (%) [95 %-KI]	
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): – Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): –	
	<i>Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – linkes Auge</i> n/N (%) [95 %-KI]	
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	
	<i>Exophthalmometrie – rechtes Auge</i> n/N (%) [95 %-KI]	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 2/7 (28,6) [3,7; 71,0] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Sehfähigkeit (Fortsetzung)	<i>Exophthalmometrie – linkes Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	
	<i>Exophthalmometrie – von PN beeinträchtigt Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	
	<i>Exophthalmometrie – nicht beeinträchtigt Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 3/7 (42,9) [9,9; 81,6] Verschlechterung (≥ 2 mm): 6/7 (85,7) [42,1; 99,6]	
Atemfunktion	<i>Einsekundenkapazität (FEV_{1/0,75})</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 15 %): 9/11 (81,8) [48,2; 97,7] Verschlechterung (≥ 15 %): 2/11 (18,2) [2,3; 51,8]	
	<i>Atemwegswiderstand (R₂₀)</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 15 %): 5/10 (50,0) [18,7; 81,3] Verschlechterung (≥ 15 %): 5/10 (50,0) [18,7; 81,3]	
	<i>Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)(Events/Schlafstunde)</i> <i>Mittelwert ± s</i>	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Studienbeginn: +0,575 ± 1,4614	
Darm- und Blasenfunktion: DVQ	<i>DVQ – Selbstberichtet</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 7,8 Punkte): 1/1 (100,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 7,8 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	
	<i>DVQ – Elternberichtet</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 7,8 Punkte): 3/8 (37,5) [8,5; 75,5] Verschlechterung (≥ 7,8 Punkte): 1/8 (12,5) [0,3; 52,7]	
Allgemeiner Gesundheitszustand		
Symptomcheckliste	<i>Verbesserung der Symptome der Symptomcheckliste</i>	beträchtlich
	Je nach Symptom Verbesserung um mindestens eine Kategorie bei 2 % – 51 % der Patientinnen und Patienten	
6MWT	<i>6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 30 m): 20/31 (64,5) [45,4; 80,8] Verschlechterung (≥ 30 m): 17/31 (54,8) [36,0; 72,7]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
GIC	<i>GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Tumorschmerz n/N (%)</i>	beträchtlich
	Verbesserung ^a : 25/31 (80,6) Verschlechterung ^b : 1/31 (3,2)	
	<i>GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtschmerz n/N (%)</i>	
	Verbesserung ^a : 23/31 (74,2) Verschlechterung ^b : 1/31 (3,2)	
	<i>GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität n/N (%)</i>	
	Verbesserung ^a : 27/31 (87,1) Verschlechterung ^b : 0/31 (0,0)	
	<i>GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Tumorschmerz n/N (%)</i>	
	Verbesserung ^a : 11/15 (73,3) Verschlechterung ^b : 1/15 (6,7)	
	<i>GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Gesamtschmerz n/N (%)</i>	
	Verbesserung ^a : 10/15 (66,7) Verschlechterung ^b : 2/15 (13,3)	
	<i>GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität n/N (%)</i>	
	Verbesserung ^a : 13/15 (86,7) Verschlechterung ^b : 0/15 (0,0)	
	<i>GIC: Elternberichtet (8–18 Jahre) – Tumorschmerz n/N (%)</i>	
	Verbesserung ^a : 24/32 (75,0) Verschlechterung ^b : 0/32 (0,0)	
	<i>GIC: Elternberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtschmerz n/N (%)</i>	
	Verbesserung ^a : 23/32 (71,9) Verschlechterung ^b : 1/32 (3,1)	
	<i>GIC: Elternberichtet (8–18 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität n/N (%)</i>	
	Verbesserung ^a : 26/32 (81,3) Verschlechterung ^b : 0/32 (0,0)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL	<i>PedsQL: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtscore n/N (%) [95 %-KI]</i>	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 13/31 (41,9) [24,5; 60,9] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 7/31 (22,6) [9,6; 41,1]	
	<i>PedsQL: Elternberichtet (3–7 Jahre) – Gesamtscore n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 12/16 (75,0) [47,6; 92,7] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 5/16 (31,3) [11,0; 58,7]	
	<i>PedsQL: Elternberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtscore n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 23/32 (71,9) [53,3; 86,3] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 3/32 (9,4) [2,0; 25,0]	
Sicherheit		
UE	<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) n/N (%)</i>	kein Zusatznutzen
	49/50 (98,0)	
	<i>Schwerwiegende UE (SUE) n/N (%)</i>	
	15/50 (30,0)	
	<i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) n/N (%)</i>	
	34/50 (68,0)	
	<i>Nicht schwere UE vom CTCAE Grad < 32 n/N (%)</i>	
	49/50 (98,0)	
	<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE n/N (%)</i>	
	6/50 (12,0)	
<p>6MWT: 6-Minuten Gehtest; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes Objektives Ansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; DOR: Dauer des Ansprechens; DVQ: <i>Disfunctional Voiding Questionnaire</i>; FEV: Einsekundenkapazität; GIC: <i>Global Impression of Change</i>; KI: Konfidenzintervall; MMT: Manueller Muskeltest; n. b.: Nicht berechenbar; NF1: Neurofibromatose Typ 1; NRS-11: <i>Numerical Rating Scale</i>; ORR: Objektive Ansprechrage; ROM: Bewegungsfreiheit; PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>; PD: Krankheitsprogression; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; PII: <i>Pain Interference Index</i>; SD: Stabile Erkrankung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis a: Erreichen der Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“ b: Erreichen der Kategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie D1346C00013

Endpunkt	Studie D1346C00013 (N = 12) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumen- änderung der Zielläsion	<i>Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion</i> Mittelwert ± s Median	beträchtlich
	-26,55 ± 29,601 -28,10	
	<i>Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %</i> n/N (%)	
	58,3	
Ansprechen	<i>Objektive Ansprechrate (ORR)</i> n/N (%) [95 %-KI]	beträchtlich
	4/12 (33,3) [9,9; 65,1] <i>Hinweis: Bei zwei weiteren Patientinnen und Patienten (16,7 %) lag ein unbestätigtes PR vor, welches im weiteren Studienverlauf noch nicht bestätigt werden konnte.</i>	
	<i>Bestes objektives Ansprechen (BOR)</i> n/N (%)	
	Vollständiges Ansprechen: 0/12 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 4/12 (33,3) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 2/12 (16,7) Stabile Erkrankung: 6/12 (50,0) Krankheitsprogression: 2/12 (16,7) Nicht beurteilbar: 0/12 (0,0)	
	<i>Dauer des Ansprechens (DOR)</i> n/N (%) Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]	
	Ansprechen mit nachfolgender Progression: 1/4 (25,0) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 3/4 (75,0) n. e. [7,46; n. e.]	
Allgemeiner Gesundheitszustand		
CGIC	n/N (%)	beträchtlich
	Verbesserung ^a : 5/12 (41,7) Verschlechterung ^b : 0/12 (0,0)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie D1346C00013 (N = 12) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL	<i>PedsQL: Selbstberichtet – Gesamtscore</i> Mittelwert ± s	beträchtlich
	Veränderung Zyklus 13 gegenüber Studienbeginn: +6,43 ± 6,069	
	<i>PedsQL: Elternberichtet – Gesamtscore</i> Mittelwert ± s	
	Veränderung Zyklus 13 gegenüber Studienbeginn: +1,27 ± 11,687	
Sicherheit		
UE	<i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i> n/N (%)	kein Zusatznutzen
	12/12 (100,0)	
	<i>Schwerwiegende UE (SUE)</i> n/N (%)	
	1/12 (8,3)	
	<i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i> n/N (%)	
	1/12 (8,3)	
	<i>Nicht schwere UE vom CTCAE Grad < 3</i> n/N (%)	
	11/12 (91,7)	
	<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i> n/N (%)	
	0/12 (0,0)	
<p>BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes Objektives Ansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; DOR: Dauer des Ansprechens; GIC: <i>Global Impression of Change</i>; KI: Konfidenzintervall; NF1: Neurofibromatose Typ 1; ORR: Objektive Ansprechrage; PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Erreichen der Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“</p> <p>b: Erreichen der Kategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie D1346C00011

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumen- änderung der Zielläsion	<i>Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion Mittelwert ± s Median</i>	beträchtlich
	<u>Prüfarzt</u> -34,48 ± 12,588 -36,11	
	<u>ICR</u> -33,09 ± 22,013 -33,75	
	<i>Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % (%)</i>	
	Prüfarzt: 87,5 ICR: 75,0	
Volumen- änderung der nicht-Zielläsion	<i>Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion Mittelwert ± s Median</i>	beträchtlich
	N = 1 <u>Prüfarzt</u> -36,92 ± n. b. -36,92	
	<u>ICR</u> -23,60 ± n. b. -23,60	
	<i>Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % n/N (%)</i>	
	N = 1 Prüfarzt: 100,0 ICR: 100,0	
Ansprechen	<i>Objektive Ansprechrate (ORR) n/N (%) [95 %-KI]</i>	beträchtlich
	<u>Prüfarzt</u> 10/16 (62,5) [35,4; 84,8] <u>ICR</u> 5/16 (31,3) [11,0; 58,7] <i>Hinweis: Alle sieben Patientinnen und Patienten mit einem unbestätigten partiellen Ansprechen als bestes Ansprechen hatten zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht die Möglichkeit, das partielle Ansprechen in der nachfolgenden Visite zu bestätigen.</i>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
	<i>Bestes objektives Ansprechen (BOR)</i> <i>n/N (%)</i>	
	<u>Prüfarzt</u> Vollständiges Ansprechen: 0/16 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 10/16 (62,5) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 4/16 (25,0) Stabile Erkrankung: 2/16 (12,5) Krankheitsprogression: 0/16 (0,0) Nicht beurteilbar: 0/16 (0,0)	
	<u>ICR</u> Vollständiges Ansprechen: 0/16 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 5/16 (31,3) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 7/16 (43,8) Stabile Erkrankung: 3/16 (18,8) Krankheitsprogression: 1/16 (6,3) Nicht beurteilbar: 0/16 (0,0)	
	<i>Zeit bis zum Ansprechen</i> <i>n/N (%)</i> <i>Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]</i>	
	<u>Prüfarzt</u> 10/16 (62,5) 3,7 [3,52; 3,81] <u>ICR</u> 5/16 (31,3) 3,8 [3,71; n. e.]	
	<i>Dauer des Ansprechens (DOR)</i> <i>n/N (%)</i> <i>Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]</i>	
	<u>Prüfarzt</u> Ansprechen mit nachfolgender Progression: 0/10 (0,0) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 10/16 (62,5) n. e. [n. e.; n. e.] <u>ICR</u> Ansprechen mit nachfolgender Progression: 1/5 (20,0) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 4/16 (25,0) n. e. [8,57; n. e.]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
PFS	<i>n/N (%)</i> <i>Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]</i>	beträchtlich
	<u>Prüfarzt</u> Progression: 1/16 (6,3) Median: n. e. [11,10; n. e.]	
	<u>ICR</u> Progression: 3/16 (18,8) Median: 15,93 [11,10; n. e.]	
Schmerz		
PII	<i>Selbstberichtet (Zyklus 10)</i> <i>Mittelwert ± SE [95 %-KI]</i>	beträchtlich
	-0,7 ± 0,11 [-0,9; -0,4]	
	<i>Elternberichtet (Zyklus 12)</i> <i>Mittelwert ± SE [95 %-KI]</i>	
	-0,6 ± 0,23 [-1,1; -0,1]	
Motorfunktion		
PROMIS	<i>Selbstberichtet (Zyklus 10)</i> <i>Mittelwert ± SE [95 %-KI]</i>	beträchtlich
	Itembank Mobilität: 2,4 ± 0,47 [1,3; 3,4] Itembank obere Extremitäten: 0,7 ± 0,33 [0,0; 1,5]	
	<i>Elternberichtet (Zyklus 12)</i> <i>Mittelwert ± SE [95 %-KI]</i>	
	Itembank Mobilität: 1,4 ± 0,80 [-0,4; 3,3] Itembank obere Extremitäten: 1,1 ± 0,34 [0,4; 1,9]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL	<i>PedsQL: Selbstberichtet – Gesamtscore (Zyklus 12)</i> <i>Mittelwert ± SE [95 %-KI]</i>	beträchtlich
	12,4 ± 1,38 [9,3; 15,4]	
	<i>PedsQL: Elternberichtet – Gesamtscore (Zyklus 12)</i> <i>Mittelwert ± SE [95 %-KI]</i>	
	22,1 ± 2,73 [16,5; 27,7]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
UE	<i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i> n/N (%)	kein Zusatznutzen
	16/16 (100,0)	
	<i>Schwerwiegende UE (SUE)</i> n/N (%)	
	1/16 (6,3)	
	<i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i> n/N (%)	
	1/16 (6,3)	
	<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i> n/N (%)	
	0/16 (0,0)	
BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes Objektives Ansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall; NF1: Neurofibromatose Typ 1; ORR: Objektive Ansprechrate; PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> ; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; PII: <i>Pain Interference Index</i> ; SD: Stabile Erkrankung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Mortalität

Patientinnen und Patienten mit NF1 haben, vor allem aufgrund eines erhöhten Lebenszeitrisikos für die Entwicklung bösartiger Tumore, eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung. Das mittlere und mediane Sterbealter von Patientinnen und Patienten mit NF1 liegt bei 54–59 Jahren. Aufgrund des hohen Sterbealters und da es sich bei den PN selbst nicht um maligne Tumore handelt, stellt die Mortalität in der hier vorliegenden pädiatrischen Indikation nicht die wesentliche Krankheitslast dar. Bei Patientinnen und Patienten mit NF1 im Kindes- und Jugendalter wird noch nicht mit einer gegenüber der Allgemeinbevölkerung signifikant erhöhten Mortalität gerechnet. So trat auch in allen Studien (SPRINT, D1346C00013 und D1346C00011) zum jeweiligen Datenschnitt kein Todesfall unter der Behandlung mit Selumetinib auf.

Die Endpunktkategorie Mortalität wird in der pädiatrischen Indikation aufgrund des geringeren Stellenwertes **nicht zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens** von Selumetinib herangezogen.

Morbidität*Volumenänderung der PN/Tumoransprechen*

Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wächst das Volumen der PN kontinuierlich an, eine spontane Reduktion des Volumens von PN bei Kindern und Jugendlichen wurde bislang weder in klinischen Studien noch in der Praxis durch Fachärzte beobachtet. So kam auch der G-BA in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

den Tragenden Gründen zur Erstbewertung von Selumetinib zu der Schlussfolgerung, dass mit hinreichender Sicherheit im natürlichen Krankheitsverlauf keine Spontanremission im vorliegenden AWG auftritt. Bei Betrachtung der Ergebnisse aus einer natürlichen Verlaufskontrolle (Studie NCI-08-C-0079) ist von einem durchschnittlichen jährlichen Wachstum der PN in Höhe von +22,9 % auszugehen. Im Kontrollarm der Studie 01-C-0222 konnte eine Zunahme des Volumens um +27,4 % pro Jahr festgestellt werden.

In der Studie SPRINT nahm hingegen unter der Behandlung mit Selumetinib die prozentuale Abnahme des Volumens der Zielläsion bis zu Zyklus 37 zu und blieb bis Zyklus 67 in einem Bereich von etwa -22 % bis -29 % stabil. Mit Ausnahme des Zyklus 5 konnte zu jeder Visite eine mediane Volumenreduktion der Ziel-PN um mindestens 20 % erzielt werden. So betrug die durchschnittliche beste erreichte prozentuale Volumenreduktion aller Patientinnen und Patienten auch bei längerer Nachbeobachtung zum aktuellen Datenschnitt insgesamt -26,51 % \pm 13,563 %. Bei 77,1 % und somit der überwiegenden Mehrheit der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer konnte eine Reduktion von über 20 % beobachtet werden.

Ein partielles Tumoransprechen (≥ 20 % Verringerung des Volumens der Zielläsion) zeigten insgesamt 68,0 % (34/50) der Patientinnen und Patienten in der Studie SPRINT. Zusätzlich konnte bei 22,0 % eine Stabilisierung des PN erreicht werden, welches auch bereits einen Therapiefortschritt im Anwendungsgebiet darstellt. Im Median wurde das Tumoransprechen nach acht Zyklen unter Selumetinib erreicht und kann zudem als langanhaltend charakterisiert werden. Im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt (32,0 Zyklen) konnte die maximale Dauer des Ansprechens zum Datenschnitt vom 31.03.2021 auf 64,0 Zyklen deutlich erhöht werden. Mit 50,0 % der Patientinnen und Patienten hatte auch weiterhin ein hoher Anteil auf die Behandlung mit Selumetinib angesprochen. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde zum aktuellen Datenschnitt noch nicht erreicht.

Im vorliegenden Dossier können die positiven und nachgewiesenen Effekte unter Selumetinib auf die Volumenreduktion der PN, das primäre Therapieziel im AWG, nicht nur durch die längere Beobachtungsdauer in der Studie SPRINT bekräftigt werden, sondern bestätigen sich auch konsistent bei Berücksichtigung weiterer verfügbarer Evidenz, wie sich an den nachfolgenden Beschreibungen der japanischen (D1346C00013) und chinesischen (D1346C00011) Studie zeigt.

Unter der Behandlung mit Selumetinib zeigte sich auch in der einarmigen Studie D1346C00013 eine stetige und deutliche Reduktion des PN-Tumorvolumens über alle Zeitpunkte hinweg. Die durchschnittliche beste erreichte prozentuale Volumenreduktion aller Patientinnen und Patienten auf Basis eines unabhängigen Reviews war mit -26,55 % vergleichbar zur Studie SPRINT. Eine Reduktion des Tumorvolumens von über 20 % konnte bei mehr als der Hälfte der Studienpopulation (7/12; 58,3 %) festgestellt werden.

Auch in der Studie D1346C00011 konnte eine deutliche Reduktion des Tumorvolumens bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten im Studienverlauf beobachtet werden. Die beste erreichte prozentuale Volumenreduktion der Zielläsion betrug gemäß Beurteilung durch den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Prüfarzt -34,48 % bzw. -33,09 % bei Beurteilung anhand des ICR. Eine Reduktion des Tumorumfanges von mehr als 20 % erreichten 87,5 % (Beurteilung durch den Prüfarzt) bzw. 75,0 % (Beurteilung anhand des ICR) der Studienpopulation. Bei nur einer Patientin bzw. einem Patienten in der pädiatrischen Kohorte wurde eine nicht-Zielläsion bei Studienbeginn bestimmt. Bezüglich dieser konnte gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt ebenso eine Volumenreduktion von -36,92 % beobachtet werden.

Diese Volumenverringering der PN geht mit einer beträchtlichen, relevanten Verbesserung für die Patientinnen und Patienten einher. Sie profitieren insbesondere durch die Verkleinerung der großen, äußerlich sichtbaren Tumoren, die zu schweren Entstellungen führen und die in der Studie SPRINT 88,0 %, in der Studie D1346C00013 91,7 % und in der Studie D1346C00011 31,3 % der Patientinnen und Patienten betrafen. Des Weiteren werden auch Symptome gelindert, die direkt durch die PN und deren Raumforderung ausgelöst werden. In der Regel steigt die Morbidität mit zunehmendem Volumen der PN, sodass eine Volumenreduktion sowie das Verhindern des weiteren Wachstums von höchster Relevanz für die Patientinnen und Patienten sind.

Zudem besteht bei den PN ein Entartungsrisiko zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST), welches mit zunehmendem Volumen der PN ansteigt. Um dieses Entartungsrisiko, welches wesentlich zu der verringerten Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit PN beiträgt, zu reduzieren, ist es essenziell, das Wachstum der PN zu stoppen oder eine Volumenverringering zu bewirken. Dies kann durch die Behandlung mit Selumetinib erreicht werden.

Zusammenfassend kommt es durch die kausale Behandlung mit Selumetinib, neben einer Stabilisierung des Tumorumfanges bei Patientinnen und Patienten, mehrheitlich zur Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufes durch die erzielte Volumenreduktion der PN. Die Stabilisierung bzw. Verringerung des Tumorumfanges bedingen bei den Patientinnen und Patienten die nachfolgenden positiven Effekte auf die Symptomatik und Lebensqualität.

Progressionsfreies Überleben

Im Studienverlauf der Studie SPRINT mit einer maximalen Beobachtungszeit von knapp unter 6 Jahren bis zum Datenschnitt vom 31.03.2021 (72 Zyklen, je 28 Tage) waren nur 10 Fälle (20,0 %) progredient. Bedingt durch die geringe Anzahl an Progressionsereignissen wurde der Median für diesen Zeitraum noch nicht erreicht. Bei vier der zehn Patientinnen und Patienten zeigte sich, dass die Volumenwerte der Ziel-PN trotz Krankheitsprogression unterhalb des Ausgangswertes bei Behandlungsbeginn mit Selumetinib lagen. Folglich wiesen diese Patientinnen und Patienten durch die initiale Volumenreduktion weiterhin eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Studienstart auf.

In der Studie D1346C00011 konnte gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt nur bei einer Patientin bzw. einem Patient (6,3 %) eine Krankheitsprogression festgestellt werden. Die Patientin bzw. der Patient wies ein partielles Ansprechen zu Zyklus 8 auf. Das Volumen des Ziel-PN nahm zu Zyklus 12 um $\geq 20\%$ gegenüber dem besten erreichten Ansprechen zu, weshalb diese Zunahme als Krankheitsprogression eingestuft wurde. Das Volumen des Ziel-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PN nahm jedoch zu Zyklus 16 im Vergleich zum Ausgangswert erneut um -22,9 % ab, wodurch dieses nachfolgend wieder als partielles Ansprechen eingestuft wurde. Auf der Grundlage der ICR-Bewertung wurde bei 3 Patientinnen und Patienten (18,8 %) eine Krankheitsprogression dokumentiert. Das mediane PFS betrug zum Datenschnitt 15,9 Monate (95 %-KI [11,10; n. e.]). Bei einer Patientin bzw. einem Patienten wurde das bestätigte partielle Ansprechen bei der Beurteilung zu Zyklus 12 bestimmt, aber das Ziel-PN-Volumen stieg bei einer anschließenden nicht geplanten Visite um ≥ 20 % im Vergleich zum besten erreichten Ansprechen. Der Volumenanstieg der nicht-Zielläsion wurde als Krankheitsprogression gewertet, obwohl das Ziel-PN bei dieser Patientin bzw. diesem Patienten immer noch um -23,7 % im Vergleich zu Studienbeginn reduziert war.

Schmerz

PN verursachen häufig Schmerzen, die trotz analgetischer Therapie den Alltag der Patientinnen und Patienten deutlich einschränken. Gleichzeitig ist hervorzuheben, dass die durch die PN hervorgerufene Symptomatik und Schmerzen sehr heterogen sind, sodass hier bei Studienbeginn nicht alle Patientinnen und Patienten unter Schmerzen litten oder die Schmerzen ggf. durch Analgetika-Behandlung unter Kontrolle waren. Die Ausprägung der Symptomatik ist abhängig von der Lokalisation der PN sowie auch dem Volumen. Folglich geht die Erkrankung bei der pädiatrischen Patientenpopulation mit einer großen Variabilität einher.

Dennoch zeigte sich eine schnelle (ab Zyklus 3), deutliche und anhaltende Linderung der vorhandenen Schmerzen der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib. Die Schmerzbeurteilung anhand der Numerical Rating Scale (NRS-11) in der Studie SPRINT zeigte für die tumorassoziierten-Schmerzkategorien zu jedem Erhebungszeitpunkt statistisch signifikante Verbesserungen in der Schmerzintensität. Hinsichtlich der Kategorie der sonstigen Schmerzen waren signifikante Effekte ab Zyklus 13 zu beobachten. Zudem wurden die Ergebnisse anhand der durchgeführten Responderanalysen bestätigt. Im Studienverlauf erzielten 67,7 % der Patientinnen und Patienten für ein selbst-gewähltes PN, welches identisch mit der Auswahl der Prüferärztin/des Prüferarztes war, während der Behandlung mit Selumetinib eine klinisch relevante Verbesserung des Schmerzes (Verringerung um ≥ 2 Punkte). Eine Verbesserung des Schmerzes zeigte sich ebenfalls bei 60,0 % für ein von der Prüferärztin/dem Prüferarzt bestimmtes PN, bei 53,8 % für den Gesamttumorschmerz und bei 65,4 % für sonstige Schmerzen. Eine Verschlechterung des Schmerzes um ≥ 2 Punkte in den tumorassoziierten-Schmerzkategorien trat nur bei 12,9 % bis 20,0 % der Patientinnen und Patienten über den Studienverlauf auf und folglich deutlich seltener im Vergleich zu einer klinisch relevanten Verbesserung. Bei Betrachtung der Patientinnen und Patienten, welche ein anderes Ziel-PN als der Arzt gewählt haben, konnte für das selbstbestimmte PN bei allen Patientinnen und Patienten (100,0 %) eine klinisch relevante Verbesserung des Schmerzes anhand der NRS-Skala festgestellt werden.

Die Verbesserung der Schmerzsymptomatik konnte auch mit einem zweiten Erhebungsinstrument in der Studie SPRINT 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

selbstberichteten PII von 38,7 % der Patientinnen und Patienten und für den elternberichteten PII von 55,6 % der Patientinnen und Patienten erreicht. Eine Verschlechterung um mindestens 0,9 Punkte trat sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII je Visite überwiegend deutlich unter 10 % ein. Diese positiven therapeutischen Effekte durch Selumetinib konnten durch die MMRM-Analyse bestätigt werden, in welcher sich statistisch signifikante Verbesserungen sowohl für den selbstberichteten PII als auch für den elternberichteten PII zu jedem Erhebungszeitpunkt unter der Behandlung mit Selumetinib zeigten.

Eine Beurteilung der Schmerzbeeinträchtigung erfolgte auch in der Studie D1346C00011 anhand des PII-Instrumentes. Diese positiven therapeutischen Effekte durch Selumetinib, welche sich auf Basis der Werte im Studienverlauf zeigten, konnten durch die MMRM-Analyse bestätigt werden. Innerhalb dieser ergaben sich unter der Behandlung mit Selumetinib anhand der jeweiligen Konfidenzintervalle statistisch signifikante Verbesserungen sowohl für den selbstberichteten PII (ab Zyklus 4) als auch für den elternberichteten PII (zu jedem Erhebungszeitpunkt).

Insgesamt zeigt sich anhand der beiden Erhebungsinstrumente, dass sich die Schmerzsymptomatik durch die Behandlung mit Selumetinib auch zum aktuellen Datenschnitt in allen Schmerzkategorien klinisch relevant verbesserte und unmittelbar mit der Behandlung eintrat. Die einsetzende Volumenreduktion führt zum Umbau der PN, wodurch eine Schmerzlinderung auch schon bei nicht maximal erreichter Volumenreduktion einsetzen kann.

Motorfunktion

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

PROMIS

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 (5–18 Jahre) 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 (5–18 Jahre) waren es jeweils 58,1 % und 36,7 % der Patientinnen und Patienten. Auch bei differenzierter Betrachtung der Alterskategorien 5–7 Jahre und 8–18 Jahre zeigten sich vergleichbare Anteile hinsichtlich einer Verbesserung. Eine klinisch relevante Verschlechterung trat über den Studienverlauf für den selbstberichteten und elternberichteten PROMIS (5–18 Jahre) mit 0,0–23,8 % deutlich seltener auf. Anhand des PROMIS Fragebogens zeigt sich daher eine beträchtliche Verbesserung der Motorfunktion durch die Behandlung mit Selumetinib.

Die erzielten Ergebnisse in der Studie SPRINT werden durch die Ergebnisse der Studie D1346C00011 gestützt. So zeigten sich in der Studie D1346C00011 nicht nur positive Veränderungen der Durchschnittswerte gegenüber dem Studienbeginn, sondern auch relevante Effekte anhand des MMRM-Modells. Die Mobilität und die Funktion der oberen Extremitäten der Patientinnen und Patienten verbesserten sich im Vergleich zum Ausgangswert leicht,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unabhängig davon, ob die Ergebnisse auf den Angaben der Eltern oder der Patientinnen und Patienten selbst beruhen. Die Selbsteinschätzung der Mobilität und der Funktion der oberen Extremitäten verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert zu Zyklus 8 am stärksten (2,9 Punkte bzw. 1,0 Punkt). Die maximale Verbesserung des von den Eltern angegebenen Mobilitätswertes wurde in Zyklus 6 (1,5 Punkte) und die maximale Verbesserung des von den Eltern angegebenen Wertes für die oberen Extremitäten wurde in Zyklus 10 (1,3 Punkte) erreicht.

MMT

Die Kraft der Muskelgruppen im selben Körperquadranten wie das PN, gemessen mittels MMT, verbesserte sich im zeitlichen Verlauf der Studie SPRINT unter der Behandlung mit Selumetinib. So konnte zu Zyklus 49 für den MMT – Gesamtscore eine Verbesserung der Punktzahl um durchschnittlich $0,34 \pm 0,254$ Punkte festgestellt werden. Diese Verbesserung der Muskelkraft anhand des MMT – Gesamtscore konnte auch anhand des MMRM-Modells bestätigt werden, welches durch die Altersadjustierung nicht nur auf das Wachstum des Kindes allein zurückgeführt werden kann. Die klinisch relevante MID von 0,75 Punkten wurde 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 $97,73 \pm 168,154$ Grad bis Zyklus 49). Diese Verbesserung der Bewegungsfreiheit wurde durch die Analyse mittels MMRM bestätigt.

Grooved Pegboard-Test

Die mittlere benötigte Zeit für den Geschicklichkeitstest mittels Grooved Pegboard sowie auch der Z-Score und die Anzahl der fallengelassenen Stifte wiesen im Studienverlauf der Studie SPRINT Schwankungen auf. Die bis zu Zyklus 25 beobachtete Verbesserung im vorherigen Datenschnitt konnte auch zum aktuellen Datenschnitt vom 31.03.2021 bestätigt werden. Zum neuen Datenschnitt konnten leichte bis moderate Verbesserungen (geringere Punktwerte, kürzere Ausführungszeiten) im Zeitverlauf über einen längeren Beobachtungszeitraum festgestellt werden.

Greifkraft und Schlüsselgriff

Die Greifkraft verbesserte sich im Studienverlauf der Studie SPRINT unter Behandlung mit Selumetinib für die linke Hand um durchschnittlich $10,09 \pm 16,103$ kg und für die rechte Hand um durchschnittlich $13,06 \pm 15,412$ kg bis zum Zyklus 49. Dies entspricht einer mittleren Verbesserung von jeweils 78 % bzw. 90 % gegenüber dem Ausgangswert. Die Kraft des Schlüsselgriffs blieb im Studienverlauf stabil.

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 ($FEV_{1/0,75}$) in der Studie SPRINT um die klinische Relevanzschwelle von 15 % des Ausgangswertes bei 81,8 %

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Patientinnen und Patienten. Eine Verschlechterung um die klinische Relevanzschwelle erlangten nur 18,2 % der Patientinnen und Patienten im Studienverlauf.

Der Atemwegswiderstand (R_{20}) verbesserte sich bei 50,0 % der Patientinnen und Patienten um einen klinisch relevanten Schwellenwert von mindestens 15 % des Ausgangswertes. Eine Verschlechterung um 15 % konnte ebenso bei 50 % der Patientinnen und Patienten festgestellt werden.

Insgesamt trat eine Verbesserung der Atemfunktion bei Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege auf, insbesondere in Bezug auf die Erhöhung der $FEV_{1/0,75}$.

Sehfähigkeit

PN im Augenbereich können die Sehfähigkeit der Patientinnen und Patienten einschränken. Die Sehschärfe, gemessen mittels HOTV- oder Teller-Acuity-Sehtest, blieb im Studienverlauf der Studie SPRINT stabil. Jedoch zeigte sich für den Exophthalmus, das krankhafte Hervortreten des Auges aus der Augenhöhle, über den Studienverlauf eine Zunahme des Anteils an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung (Verringerung von mindestens 2 mm) unter der Behandlung mit Selumetinib. Damit einhergehend nahm der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung stetig ab. Insgesamt zeigen sich anhand der erzielten Effekte auf Basis der kleinen Subpopulationen positive Tendenzen unter der Behandlung mit Selumetinib.

Darm- und Blasenfunktion

Insgesamt waren nur wenige Patientinnen und Patienten in der Studie SPRINT 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) nur Daten zu einer Patientin bzw. einem Patienten vorlag. Während diese Patientin bzw. dieser Patient zu allen Visiten und insgesamt eine Verbesserung um 7,8 Punkte aufwies, wurde eine klinisch relevante Verbesserung für den elternberichteten DVQ bei 37,5 % der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib erreicht. Nach dem Zyklus 13 trat keine Verschlechterung für den elternberichteten DVQ mehr ein.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Symptomcheckliste

Die Symptome, unter denen die Patientinnen und Patienten mit PN leiden, sind vielfältig. Mittels einer Symptomcheckliste wurden in der Studie SPRINT 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, Husten, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen auf. Eine moderate Anzahl an Respondern (≥ 30 % der Patientinnen und Patienten) lag für die Symptome verringerter Appetit, Schnarchen, Unterleibsschmerzen und Schwäche vor. Die Symptome, unter denen die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn litten, verbesserten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sich bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Selumetinib deutlich. Bei Betrachtung je Zyklus liegen die Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik meist unterhalb des Anteils mit einer Verbesserung.

Global Impression of Change

Symptomübergreifend wurde mittels Global Impression of Change (GIC) der allgemeine Gesundheitszustand in der Studie SPRINT abgefragt. Im patientenberichteten GIC (8–18 Jahre) berichteten 80,6 % der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung (Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“) durch die Behandlung mit Selumetinib für das Item Tumorschmerz, 74,2 % für das Item Gesamtschmerz und 87,1 % für das Item tumorassoziierte Morbiditäten. Auch für die differenzierten Auswertungen der elternberichteten GIC zeigten sich überwiegend Verbesserungen unter der Behandlung mit Selumetinib in der Studie SPRINT. In der Alterskategorie 5–7 Jahre zeigten 73,3 % (Tumorschmerz), 66,7 % (Gesamtschmerz) und 86,7 % (Tumorassoziierte Morbidität) der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung im entsprechenden Item. Eine Verschlechterung konnte hingegen nur bei 6,7 % (1/15) der Patientinnen und Patienten für das Item Tumorschmerz sowie 13,3 % (2/15) für das Item Gesamtschmerz festgestellt werden. Für die Alterskategorie 8–18 Jahre berichteten 75,0 % der Eltern für die Patientinnen und Patienten eine solche Verbesserung für den Tumorschmerz, 71,9 % für den Gesamtschmerz und sogar 81,3 % für die Tumorassoziierte Morbidität. Lediglich ein Elternteil gab eine Verschlechterung für den Gesamtschmerz über den Studienverlauf an.

Eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes konnte auch anhand der Studie D1346C00013 mittels des *Clinical Global Impression of Change* (CGIC) bestätigt werden. Zu Zyklus 13 zeigten 16,7 % der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung in der Kategorie „viel besser“ und 25,0 % der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung in der Kategorie „moderat besser“. Bei keiner Patientin/keinem Patienten wurde zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie eine Verschlechterung des CGIC festgestellt.

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

6-Minuten Gehstest

In der Studie SPRINT verbesserte sich unter der Behandlung mit Selumetinib auch die Ausdauer anhand einer zurückgelegten Strecke von mindestens 30 m innerhalb von sechs Minuten, gemessen anhand des 6-Minuten Gehstests (engl. 6-Minute Walking Test, 6MWT). Insgesamt erreichten 57,7-71,4 % der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung in Abhängigkeit der Lage des PN. Eine Verschlechterung im Studienverlauf konnte bei 53,8-64,3 % der Patientinnen und Patienten beobachtet werden.

Fazit zur Morbidität

Durch die deutliche Reduktion sowie Stabilisierung des Tumolvolumens und damit erzielten Verhinderung der Krankheitsprogression führte die Behandlung mit Selumetinib zu einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufs von PN bei NF1. Die Behandlung führte weiterhin zu einer beträchtlichen und schnellen Linderung von Schmerzen, einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und einer leichten Verbesserung der motorischen Funktion und der Atemfunktion. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich folglich eine unter den unterstützenden Maßnahmen bisher nicht erreichte Verbesserung der durch die PN hervorgerufenen Symptomatik und somit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Selumetinib.

Gesundheitsbezogene 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. 41,9 % der Patientinnen und Patienten in der Studie SPRINT erreichten im Gesamtscore des PedsQL (selbstberichtet; 8–18 Jahre) während der Behandlung mit Selumetinib eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite). Für den elternberichteten PedsQL wurde eine solche klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sogar für 75,0 % der Patientinnen und Patienten (3-7 Jahre) bzw. 71,9 % (8–18 Jahre) gezeigt. Eine Verschlechterung trat nur in 22,6 % (selbstberichtet) bzw. 9,4-31,3 % der Fälle (elternberichtet) ein. Diese deutliche Verbesserung wurde in allen vier Subskalen des PedsQL (physische, emotionale, soziale und schulische Funktionsskala) beobachtet und konnte anhand statistisch signifikanter Verbesserungen zu allen Erhebungszeitpunkten bestätigt werden. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde somit bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib deutlich in allen Bereichen verbessert werden.

Auch in der Studie D1346C00013 war hinsichtlich des selbstberichteten PedsQL eine konsistente Verbesserung zu allen Zeitpunkten bis zum aktuellen Datenschnitt zu verzeichnen. Die mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn betrug $6,43 \pm 6,069$ für den Gesamtwert im Zyklus 13. Auch auf Basis des elternberichteten PedsQL zeigte sich eine positive mittlere Veränderung über den Studienverlauf. Insgesamt verbesserte sich die selbstbewertete und von den Eltern bewertete Lebensqualität im Laufe der Zeit und blieb bis zum Datenschnitt erhalten.

Die MMRM-Analysen der Studie D1346C00011 bekräftigen ebenfalls eine Verbesserung der selbst- sowie auch der elternberichteten PedsQL-Gesamtwerte. In den Zyklen 4, 8 und 12 betrug die mittlere Veränderung der transformierten Gesamtwerte für die Selbsteinschätzung 10,2, 10,8 bzw. 12,4 Punkte und die mittlere Veränderung der transformierten Gesamtwerte für die Elterneinschätzung 22,9, 19,3 bzw. 22,1 Punkte. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Wirkung von Selumetinib auf die Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten.

Fazit zur Lebensqualität

Im PedsQL zeigten 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 98,0 % der Patientinnen und Patienten auf, in den meisten Fällen waren diese jedoch nicht schwer und führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation. 68,0 % der Patientinnen und Patienten hatten mindestens ein schweres UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 und 30 % wiesen ein SUE auf. Zum Behandlungsabbruch aufgrund von UE kam es lediglich bei 12,0 % der Patientinnen und Patienten. Zudem waren bei zwei dieser sechs 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 Programms wieder aufgenommen wurde. Bei insgesamt 98 % der Patientinnen und Patienten traten AESI auf, jedoch nur bei 28,0 % schwere (CTCAE Grad ≥ 3) AESI und bei 8,0 % schwerwiegende AESI.

In der Studie D1346C00013 ist bei allen Patientinnen und Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE aufgetreten. Die aufgetretenen UE waren jedoch fast ausschließlich (91,7 %) von nicht schwerer Ausprägung (CTCAE Grad < 3). Nur eine Patientin oder ein Patient (8,3 %) erlitt jeweils ein schweres (CTCAE Grad ≥ 3) bzw. ein schwerwiegendes UE. Bei differenzierter Betrachtung der Ereignisse sind im Vergleich zur Studie SPRINT keine zusätzlichen Sicherheitssignale identifiziert worden.

Ebenfalls ist in der Studie D1346C00011 bei allen Patientinnen und Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE aufgetreten. Diese waren wiederum fast ausschließlich (93,7 %) von nicht schwerer Ausprägung (CTCAE Grad < 3). Ein schweres (CTCAE Grad ≥ 3) bzw. ein schwerwiegendes UE konnte lediglich bei einer Patientin oder einem Patienten (6,3 %) jeweils beobachtet werden. Bei differenzierter Betrachtung der Ereignisse sind im Vergleich zur Studie SPRINT und D1346C00013 keine zusätzlichen Sicherheitssignale identifiziert worden.

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. SUE und schwere UE, die im Rahmen der Behandlung aufgetreten sind, konnten erfolgreich therapiert werden. Weiterhin liegen in der Fachinformation Anweisungen zu potenziellen Dosisanpassungen vor. Insgesamt zeigte sich aufgrund der beobachteten unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen ein gutes Sicherheitsprofil für die Behandlung mit Selumetinib. Für die Endpunktkategorie Sicherheit wird jedoch **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

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

Aussagekraft der Nachweise

Für Selumetinib gilt der medizinische Zusatznutzen als Arzneimittel für seltene Leiden nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird auf Basis der einarmigen pivotalen Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1) unter Hinzunahme der japanischen (D1346C00013) und chinesischen (D1346C00011) Kohorte vorgenommen. Die vorgelegten einarmigen Studien werden nach der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zugeordnet. Je nach Art des Endpunktes und der Größe des beobachteten Effektes können trotz des einarmigen Studiendesigns Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für alle Endpunkte als niedrig eingestuft, sodass die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise als „Anhaltspunkt“ eingestuft werden.

Weiterhin lässt sich an vorherigen Nutzenbewertungen mit ähnlichen Therapiesituationen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen, dass trotz der Vorlage von einarmigen Studien das Ausmaß des Zusatznutzens quantifizierbar ist. Dies ist unter anderem bei Endpunkten möglich, die aufgrund der fehlenden Spontanremission eine ausreichend hohe Ergebnissicherheit aufweisen. So hat der G-BA im Anwendungsgebiet des Basalzellkarzinoms, in welcher sich die äußerlichen Tumorerläsionen in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren, dem Wirkstoff Vismodegib aufgrund des guten Tumorausprechens und unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung auf Basis der einarmigen Studienlage einen geringen Zusatznutzen attestiert. Auch unter der Behandlung mit Selumetinib kommt es zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einer Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufes und einer beträchtlichen Verbesserung des Tumorummens bzw. der Entstellung, der Tumor-assoziierten Symptomatik (u. a. Schmerzen, Motorfunktionen) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Auf Basis der jetzt deutlich längeren Beobachtungsdauer der Studie SPRINT sowie der zusätzlichen Studienevidenz, die die Effekte bestätigen, bekräftigt sich der **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**, welcher wie folgt begründet wird:

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Behandlung mit Selumetinib verringert schnell und anhaltend das Tumorummen der PN und reduziert damit einhergehend die Krankheitslast

Patientinnen und Patienten mit inoperablen und symptomatischen 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. Im vorliegenden AWG sind die PN häufig nicht vollständig resektabel, da sie in der Regel mit dem umliegenden Gewebe verflochten sind. Zudem entsteht durch die Resektion oftmals ein erhebliches Komplikationsrisiko sowie ein zusätzlicher Impuls für ein wiederkehrendes Wachstum. Besonders schnell wachsen die PN bei jüngeren Kindern im Alter von 3–5 Jahren. Einer der Merkmale von PN ist, dass sie häufig äußerlich sichtbar sind. In der Studie zu Selumetinib führte dies dazu, dass 88,0-91,7 % der Kinder und Jugendlichen durch die PN entstellt waren. Dies hat erhebliche negative Auswirkungen auf das Selbstbild der Patientinnen und Patienten. Sie finden sich unattraktiv und meiden soziale Kontakte oder werden auch ausgegrenzt. Dies führt zu einem hohen Maß an psychischem Stress und kann Depressionen bewirken. Je größer die sichtbare Tumormasse bei diesen Patientinnen und Patienten ist, desto schwerer ist die Entstellung. PN, die im Kopf- oder Halsbereich auftreten, können zu funktionellen Deformierungen führen und in schweren Fällen bei großer Tumormasse sogar das gesamte Gesicht entstellen. Somit hat die Größe der PN einen direkten Einfluss auf die Schwere der Entstellung.

Durch die Behandlung mit Selumetinib kann eine bisher nicht erreichte Reduktion des PN-Tumorummens erzielt werden. Viele Patientinnen und Patienten zeigten eine deutliche und klinisch relevante Verringerung des Tumorummens, wodurch die Krankheitslast u. a. auch durch die Verringerung der Entstellung reduziert wird. Die Größe der PN korreliert jedoch nicht allein mit dem Ausmaß der Symptomatik, sondern es kommt vor allem auch auf die Lokalisation des PN an. So können z. B. kleinere PN auf dem Augenlid eine erhebliche Beeinträchtigung des Sehvermögens und Schmerzen verursachen. Folglich sind bei der Gesamtbeurteilung der bei den Patientinnen und Patienten verursachten Einschränkungen die verschiedenen Faktoren unabhängig voneinander einzubeziehen. Neben der Volumenreduktion der großen PN durch Selumetinib werden daher auch kleine PN stabilisiert und somit ein weiteres Wachstum begrenzt. Die Stabilisierung der PN bzw. kleinerer PN kann zudem dazu beitragen, dass eine im Zusammenhang mit dem weiteren Tumorummstum einhergehende Verschlechterung der Symptomatik verhindert werden kann. So konnte auch bei den Patientinnen und Patienten in der Studie SPRINT sowie den Studien D1346C00013 und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

D1346C00011, die keine deutliche Reduktion des Tumorumfanges aufwies, das PN überwiegend stabilisiert und das Tumorstadium aufgehalten werden. Mit einer ausschließlich symptomatischen Behandlung hätten diese Therapieerfolge nicht erzielt werden können. Dies ist insbesondere für Patientinnen und Patienten im AWG entscheidend, da sie unter inoperablen PN leiden und durch das weitere Wachstum der PN mit einer weiteren Verschlimmerung der Entstellungen zu rechnen wäre.

Da der Endpunkt Entstellung aufgrund notwendiger Einwilligungserklärungen jedes einzelnen Patienten im vorliegenden Modul 4 nicht detailliert adressiert werden kann, wird nachfolgend die hohe Relevanz für die Betroffenen anhand eines exemplarischen Beispiels dargelegt. Das im linken Bild (siehe Abbildung 1-1) dargestellte PN der Halsregion bei einem 10 Jahre alten Patienten wies vor der Behandlung mit Selumetinib ein Volumen von 185 ml auf und konnte bereits nach 13 Behandlungszyklen um 36,2 % reduziert werden. Die Verminderung der durch das PN verursachten Entstellung ist im rechten Bild deutlich erkennbar.



Abbildung 1-1: 10 Jahre alter Patient aus SPRINT Studie. Links: Vor Behandlung mit Selumetinib; rechts: nach 13 Zyklen.

Nach fast fünf Jahren der Behandlung mit Selumetinib ist das Tumorumfängen über 60 % reduziert worden. Der betroffene Patient wird nun nicht mehr auf die Entstellung angesprochen, da der Tumor kaum noch sichtbar ist.



Abbildung 1-2: 10 Jahre alter Patient bei Einschluss in die SPRINT Studie (links); Im Alter von 14 Jahren nach fast fünf Jahren Behandlung mit Selumetinib (rechts).

Mit der Reduktion des Tumorumfanges wird durch Selumetinib eine Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufes geschaffen, da eine Spontanremission im AWG mit ausreichend großer Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

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

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

Die PN-assoziierten Symptome sind vielfältig und manifestieren sich je nach Lokalisation der PN sehr heterogen. Neben den teils massiven Entstellungen, die verschiedene Grade kosmetischer und funktioneller Deformationen bewirken, leiden die Patientinnen und Patienten unter PN-assoziierten Schmerzen, die auch durch Schmerzmitteleinsatz nicht vollständig kontrollierbar sind. PN können räumlich begrenzt auftreten oder mehrere Körperregionen betreffen. Aufgrund ihrer Größe, Ausbreitung und Lokalisation, können PN verschiedenste schwerwiegende orthopädische Einschränkungen sowie Einschränkungen der Atemfunktion, der Darm- und Blasenfunktion oder der Sehfähigkeit verursachen. PN im Bereich der paraspinalen Muskulatur können des Weiteren Deformationen der Wirbelsäule auslösen, was zu motorischen Einschränkungen, Muskelschwäche und Lähmungen führen kann. Weitere orthopädische Symptome beinhalten Makrozephalie, Kleinwuchs, Keilbeinflügeldysplasie, angeborene Pseudarthrose der Röhrenknochen, erhöhtes Frakturrisiko, verminderte Knochenmineraldichte und Osteoporose.

Insgesamt kann Selumetinib die PN-bedingten heterogenen Symptome effektiv lindern oder stabilisieren. Hervorzuheben ist insbesondere die Schmerzlinderung durch die Behandlung mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 AWG nicht zufriedenstellend behandelt werden, da lediglich eine patientenindividuelle, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität möglich war. Eine solche symptomatische Therapie, beispielsweise durch regelmäßige Schmerzmitteleinnahme, auf die viele Patientinnen und Patienten bislang angewiesen waren, ist jedoch bei Weitem nicht ausreichend und birgt auch Risiken in Form von Schmerzmittelabhängigkeiten oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

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

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

Insgesamt weist Selumetinib ein gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil auf. 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 zeigt auch nach längerer Beobachtungsdauer keine neuen bzw. schwerwiegenden Sicherheitssignale auf und auftretende UE sind durch die beschriebenen Dosisadjustierungen in der Fachinformation gut handhabbar. Dies wird auch seitens der European Medicines Agency (EMA) im Rahmen des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Reports bestätigt. So weist Selumetinib gemäß EMA, insbesondere auch vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, ein gutes Verträglichkeitsprofil mit handhabbaren unerwünschten Ereignissen auf.

Fazit zum Zusatznutzen von Selumetinib

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Selumetinib steht für Patientinnen und Patienten mit PN erstmals eine hoch wirksame und zugleich gut verträgliche Therapieoption zu Verfügung. Selumetinib inhibiert selektiv MEK1/2 (Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase) und hemmt somit wirksam und zuverlässig das durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Wachstum 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 stabilisiert und reduziert sowie damit auch die heterogenen Symptommanifestationen wirksam angeht. Folglich wird die hohe Krankheitslast durch die PN-assoziierten Symptome beträchtlich reduziert und auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. Das gut kontrollierbare Verträglichkeitsprofil von Selumetinib ermöglicht zudem eine zuverlässige Anwendung bei allen Patientinnen und Patienten im AWG. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz, welche durch die gleichgerichteten Effekte über die drei Studien einen Zufallseffekt mit hinreichender Sicherheit ausschließen lassen, sowie des therapeutischen Bedarfes im AWG lassen sich folgende Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu Selumetinib treffen:

- Adressierung eines hohen therapeutischen Bedarfes für ein pädiatrisches Patientenkollektiv;
- Erste kausale und hoch wirksame medikamentöse Behandlungsmöglichkeit;
- Wirksamkeitsnachweis in einer Patientenpopulation mit heterogener Manifestation der Symptomatik in Abhängigkeit von der Lokalisation des PN;
- Deutliche Reduktion des Tumolvolumens um durchschnittlich 27-34 %, welche eine Umkehr des deterministischen Krankheitsverlaufes bedeutet;
- Erzielung eines Tumoransprechens bei 63-68 % der Patientinnen und Patienten, welches langanhaltend ist;
- Relevante Verbesserung der Entstellung, welche mit Stigmatisierung und Folgekomplikationen im Kindes- und Jugendalter einhergeht;
- Niedrigere Volumenwerte der Ziel-PN im Vergleich zum Ausgangswert bei Behandlungsbeginn trotz Krankheitsprogression;
- Schnell eintretende und signifikante Reduktion der Schmerzsymptomatik;
- Klinisch bedeutsame Verbesserungen bei der Symptomatik (sowohl selbstberichtet als auch der elternberichtet) und Verbesserung der funktionellen Bewertungen;
- Klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität;
- Nachgewiesene gute Verträglichkeit im Rahmen der Langzeitbehandlung ohne das Auftreten neuer Sicherheitssignale;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Erhöhung der Aussagesicherheit der Effekte durch Bestätigung anhand einer längeren Nachbeobachtungszeit in der Studie SPRINT sowie konsistenten Ergebnissen aus weiteren Studien.

Insgesamt entsprechen die beobachteten Effekte daher einer großen und klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei einem gut kontrollierbaren Verträglichkeitsprofil, was die Quantifizierung des Zusatznutzens auch bei der vorliegenden einarmigen Studienlage ermöglicht. So hat der G-BA bereits bei einem früheren Nutzenbewertungsverfahren auf Basis einer einarmigen Studie aufgrund einer nicht vorhandenen Spontanremission des Tumors im Anwendungsgebiet des Basalzellkarzinoms, welches u. a. mit einer deutlichen Entstellung einhergeht, einen Zusatznutzen quantifiziert. Aus dem deutlichen Therapiefortschritt und der Deckung des therapeutischen Bedarfes sowie insbesondere der Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufes, lässt sich ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Selumetinib ableiten.

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

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

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

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

Am stärksten leiden die Patientinnen und Patienten unter PN. Die PN manifestieren sich im frühen Kindesalter als gutartige Tumore des peripheren Nervensystems und können tief im Körper sowie auch an der Körperoberfläche entlang der Nerven lokalisiert sein. PN zeichnen sich durch ihr intrafaszikuläres, geflechtartiges Wachstumsmuster aus und sind gekennzeichnet durch ein progressives, unvorhersehbares und unkontrolliertes Zellwachstum, das negativ mit dem Alter der Betroffenen korreliert. Sie können das umliegende Gewebe infiltrieren und eine enorme Größe erreichen. PN können mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen. Je nach Lokalisation im Körper führen sie zu Entstellungen, Schmerzen, neurologischen und motorischen Funktionsstörungen, Einschränkungen der Darm- und Blasenfunktion, Beeinträchtigungen der Atemwege oder Sehstörungen. Außerdem können viele PN aufgrund der räumlichen Nähe zu lebenswichtigen Strukturen nicht oder nicht vollständig operativ entfernt werden, ohne die Beschädigung des umliegenden gesunden Gewebes zu riskieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

Bei Selumetinib handelt es sich um die erste zugelassene zielgerichtete Therapie für Kinder und Jugendliche mit inoperablen PN, welche die sehr variablen Symptomanifestationen ursächlich und wirksam behandeln kann. Selumetinib deckt den therapeutischen Bedarf durch eine schnell wirksame und zuverlässige Reduktion des Tumolvolumens. Die Behandlung mit Selumetinib schafft bei der überwiegenden Mehrheit der Behandelten den natürlichen Krankheitsverlauf umzukehren oder zu stabilisieren und reduziert damit die hohe Krankheitslast der Patientinnen und Patienten. Viele PN-assoziierten Symptome wie Schmerz, Entstellung und die Einschränkung der körperlichen Funktionen, wie Motorik, Atemfunktion oder Sehfähigkeit, können somit gelindert werden. Durch die Verbesserung der Symptomatik kann auch die emotionale und psychologische Belastung reduziert und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	510–740
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	beträchtlich	510–740
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Referenzpatientinnen und -patienten^b ab 10 bis unter 11 Jahre
		192.128,70 €
		Patientinnen und Patienten ab 3 bis unter 4 Jahre
		96.064,35 €
		Patientinnen und Patienten ab 17 bis unter 18 Jahre
		288.039,39 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Gemäß der pivotalen Studie SPRINT sind die durchschnittlichen Patientinnen und Patienten 10,3 Jahre alt und besitzen laut „Mikrozensus 2017“ eine durchschnittliche Körpergröße von 144 cm und ein durchschnittliches Körpergewicht von 37,6 kg. Nach der DuBois-Formel ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,23 m².</p> <p>NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Nicht zutreffend ^b		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die empfohlene Dosis Selumetinib beträgt 25 mg/m² Körperoberfläche, zweimal täglich (alle 12 Stunden). Die Dosierung wird auf die einzelnen Patientinnen und Patienten basierend auf der Körperoberfläche (mg/m²) individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 5 mg- oder 10 mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg) gerundet. Es können unterschiedliche Stärken der Selumetinib-Kapseln kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen.

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

Wenn die Einnahme einer Selumetinib-Dosis versäumt wurde, sollte sie nur dann genommen werden, wenn der Zeitraum bis zur nächsten geplanten Dosis mehr als 6 Stunden beträgt. Falls nach der Einnahme von Selumetinib Erbrechen auftritt, ist keine zusätzliche Dosis einzunehmen. Die Patientin/der Patient sollte mit der nächsten geplanten Dosis fortfahren. Eine Unterbrechung und/oder eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Selumetinib-Therapie könnten je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein. Empfohlene Dosisreduktionen sind in Tabelle 1-15 aufgeführt und erfordern möglicherweise die Teilung der Tagesdosis in zwei Gaben unterschiedlicher Stärke oder die Gabe des Arzneimittels als einmal tägliche Dosis.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Empfohlene Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen

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

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

Dosisanpassungen für die Behandlung von Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel stehen, sind in Tabelle 1-16 dargestellt.

Tabelle 1-16: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

CTCAE-Grad*	Empfohlene Dosisanpassung
Grad 1 oder 2 (tolerierbar – kann mit unterstützender Behandlung kontrolliert werden)	Fortsetzung der Therapie und Überwachung wie klinisch indiziert
Grad 2 (nicht tolerierbar – kann nicht mit unterstützender Behandlung kontrolliert werden) oder Grad 3	Unterbrechung der Behandlung bis zur Toxizität Grad 0 oder 1 und Reduktion um eine Dosisstufe bei Wiederaufnahme der Therapie (siehe Tabelle 1-15)
Grad 4	Unterbrechung der Behandlung bis zur Toxizität Grad 0 oder 1, Reduktion um eine Dosisstufe bei Wiederaufnahme der Therapie (siehe Tabelle 1-15). Erwägung eines Therapieabbruchs

*CTCAE: engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events

Spezielle Patientengruppen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Basierend auf klinischen Prüfungen wird bei Patientinnen und Patienten mit einer leichten Einschränkung der Leberfunktion keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patientinnen und Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Leberfunktion muss die Anfangsdosis von Selumetinib auf 20 mg/m² Körperoberfläche zweimal täglich reduziert werden. Selumetinib ist bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert.

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

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

Art der Anwendung

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

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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