

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selumetinib (Koselugo[®])

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Die Rolle von NF1 und Neurofibromin im Ras-Signalweg.	9
Abbildung 2-2: Strukturformel von Selumetinib	10
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus des MEK1/2-Inhibitors Selumetinib.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Protein Kinase B
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AWG	Anwendungsgebiet
ERK	Extrazelluläre signalregulierte Kinase (engl. Extracellular signal-regulated kinase)
EU	Europäische Union
GAP	GTPase-aktivierendes Protein
GDP	Guanosindiphosphat
GPCR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor (engl. G protein-coupled receptor)
GRB2	Wachstumsfaktor-Rezeptor-gebundenes Protein (engl. Growth factor receptor-bound protein 2)
GTP	Guanosintriphosphat
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration (engl. Half maximal inhibitory concentration)
LOH	Verlust der Heterozygotie (engl. Loss of heterozygosity)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinasen
MAP2K	MAPK-Kinase
MAP3K	MAP2K-Kinase
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
MPNST	Maligner peripherer Nervenscheidentumor (engl. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor)
mTOR	Zielstruktur des Rapamycins im Säugetier (engl. mechanistic Target of Rapamycin)
NF1	Neurofibromatose Typ 1
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PN	Plexiforme Neurofibrome
PZN	Pharmazentralnummer
Raf	engl. Rapidly accelerated fibrosarcoma
Ras	engl. Rat sarcoma
SOS	engl. Son of Sevenless

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1).
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selumetinib
Handelsname:	Koselugo [®]
ATC-Code:	L01EE04

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17261710	EU/1/21/1552/001	10 mg	60 Kapseln
17261727	EU/1/21/1552/002	25 mg	60 Kapseln
EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Anwendungsgebiet (AWG) von Selumetinib

Selumetinib ist bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen als Monotherapie zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert.

Charakterisierung der Erkrankung***Neurofibromatose Typ 1***

Mit einer Prävalenz zwischen 1:2.558 und 1:3.333 Lebendgeburten ist die NF1 eine der häufigsten monogenetischen Erkrankungen des Nervensystems (1). Hervorgerufen wird die NF1 durch eine Keimbahnmutation des Neurofibromin-1-Gens. Dabei manifestiert sie sich typischerweise im Bereich der Haut und des Nervensystems, steht jedoch im Zusammenhang mit einem breiten Spektrum an weiteren Symptomen. Zu den vielfältigen Manifestationen der NF1 gehören neben den namensgebenden dermalen und plexiformen Neurofibromen auch Pigmentanomalien der Haut (Café-au-lait-Flecken), Sommersprossen im Bereich der Achseln, Leisten oder z. B. am Nacken (Freckling), pigmentierte Hamartome der Iris („Lisch-Knötchen“), Verkrümmungen der langen Röhrenknochen mit nachfolgenden Frakturen, einschließlich Pseudarthrosen, Skoliosen sowie gutartige Tumoren der Sehnerven (Optikusgliome). Einige dieser Manifestationen sind angeboren oder manifestieren sich bereits im frühen Kindesalter (Café-au-lait-Flecken, Freckling, PN, Tumoren der Sehnerven, Verkrümmungen der Röhrenknochen), andere treten vermehrt im späten Jugendlichen- bzw. Erwachsenenalter auf (z. B. dermale Neurofibrome, Lisch-Knötchen) (1-3).

Zudem zeigt die Mehrzahl der Kinder mit NF1 individuell unterschiedlich ausgeprägte Entwicklungsverzögerungen, motorische sowie Lern- und Verhaltensstörungen, Konzentrationsdefizite und Einschränkungen der kognitiven Leistungen, welche die frühkindliche Entwicklung, aber auch den Schulerfolg und die spätere berufliche Integration erheblich beeinträchtigen können (1).

Bei nahezu allen (> 99 %) Patientinnen und Patienten mit NF1 entwickeln sich gutartige Tumore des peripheren Nervensystems (2, 4). Diese sog. Neurofibrome haben eine

gemischtzelluläre Zusammensetzung und bestehen aus Schwannzellen, Fibroblasten, Perineuralzellen und Mastzellen (5, 6). Es kann hierbei im Wesentlichen zwischen dermalen (kutanen) und PN unterschieden werden (4, 5, 7). Dermale Neurofibrome gehen von der Schwann-Zelllinie der peripheren Nerven aus und entwickeln sich hauptsächlich in der Pubertät und im Erwachsenenalter (2, 4, 8). PN entstehen dagegen aus einer embryonalen Schwannzellvorstufe und erstrecken sich u. a. tief im Körper entlang der Nerven (5). Da die PN angeboren sind, manifestieren sie sich bereits im frühen Kindesalter (7, 8). Im vorliegenden Dossier werden gemäß des AWG von Selumetinib ausschließlich die PN näher dargestellt (9).

Plexiforme Neurofibrome

PN zeichnen sich durch ihr intrafaszikuläres, geflechtartiges Wachstumsmuster aus. Sie können das umliegende Gewebe infiltrieren und enthalten reichlich kollagene Extrazellulärmatrix, wodurch sie eine enorme Größe erreichen können (10). Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurden bereits Tumore mit einem Volumen von über vier Litern beobachtet (11).

PN können eine Vielzahl schwerwiegender Symptome verursachen. Je nach Lokalisation im Körper können sie zu starken Schmerzen, neurologischen und motorischen Funktionsstörungen, Beeinträchtigungen der Atemwege oder der Darm- und Blasenfunktion sowie zu Sehstörungen und schwerwiegenden Entstellungen führen (11). Im Gegensatz zu anderen Arten von Neurofibromen, die ausschließlich gutartig sind, besteht bei den PN ein deutliches Entartungsrisiko (5). Das Lebenszeitrisko für die Entartung zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST) wird auf 6–13 % beziffert und geht mit einer sehr schlechten Überlebensprognose einher (12, 13).

Die chirurgische Resektion gehört zu den grundsätzlichen therapeutischen Ansätzen in der Behandlung von PN. Sie ist jedoch nur bei wenigen Patientinnen und Patienten indiziert, da PN eng mit dem umliegenden Gewebe und den Nervenfasern verflochten sind. Eine operative Entfernung der PN kann daher mit einer gravierenden Zerstörung des umliegenden gesunden Gewebes einhergehen (1, 2). Da die vollständige Resektion in den meisten Fällen nicht durchgeführt werden kann, bleibt für diese Patientinnen und Patienten lediglich die Option einer Teilresektion des Tumors zur vorübergehenden Symptomlinderung bestehen. Ist auch dies nicht angezeigt, können Patientinnen und Patienten nur noch symptomatisch, beispielsweise durch orthopädische Verfahren oder Schmerztherapie, behandelt werden (11, 14).

Pathomechanismus der NF1 und der Entstehung von PN

Bei der NF1 handelt es sich um ein autosomal-dominant vererbtes, monogenetisches Tumorprädispositionssyndrom mit einer Keimbahnmutation des NF1-Gens (15). Keimbahnmutationen sind dadurch gekennzeichnet, dass das Genom jeder Zelle einer Patientin / eines Patienten von der Mutation betroffen ist und sie daher auch an die Nachkommen vererbt werden können (16). Durch den dominanten Erbgang der NF1 führt bereits ein einzelnes mutiertes NF1-Gen zur NF1. Dadurch besteht auf Grund des Erbgangs ein 50 %iges Risiko, dass Kinder das mutierte NF1-Gen von ihrem betroffenen Elternteil erben. Obwohl es sich um eine autosomal-dominante genetische Erkrankung handelt, gibt es bei etwa der Hälfte der Fälle keine familiäre Vorgeschichte. Bei diesen Patientinnen und Patienten

entsteht die Erkrankung durch Neumutationen des NF1-Gens (15, 17). Die Mutationsrate des NF1-Gens wird in der Literatur mit $> 1:8.000$ angegeben (18).

Das NF1-Gen ist auf Chromosom 17q11.2 lokalisiert und kodiert als Tumorsuppressorgen, das 220–250 kD große, zyttoplasmatische Protein Neurofibromin. Zellulär hemmt dieses Protein das Zellwachstum und die Proliferation (17, 19).

Kinder, die mit NF1 geboren werden, besitzen in jeder Körperzelle ein funktionsfähiges und ein nicht-funktionsfähiges (mutiertes) NF1-Allel (19). Einen Sonderfall bildet die Mosaik-NF1 bei Patientinnen und Patienten deren NF1 auf einer Neumutation beruht. Hierbei sind nicht alle Körperzellen von der Mutation betroffen, da die Mutation erst postzygotisch während der Embryonalentwicklung auftritt (20, 21).

Während der Entwicklung führt der Verlust der Heterozygotie (loss of heterozygosity, LOH) des anderen NF1-Allels dazu, dass das Neurofibromin seine regulatorische Funktion nicht mehr ausreichend erfüllen kann und es zu einem unkontrollierten Zellwachstum kommt. Dies führt bei der NF1 zur Entwicklung der Vielzahl an Tumoren und anderen klinischen Manifestationen in Abhängigkeit vom betroffenen Zelltyp. Hierdurch kommt es unter anderem zur Ausbildung der für die NF1-typischen Neurofibrome (7, 22, 23). Konsistent mit der Knudson-Hypothese (Two-Hit-Hypothese) wird davon ausgegangen, dass für die Ausbildung der PN die Inaktivierung des zweiten NF1-Allels in Schwann-Zellen durch eine somatische Mutation (erworbene Mutationen, die nach der Befruchtung im Zuge der embryonalen bzw. fetalen Entwicklung oder im Laufe des Lebens entstehen) verantwortlich ist (24-26).

Rat sarcoma (Ras)/ Rapidly accelerated fibrosarcoma (Raf)/ Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (MEK)/ Extrazelluläre signalregulierte Kinase (ERK)-Signalkaskade

Der Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg ist eine wichtige Signaltransduktionskaskade, die grundlegende Funktionen wie die Proliferation und Differenzierung von Zellen reguliert. Neurofibromin ist ein negativer Regulator dieser Kaskade und hemmt das Zellwachstum durch Regulierung der Umwandlung des inaktiven Ras-Guanosindiphosphat (GDP) in das aktive Ras-Guanosintriphosphat (GTP) (siehe Abbildung 2-1) (15, 27). Ist Neurofibromin nicht funktionsfähig – wie im Falle des heterozygoten Neurofibromins – ist es jedoch nicht in der Lage, Ras in die inaktive, GDP-gebundene Form zu überführen, wodurch sich das Gleichgewicht in Richtung des aktiven Ras verschiebt. Das aktive Ras aktiviert nachfolgend den Raf/MEK/ERK-Signalweg, der allgemein als Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)-Kaskade bezeichnet wird (28).

MAPK-Kaskaden beinhalten eine Reihe hintereinander geschalteter Serin/Threonin-spezifischer Kinasen, welche den Stimulus extrazellulärer Moleküle, z. B. von Wachstumsfaktoren, Hormonen oder Differenzierungsfaktoren, in intrazelluläre Signale umwandeln. Diese Signale setzen dann die Zellproliferation und -differenzierung der Zelle in Gang (28).

Eine Aktivierung des Ras/Raf/MEK/ERK-Signalwegs in Tumorzellen führt zusätzlich zur Überaktivierung des Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)/Proteinkinase B (Akt)/mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Signalwegs, der ebenfalls durch Ras eingeleitet wird und das Zellwachstum weiter verstärkt (siehe Abbildung 2-1) (15).

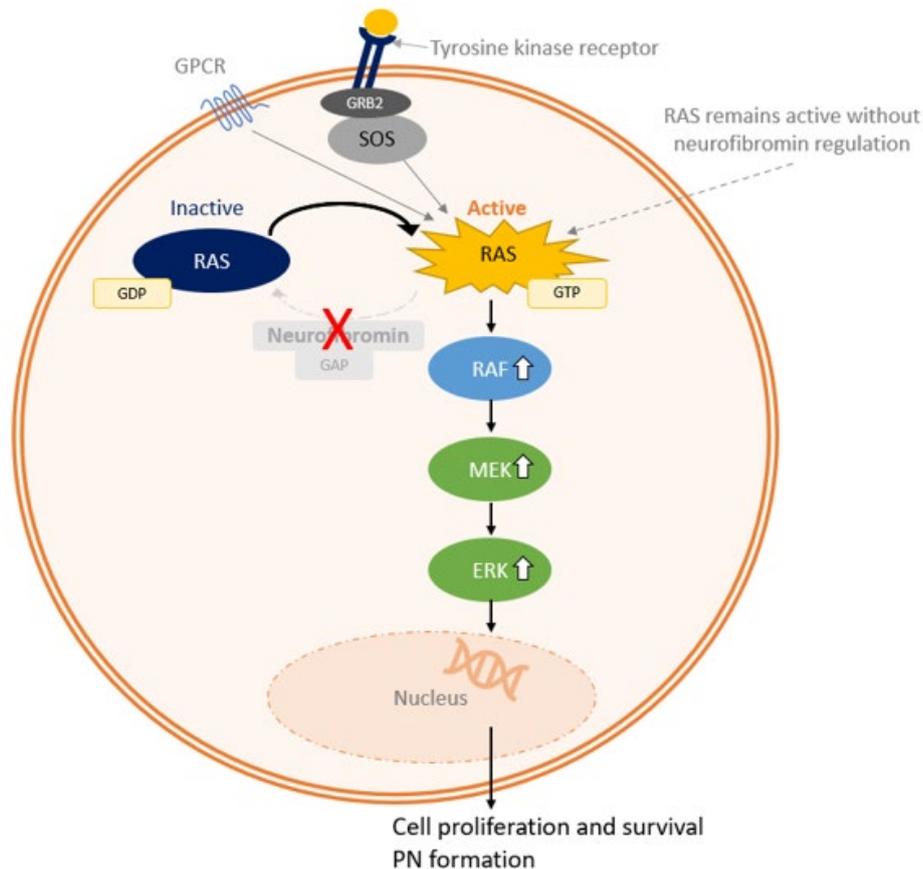


Abbildung 2-1: Die Rolle von NF1 und Neurofibromin im Ras-Signalweg.

ERK: Extrazelluläre signalregulierte Kinase; GAP: GTPase aktivierendes Protein; GDP: Guanosindiphosphat; GPCR: G-Protein-gekoppelter Rezeptor; GRB2: Wachstumsfaktor-Rezeptor-gebundenes Protein 2; GTP: Guanosintriphosphat; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; RAF: engl. Rapidly accelerated fibrosarcoma; RAS: engl. Rat sarcoma; SOS: engl. Son of Sevenless.

Quelle: modifiziert nach (15)

Wirkmechanismus von Selumetinib

Selumetinib ist der erste zugelassene Wirkstoff zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Patientinnen und Patienten ab 3 bis < 18 Jahren mit NF1.

Der Wirkstoff Selumetinib (die molekulare Struktur ist in Abbildung 2-2 dargestellt) gehört zu den Proteinkinase-Inhibitoren. Konkret handelt es sich um einen ATP-unabhängigen MEK1/2-Inhibitor. Durch die Bindung an MEK1/2 inhibiert Selumetinib die enzymatische Aktivität von MEK1/2, wodurch auch die Phosphorylierung und die Aktivierung von ERK1/2 verhindert wird. Die Besonderheit von ATP-unabhängigen Inhibitoren liegt darin, dass sie nicht die konservierte ATP-Bindungsstelle der Kinase blockieren (29). Daher interferieren sie auch

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

nicht mit der Aktivität anderer essenzieller Kinasen. Durch die Selektivität von ATP-unabhängigen Kinase-Inhibitoren bestehen nur sehr geringe Off-Target-Effekte, die zu Dosislimitationen führen und damit die Wirksamkeit verringern können (30). Dies gilt auch im vorliegenden Fall – Selumetinib ist hoch selektiv für MEK1/2. Bei einer Konzentration von 10 nmol/l konnte keine inhibitorische Aktivität gegen über 40 anderen Serin/Threonin- oder Tyrosinkinase festgestellt werden (31). Ebenso weist Selumetinib eine hohe inhibitorische Potenz auf. Die mittlere inhibitorische Konzentration (half maximal inhibitory concentration, IC_{50}) liegt gegen aufgereinigtes MEK1 bei 14 nmol/l. Für die Hemmung der Phosphorylierung von ERK1/2 in kultivierten Melanomzellen mit B-rapidly accelerated fibrosarcoma protein (B-Raf) V600E-Mutation wurde ein IC_{50} -Wert von $10,3 \pm 2,0$ nmol/l festgestellt (31).

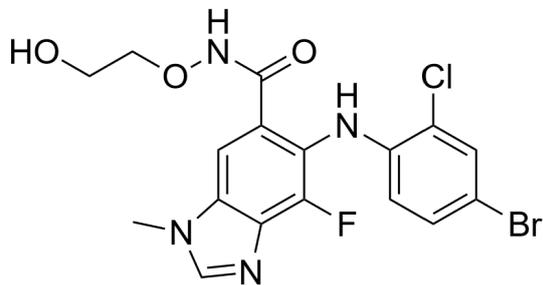


Abbildung 2-2: Strukturformel von Selumetinib

Quelle: eigene Darstellung.

Wie oben zur Pathogenese beschrieben, ist der Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg bei der NF1 überaktiviert. Diese Überaktivierung kann mit Selumetinib durch Hemmung der enzymatischen MEK1/2-Aktivität unterbrochen werden (siehe Abbildung 2-3). Diese Wirkung wurde in präklinischen Studien bestätigt. In *in vitro*-Experimenten mit Zelllinien mit B-Raf- oder Ras-Mutationen konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Selumetinib das Zellwachstum zuverlässig hemmt (31). Auch in *in vivo* Mausmodellen mit über den Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg induzierten Tumoren weist Selumetinib eine eindeutige Anti-Tumor-Aktivität auf (29, 32, 33).

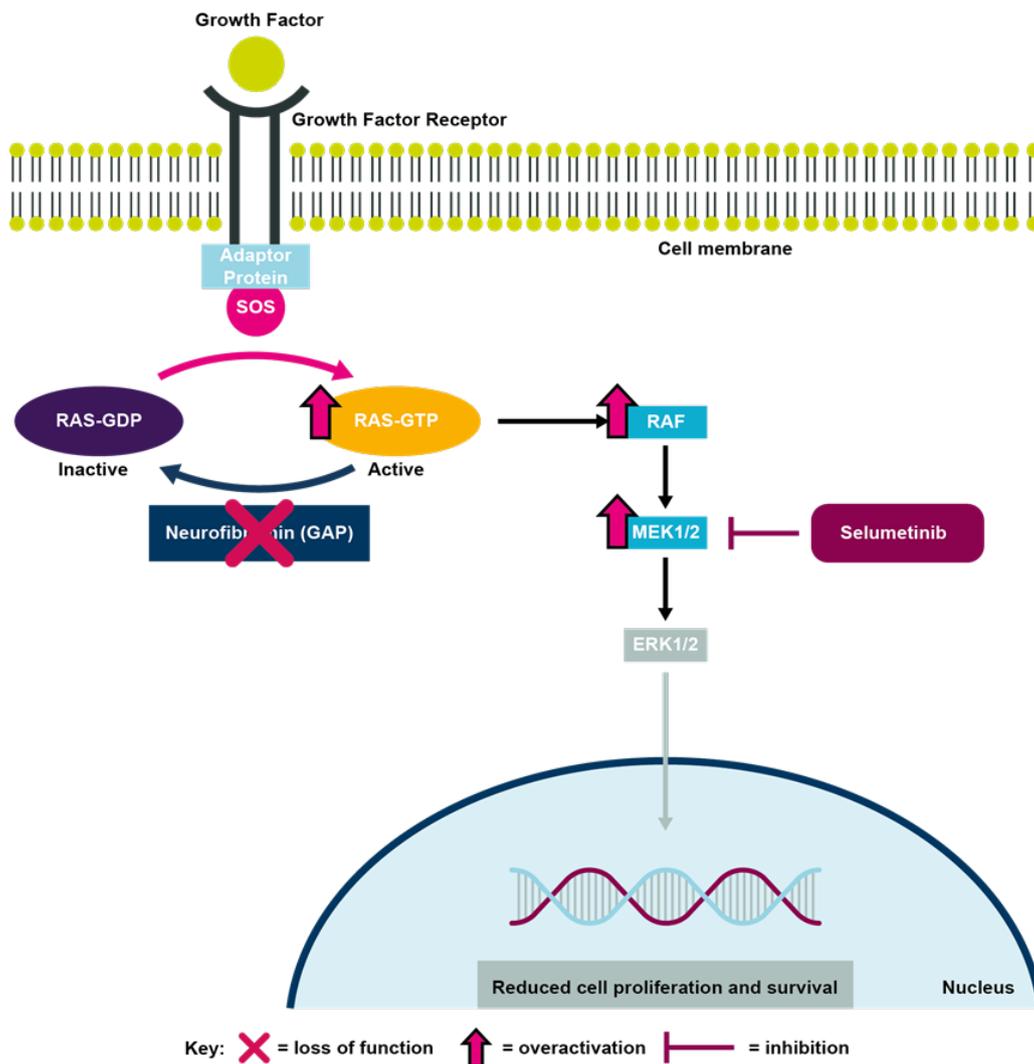


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus des MEK1/2-Inhibitors Selumetinib.

RAS: engl. Rat sarcoma; RAF: engl. Rapidly accelerated fibrosarcoma; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase; ERK: Extrazelluläre signalregulierte Kinase; GDP: Guanosindiphosphat; GTP: Guanosintriphosphat.

Quelle: modifiziert nach (15)

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	ja	17.06.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Grundlage für die Angaben in Tabelle 2-3 ist die Fachinformation mit Stand April 2022 (9).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben zu Selumetinib stammen aus der Fachinformation und internen Unterlagen von Alexion Pharma Germany GmbH. Angaben zum Krankheitsbild, zum Pathomechanismus und zum Wirkmechanismus von Selumetinib wurden der Fachinformation sowie den entsprechenden Fachpublikationen entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Bergqvist, C., Servy, A., Valeyrie-Allanore, L., Ferkal, S., Combemale, P. et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2020; 15(1): 1-23.
2. Ferner, R. E., Huson, S. M., Thomas, N., Moss, C., Willshaw, H. et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007; 44(2): 81-8.
3. Hirbe, A. C., Gutmann, D. H. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *The Lancet Neurology* 2014; 13(8): 834-843.
4. Cannon, A., Chen, M.-J., Li, P., Boyd, K. P., Theos, A. et al. Cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis type I: a quantitative natural history study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018; 13(1): 1-7.
5. Jouhilahti, E.-M., Peltonen, S., Heape, A. M., Peltonen, J. The pathoetiology of neurofibromatosis 1. *The American journal of pathology* 2011; 178(5): 1932-1939.
6. Zhu, Y., Ghosh, P., Charnay, P., Burns, D. K., Parada, L. F. Neurofibromas in NF1: Schwann cell origin and role of tumor environment. *Science* 2002; 296(5569): 920-922.
7. Li, S., Chen, Z., Le, L. Q. New insights into the neurofibroma tumor cells of origin. *Neuro-Oncology Advances* 2019; 2(Supplement_1): i13-i22.
8. Wu, J., Williams, J. P., Rizvi, T. A., Kordich, J. J., Witte, D. et al. Plexiform and dermal neurofibromas and pigmentation are caused by Nf1 loss in desert hedgehog-expressing cells. *Cancer cell* 2008; 13(2): 105-116.
9. AstraZeneca AB. Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 05.2023. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.06.2023]. 2023.
10. Carroll, S. L., Ratner, N. How does the Schwann cell lineage form tumors in NF1? *Glia* 2008; 56(14): 1590-1605.
11. Gross, A. M., Singh, G., Akshintala, S., Baldwin, A., Dombi, E. et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro-oncology* 2018; 20(12): 1643-1651.
12. Evans, D. G. R., Baser, M. E., McGaughan, J., Sharif, S., Howard, E. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *Journal of medical genetics* 2002; 39(5): 311-314.

13. McCaughan, J. A., Holloway, S. M., Davidson, R., Lam, W. W. Further evidence of the increased risk for malignant peripheral nerve sheath tumour from a Scottish cohort of patients with neurofibromatosis type 1. *Journal of medical genetics* 2007; 44(7): 463-466.
14. Yang, X., Desai, K., Agrawal, N., Mirchandani, K., Chatterjee, S. et al. Characteristics, treatment patterns, healthcare resource use, and costs among pediatric patients diagnosed with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: a retrospective database analysis of a medicaid population. *Current Medical Research and Opinion* 2021; 37(9): 1555-1561.
15. Yap, Y.-S., McPherson, J. R., Ong, C.-K., Rozen, S. G., Teh, B.-T. et al. The NF1 gene revisited—from bench to bedside. *Oncotarget* 2014; 5(15): 5873.
16. Arnemann, J. Keimbahnmutation. In: Gressner, A. M., Arndt, T., editors.: *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg. 2019: 1330-1330.
17. Kresak, J. L., Walsh, M. Neurofibromatosis: a review of NF1, NF2, and schwannomatosis. *Journal of pediatric genetics* 2016; 5(02): 098-104.
18. Friedman, J. M. Neurofibromatosis 1. In: Adam, M. P., Ardinger, H. H., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Bean, L. J. H., Mirzaa, G., Amemiya, A., editors.: *GeneReviews(®)*. University of Washington, Seattle. Seattle (WA). 1998: 13.
19. Gutmann, D. H., Parada, L. F., Silva, A. J., Ratner, N. Neurofibromatosis type 1: modeling CNS dysfunction. *Journal of Neuroscience* 2012; 32(41): 14087-14093.
20. Ejerskov, C., Raundahl, M., Gregersen, P. A., Handrup, M. M. Clinical features and disease severity in patients with mosaic neurofibromatosis type 1: a single-center study and literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2021; 16: 1-9.
21. Ruggieri, M., Huson, S. M. The clinical and diagnostic implications mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology* 2001; 56(11): 1433-1443.
22. Jackson, S., Baker, E. H., Gross, A. M., Whitcomb, P., Baldwin, A. et al. The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas. *Neuro-Oncology Advances* 2020; 2(1): vdaa095.
23. Gutmann, D. H., McLellan, M. D., Hussain, I., Wallis, J. W., Fulton, L. L. et al. Somatic neurofibromatosis type 1 (NF1) inactivation characterizes NF1-associated pilocytic astrocytoma. *Genome research* 2013; 23(3): 431-439.
24. Fishbein, L., Eady, B., Sanek, N., Muir, D., Wallace, M. R. Analysis of somatic NF1 promoter methylation in plexiform neurofibromas and Schwann cells. *Cancer genetics and cytogenetics* 2005; 157(2): 181-186.
25. Serra, E., Puig, S., Otero, D., Gaona, A., Kruyer, H. et al. Confirmation of a double-hit model for the NF1 Gene in benign neurofibromas. *The American Journal of Human Genetics* 1997; 61(3): 512-519.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

26. Laycock-van Spyk, S., Thomas, N., Cooper, D. N., Upadhyaya, M. Neurofibromatosis type 1-associated tumours: their somatic mutational spectrum and pathogenesis. *Human genomics* 2011; 5: 1-68.
27. Rosenbaum, T., Wimmer, K. Neurofibromatosis type 1 (NF1) and associated tumors. *Klinische Pädiatrie* 2014; 226(06/07): 309-315.
28. Yang, S., Liu, G. Targeting the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in hepatocellular carcinoma. *Oncology letters* 2017; 13(3): 1041-1047.
29. Wu, P.-K., Park, J.-I. MEK1/2 inhibitors: molecular activity and resistance mechanisms. *Seminars in oncology*. Elsevier. 2015: 849-862.
30. Timaner, M., Shaked, Y. A new screening method for ATP-independent kinase inhibitors identifies repurposed anti-cancer drugs. *EBioMedicine* 2018; 37: 21-22.
31. Yeh, T. C., Marsh, V., Bernat, B. A., Ballard, J., Colwell, H. et al. Biological characterization of ARRY-142886 (AZD6244), a potent, highly selective mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor. *Clinical cancer research* 2007; 13(5): 1576-1583.
32. Davies, B. R., Logie, A., McKay, J. S., Martin, P., Steele, S. et al. AZD6244 (ARRY-142886), a potent inhibitor of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase 1/2 kinases: mechanism of action in vivo, pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship, and potential for combination in preclinical models. *Molecular cancer therapeutics* 2007; 6(8): 2209-2219.
33. Huynh, H., Soo, K. C., Chow, P. K., Tran, E. Targeted inhibition of the extracellular signal-regulated kinase kinase pathway with AZD6244 (ARRY-142886) in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Molecular cancer therapeutics* 2007; 6(1): 138-146.