

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selumetinib (Koselugo[®])

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 3A

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

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

Stand: 30.06.2023

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 7 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 8 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 8 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 10 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1..... | 12 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1..... | 12 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 14 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 14 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung..... | 23 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland..... | 28 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 34 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 35 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 36 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 37 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 45 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 45 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 47 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 51 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 54 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten..... | 57 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 58 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3..... | 62 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 63 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 64 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation..... | 64 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 80 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 81 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan..... | 82 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 85 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4..... | 86 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 86 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V..... | 87 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... | 90 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Tabellarische Darstellung der Prävalenz der NF1 in Deutschland | 31 |
| Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Prävalenz der NF1 in Europa | 32 |
| Tabelle 3-3: Tabellarische Darstellung der Inzidenz der NF1 | 32 |
| Tabelle 3-4: Prävalenz der NF1 und Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1 (3–17 Jahre) innerhalb der nächsten 5 Jahre in Deutschland..... | 33 |
| Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 34 |
| Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 35 |
| Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 46 |
| Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 47 |
| Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 48 |
| Tabelle 3-10: Dosisschema nach Fachinformation: Selumetinib 25 mg/m ² zweimal täglich.. | 49 |
| Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 51 |
| Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen und korrespondierende Kosten ... | 53 |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 55 |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 56 |
| Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient).... | 56 |
| Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 57 |
| Tabelle 3-17: Dosisschema nach Fachinformation: Selumetinib 25 mg/m ² zweimal täglich.. | 64 |
| Tabelle 3-18: Empfohlene Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen..... | 65 |
| Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen..... | 66 |
| Tabelle 3-20: Empfohlene Dosis zum Erreichen eines Dosierungsniveaus von 20 mg/m ² oder 15 mg/m ² zweimal täglich..... | 67 |
| Tabelle 3-21: Nebenwirkungen berichtet im pädiatrischen Datenpool (pivotale SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 [n = 50] und unterstützende SPRINT Phase-I-Studie [n = 24]) und in weiteren klinischen Studien bei erwachsenen Patienten (n = 347) ^c | 75 |
| Tabelle 3-22: Maßnahmen im Rahmen der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ | 82 |
| Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken | 83 |

Tabelle 3-24: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten..... 83

Tabelle 3-25: Beschreibung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken..... 84

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 87

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Der Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg und die Rolle des Tumorsuppressorgens Neurofibromin..... | 16 |
| Abbildung 3-2: Patientenbilder zu den Entstellungen durch PN. | 21 |
| Abbildung 3-3: 10 Jahre alter Patient aus SPRINT Studie. Links: Vor Behandlung mit Selumetinib; rechts: nach 13 Zyklen. | 25 |
| Abbildung 3-4: 10 Jahre alter Patient bei Einschluss in die SPRINT Studie (links); Im Alter von 14 Jahren nach fast fünf Jahren Behandlung mit Selumetinib (rechts)..... | 26 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ALT | Alaninaminotransferase |
| AST | Aspartataminotransferase |
| AUC | engl. Area Under the Curve |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| AWG | Anwendungsgebiet |
| BSC | Best-Supportive-Care |
| CHMP | engl. Committee for Medicinal Products for Human Use |
| COMP | engl. Committee for Orphan Medicinal Products |
| CPK | Kreatinphosphokinase |
| CSR | Zentral-seröse Retinopathie (engl. Central Serous Retinopathy) |
| CTCAE | engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CYP | Cytochrom |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EMA | Europäische Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency) |
| EPAR | engl. European Public Assessment Report |
| ERK | Extrazelluläre signalregulierte Kinase (engl. Extracellular-signal Regulated Kinase) |
| ESRD | engl. End Stage Renal Disease |
| EU | Europäische Union |
| Ggf. | gegebenenfalls |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GDP | Guanosindiphosphat |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GTP | Guanosintriphosphat |
| INR | engl. International Normalized Ratio |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IU | engl. International Unit |
| KI | Konfidenzintervall |
| KOF | Körperoberfläche |
| LLN | engl. Lower Limit of Normal |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| LOH | Verlust der Heterozygotie (engl. loss of heterozygosity) |
| LVEF | Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities) |
| MEK | Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase |
| MPNST | Maligner peripherer Nervenscheidentumor (engl. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor) |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NCI | National Cancer Institute |
| NF1 | Neurofibromatose Typ 1 |
| NIH | engl. National Institute of Health |
| OAT | engl. Organic Anion Transporters |
| ODD | engl. Orphan Drug Designation |
| PN | Plexiformes Neurofibrom |
| PROMIS | engl. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System |
| PSURs | engl. Periodic Safety Update Reports |
| PT | engl. Preferred Term |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| Raf | engl. Rapidly accelerated fibrosarcoma |
| Ras | engl. Rat sarcoma |
| RCT | engl. Randomized Controlled Trial |
| RMP | Risikomanagementplan |
| RPED | engl. Retinal Pigment Epithelial Detachment |
| RVO | engl. Retinal Vein Occlusion |
| SD | Stabile Erkrankung (engl. Stable Disease) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | MedDRA-Systemorganklasse (engl. System Organ Class) |
| TPGS | Tocofersolan |
| UAW | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen |
| UE | Unerwünschten Ereignisse |
| WBMRI | engl. Whole Body Magnetic Resonance Imaging |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Der Wirkstoff Selumetinib, Handelsname Koselugo®, ist zugelassen „[...] als Monotherapie bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)“ (1).

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 (2, 3). Am 15. August 2021, mit Aufnahme in die Lauer-Taxe und Verfügbarkeit auf dem deutschen Markt, wurde erstmals ein Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V zu Selumetinib eingereicht (4). Der G-BA hat die Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung zu Selumetinib vom 03. Februar 2022 bis zum 01. Juli 2023 befristet (5). 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 genommen auf einen weiteren Datenschnitt der SPRINT-Studie vom 31. März 2021, der durch die European Medicines Agency (EMA) beauftragt wurde und zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung noch nicht vorlag. Für die Einbeziehung des weiteren Datenschnitts wurde eine Befristung bis zum 01. Juli 2023 als angemessen erachtet (6).

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 (7).

Im Anwendungsgebiet von Selumetinib besteht durch die Einstufung als Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens per se ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf. Die Zulassungspopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit einer ausgeprägten Symptomatik und erheblichen Morbidität, die u. a. durch eine chronische Invalidität aufgrund von kognitiven Defiziten und Lernbehinderungen, Skoliose, Krampfanfällen, knöchernen Dysplasien sowie der Entwicklung von dermalen und plexiformen Neurofibromen charakterisiert ist. Demnach handelt es sich durch die damit einhergehende verkürzte Lebenserwartung um eine lebensbedrohliche Erkrankung, die zusätzlich mit einem erhöhten Risiko für bösartige Neubildungen einhergeht (3).

Bis zur Zulassung von Selumetinib am 17. Juni 2021 war in der europäischen Union (EU) keine wirksame, krankheitsmodifizierende medizinische Behandlungsoption im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Verfügbare symptomatische Behandlungsstrategien sind nur unzureichend wirksam und konnten sich nicht zu einem Therapiestandard etablieren (3). Letzterer ist nun mit Selumetinib verfügbar.

In der verfügbaren Evidenzlage sowie der Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten begründet sich auch die Durchführung der einarmigen Zulassungsstudie SPRINT. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie bestand ein sehr hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf und es gab keine wirksame medizinische Behandlung oder einen etablierten Versorgungsstandard für Kinder und Jugendliche mit inoperablen und symptomatischen PN bei NF1. Da die Studie SPRINT (Phase-I) bereits vielversprechende Wirksamkeitsergebnisse mit Selumetinib (z. B. eine objektive Ansprechrates von 71 %) gezeigt hatte (8), galt es als unethisch, Patientinnen und Patienten in einen Placebo-Arm einzuschließen. Darüber hinaus

gab es erhebliche Bedenken, dass es bei dieser seltenen Patientengruppe nicht möglich sein würde, Patientinnen und Patienten an einer Studie mit einem randomisierten Studiendesign einzuschließen. Zudem wiesen die in die SPRINT-Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine erhebliche PN-bedingte Morbidität bei Studieneinschluss auf (9).

Um die Ergebnisse der Studie SPRINT (Phase-II) in den Kontext der Erkrankung einzuordnen, wurde eine Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Selumetinib im Vergleich zur aktuellen Behandlung (natürliche Verlaufskontrolle) ermöglicht, indem die klinischen Wirksamkeitsdaten mit externen Kontrolldaten einer altersentsprechenden Kohorte von Kindern und Jugendlichen mit symptomatischen und inoperablen PN bei NF1 vom National Cancer Institute (NCI) verglichen wurden. Diese Analyse wurde unterstützt durch:

- Propensity-Score-Modellierung zur Korrektur verbleibender Unterschiede bei Prognosefaktoren wie dem Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht, Größe, dem Volumen der Ziel-PN und der Lokalisation der Ziel-PN zwischen der Studie SPRINT- und der Studienkohorte zum natürlichen Verlauf.
- Unterstützende Vergleiche mit externen Kontrolldaten aus dem Placebo-Kontrollarm einer Phase-II-Studie zu Tipifarnib bei Kindern und Jugendlichen mit progressiver NF1-PN Symptomatik (10). Bemerkenswert ist, dass die Tipifarnib-Studie zu diesem Zeitpunkt als Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt werden konnte, da es keine Anzeichen für die Wirksamkeit irgendeines Wirkstoffes gab und der natürliche Verlauf von PN zu diesem Zeitpunkt noch unbekannt war. Daher wurde ein Cross-Over-Design verwendet, um den Teilnehmerinnen und Teilnehmern einen Zugang zur Studienmedikation zu gewährleisten, die im Placebo-Arm eine Krankheitsprogression erlebt haben.

Dieses Design wäre für die Studie SPRINT (Phase-II) angesichts des Wirksamkeitssignals aus dem Phase-I-Part weder machbar noch ethisch vertretbar gewesen (11). Auch aus Sicht der EMA war die Entscheidung, eine einarmige Studie durchzuführen, nachvollziehbar (12). Die für die Zulassung eingereichten Studien stellen daher die bestmögliche Evidenz zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens dar.

Folglich wird im vorliegenden Dossier die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib ausschließlich anhand der einarmigen Zulassungsstudie SPRINT (Phase II, Stratum I) gemäß Befristung sowie ergänzend anhand zweier weiterer einarmigen Studien zu Selumetinib an einem japanischen und chinesischen Patientenkollektiv vorgenommen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für den Fall, dass die ODD von Selumetinib bei Zulassung seitens des COMP nicht bestätigt worden wäre oder Selumetinib zukünftig die jährliche Umsatzgrenze zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) von 30 Mio. € überschreitet (§ 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V), wurde am 08. April 2021 ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-031) zur Bestimmung der zVT mit dem G-BA durchgeführt (13).

Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA zur Behandlung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 Best-Supportive-Care (BSC) als zVT bestimmt (13). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Da Selumetinib in den letzten 12 Kalendermonaten die Umsatzschwelle von 30 Mio. € zulasten der GKV nicht überschritten hat, ist eine frühe Nutzenbewertung entsprechend Kapitel 5, § 12 Abs. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA nicht in Betracht zu ziehen (7). Weiterhin stellt Selumetinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens dar, sodass ein Vergleich gegenüber der zVT im Rahmen des Befristungsdossiers nicht notwendig ist. Die dem Dossier zugrundeliegende Evidenzbasis entspricht daher den gesetzlichen Vorgaben für die Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. AstraZeneca AB. Koselugo[®] 10 mg / 25 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 05.2023. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.06.2023]. 2023.

2. Europäische Kommission (EK). DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 17.6.2021 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "Koselugo - Selumetinib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [online]. Stand: 17.06.2021. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210617151846/dec_151846_de.pdf [Zugriff: 06.03.2023]. 2021.

3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Koselugo (selumetinib) – Treatment of neurofibromatosis type 1. EU/3/18/2050. [online]. Stand: 17.06.2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/koselugo-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf [Zugriff: 06.03.2023]. 2021.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). [online]. Stand: 03.02.2022. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/726/> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). [online]. Stand: 03.02.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5266/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_BAnz.pdf [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). [online]. Stand: 03.02.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_TrG.pdf [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 07.04.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf [Zugriff: 14.06.2023]. 2023.
8. Dombi, E., Baldwin, A., Marcus, L. J., Fisher, M. J., Weiss, B. et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *The New England journal of medicine* 2016; 375(26): 2550-2560.
9. Gross, A. M., Wolters, P. L., Dombi, E., Baldwin, A., Whitcomb, P. et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *The New England journal of medicine* 2020; 382(15): 1430-1442.
10. Widemann, B. C., Dombi, E., Gillespie, A., Wolters, P. L., Belasco, J. et al. Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol* 2014; 16(5): 707-18.
11. National Cancer Institute (NCI). Rationale Study Design SPRINT study. Stand: 02.03.2023. 2023.
12. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report. Koselugo – EMA/549867/2021. [online]. Stand: 22.04.2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff: 06.03.2023]. 2021.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-8-031. Selumetinib zur Behandlung der Neurofibromatose. Stand: 02.06.2021. 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Koselugo ist als Monotherapie bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 indiziert (1).

Neurofibromatose Typ 1

Häufigkeit und Definition

Die NF1 ist eine autosomal dominante Erkrankung und mit einer Inzidenz zwischen 1:2.000 und 1:3.333 Lebendgeburten das häufigste bekannte Tumorprädispositionssyndrom (2-5). Da die Zahl der Betroffenen mit NF1 unter 5:10.000 Menschen liegt und bis vor Zulassung von Selumetinib noch keine zufriedenstellende Therapie für diese Erkrankung zur Verfügung stand bzw. zugelassen war, handelt es sich bei der NF1 gemäß den Kriterien der Europäischen Union (EU) um eine seltene genetische Erkrankung (6).

Trotz der genetischen Ursache der Erkrankung, liegt nur etwa bei der Hälfte aller Patientinnen und Patienten eine positive Familienanamnese vor. Bei den restlichen Fällen tritt die Erkrankung sporadisch durch Neumutationen des NF1-Gens auf. Das NF1-Gen ist ein essenzielles Tumorsuppressor-Gen, dessen Deregulierung zu unkontrollierter Zellproliferation führt (7). Da die NF1 das Haut- und Nervensystem im gesamten Körper betrifft, ist die Erkrankung sehr variabel und kann in verschiedenen Lokalisationen auftreten. Bei dem Großteil der Betroffenen (> 99 %) entwickeln sich im Laufe ihres Lebens zumeist gutartige Tumore – sogenannte Neurofibrome – auf oder unter der Haut, bzw. innerhalb der peripheren Nerven (5, 8). Neben dem Auftreten von Neurofibromen sind auch Veränderungen an der Haut sowie an Knochen, Blutgefäßen und Augen typisch. 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 (2, 9, 10).

Patientinnen und Patienten mit NF1 haben darüber hinaus ein erhöhtes Risiko im Laufe ihres Lebens verschiedene maligne Tumore zu entwickeln und weisen eine um 10–15 Jahre kürzere Lebenserwartung als der Durchschnitt der Bevölkerung auf (2, 7). Beispielsweise liegt das

Lebenszeitrisko für Betroffene mit NF1 an einem Gliom der optischen Sehbahn zu erkranken bei 15-20 % (11, 12), und das Risiko einen Gehirntumor zu erleiden ist 5-mal höher im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (11, 13). Frauen mit NF1 haben verglichen mit Frauen ohne NF1 ein ca. 5-fach höheres Risiko an Brustkrebs zu erkranken (11). Auch das Risiko für einen malignen peripheren Nervenscheidentumor (MPNST) ist im zugrundeliegenden Patientenkollektiv mit 8-15 % deutlich erhöht (11, 14, 12).

Pathophysiologie der NF1

Das NF1-Gen ist auf Chromosom 17q11.2 lokalisiert und kodiert das Tumorsuppressorprotein Neurofibromin, das an zahlreichen zellulären Regulationsprozessen beteiligt ist (15, 7). Kinder, die mit NF1 geboren werden, besitzen in jeder Körperzelle ein funktionsfähiges und ein nicht-funktionsfähiges (mutiertes) NF1-Allel (16). Während der Entwicklung führt der Verlust der Heterozygotie (loss of heterozygosity, LOH) des funktionsfähigen NF1-Allels dazu, dass Neurofibromin seine regulatorische Funktion nicht mehr wahrnehmen kann. Dieser Mechanismus wird auch als Knudson- oder Two-Hit-Hypothese bezeichnet (17, 18). Da Neurofibromin ein negativer Regulator der Rat sarcoma (Ras)/Rapidly accelerated fibrosarcoma (Raf)/Mitogen aktivierte Proteinkinase Kinase (MEK)/Extrazelluläre signalregulierte Kinase (ERK)-Signalkaskade ist, bedeutet ein Funktionsverlust dieses Proteins eine Überaktivierung des Ras/Raf/MEK/ERK-Signalwegs (19-21). Dieser Signalweg steuert das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung (Abbildung 3-1). Fehlende Inhibierung durch Neurofibromin hat eine unkontrollierte Zellproliferation und Karzinogenese zur Folge (Abbildung 3-1 rechts) (15). Eine Mutation im NF1-Gen kann daher je nach betroffenem Zelltyp zur Entwicklung einer Vielzahl von Tumoren und anderen klinischen Manifestationen führen (18). Zu diesen Tumoren gehört insbesondere die Bildung der für die NF1 typischen Neurofibrome (22).

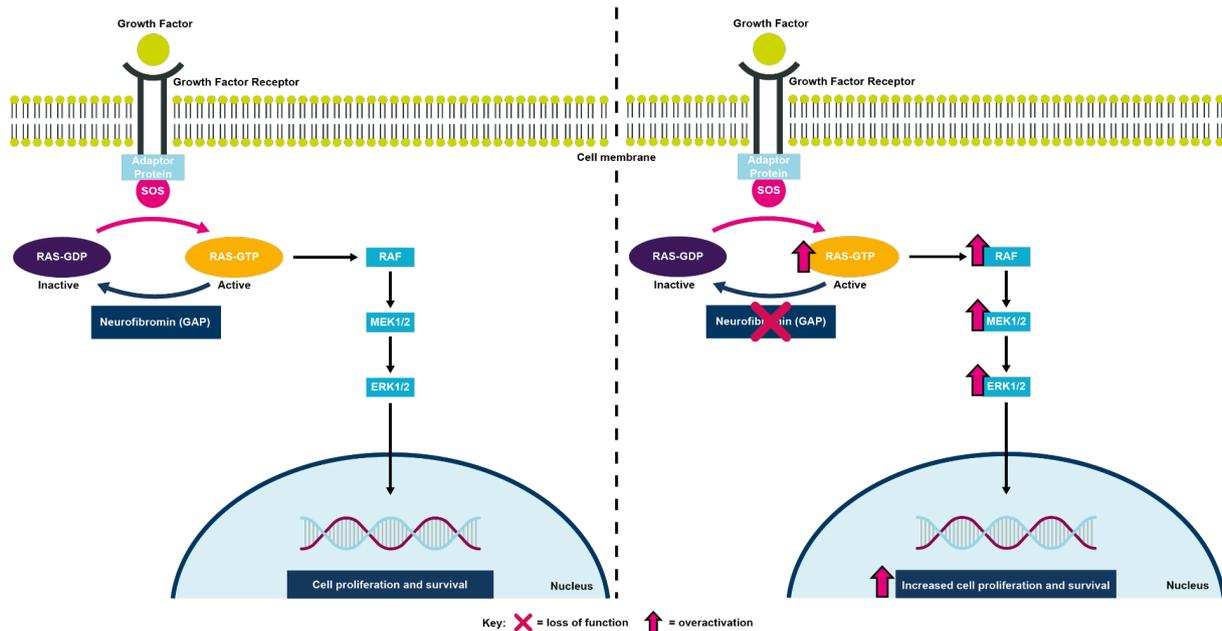


Abbildung 3-1: Der Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg und die Rolle des Tumorsuppressorgens Neurofibromin.

RAS: engl. Rat sarcoma; RAF: engl. Rapidly accelerated fibrosarcoma; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase; ERK: engl. Extracellular-signal regulated kinase; GDP: Guanosindiphosphat; GTP: Guanosintriphosphat.

Quelle: modifiziert nach (7)

Symptomatik und Diagnose der NF1

Viele Merkmale der NF1 treten altersabhängig auf, wodurch eine endgültige Diagnosestellung gerade bei sehr jungen Kindern oftmals schwierig ist. Nur ca. die Hälfte aller Patientinnen und Patienten erfüllen die Kriterien für eine NF1 im Alter von einem Jahr. So ist bei Verdacht auf NF1 – im Falle einer familiären Vorgeschichte aber auch beim Auftreten eines der diagnostischen Kriterien – ein jährliches Screening bis in die späte Kindheit erforderlich. Die Diagnose erfolgt bei einem Großteil (97 %) der Patientinnen und Patienten mit einer NF1 bis zum 8. Lebensjahr (23, 2).

Ursprünglich wurde das Vorliegen einer NF1 mit Hilfe der diagnostischen Kriterien aus dem Jahr 1987 gemäß Konsensuskonferenz des National Institute of Health (NIH) bestimmt (23, 24). Kürzlich wurden die diagnostischen Kriterien revidiert und im Mai 2021 aktualisiert und wie folgt publiziert (25, 3):

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

- (1) Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken (Durchmesser $\geq 0,5$ cm bei prä-pubertären Patientinnen und Patienten oder $\geq 1,5$ cm bei post-pubertären Patientinnen und Patienten)

- (2) Sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen und/oder der Leistengegend (Freckling)
- (3) Zwei oder mehr Neurofibrome jeglichen Typs oder ein plexiformes Neurofibrom (PN)
- (4) Optikusgliom
- (5) Eine heterozygote pathogene NF1-Variante mit einem Varianten-Allel-Anteil von 50 % in scheinbar normalem Gewebe wie z. B. weißen Blutkörperchen
- (6) Zwei oder mehr Iris-Lisch-Knötchen, die durch eine Spaltlampenuntersuchung identifiziert wurden, oder zwei oder mehr Aderhautanomalien – definiert als helle, fleckige Knötchen, die durch optische Kohärenztomographie/Nahinfrarot-Reflexion-Bildgebung dargestellt wurden
- (7) Eine ausgeprägte knöcherne Läsion wie z. B. eine Keilbeindysplasie, eine anterolaterale Verkrümmung der Tibia oder eine Pseudarthrose eines langen Knochens

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

In der Zulassungsstudie SPRINT zu Selumetinib wurden die initial publizierten Diagnosekriterien verwendet (23, 24). Der Hauptunterschied besteht in den neuen Diagnosepunkten (Punkt (5) und (6)) sowie der Unterscheidung zwischen Patientinnen und Patienten, bei denen (A) kein oder (B) mindestens ein Elternteil mit NF1 diagnostiziert wurde.

Einige der Manifestationen, auf deren Basis die Diagnose beruht, entwickeln sich erst im Kindes- oder Jugendalter, wodurch es zu einer verzögerten oder unklaren Diagnose kommen kann. Ergänzend kann eine molekulargenetische Analyse des NF1-Gens zum Nachweis einer NF1-Mutation erfolgen, wobei die Detektionswahrscheinlichkeit derzeit bei maximal 95 % liegt (26). Darüber hinaus werden regelmäßig Varianten des NF1-Gens identifiziert, deren Bedeutung bislang unklar ist. Das molekulargenetische Ergebnis muss daher gemeinsam mit den klinischen Manifestationen interpretiert werden und erlaubt nur in diesem Zusammenhang eine eindeutige Diagnosestellung (5, 23). Obwohl gegenwärtig mehr als 2.800 verschiedene pathogene Varianten im NF1-Gen identifiziert werden konnten, zeichnen sich bisher nur bei 31 dieser Varianten einige Genotyp-Phänotyp-Korrelationen ab, die mit gewissen Krankheitsmerkmalen in Verbindung gebracht werden können (23).

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

Plexiforme Neurofibrome

Pathogenese und Entstehung der PN

Bei den für die NF1 charakteristischen Neurofibromen kann im Wesentlichen zwischen dermalen (kutanen) und plexiformen Neurofibromen unterschieden werden (18, 8). Beide Arten der Neurofibrome haben eine gemischtzelluläre Zusammensetzung und bestehen aus Schwannzellen, Fibroblasten, Perineuralzellen und Mastzellen (27, 28). Wie im Unterabschnitt Pathophysiologie beschrieben, entstehen diese Neurofibrome aufgrund eines Funktionsverlustes des Tumorsuppressorproteins Neurofibromin (siehe Abbildung 3-1). Sowohl dermale Neurofibrome als auch PN haben ihren Ursprung in der Schwannzelllinie, jedoch unterscheiden sich die Lokalisation, der Zeitpunkt und die Prävalenz der Tumorbildung (18). Dermale Neurofibrome gehen von den terminalen Verzweigungen kutaner Nerven aus und entwickeln sich hauptsächlich in der Pubertät und im Erwachsenenalter (8, 18, 29). PN entstehen aus einer embryonalen Schwannzellvorstufe und sind daher angeboren und manifestieren sich im frühen Kindesalter (27). Diese Neurofibrome erstrecken sich tief im Körper entlang der Nerven und zeichnen sich durch ihr intrafaszikuläres, geflechtartiges Wachstumsmuster aus. Sie können das umliegende Gewebe infiltrieren und enthalten reichlich kollagene Extrazellulärmatrix, wodurch sie eine enorme Größe erreichen können (30).

Symptomatik und Diagnose der PN

Die Entstehung von PN kann mit schwerwiegenden Komplikationen bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 einhergehen. Diese gutartigen Tumore können bereits ab der Geburt überall im Körper auftreten und bilden sich entlang größerer Nervenscheiden sowie unter der Hautoberfläche oder in tieferen Körperregionen. PN treten bei etwa 25-50 % aller Betroffenen mit NF1 auf (31, 32). PN sind gekennzeichnet durch ein progressives, unvorhersehbares und unkontrolliertes Zellwachstum, das negativ mit dem Alter der Betroffenen korreliert. Besonders bei jungen Kindern kann das Volumen der PN sehr schnell zunehmen (zum Teil um > 20 % pro Jahr) (33) und im Laufe der Zeit extrem große Ausmaße von bis zu 4 Litern für ein einzelnes PN erreichen (31). PN können räumlich begrenzt vorkommen oder mehrere Körperregionen betreffen. Sie treten am häufigsten im Bereich der paraspinalen Muskulatur (31 %), im Kopf- und Halsbereich (31 %) und in den Extremitäten (25 %) auf (34, 32, 35). Hierbei weisen viele der Patientinnen und Patienten mehr als ein PN auf. Aufgrund ihrer Größe, Ausbreitung und Lokalisation, können PN verschiedenste schwerwiegende Einschränkungen der Motorik, des Sehvermögens, der Atemfähigkeit oder auch der Darm- und Blasenfunktion verursachen (31, 5). Zudem können PN sehr schmerzhaft sein (36, 37). Die Größe der PN korreliert jedoch nicht alleine 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.

Eine spontane Reduktion des Volumens von PN bei Kindern und Jugendlichen wurde bislang weder in klinischen Studien (31, 38) noch in der Praxis durch Fachärzte beobachtet (39). Professor Dr. Rosenbaum, Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Sana

Kliniken in Duisburg, erläuterte beispielsweise in der Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib, dass die Schwankungen im Tumolvolumen, die manche Patienten erfahren, anhand der sehr flüssighaltigen Zusammensetzung der PN zu erklären ist. Durch den geringen zellulären Anteil und gleichzeitig hohen Anteil an kollagener Matrix kann, je nach Außentemperatur und Einstrom oder Abstrom von Blut, der Eindruck entstehen, dass das PN weniger oder mehr geschwollen ist. Es kommt daher äußerst selten vor, dass PN sich im Kindes- und Jugendalter zurückbilden (39). So kommt auch der G-BA in den Tragenden Gründen zu Selumetinib zu der Schlussfolgerung, dass mit hinreichender Sicherheit im natürlichen Krankheitsverlauf keine Spontanremission im vorliegenden AWG auftritt (40). Insofern ist im natürlichen Krankheitsverlauf durch das Wachstum der PN auch regelmäßig mit einer Verschlechterung der Symptomatik zu rechnen (41). Sobald sich PN-assoziierte Symptome wie Entstellungen, Schmerzen und körperliche Beeinträchtigungen entwickeln, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese spontan abklingen (9, 10, 31, 39). Des Weiteren haben Patientinnen und Patienten mit einer höheren PN-Tumorlast ein größeres Entartungsrisiko zu MPNST und weisen damit auch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (23, 33). Bei diesem aggressiven, genetisch komplexen Weichteilsarkom ist die Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten von 43 % besonders ungünstig (42).

Die Diagnostik der PN wird in vielen Fällen dadurch erschwert, dass die PN nicht äußerlich sichtbar sind oder erst mit weiterer Progression klinisch diagnostiziert werden können. Etwa die Hälfte aller Patientinnen und Patienten weisen PN im Körperinneren auf (43). Diese PN können nur durch bildgebende Verfahren identifiziert werden (31, 5, 43). Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist in diesem Fall die Standardmethode zur Detektion der PN. Daher sollten sowohl Patientinnen und Patienten mit NF1, bei denen neue neurologische Symptome auftreten, als auch Patientinnen und Patienten, bei denen ein genereller Verdacht auf PN besteht, mittels MRT untersucht werden (43, 5, 44).

Aufgrund der lebenslangen, nicht heilbaren Natur der Krankheit setzt sich die Belastung, die Kinder und Jugendliche mit NF1-assoziierten PN erfahren, bis ins Erwachsenenalter fort. Obwohl die Wachstumsrate der PN mit dem Alter tendenziell eher abnimmt (23, 33), wird die psychosoziale Belastung durch die existierenden PN mit zunehmendem Alter oftmals größer (10, 45).

Hohe Krankheitslast durch PN

Das Leben mit NF1-assoziierten PN stellt eine erhebliche Belastung für die körperliche Gesundheit, das emotionale Wohlbefinden, die soziale Entwicklung und das tägliche Leben eines Kindes dar und wirkt sich auch belastend auf die gesamte Familie aus. Diese Beeinträchtigungen und Einschränkungen bestehen meist lebenslang, da eine signifikante Verbesserung der Symptome in der Regel nicht auftritt (31, 41, 38). Patientinnen und Patienten mit PN haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine geringere Lebensqualität (37, 46).

PN lösen eine Vielzahl weitreichender Symptome aus, z. B. leiden ca. 30–41 % der Patientinnen und Patienten unter neuropathischen tumorassozierten Schmerzen (10, 47). PN-assoziierte Schmerzen können schwerwiegend und auch durch Schmerzmitteleinsatz nicht

vollständig kontrollierbar sein. Zudem können PN je nach Lokalisation auch orthopädische Symptome auslösen und dadurch die Bewegungsfreiheit eines Gelenks einschränken, Schmerzen bei der Bewegung hervorrufen oder die Motorik auf andere vielfältige Weisen einschränken. Beispielsweise können wachsende PN im Bereich der paraspinalen Muskulatur Deformationen der Wirbelsäule auslösen, wodurch Druck auf Spinalnerven entstehen kann. Dies kann wiederum zu motorischen Einschränkungen, Muskelschwäche und Lähmungen führen (48). Weitere orthopädische Symptome beinhalten Makrozephalie, Kleinwuchs, Keilbeinflügeldysplasie, angeborene Pseudarthrose der Röhrenknochen, erhöhtes Frakturrisiko, verminderte Knochenmineraldichte und Osteoporose (49). PN in räumlicher Nähe der Atemwege können zur Einschränkung der Atemfunktion bis hin zu einer kompletten lebensgefährlichen Atemwegsobstruktion führen (32). Einschränkungen der Atemfunktion können sich zudem negativ auf die Schlafqualität der Patientinnen und Patienten auswirken und unter anderem eine Schlafapnoe hervorrufen. PN in der Region des Darms oder der Blase können deren Funktion beeinträchtigen und Symptome wie Harn- oder Stuhlinkontinenz, Hämaturie, aber auch einen Ileus verursachen oder die Harnfrequenz beeinflussen (31). Auch die Sehfähigkeit der Patientinnen und Patienten kann entscheidend beeinträchtigt sein, wenn sich PN in der Nähe des Augenlids oder der Augenhöhle befinden und so z. B. den Augapfel verdrängen und das Sehvermögen stark beeinträchtigen. Bei einigen Patientinnen und Patienten kann das PN den Kammerwasserabfluss behindern und dadurch zur Entstehung eines Glaukoms führen (50).

Ein weiteres Symptom der PN ist die massive Entstellung aufgrund der PN (5, 31). PN, die im Kopf- oder Halsbereich auftreten, können verschiedene Grade kosmetischer und funktioneller Deformierungen und Entstellungen bewirken und in schweren Fällen sogar das gesamte Gesicht der Patientin oder des Patienten entstellen (51, 52). Dies gilt auch für PN im Bereich der Augenhöhle und der Augenlider, welche eine Lidmuskelschwäche, ein Hervortreten des Augapfels, Wangenverformungen und Asymmetrie der Augenlider hervorrufen und so erhebliche Veränderungen des Erscheinungsbildes verursachen können (50). Dies hat erhebliche negative Konsequenzen auf die Entwicklung und das Selbstbild der Patientinnen und Patienten. Betroffene werden schon im Kindergarten oder in der Schule ausgegrenzt, finden sich unattraktiv und meiden soziale Kontakte (53, 50). Dies führt zu einem hohen Maß an Angst, psychologischem Stress und Depressionen (53). So zeigte eine Studie, dass bis zu 30 % der Betroffenen mit PN unter Depressionen leiden (54). Ebenso spielt die Ungewissheit über den klinischen Verlauf der PN und die Angst vor einer weiteren Progression der Krankheit und zunehmenden Symptome eine große Rolle, was sich vor allem in Sorgen in Bezug auf Schmerzen, Entstellung, Stigmatisierung sowie auf ihre sozialen und körperlichen Funktionen manifestiert (37).



Abbildung 3-2: Patientenbilder zu den Entstellungen durch PN.

Quellen: von links nach rechts entnommen aus (55),(56),(57),(50).

Des Weiteren ist die durchschnittliche Anzahl der Krankenhausaufenthalte pro Patient mit NF1-assoziierten PN mehr als doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung (58, 59). Insbesondere sind Krankenhausaufenthalte im Rahmen von chirurgischen (Teil-)Resektionen von PN, der Behandlung von anderen, malignen Tumoren wie der MPNST, Gliomen oder Brustkrebs oder der Behandlung aufgrund einer Wirbelsäulenkompression notwendig (58). Hierbei stellen MPNST die Hauptmortalitätsursachen bei NF1 dar, da sie schwer zu erkennen, oft weit metastasieren und Behandlungsmöglichkeiten für MPNST sehr begrenzt sind (11, 60, 61).

NF1-assoziierte PN tragen somit nicht nur in erheblichem Maße zu der erhöhten Sterblichkeit dieser Patientengruppe bei, sie haben auch einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität und die psychosoziale Funktionsfähigkeit der Betroffenen, sodass oftmals psychotherapeutische und/oder pharmakologische Interventionen erforderlich sind, um die psychische Gesundheit der Patientinnen und Patienten zu erhalten (54).

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten der PN

Bislang gehörte die chirurgische Resektion zu den grundsätzlichen therapeutischen Ansätzen zur Behandlung der PN (5, 2). Allerdings ist die chirurgische Resektion in vielen Fällen sehr schwierig, da PN in der Regel große, sich stark ausbreitende und komplexe Tumore darstellen, die um, innerhalb oder in unmittelbarer Nähe von lebenswichtigen Strukturen wachsen und stark vaskularisiert sind. Die räumliche Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, das Ausmaß der Vaskularität und Invasivität der PN sind wichtige Faktoren, anhand derer beurteilt werden kann, inwieweit eine Resektion eines PN durchgeführt werden kann. Es gibt hierbei drei Möglichkeiten:

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

Eine vollständige Resektion der PN ist nur bei wenigen Patientinnen und Patienten indiziert, da eine operative Entfernung in vielen Fällen mit einer gravierenden Zerstörung des umliegenden gesunden Gewebes einhergeht (2, 5) und durch die Vaskularität der PN ein hohes Blutungsrisiko besteht (62-64). Das Risiko für Komplikationen ist groß, und liegt bei ca. 17-19 % (32, 56). So können durch die operative Resektion Komplikationen bei der Wundheilung, Schmerzen, permanente körperliche oder neurologische Defizite sowie weitere Entstellung, z. B. durch Operationsnarben auftreten (62). Besonders die chirurgische Resektion von PN im Gesichtsbereich stellt eine wesentliche Herausforderung dar, da die Schädigung oder Zerstörung von Gesichtsnerven zu Lähmungen und neuen Fehlbildungen oder Funktionsstörungen führen kann (57). Des Weiteren besteht bei diesen Patientinnen und Patienten ein besonderes Risiko für Atemwegsobstruktion oder -kompression während der Anästhesie (65). Daher kann die Resektion in den meisten Fällen, aufgrund der räumlichen Nähe der PN zu lebenswichtigen Strukturen nicht oder nicht vollständig durchgeführt werden, ohne die Zerstörung des umliegenden gesunden Gewebes zu riskieren. In dem Fall werden die PN als inoperabel bezeichnet (5, 31, 55). Darüber hinaus besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für ein erneutes Wachstum von PN nach einer inkompletten Resektion, das mit hohem Residualvolumen sowie einem tiefen und diffusen Auftreten der PN assoziiert ist (44, 62).

Charakterisierung der Zielpopulation für Selumetinib

Die Zielpopulation von Selumetinib (Koselugo®) umfasst Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 (1).

Das Patientenkollektiv ist charakterisiert durch inoperable PN, die aufgrund ihrer Lage und Größe nicht oder nur teils entfernt werden können. Die PN sind verwachsen und verflochten mit dem Gewebe und daher überwiegend nicht vollständig resektabel. In der Folge wächst das PN nach, wobei oftmals durch den Impuls der Resektion ein stärkeres Wachstum als initial geschaffen wird. Diese Patientinnen und Patienten, die ca. 25-50 % aller NF1-Betroffenen darstellen, können neben der teils erheblichen äußerlichen Entstellung unter tumorassoziierten neuropathischen Schmerzen, Einschränkungen der Motorfunktion, des Sehvermögens und der Atemfunktion leiden. PN können eine enorme Größe erreichen und stellen somit für Betroffenen eine lebenslange psychische und körperliche Belastung dar. Allerdings korreliert die Größe der PN nicht zwingend mit der Symptomatik, sondern steht vielmehr mit der Lokalisation der PN in Zusammenhang. Daher stellt das zugrunde liegende AWG eine Erkrankung mit sehr variabler Symptomatik dar.

Die bisher verfügbare symptomatische Behandlung mittels Best Supportive Care reichte für eine adäquate Behandlung der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet bei weitem nicht aus, sodass die Zulassung von Selumetinib für dieses Patientenkollektiv als erste kausale Therapie einen deutlichen Therapiefortschritt darstellt. Selumetinib kann das im natürlichen Verlauf der PN auftretende Wachstum stabilisieren und in der Mehrheit der Patienten sogar umkehren. Wie im nachfolgenden Abschnitt („Therapeutischer Bedarf“) beschrieben, geht die Reduktion des Tumervolumens darüber hinaus mit weiteren deutlichen Verbesserungen für die Patientinnen und Patienten einher.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Keine effektiven Therapieoptionen zur Behandlung von inoperablen PN bei NF1

Zur Behandlung von PN bei NF1 gehört die chirurgische Resektion zu den grundsätzlichen therapeutischen Ansätzen. Das Ziel der Resektion ist hierbei die Reduktion des Tumorumfanges und damit die Erleichterung der durch die PN ausgelösten Symptome wie Schmerz, Entstellung und Einschränkungen der körperlichen Funktion. Eine vollständige Resektion der PN ist jedoch in den meisten Fällen nicht möglich, da der Tumor auf angrenzende Strukturen und Nerven übergreift und seine charakteristische ausgedehnte Vaskularität zu lebensbedrohlichen Blutungen führen kann (2, 4, 5).

Für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Selumetinib bleibt aufgrund der Lage und der Größe der PN lediglich die Teilresektion des Tumors zur vorübergehenden Symptomlinderung eine Option (38, 32). In einer Studie wurde gezeigt, dass bei mehr als zwei Drittel der Patientinnen und Patienten mit PN nur eine Teilresektion durchgeführt werden konnte und bei einem Großteil dieser Patientinnen und Patienten weniger als die Hälfte des Tumors reseziert wurde (38). Die teilresezierten PN wachsen allerdings sehr häufig nach und können somit trotz kurzfristiger Reduktion des Tumorumfanges weiterhin Symptome verursachen. PN, die im Kopf, Hals und Thorax lokalisiert sind, haben hierbei die höchste Rezidivrate (32). Auch bei Patientinnen und Patienten, bei denen über die Hälfte des PN entfernt werden konnten, liegt die Rezidivrate zwischen 29–45 % (38). Daraus resultiert, dass viele Patientinnen und Patienten auf weitere Operationen angewiesen sind (38, 32, 56).

Neben der Teilresektion des PN beschränkt sich die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NF1-assoziierten PN auf weitere Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung und Begleitung des Krankheitsverlaufs. Hierbei können z. B. der Einsatz von Analgetika zur Schmerzlinderung, oder aber auch invasive Verfahren, wie die Tracheotomie, zur Linderung der Atemwegsmorbidität infrage kommen (31, 41, 66). Viele Patientinnen und Patienten mit NF1-assoziierten PN sind auf die regelmäßige Einnahme von Schmerzmitteln angewiesen. Häufig beinhalten diese auch Opioidanalgetika (31, 48, 36, 37, 41). Dennoch können die Schmerzmittel die PN-assoziierten Schmerzen nicht vollständig lindern, insbesondere wenn die PN weiter an Volumen gewinnen (67). Die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, besonders von Opioidanalgetika, ist zudem mit dem Auftreten schwerer Nebenwirkungen verbunden. So besteht zum einen beispielsweise das Risiko für eine Schmerzmittelabhängigkeit und zum anderen auch ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (68). Zudem kann es bei der Einnahme von Opioidanalgetika zu einer Toleranzentwicklung kommen, sodass bei langfristiger Einnahme immer höhere Dosen für eine gleichbleibende Wirkung nötig sind (69).

In der Vergangenheit wurden unterschiedliche experimentelle Behandlungsmöglichkeiten untersucht, die sich jedoch alle als ungeeignet erwiesen. Die Behandlung mit traditionellen antineoplastischen Mitteln wie Strahlen- und Chemotherapie zeigt bei den im biologischen Sinne gutartigen PN keine Wirksamkeit und birgt darüber hinaus ein hohes Risiko für eine maligne Transformation (70). Für die medikamentöse Behandlung der PN wurden verschiedene zielgerichtete Wirkstoffe untersucht, die jedoch in mehreren abgeschlossenen Studien eine unzureichende Wirksamkeit zeigten (71-74).

Zusammenfassend steht für Patientinnen und Patienten mit inoperablen, symptomatischen PN keine geeignete Behandlungsoption zur Verfügung, welche die zugrundeliegende Ursache der Erkrankung bekämpft. Trotz der schwerwiegenden Symptome und erheblichen Beeinträchtigungen durch die PN besteht die Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten im AWG nur aus einer unterstützenden symptomatischen Behandlung (Best Supportive Care), welche die Symptome jedoch nicht zufriedenstellend lindern kann. In der Regel ist im Krankheitsverlauf mit einem weiteren Wachstum der PN im Kindes- und Jugendalter und dementsprechend mit einer weiteren Verschlechterung der PN-assoziierten Symptome zu rechnen. Es besteht daher ein hoher Bedarf für eine kausale Therapie, die an dem der PN-Entstehung zugrundeliegenden molekularen Defekt ansetzt.

Therapeutischer Wert von Selumetinib zur Behandlung PN

Beim Wirkstoff Selumetinib handelt es sich um die erste zugelassene zielgerichtete Therapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablen symptomatischen PN, die auch die kausale Ursache der Erkrankung adressiert. Selumetinib inhibiert die MEK1/2 und kann so die infolge des Neurofibrominverlustes hyperaktive Ras/ Raf/ MEK/ ERK - Signalkaskade herunterregulieren, bevor es zu einer Stimulation der Zellproliferation kommt. Selumetinib hemmt somit die durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Zellteilung, welche dem Wachstum der PN entgegengewirkt, das Tumolvolumen reduziert bzw. stabilisiert und somit auch die extrem heterogenen Symptommanifestationen ursächlich wirksam behandeln kann.

So konnte in der Phase-II-Zulassungsstudie SPRINT mit Datenschnitt vom 31.03.2021 über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum bestätigt werden, dass bei 77 % aller Patientinnen und Patienten eine klinisch bedeutsame Reduktion der Zielläsion um mindestens 20 % unter der Behandlung mit Selumetinib erreicht werden konnte. Die Volumenreduktion und die damit verbundene Erleichterung der Krankheitslast konnte auch nach einem Jahr noch nachgewiesen werden, sodass Selumetinib eine anhaltende Wirksamkeit zeigt. Da Selumetinib systemisch wirksam ist, führt es unabhängig von der Lokalisation der PN zur Volumenreduktion der vorhandenen Tumore. Neben der Volumenreduktion der großen PN durch Selumetinib werden daher auch kleine PN stabilisiert und somit ein weiteres Wachstum begrenzt (55). Die Stabilisierung der PN bzw. kleinerer PN kann zudem dazu beitragen, dass diese im Volumen nicht fortschreiten und somit eine einhergehende Symptomatik verhindert werden kann. Die Behandlung mit Selumetinib ermöglicht als erste kausale Behandlungsmöglichkeit bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufes, da eine Spontanremission im natürlichen Krankheitsverlauf nicht vorkommt.

Die Relevanz der Volumenreduktion der PN spiegelte sich auch in den erzielten positiven Effekten zur Morbidität wider. So erreichten 60 % aller Patientinnen und Patienten auch in der Abnahme der Neurofibrom-bedingten Schmerzintensität klinisch bedeutsame Werte zum Datenschnitt vom 31.03.2021. Die Schmerzlinderung tritt insbesondere sehr schnell unter der Behandlung mit Selumetinib ein, da die Volumenreduktion mit einer strukturellen Veränderung der PN einhergeht. Weiterhin lindert Selumetinib als erste zielgerichtete Therapieoption PN-assoziierte Symptome wie die Einschränkung der körperlichen Funktionen, wie Motorik, Atemfunktion oder Sehfähigkeit. Durch die Verbesserung der Symptomatik kann vor allem auch die emotionale und psychologische Belastung reduziert und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden (55, 75). Die positiven Effekte unter der Behandlung mit Selumetinib können anhand zusätzlicher Evidenz einer japanischen und chinesischen Kohorte bekräftigt werden. Auch in diesen Studien zeigte sich eine konsistente Reduktion des Tumorumfangs um durchschnittlich etwa 27 % (japanische Kohorte) (76) bzw. 34 % (chinesische Kohorte) (77).

Von hoher Relevanz für die betroffenen Patientinnen und Patienten sind insbesondere auch die positiven Effekte der Volumenreduktion auf die Entstellung durch äußerlich sichtbare PN. Die Abbildung 3-3 zeigt den Effekt von Selumetinib (vor und nach der Behandlung) auf ein PN der Halsregion bei einem 10 Jahre alten Patienten. Das im linken Bild dargestellte PN 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 (55).

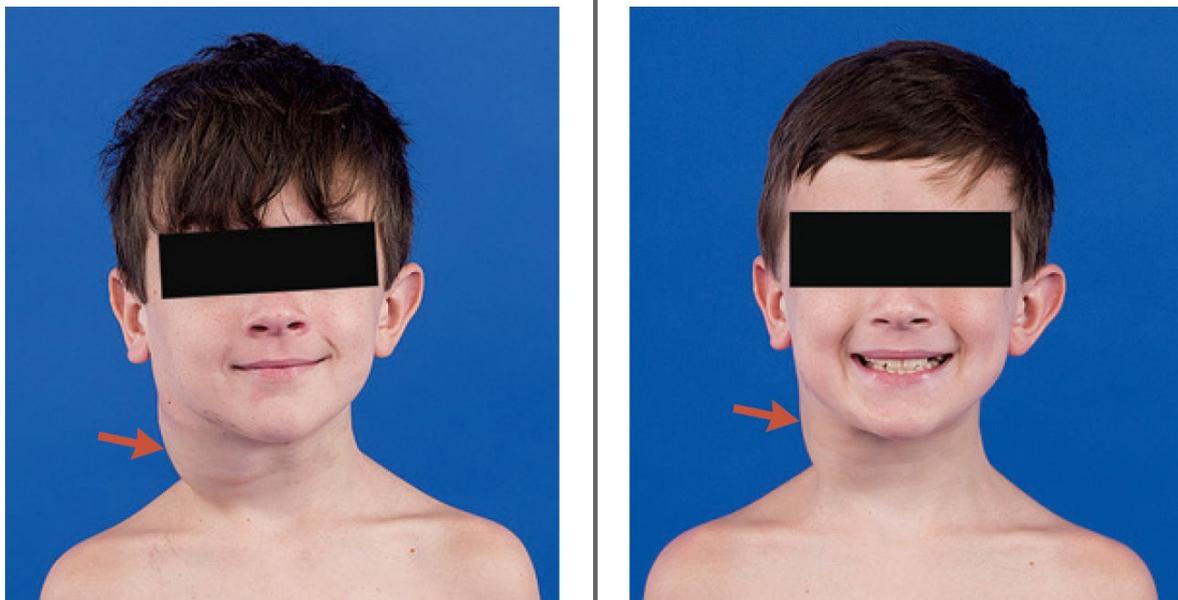


Abbildung 3-3: 10 Jahre alter Patient aus SPRINT Studie. Links: Vor Behandlung mit Selumetinib; rechts: nach 13 Zyklen.

Quelle: (55)

Nach fast fünf Jahren der Behandlung mit Selumetinib ist das Tumervolumen nun über 60 % reduziert worden. Der betroffene Patient wird nun nicht mehr darauf angesprochen, was mit seinem Hals nicht in Ordnung ist, da der Tumor kaum noch sichtbar ist (78).



Abbildung 3-4: 10 Jahre alter Patient bei Einschluss in die SPRINT Studie (links); Im Alter von 14 Jahren nach fast fünf Jahren Behandlung mit Selumetinib (rechts).

Quelle: (78)

Eine Verbesserung der Entstellung ist in der Versorgung und auch für die Betroffenen von bedeutender klinischer Relevanz, da diese erhebliche negative Konsequenzen in der Entwicklung sowie in Bezug auf das Selbstbild mit sich bringt. So kann ein positiver Effekt auf die Entstellung gleichzeitig mit einem geringeren Maß an Angst, psychologischem Stress, Depressionen sowie Sorgen in Bezug auf Schmerzen und Stigmatisierung einhergehen. Die stärkere Teilnahme am öffentlichen Leben und positive Sozialkontakte werden den Kindern und Jugendlichen insbesondere durch die Verbesserung der Entstellung ermöglicht.

Selumetinib kann daher den derzeitigen Behandlungsstandard deutlich verbessern, da es die erste zugelassene, wirksame Behandlungsoption für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit NF1 mit symptomatischen, inoperablen PN darstellt. Die derzeitigen Behandlungs- und Versorgungsstrategien für inoperable PN fokussieren stark auf eine routinemäßige Überwachung und auf das Management der Symptome. Selumetinib bietet daher mit dem kausalen Therapieansatz erstmals eine Alternative zum etablierten „Watch and Wait“-Konzept. Die mit Selumetinib beobachteten klinisch relevanten Verbesserungen, unter anderem bei Schmerzen und Körperfunktion, haben positive und weitreichende Auswirkungen auf das tägliche Leben der Patientinnen und Patienten und ihrer Familien.

Selumetinib ermöglicht als orale Verabreichung in Form von Kapseln eine leichte Administration im häuslichen Umfeld unter Aufsicht der Eltern oder Erziehungsberechtigten (1). Zu den beobachteten Nebenwirkungen gehören u. a. ein asymptomatischer Anstieg des Kreatin-Phosphokinase-Spiegels, gastrointestinale Symptome, Paronychie (Nagelbettentzündung) und Hautausschlag. Seit der Erstzulassung in Europa am 17.06.2021 sind bislang keine unerwünschten Ereignisse aufgetreten, die nicht durch eine Reduktion der Dosis oder den in der Fachinformation beschriebenen Handlungsanweisungen kontrollierbar waren.

Zusammenfassend stellt Selumetinib einen neuen und innovativen Therapieansatz in der Behandlung von symptomatischen PN bei Kindern und Jugendlichen dar, welcher mit einem enormen Therapiefortschritt im Anwendungsgebiet einhergeht. Selumetinib ist eine hochwirksame und sichere sowie einfach anzuwendende Therapieoption, die einen großen Beitrag zur Verbesserung der Patientenversorgung leistet. Selumetinib deckt somit den vorhandenen therapeutischen Bedarf, da es die erste zugelassene und derzeit einzige Behandlung ist, die bei dieser äußerst variablen Erkrankung kausal ansetzt und eine Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufes erzielen kann.

Die Relevanz der Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufes spiegelt sich auch in vorherigen Nutzenbewertungen mit ähnlichen Therapiesituationen wider. So hat der G-BA im Anwendungsgebiet des Basalzellkarzinoms, in welcher sich die äußerlichen Tumorläsionen in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren, dem Wirkstoff Vismodegib aufgrund des guten Tumoransprechens und unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung auf Basis der einarmigen Studienlage einen geringen Zusatznutzen attestiert (79).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Hintergrund

Die Zielpopulation von Selumetinib umfasst pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 3 Jahre mit NF1-assoziierten symptomatischen und inoperablen PN (siehe Abschnitt 3.2.1). Obwohl viele Patientinnen und Patienten mit NF1 eine normale Lebenserwartung haben, ist die durchschnittliche Lebenserwartung um 8-15 Jahre reduziert (44, 80, 81). Dies liegt vor allem an einem erhöhten Lebenszeitrisiko für die Entwicklung bösartiger Tumore (11). Im Kindesalter verläuft die NF1 in der Regel nicht tödlich, das mittlere und mediane Sterbealter liegt bei 54,4 bzw. 59 Jahren (82). Daher kann davon ausgegangen werden, dass bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten die Prävalenz der NF1 näherungsweise der Inzidenz bei Geburt entspricht.

Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der NF1 in Deutschland

Für das vorliegende Dossier, welches auf Basis der Befristung durch den G-BA eingereicht wurde, wurde im März 2023 zur Überprüfung der Aktualität, der im ersten Nutzenbewertungsverfahren zitierten Quellen, eine strukturierte Literaturrecherche zur Prävalenz und Inzidenz der NF1 in Deutschland und in anderen europäischen Ländern durchgeführt. Im Rahmen der strukturierten Recherche wurden sowohl für Deutschland als auch für Europa keine aktuelleren bzw. zusätzlichen Quellen identifiziert. Folglich basieren die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz auf den Quellen der Erstbewertung.

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

Bei der identifizierten Quelle zur Prävalenz der NF1 in Deutschland handelt es sich um die Publikation von *Lammert et al.* aus dem Jahr 2005 (83). Zur Datenerhebung wurden in Zusammenarbeit mit lokalen Gesundheitsämtern in den Jahren 2000 und 2001 insgesamt 152.819 Kinder im Alter von sechs Jahren in sechs Bundesländern im Rahmen von medizinischen Routineuntersuchungen bei der Einschulung auf NF1 untersucht. Um eine möglichst vollständige Erfassung zu gewährleisten, wurde die Studie auf Gebiete in Deutschland beschränkt, in denen alle Kinder vor der Einschulung von einer Ärztin oder einem Arzt des örtlichen Gesundheitsamtes untersucht wurden. Die Untersuchung wurde in insgesamt sechs deutschen Bundesländern durchgeführt: Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen und Saarland. Die Ergebnisse der Studie beruhen insgesamt auf Daten von 84 von insgesamt 117 (70 %) Gesundheitsämtern der beteiligten

Bundesländer im Jahr 2000 sowie von 110 von insgesamt 117 (94 %) Gesundheitsämtern im Jahr 2001.

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

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

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

Die Diagnose der NF1 wurde im Jahr 2000 bei 22 von 67.602 Kindern bzw. im Jahr 2001 bei 29 von 85.217 Kindern gestellt. Insgesamt wurde die NF1 bei 51 von 152.819 untersuchten Kindern diagnostiziert. Anhand dieser Daten wurde die minimale Prävalenz auf 3,3 je 10.000 geschätzt. Im Folgenden wird dieser Wert als untere Grenze der Spanne der Prävalenz der NF1 definiert.

Für die obere Grenze der Spanne wurden zusätzlich sieben weitere Kinder miteingeschlossen. Bei diesen sieben Kindern wurde das Diagnosemerkmal „mehr als 6 Café au lait-Flecken mit einem größten Durchmesser von mehr als 5 mm“ berichtet. Ein weiteres Diagnosemerkmal, das für die Diagnose der NF1 notwendig wäre, bestand aber nicht. Diese sieben Kinder sind nicht in den 51 diagnostizierten Fällen für die Schätzung der unteren Grenze der Prävalenz enthalten. Allerdings kann davon ausgegangen werden, dass diese Kinder ebenfalls unter einer NF1 leiden. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass sie eines der nicht in der Studie eingeschlossenen Diagnosemerkmale aufwiesen (Lisch-Knötchen, Optikusgliom oder PN) und zum anderen erfüllen ca. 5 % der Patientinnen und Patienten mit NF1 im Alter von 6 Jahren noch nicht zwei der für die Diagnose notwendigen Kriterien (84). Werden diese sieben Kinder in die Schätzung der Prävalenz eingeschlossen, ergibt sich eine obere Grenze der Spanne der Prävalenz von 58 von 152.819 Kindern oder 1 je 2.635 Kinder bzw. 3,8 je 10.000 Kinder.

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

Die Autoren gehen davon aus, dass die Inzidenz bei der Geburt der Prävalenz im Alter von 6 Jahren sehr ähnlich ist (83). Somit wird diese Spanne annäherungsweise auch für die **Inzidenz** angenommen.

Zusätzliche Angaben in der Literatur zur Prävalenz der NF1 in Europa

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

Kallionpää et al. führten im Jahr 2018 eine retrospektive Studie auf Basis der Gesamtbevölkerung durch, mit dem Ziel die Prävalenz der NF1 in Finnland zu bestimmen (85). Die Daten basieren auf Patientenakten. Die Diagnose erfolgte anhand der Kriterien des NIH. Es wurde hierbei die Punktprävalenz am 31. Dezember 2005 ermittelt. In der Veröffentlichung ist die beobachtete Prävalenz von NF1 für verschiedene Altersklassen angegeben. Es wurde für Patientinnen und Patienten

- im Alter von 0–4 Jahren eine Prävalenz von 1 in 2.894, (3,46 je 10.000);
- im Alter von 5–9 Jahren eine Prävalenz von 1 in 2.195 (4,56 je 10.000);
- im Alter von 10–14 Jahren eine Prävalenz von 1 in 2.223 (4,50 je 10.000) und
- im Alter von 15–19 Jahren eine Prävalenz von 1 in 3.012 (3,32 je 10.000)

bestimmt (85). Für die **Prävalenz** unter pädiatrischen Patientinnen und Patienten unter 20 Jahren ergibt sich somit eine Spanne von **3,32–4,56 je 10.000**. Da das AWG von Selumetinib nur Patientinnen und Patienten im Alter < 18 Jahren umfasst, kann die Prävalenz als geringfügig überschätzt angesehen werden.

McKeever et al. veröffentlichten im Jahr 2008 Untersuchungen zur Prävalenz der NF1 in Nordirland bei Kindern unter 16 Jahren (86). Hierfür wurden alle Fälle von NF1 bei Kindern unter 16 Jahren aus den Aufzeichnungen der Abteilung für medizinische Genetik des Belfast City Hospital, welches seit dem Jahr 1990 ein Register für NF1 führt, identifiziert. Aus den Aufzeichnungen und durch direkten Kontakt mit den Eltern der Patientinnen und Patienten wurden relevante klinische Informationen zur NF1 gewonnen. Die Diagnose der NF1 erfolgte anhand der Diagnosekriterien des NIH. Hierbei wurde eine **Prävalenz** von 1 in 5.681 (**1,76 je 10.000**) Kinder bestimmt (86).

Evans et al. veröffentlichten im Jahr 2010 Untersuchungen zur Prävalenz und Inzidenz von NF1, die im Rahmen eines in den Jahren 1989 und 1990 etablierten genetischen Registers für fünf Tumorprädispositionssyndrome (unter anderem NF1) in der Region Manchester im Nordwesten Englands erhoben wurden. Für NF1 lag die **Prävalenz** bei 1 in 4.560 (**2,19 je 10.000**). Allerdings handelt es sich hierbei um Angaben, die sich auf Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen beziehen. Ergänzend zur Prävalenz wird die jährliche **Inzidenz** bei Geburt für NF1 im Median mit 1 in 3.657 (**2,73 je 10.000**) Geburten angegeben (87).

Huson et al. veröffentlichten im Jahr 1989 eine bevölkerungsbasierte Studie zur Prävalenz der NF1 in Südostwales (668.100 Einwohner) (88). Hierbei wurden 69 Familien mit 135

(60 Männer und 75 Frauen) betroffenen Patientinnen und Patienten identifiziert. Die Studie wurde zwischen Oktober 1983 und Februar 1986 durchgeführt. Die Fälle wurden durch Kontaktaufnahme mit Hausärzten und Fachärzten sowie durch die Inspektion von Krankenhausdaten identifiziert. Zusätzlich wurden die Aufzeichnungen von allen Familien, die seit dem Jahr 1972 an der genetischen Beratung am Universitätskrankenhaus von Wales teilnahmen, herangezogen.

Mindestens zwei der folgenden Merkmale mussten zur Diagnosestellung vorhanden sein:

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

Die **Prävalenz** von NF1 für Patientinnen und Patienten unter 20 Jahren wurde als 1 in 2.558 bis 1 in 4.000 (**2,5 – 3,9 je 10.000** Einwohnern) angegeben. Diese Angabe kann näherungsweise als Prävalenz für pädiatrische Patientinnen und Patienten herangezogen werden, auch wenn diese eine geringfügige Überschätzung aufgrund der Alterskategorie darstellen können. Unter Verwendung der Prävalenzdaten wird die **Inzidenz** von NF1 bei Geburt für die unter 20-Jährigen auf **1 in 2.558** oder **3,9 je 10.000** geschätzt (88).

Fazit zur Prävalenz und Inzidenz der NF1

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

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

| Land/Region | Publikation | Prävalenz NF1 (je 10.000) | Altersgruppe |
|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Deutschland | <i>Lammert et al. 2005 (83)</i> | 3,3–3,8 | 6-Jährige bei der Einschulung |
| NF1: Neurofibromatose Typ 1 | | | |

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

| Land/Region | Publikation | Prävalenz NF1 (je 10.000) | Altersgruppe |
|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------|--------------|
| Finnland | <i>Kallionpää et al.</i> 2018 (85) | 3,32–4,56 | 0–19 Jahre |
| Nordirland | <i>McKeever et al.</i> 2008 (86) | 1,76 | < 16 Jahre |
| England | <i>Evans et al.</i> 2010 (87) | 2,19 | alle |
| Südostwales | <i>Huson et al.</i> 1989 (81) | 2,5–3,9 | 0–20 Jahre |
| NF1: Neurofibromatose Typ 1 | | | |

Tabelle 3-3: Tabellarische Darstellung der Inzidenz der NF1

| Land/Region | Publikation | Inzidenz NF1 (je 10.000 Geburten) | Altersgruppe |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Deutschland | <i>Lammert et al.</i> 2005 (83) | 3,3–3,8 | 6-Jährige bei der Einschulung |
| England | <i>Evans et al.</i> 2010 (87) | 2,73 | Neugeborenen Screening |
| Südostwales | <i>Huson et al.</i> 1989 (81) | 3,9 | Neugeborenen Screening |
| NF1: Neurofibromatose Typ 1 | | | |

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

Ergänzend zur **Prävalenz** wird die Inzidenz der NF1 in europäischen Ländern mit ca. **2,7–3,9 je 10.000 Geburten** angegeben. Allerdings kann die Inzidenz der NF1 bei der Geburt nicht direkt bestimmt werden, da sich die klinischen Diagnosemerkmale der NF1 erst im Laufe der Kindheit und Jugend manifestieren (89, 90). Bis zum Alter von 6 Jahren kann die Diagnose einer NF1 jedoch bei etwa 95 % der betroffenen Kinder anhand der Diagnosekriterien des NIH gestellt werden (84). Es kann jedoch annäherungsweise davon ausgegangen werden, dass bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten die Inzidenz der Prävalenz entspricht, da in diesem Alter nur wenige Patientinnen und Patienten an den Folgen einer NF1 oder seiner Komplikationen versterben (83).

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

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

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

Für die Berechnung der Anzahl der 3–17-jährigen Patientinnen und Patienten mit einer NF1 wurde eine Abfrage über die GENESIS-Online Datenbank des Statistischen Bundesamtes nach Bevölkerung (Fortschreibung des Bevölkerungsstandes) „Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre“ (Code 12411-0005) durchgeführt (91). Diese Abfrage kommt zum Stichtag 31.12.2021 auf 11.502.065 pädiatrische Patientinnen und Patienten (3–17 Jahre) (91). Wird diese Anzahl mit dem Anteil der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einer NF1 (**3,3–3,8 je 10.000**) multipliziert, ergibt dies eine jährliche Anzahl von **3.796 – 4.371 Patientinnen und Patienten** im Alter von 3–17 Jahren mit NF1 in Deutschland.

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

Die Zielpopulation von Selumetinib umfasst Kinder ab 3 Jahre und Jugendliche mit NF1-assoziierten symptomatischen und inoperablen PN (siehe Abschnitt 3.2.1). Da die NF1 im Kindesalter in der Regel nicht tödlich verläuft und das mittlere und mediane Sterbealter bei 54,4 bzw. 59 Jahren liegt (82), wird insgesamt davon ausgegangen, dass die Prävalenz über einen längeren Zeitraum stabil bleibt. Dementsprechend sind auch keine wesentlichen Änderungen zur Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten.

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

| Jahr | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Prävalenz (je 10.000) | 3,3–3,8 | 3,3–3,8 | 3,3–3,8 | 3,3–3,8 | 3,3–3,8 |
| Patientinnen und Patienten mit NF1 (3–17 Jahre) in Deutschland | 3.796–4.371 | 3.796–4.371 | 3.796–4.371 | 3.796–4.371 | 3.796–4.371 |
| NF1: Neurofibromatose Typ 1 | | | | | |

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|---|---|---|
| Selumetinib (Koselugo®) | 580–840 | 510–740 |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | |

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

Im Beschluss über die Änderung der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie zu Selumetinib übernimmt der G-BA die im Modul 3A hergeleiteten GKV-Patientenzahlen in Höhe von 510 bis 740 Kinder und Jugendliche ab drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1. Die einzelnen Herleitungsschritte können dem Modul 3A zu Selumetinib vom 12.08.2021 entnommen werden (92, 93).

Da keine weiteren Erkenntnisse bzw. neueren Zahlen im AWG vorliegen, wird die im G-BA Beschluss angegebene GKV-Populationsgröße herangezogen (93).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|--|--------------------------|---------------------------------|
| Selumetinib (Koselugo®) | Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | beträchtlich | 510–740 |
| NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von Selumetinib. Hierbei handelt es sich um pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 3–17 Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht daher 510–740 Patientinnen und Patienten.

Aus der in Modul 4A dargestellten Evidenz für Selumetinib ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet. Dieses Ausmaß des Zusatznutzens für die Zielpopulation von Selumetinib begründet sich in dem bisherigen Mangel an Behandlungsmöglichkeiten und dem deutlichen Therapiefortschritt für ein pädiatrisches Patientenkollektiv, insbesondere aber auch durch die mit der Selumetinib-Behandlung erreichte Verbesserung des Tumoransprechens, die Reduktion des Tumolvolumens, die Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität begründet. Zum vorliegenden Datenschnitt des Dossiers, welches auf Basis der Befristung durch den G-BA eingereicht wurde, können die Ergebnisse der Studie SPRINT nicht nur über einen längeren Beobachtungszeitraum bestätigt werden, sondern die Effekte unter Selumetinib werden durch zusätzliche relevante Evidenz aus einer japanischen und chinesischen Kohorte bekräftigt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Informationen zum Anwendungsgebiet von Selumetinib wurden der aktuellen Fachinformation entnommen (1).

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1) und Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2)

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

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der Patienten mit therapeutischen Zusatznutzen (Abschnitte 3.2.4 und Abschnitt 3.2.5)

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland wurden die im Rahmen der Ersteinreichung identifizierten Quellen herangezogen. Der Bevölkerungsstand und die Anzahl der GKV-Versicherten wurden aus Angaben des Statistischen Bundesamtes und des Bundesamtes für Soziale Sicherung entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. AstraZeneca AB. Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 05.2023. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.06.2023]. 2023.
2. 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.
3. Matthies, C., Antoniadis, G., Dengler, N., Heinen, C., König, R. et al. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren [online]. Stand: 04/2022. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html> [Zugriff: 28.02.2023]. 2022.
4. Carton, C., Evans, D. G., Blanco, I., Friedrich, R. E., Ferner, R. E. et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* 2023; 56: 101818.
5. 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.
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Arzneimittel für seltene Erkrankungen [online]. Stand: 2023. URL: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Arzneimittel-fuer-seltene-Erkrankungen/_node.html [Zugriff: 28.02.2023]. 2023.
7. 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.
8. 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.
9. Anderson, J. L., Gutmann, D. H. Neurofibromatosis type 1. *Handbook of clinical neurology* 2015; 132: 75-86.
10. Jensen, S. E., Patel, Z. S., Listernick, R., Charrow, J., Lai, J. S. Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood. *Journal of clinical psychology in medical settings* 2019; 26(3): 259-270.
11. Hirbe, A. C., Gutmann, D. H. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *The Lancet Neurology* 2014; 13(8): 834-843.

12. 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.
13. National Organization for Rare Disorders (NORD). Rare Disease Database: Neurofibromatosis 1. 2017.
14. Farid, M., Demicco, E. G., Garcia, R., Ahn, L., Merola, P. R. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *The oncologist* 2014; 19(2): 193-201.
15. Yang, S., Liu, G. Targeting the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in hepatocellular carcinoma. *Oncology letters* 2017; 13(3): 1041-1047.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Cicenas, J., Zalyte, E., Rimkus, A., Dapkus, D., Noreika, R. et al. JNK, p38, ERK, and SGK1 Inhibitors in Cancer. *Cancers (Basel)* 2018; 10(1): 1-12.
20. McCain, J. The MAPK (ERK) Pathway: Investigational Combinations for the Treatment Of BRAF-Mutated Metastatic Melanoma. *P&T* 2013; 38(2): 96-108.
21. Burotto, M., Chiou, V. L., Lee, J. M., Kohn, E. C. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective. *Cancer* 2014; 120(22): 3446-56.
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. Ly, K. I., Blakeley, J. O. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *The Medical clinics of North America* 2019; 103(6): 1035-1054.
24. National Institut of Health (NIH) Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Archives of neurology* 1988; 45(5): 575-8.
25. Legius, E., Messiaen, L., Wolkenstein, P., Pancza, P., Avery, R. A. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine* 2021: 1-8.
26. Messiaen, L. M., Callens, T., Mortier, G., Beysen, D., Vandenbroucke, I. et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Human mutation* 2000; 15(6): 541-555.

27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Carroll, S. L., Ratner, N. How does the Schwann cell lineage form tumors in NF1? *Glia* 2008; 56(14): 1590-1605.
31. 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.
32. Prada, C. E., Rangwala, F. A., Martin, L. J., Lovell, A. M., Saal, H. M. et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *The Journal of pediatrics* 2012; 160(3): 461-7.
33. Akshintala, S., Baldwin, A., Liewehr, D. J., Goodwin, A., Blakeley, J. O. et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol* 2020; 22(9): 1368-1378.
34. Blakeley, J. O., Plotkin, S. R. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro Oncol* 2016; 18(5): 624-38.
35. Tucker, T., Friedman, J. M., Friedrich, R. E., Wenzel, R., Fünsterer, C. et al. Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas. *J Med Genet* 2009; 46(2): 81-5.
36. Lai, J.-S., Jensen, S. E., Patel, Z. S., Listernick, R., Charrow, J. Using a qualitative approach to conceptualize concerns of patients with neurofibromatosis type 1 associated plexiform neurofibromas (pNF) across the lifespan. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2017; 173A(1): 79-87.
37. Lai, J. S., Jensen, S. E., Charrow, J., Listernick, R. Patient Reported Outcomes Measurement Information System and Quality of Life in Neurological Disorders Measurement System to Evaluate Quality of Life for Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibroma. *The Journal of pediatrics* 2019; 206: 190-196.
38. Needle, M. N., Cnaan, A., Dattilo, J., Chatten, J., Phillips, P. C. et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *The Journal of pediatrics* 1997; 131(5): 678-82.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-726/2021-12-21_Wortprotokoll_Selumetinib_D-714.pdf [Zugriff: 21.03.2023]. 2021.

40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). [online]. Stand: 03.02.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_TrG.pdf [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.
41. Wolters, P. L., Burns, K. M., Martin, S., Baldwin, A., Dombi, E. et al. Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. *Am J Med Genet Part A* 2015; 167A(9): 2103-13.
42. Yuan, Z., Xu, L., Zhao, Z., Xu, S., Zhang, X. et al. Clinicopathological features and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumor: a retrospective study of 159 cases from 1999 to 2016. *Oncotarget* 2017; 8(62): 104785.
43. Nguyen, R., Dombi, E., Widemann, B. C., Solomon, J., Fuensterer, C. et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7(75): 1-6.
44. 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.
45. Heaney, A., Wilburn, J., Langmead, S., Blakeley, J., Huson, S. et al. A qualitative study of the impact of plexiform neurofibromas on need fulfilment in adults with neurofibromatosis type 1. *SAGE Open Medicine* 2019; 7: 2050312119829680.
46. Vranceanu, A. M., Merker, V. L., Park, E. R., Plotkin, S. R. Quality of life among children and adolescents with neurofibromatosis 1: a systematic review of the literature. *Journal of neuro-oncology* 2015; 122(2): 219-28.
47. Nguyen, R., Kluwe, L., Fuensterer, C., Kentsch, M., Friedrich, R. E. et al. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *The Journal of pediatrics* 2011; 159(4): 652-5.e2.
48. Koerling, A.-L. No friends 1. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2020; 15(1): 50.
49. Kaspiris, A., Savvidou, O. D., Vasiliadis, E. S., Hadjimichael, A. C., Melissaridou, D. et al. Current aspects on the pathophysiology of bone metabolic defects during progression of scoliosis in neurofibromatosis type 1. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11(2): 444.
50. Avery, R. A., Katowitz, J. A., Fisher, M. J., Heidary, G., Dombi, E. et al. Orbital/Periorbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care. *Ophthalmology* 2017; 124(1): 123-132.
51. Anand, R., Yadav, D. S., Yadav, V., Yadav, D., Bhatia, D. Plexiform neurofibroma in a 16-year-old girl. *Radiology Case Reports* 2012; 7(3): 708.

52. Jayachandran, D., Sunantha, S., Gopalaiah, H., Veeraraghavan, G. Plexiform neurofibromatosis involving face and oral cavity. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP* 2014; 18(1): 114-7.
53. Granström, S., Langenbruch, A., Augustin, M., Mautner, V. F. Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: impact of disease visibility on body image. *Dermatology* 2012; 224(2): 160-7.
54. Martin, S., Wolters, P., Baldwin, A., Gillespie, A., Dombi, E. et al. Social-emotional functioning of children and adolescents with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: relationships with cognitive, disease, and environmental variables. *Journal of pediatric psychology* 2012; 37(7): 713-24.
55. Gross, A. M., Wolters, P. L., Dombi, E., Baldwin, A., Whitcomb, P. et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *The New England journal of medicine* 2020; 382(15): 1430-1442.
56. Canavese, F., Krajchich, J. I. Resection of plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of pediatric orthopedics* 2011; 31(3): 303-11.
57. Hu, X., Bogari, M., Tan, A., Gao, X., Gao, Y. et al. Initial Exploration on Temporal Branch of Facial Nerve Function Preservation in Plexiform Neurofibroma Resection. *The Journal of craniofacial surgery* 2016; 27(6): 1589-92.
58. Wolkenstein, P., Durand-Zaleski, I., Moreno, J. C., Zeller, J., Hemery, F. et al. Cost evaluation of the medical management of neurofibromatosis 1: a prospective study on 201 patients. *The British journal of dermatology* 2000; 142(6): 1166-70.
59. Kenborg, L., Duun-Henriksen, A. K., Dalton, S. O., Bidstrup, P. E., Doser, K. et al. Multisystem burden of neurofibromatosis 1 in Denmark: registry- and population-based rates of hospitalizations over the life span. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2020; 22(6): 1069-1078.
60. Duong, T. A., Sbidian, E., Valeyrie-Allanore, L., Vialette, C., Ferkal, S. et al. Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980-2006 in France. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6(18).
61. Tucker, T., Wolkenstein, P., Revuz, J., Zeller, J., Friedman, J. M. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Neurology* 2005; 65(2): 205-11.
62. Nguyen, R., Ibrahim, C., Friedrich, R. E., Westphal, M., Schuhmann, M. et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2013; 15(9): 691-7.
63. Kitano, D., Osaki, T., Nakasone, M., Nomura, T., Hashikawa, K. et al. Two cases of debulking surgery for lower limb diffuse plexiform neurofibroma with transcatheter arterial embolisation. *International Journal of Surgery Case Reports* 2019; 55: 132-135.
64. Kolker, S., Wunder, J. S., Roche-Nagle, G. Hybrid resection of a giant thigh plexiform neurofibroma. *International journal of surgery case reports* 2015; 8: 1-4.

65. Hirsch, N. P., Murphy, A., Radcliffe, J. J. Neurofibromatosis: clinical presentations and anaesthetic implications. *British journal of anaesthesia* 2001; 86(4): 555-64.
66. Setabutr, D., Perez, M. R., Truong, M. T., Senders, C. W., Rubinstein, B. K. Neurofibromatosis of the larynx causing stridor and sleep apnea. *American journal of otolaryngology* 2014; 35(5): 631-5.
67. Wolters, P. L., Martin, S., Merker, V. L., Gardner, K. L., Hingtgen, C. M. et al. Patient-reported outcomes in neurofibromatosis and schwannomatosis clinical trials. *Neurology* 2013; 81(21 Suppl 1): S6-14.
68. Chou, R., Turner, J. A., Devine, E. B., Hansen, R. N., Sullivan, S. D. et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Annals of internal medicine* 2015; 162(4): 276-86.
69. Mercadante, S., Arcuri, E., Santoni, A. Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *CNS drugs* 2019; 33(10): 943-955.
70. 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.
71. Weiss, B., Widemann, B. C., Wolters, P., Dombi, E., Vinks, A. et al. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a neurofibromatosis Clinical Trials Consortium phase II study. *Neuro Oncol* 2015; 17(4): 596-603.
72. Widemann, B. C., Babovic-Vuksanovic, D., Dombi, E., Wolters, P. L., Goldman, S. et al. Phase II trial of pirfenidone in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(9): 1598-602.
73. Widemann, B. C., Dombi, E., Gillespie, A., Wolters, P. L., Belasco, J. et al. Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol* 2014; 16(5): 707-18.
74. Zehou, O., Ferkal, S., Brugieres, P., Barbarot, S., Bastuji-Garin, S. et al. Absence of Efficacy of Everolimus in Neurofibromatosis 1-Related Plexiform Neurofibromas: Results from a Phase 2a Trial. *The Journal of investigative dermatology* 2019; 139(3): 718-720.
75. Dombi, E., Baldwin, A., Marcus, L. J., Fisher, M. J., Weiss, B. et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *The New England journal of medicine* 2016; 375(26): 2550-2560.
76. AstraZeneca. Clinical Study Report - D1346C00013: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN). Clinical Study Report 2. Stand: 07.03.2022. 2022.

77. AstraZeneca. Clinical Study Report - D1346C00011: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib (a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase [MEK] 1 Inhibitor) in Chinese Paediatric and Adult Patients with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Version 1.0. Stand: 14.10.2022. 2022.
78. Children's Tumor Foundation (CTF). Philip's Story of NF and Selumetinib. [online]. Stand: 13.04.2020. URL: <https://www.ctf.org/news/selumetinib-philip-m#> [Zugriff: 30.03.2023]. 2020.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib. [online]. Stand: 04.08.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3921/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_TrG.pdf [Zugriff: 31.05.2023]. 2016.
80. Uusitalo, E., Leppävirta, J., Koffert, A., Suominen, S., Vahtera, J. et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *The Journal of investigative dermatology* 2015; 135(3): 904-906.
81. Evans, D. G., O'Hara, C., Wilding, A., Ingham, S. L., Howard, E. et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *European journal of human genetics : EJHG* 2011; 19(11): 1187-91.
82. Rasmussen, S. A., Yang, Q., Friedman, J. M. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *American journal of human genetics* 2001; 68(5): 1110-8.
83. Lammert, M., Friedman, J. M., Kluwe, L., Mautner, V. F. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Archives of dermatology* 2005; 141(1): 71-74.
84. DeBella, K., Szudek, J., Friedman, J. M. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000; 105(3 Pt 1): 608-14.
85. Kallionpää, R. A., Uusitalo, E., Leppävirta, J., Pöyhönen, M., Peltonen, S. et al. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2018; 20(9): 1082-1086.
86. McKeever, K., Shepherd, C. W., Crawford, H., Morrison, P. J. An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. *The Ulster medical journal* 2008; 77(3): 160-3.
87. Evans, D. G., Howard, E., Giblin, C., Clancy, T., Spencer, H. et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet Part A* 2010; 152a(2): 327-32.
88. Huson, S. M., Compston, D. A., Clark, P., Harper, P. S. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet* 1989; 26(11): 704-11.

89. Obringer, A. C., Meadows, A. T., Zackai, E. H. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child* 1989; 143(6): 717-9.
90. Cnossen, M. H., Moons, K. G., Garssen, M. P., Pasmans, N. M., de Goede-Bolder, A. et al. Minor disease features in neurofibromatosis type 1 (NF1) and their possible value in diagnosis of NF1 in children ≤ 6 years and clinically suspected of having NF1. Neurofibromatosis team of Sophia Children's Hospital. *J Med Genet* 1998; 35(8): 624-7.
91. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 12411-0005: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. Stand: 31.12.2021. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> [Zugriff: 20.03.2023]. 2021.
92. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Selumetinib (Koselugo®). Modul 3A [online]. Stand: 12.08.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5012/2021_08_12_Modul3A_Selumetinib.pdf [Zugriff: 11.05.2023]. 2021.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). [online]. Stand: 03.02.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5266/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_BAnz.pdf [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|--|-------------------------------|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Selumetinib (Koselugo®) Hartkapsel | Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | kontinuierlich, 2× täglich | 365 | 1 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Nicht zutreffend ^a | - | - | - | - |
| <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Gemäß der Fachinformation von Selumetinib wird zur Behandlung der PN eine kontinuierliche Therapie bis zum Ende des klinischen Nutzens oder bis zu einer PN-Progression oder der Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität empfohlen. Für die Kostendarstellung wird ein Therapiejahr, also die kontinuierliche Therapie an 365 Behandlungstagen mit fixer Dosierung zugrunde gelegt (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|--|--|-------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Selumetinib (Koselugo®) Hartkapsel | Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | kontinuierlich, 2× täglich | 365 Tage |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Nicht zutreffend ^a | - | - | - |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>NF1: Neurofibromatose Typ 1; ggf.: gegebenenfalls; PN: Plexiformes Neurofibrom</p> | | | |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|---|----------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Selumetinib (Koselugo®) Hartkapsel | Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | Referenzpatientinnen und -patienten^b ab 10 bis unter 11 Jahre | | |
| | | 2× täglich | 60 mg täglich | 21.900 mg |
| | | Patientinnen und Patienten ab 3 bis unter 4 Jahre | | |
| | | 2× täglich | 30 mg täglich | 10.950 mg |
| Patientinnen und Patienten ab 17 bis unter 18 Jahre | | | | |
| 2× täglich | 90 mg täglich | 32.850 mg | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Nicht zutreffend ^a | - | - | - | - |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>b: Gemäß der pivotalen Studie SPRINT sind die durchschnittlichen Patientinnen und Patienten 10,3 Jahre alt und besitzen laut „Mikrozensus 2017“ (2) eine durchschnittliche Körpergröße von 144 cm und ein durchschnittliches Körpergewicht von 37,6 kg. Nach der DuBois-Formel (3) ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,23 m².</p> <p>NF1: Neurofibromatose Typ 1; ggf.: gegebenenfalls; PN: Plexiformes Neurofibrom</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

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

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

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

Hierbei wird die Körpergröße in Zentimeter (cm) und das Körpergewicht in Kilogramm (kg) angegeben. Für die beschriebenen Referenzpatientinnen und -patienten beträgt die KOF nach der DuBois-Formel 1,23 m². Die empfohlene tägliche Dosierung in Abhängigkeit der KOF ist der Tabelle 3-10 zu entnehmen und entspricht einer Tagesdosis von 60 mg Selumetinib für diese Standardpatientinnen bzw. diesen Standardpatienten.

Tabelle 3-10: Dosisschema nach Fachinformation: Selumetinib 25 mg/m² zweimal täglich

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

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

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

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

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 17 bis unter 18 Jahren lässt sich nach „Mikrozensus 2017“ eine durchschnittliche Körpergröße von 174 cm und ein durchschnittliches Körpergewicht von 67,0 kg ansetzen. Nach der Formel von DuBois ergibt sich eine KOF von $1,81 \text{ m}^2$. Gemäß Tabelle 3-10 ist für Patientinnen und Patienten mit einer KOF zwischen $1,70\text{--}1,89 \text{ m}^2$ eine Tagesdosis von 90 mg Selumetinib angezeigt. Die Einnahme erfolgt oral in Form von 1 Hartkapsel à 25 mg und 2 Hartkapseln à 10 mg jeweils morgens und abends.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Selumetinib (Koselugo®) Hartkapsel | Selumetinib 10 mg Hartkapsel 60 Stk. 10 mg PZN: 17261710 AVP: 5.489,30 € | 5.263,80 € [2,00 € ^b ; 223,50 € ^c] |
| | Selumetinib 25 mg Hartkapsel 60 Stk. 25 mg PZN: 17261727 AVP: 13.707,62 € | 13.146,87 € [2,00 € ^b ; 558,75 € ^c] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Nicht zutreffend ^a | - | - |
| <p>a: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>b: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V</p> <p>c: Summe der Herstellerabschläge nach § 130a SGB V</p> <p>AVP: Apothekenverkaufspreis (Apothekenabgabepreis); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer;</p> | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen (siehe Tabelle 3-11):

- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b SGB V (12 % oder 5 % [sofern der Erstattungsbetrag abgelöst wurde] für patentgeschützte Präparate)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Packung Selumetinib 10 mg (PZN: 17261710)

Der AVP inkl. MwSt. der Packung Selumetinib 10 mg beträgt 5.489,30 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 SGB V (2,00 €) sowie des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 1 SGB V (223,50 €) resultieren für die Packung Selumetinib 10 mg tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 5.263,80 € (WEBAPO[®]LAUER-Taxe mit Datenstand vom 15.04.2023) (8).

Packung Selumetinib 25 mg (PZN: 17261727)

Der AVP inkl. MwSt. für die Packung Selumetinib 25 mg beträgt 13.707,62 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 SGB V (2,00 €) sowie des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 1 SGB V (558,75 €) resultieren für die GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 13.146,87 € (WEBAPO[®]LAUER-Taxe mit Datenstand vom 15.04.2023) (9).

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

Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen und korrespondierende Kosten

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr |
|--|---|--|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Referenzpatientinnen und -patienten^d ab 10 bis unter 11 Jahre | | | | |
| Selumetinib (Koselugo [®]) Hartkapsel | 5.489,30 € (10 mg Packung) | 5.263,80 € [2,00 € ^b ; 223,50 € ^c] | 36,50 (2.190 Hartkapseln) | 192.128,70 € |
| Summe: | | | | 192.128,70 € |
| Patientinnen und Patienten ab 3 bis unter 4 Jahre | | | | |
| Selumetinib (Koselugo [®]) Hartkapsel | 5.489,30 € (10 mg Packung) | 5.263,80 € [2,00 € ^b ; 223,50 € ^c] | 18,25 (1.095 Hartkapseln) | 96.064,35 € |
| Summe: | | | | 96.064,35 € |
| Patientinnen und Patienten ab 17 bis unter 18 Jahre | | | | |
| Selumetinib (Koselugo [®]) Hartkapsel | 5.489,30 € (10 mg Packung) | 5.263,80 € [2,00 € ^b ; 223,50 € ^c] | 24,33 (1.460 Hartkapseln) | 128.085,80 € |
| | 13.707,62 € (25 mg Packung) | 13.146,87 € [2,00 € ^b ; 558,75 € ^c] | 12,17 (730 Hartkapseln) | 159.953,59 € |
| Summe: | | | | 288.039,39 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Nicht zutreffend ^a | - | - | - | - |
| <p>a: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>b: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V</p> <p>c: Summe der Herstellerabschläge nach § 130a SGB V</p> <p>d: Gemäß der pivotalen Studie SPRINT sind die durchschnittlichen Patientinnen und Patienten 10,3 Jahre alt und besitzen laut „Mikrozensus 2017“ (2) eine durchschnittliche Körpergröße von 144 cm und ein durchschnittliches Körpergewicht von 37,6 kg. Nach der DuBois-Formel (3) ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,23 m².</p> | | | | |

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Selumetinib (Koselugo®) Hartkapsel | Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | keine | keine | keine |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Nicht zutreffend ^a | - | - | - | - |
| a: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich. NF1: Neurofibromatose Typ 1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PN: Plexiformes Neurofibrom | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben entfallen entsprechend der oben genannten Begründung.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|--|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Selumetinib (Koselugo [®]) Hartkapsel | Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | keine | keine |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Nicht zutreffend ^a | - | - | - |
| a: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich. | | | |
| NF1: Neurofibromatose Typ 1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PN: Plexiformes Neurofibrom | | | |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|--|---|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Selumetinib (Koselugo®) Hartkapsel | Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | Referenzpatientinnen und -patienten^b ab 10 bis unter 11 Jahre | | | |
| | | 192.128,70 € | keine | keine | 192.128,70 € |
| | | Patientinnen und Patienten ab 3 bis unter 4 Jahre | | | |
| | | 96.064,35 € | keine | keine | 96.064,35 € |
| Patientinnen und Patienten ab 17 bis unter 18 Jahre | | | | | |
| | | 288.039,39 € | keine | keine | 288.039,39 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Nicht zutreffend ^a | - | - | - | - | - |
| <p>a: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>b: Gemäß der pivotalen Studie SPRINT sind die durchschnittlichen Patientinnen und Patienten 10,3 Jahre alt und besitzen laut „Mikrozensus 2017“ (2) eine durchschnittliche Körpergröße von 144 cm und ein durchschnittliches Körpergewicht von 37,6 kg. Nach der DuBois-Formel (3) ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,23 m².</p> <p>NF1: Neurofibromatose Typ 1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PN: Plexiformes Neurofibrom</p> | | | | | |

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

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

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

Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von Selumetinib

Die Anzahl der Kinder und Jugendlichen in der GKV ab 3 Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN wird auf 510–740 Patientinnen und Patienten jährlich geschätzt (siehe Abschnitt 3.2.5). Grundsätzlich kommen diese 510–740 Patientinnen und Patienten für eine Behandlung mit Selumetinib infrage.

Aktuelle Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Selumetinib

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

Anteile der Patientinnen und Patienten mit Kontraindikation

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

Anteile der Therapieabbrüche mit Selumetinib

Bei der Anwendung von Selumetinib wird nur von einer geringen Anzahl von Therapieabbrüchen innerhalb des ersten Behandlungsjahres ausgegangen. In der pivotalen Studie SPRINT zu Selumetinib brachen nur 4 Patientinnen und Patienten die Therapie mit Selumetinib innerhalb des ersten Jahres aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab, von diesen erhielten jedoch zwei nach Abbruch der Studie im Rahmen des *Compassionate Use* erneut Selumetinib, sodass nur 2 Patientinnen und Patienten (4 %) innerhalb des ersten Jahres permanent die Behandlung mit Selumetinib abbrachen. Zusätzlich setzte eine Patientin/ein Patient (2 %) Selumetinib nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüffarztes innerhalb des ersten Jahres ab. Über die gesamte Behandlungsdauer bis zum Datenschnitt vom März 2019 brachen insgesamt 5 (10,0 %) Patientinnen und Patienten aufgrund von Krankheitsprogression, 6 (12,0 %) Patientinnen und Patienten aufgrund von UEs, 1 Patientin oder Patient (2,0 %) aufgrund von Verstößen gegen das Studienprotokoll, 2 (4,0 %) Patientinnen und Patienten aufgrund von Unwillen zur weiteren Behandlung, 4 (8,0 %) Patientinnen und Patienten nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüffarztes und 2 (4,0 %) aufgrund angeschlossener Behandlungsperiode ab. Die Behandlungsdauer reichte hierbei von 28 bis 1.326 Tage mit einem Durchschnitt von 892,7 Tagen (4, 1). Bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31. März 2021 führte insgesamt bei jeweils 6 (12,0 %) Patientinnen und Patienten eine Krankheitsprogression und UEs, bei 1 Patientin oder Patient (2,0 %) Verstöße gegen das Studienprotokoll, bei 3 (6,0 %) Patientinnen und Patienten der Unwille zur weiteren Behandlung, bei 4 (8,0 %) Patientinnen und Patienten nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüffarztes, bei 2 (4,0 %) die angeschlossene Behandlungsperiode und bei 1 Patientin oder Patient (2,0 %) andere Gründe zum Behandlungsabbruch (11).

Patientinnen-/Patienten- und Vormundspräferenzen

Patienten- oder Vormundspräferenzen wurden bislang nicht erhoben.

Fazit zu den Versorgungsanteilen

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

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

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

Die Angaben im Abschnitt zu den Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4. Die Kosten wurden der WEBAPO®LAUER-Taxe mit Datenstand vom 15.04.2023 entnommen.

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. AstraZeneca AB. Koselugo[®] 10 mg / 25 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 05.2023. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.06.2023]. 2023.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht für das Jahr 2017 [online]. Stand: 01.08.2018. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=223:39498455D> [Zugriff: 20.04.2023]. 2018.
3. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 1989; 5(5): 303-11; 312-3.
4. AstraZeneca. Clinical Study Report - A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINT Phase II Stratum 1). 2019.
5. Soucy, E. A., van Oppen, D., Nejedly, N. L., Gao, F., Gutmann, D. H. et al. Height assessments in children with neurofibromatosis type 1. Journal of child neurology 2013; 28(3): 303-7.
6. Vassilopoulou-Sellin, R., Woods, D., Quintos, M. T., Needle, M., Klein, M. J. Short stature in children and adults with neurofibromatosis. Pediatric nursing 1995; 21(2): 149-53.
7. Clementi, M., Milani, S., Mammi, I., Boni, S., Monciotti, C. et al. Neurofibromatosis type 1 growth charts. American journal of medical genetics 1999; 87(4): 317-23.
8. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu KOSELUGO 10 mg Hartkapseln, 60 Stück [online]. Stand: 15.04.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.
9. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu KOSELUGO 25 mg Hartkapseln, 60 Stück [online]. Stand: 15.04.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.
10. Alexion Pharma Germany GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten. Stand: 2023. 2023.
11. AstraZeneca. Studie SPRINT - Phase II: CSR all tables. Stand: 25.03.2022. 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von Selumetinib entnommen (1):

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis Selumetinib beträgt 25 mg/m² Körperoberfläche (body surface area, BSA), zweimal täglich oral eingenommen (alle 12 Stunden). Die Dosierung wird auf die einzelnen Patientinnen und Patienten basierend auf der BSA (mg/m²) individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 5 mg- oder 10 mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg) gerundet. Es können unterschiedliche Stärken der Selumetinib-Kapseln kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Dosisschema nach Fachinformation: Selumetinib 25 mg/m² zweimal täglich

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

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

Versäumte Dosis

Wenn die Einnahme einer Selumetinib-Dosis versäumt wurde, sollte sie nur dann genommen werden, wenn der Zeitraum bis zur nächsten geplanten Dosis mehr als 6 Stunden beträgt.

Erbrechen

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

Dosisanpassungen

Eine Unterbrechung und/oder eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Selumetinib-Therapie könnten je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein. Empfohlene Dosisreduktionen sind in Tabelle 3-18 aufgeführt und erfordern möglicherweise die Teilung der Tagesdosis in zwei Gaben unterschiedlicher Stärke oder die Gabe des Arzneimittels als einmal tägliche Dosis.

Tabelle 3-18: 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 3-19 dargestellt.

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

| CTCAE-Grad* | Empfohlene Dosisanpassung |
|---|--|
| Grad 1 oder 2 (tolerierbar – kann mit unterstützender Behandlung kontrolliert werden) | Fortsetzung der Therapie und Überwachung wie klinisch indiziert |
| Grad 2 (nicht tolerierbar – kann nicht mit unterstützender Behandlung kontrolliert werden) oder Grad 3 | Unterbrechung der Behandlung bis zur Toxizität Grad 0 oder 1 und Reduktion um eine Dosisstufe bei Wiederaufnahme der Therapie (siehe Tabelle 3-18) |
| Grad 4 | Unterbrechung der Behandlung bis zur Toxizität Grad 0 oder 1, Reduktion um eine Dosisstufe bei Wiederaufnahme der Therapie (siehe Tabelle 3-18). Erwägung eines Therapieabbruchs |
| *CTCAE: engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events | |

Empfehlung zur Dosisanpassung bei Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

In Fällen einer asymptomatischen Reduktion der LVEF von ≥ 10 Prozentpunkten gegenüber dem Ausgangswert und unterhalb der institutionellen Untergrenze des Normbereichs (*lower level of normal*, LLN), sollte die Behandlung mit Selumetinib bis zum Abklingen unterbrochen werden. Nach dem Abklingen sollte bei Wiederaufnahme der Therapie die Selumetinib-Dosis um eine Stufe reduziert werden (siehe Tabelle 3-18).

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

Empfehlung zur Dosisanpassung bei okulären Toxizitäten

Eine Behandlung mit Selumetinib sollte bei Patientinnen und Patienten mit einer diagnostizierten retinalen Pigmentepithelablösung (*retinal pigment epithelial detachment*, RPED) oder einer zentral-serösen Retinopathie (*central serous retinopathy*, CSR) mit reduzierter Sehschärfe bis zum Abklingen der Symptome unterbrochen werden. Die Selumetinib-Dosis ist bei Wiederaufnahme der Therapie, um eine Dosisstufe zu reduzieren (siehe Tabelle 3-18). Bei Patientinnen und Patienten mit einer diagnostizierten RPED oder CSR ohne reduzierte Sehschärfe sollte bis zum Abklingen der Symptome alle drei Wochen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Bei Patientinnen und Patienten mit einem retinalen Venenverschluss (*retinal vein occlusion*, RVO) sollte eine Behandlung mit Selumetinib dauerhaft abgesetzt werden.

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren

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

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

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

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

Spezielle Patientengruppen*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Basierend auf klinischen Prüfungen wird bei Patientinnen und Patienten mit einer leichten, mäßigen oder schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (*end stage renal disease*, ESRD) keine Dosisanpassung empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Basierend auf klinischen Prüfungen wird bei Patientinnen und Patienten mit einer leichten Einschränkung der Leberfunktion keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patientinnen und Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Leberfunktion muss die Anfangsdosis von Selumetinib auf 20 mg/m² BSA zweimal täglich reduziert werden (siehe Tabelle 3-20). Selumetinib ist bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert.

Ethnische Abstammung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Selumetinib wird oral appliziert. 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. eine Logopädin/einen Logopäden, in Betracht gezogen werden, um geeignete, auf die jeweiligen Patientinnen und Patienten zugeschnittene, Methoden zu ermitteln.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Asymptomatische Reduktionen der Ejektionsfraktion wurden bei 26 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten in der pivotalen klinischen Studie gemeldet. Die mediane Dauer bis zum Einsetzen dieser Nebenwirkung betrug 232 Tage. Eine geringe Anzahl schwerwiegender Fälle einer LVEF-Reduktion im Zusammenhang mit Selumetinib wurde bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten gemeldet, die an einem „*Expanded Access Program*“ teilnahmen.

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

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

Okuläre Toxizität

Patientinnen und Patienten sollten angewiesen werden, alle neu auftretenden Sehstörungen zu melden. Verschwommenes Sehen wurde als Nebenwirkung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten berichtet, die Selumetinib erhielten. Es wurden einzelne Fälle von RPED, CSR und RVO bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplen Tumorarten beobachtet, die eine Behandlung mit Selumetinib als Monotherapie und in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebserkrankungen erhielten, sowie bei einer einzelnen pädiatrischen Patientin/einem Patienten mit pilozystischem Astrozytom unter einer Monotherapie mit Selumetinib.

Im Einklang mit der klinischen Praxis wird eine augenärztliche Untersuchung vor Behandlungsbeginn und zu jedem Zeitpunkt, an dem eine Patientin/ein Patient von neu aufgetretenen Sehstörungen berichtet, empfohlen. Bei Patientinnen und Patienten mit einem diagnostizierten RPED oder CSR ohne reduzierte Sehschärfe sollte bis zum Abklingen der Symptome alle 3 Wochen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Falls RPED oder CSR diagnostiziert wurden und die Sehschärfe beeinträchtigt ist, sollte die Behandlung mit Selumetinib zunächst unterbrochen und die Dosis, wenn die Therapie fortgesetzt wird, reduziert werden. Bei Patientinnen und Patienten mit einem diagnostizierten RVO sollte die Behandlung mit Selumetinib dauerhaft abgesetzt werden.

Anomalien der Laborwerte der Leber

Unter Selumetinib können Anomalien der Laborwerte der Leber, insbesondere Aspartataminotransferase (AST)- und Alaninaminotransferase (ALT)-Erhöhungen, auftreten. Die Leberlaborwerte sollten vor Beginn der Selumetinib-Behandlung und während der ersten 6 Behandlungsmonate mindestens einmal pro Monat und danach nach klinischem Bedarf überwacht werden. Anomalien der Laborwerte der Leber sollten mittels einer Dosisunterbrechung, -reduktion oder durch einen Behandlungsabbruch gehandhabt werden (siehe Tabelle 3-18).

Haut- und subkutane Erkrankungen

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.

Vitamin E-Ergänzung

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

Erstickungsgefahr

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

Frauen im gebärfähigen Alter

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

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

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

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentrationen von Selumetinib erhöhen könnten

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

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

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

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

Wenn die zeitgleiche Anwendung unvermeidbar ist, sollten die Patientinnen und Patienten sorgfältig auf unerwünschte Ereignisse überwacht und die Selumetinib-Dosis reduziert werden (siehe Tabelle 3-20).

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentrationen von Selumetinib senken können

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

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

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Selumetinib verändert werden können

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

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

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

Wirkung von magensäurereduzierenden Mitteln auf Selumetinib

Selumetinib-Kapseln zeigen keine pH-abhängige Auflösung. Selumetinib kann ohne Einschränkungen gleichzeitig mit magensäureverändernden Mitteln (d. h. H₂-Rezeptor-

antagonisten und Protonenpumpenhemmern) angewendet werden, mit Ausnahme von Omeprazol, bei dem es sich um einen CYP2C19-Inhibitor handelt.

Vitamin E

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

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

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

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

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

Im pädiatrischen Pool betrug die mediane Dauer einer Selumetinib-Behandlung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1, die ein PN haben, 55 Monate (Bereich: < 1 bis 97 Monate), 61 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine Selumetinib-Behandlung über > 48 Monate und 16 % der Patienten über > 72 Monate. Patientinnen und Patienten im Alter von > 2 bis 11 Jahren (n = 45) hatten eine höhere Inzidenz der folgenden Nebenwirkungen (UAWs) im Vergleich zu Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren (n = 29): Hypoalbuminämie, trockene Haut, Fieber, Veränderungen der Haarfarbe, makulopapulöser Hautausschlag und Paronychie. In dem pädiatrischen Pool (n = 74; 50 Patientinnen und Patienten aus dem Datensatz der pivotalen SPRINT Phase-II-Studie Stratum I und 24 Patientinnen und Patienten aus dem Datensatz der unterstützenden SPRINT Phase-I-Studie) waren die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade (Inzidenz ≥ 45 %) Erbrechen (86 %), Diarrhö (81 %), Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut (77 %), Übelkeit (77 %), trockene Haut (65 %), Fieber (61 %), akneähnliche Dermatitis (61 %), asthenische Ereignisse (59 %), Paronychie (57 %), Stomatitis (55 %),

Hämoglobin vermindert (54 %), nicht-akneähnliche Hautausschläge (53 %), Hypoalbuminämie (51 %) und erhöhte Aspartataminotransferase (51 %). Unterbrechungen und Reduktionen der Dosierung aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UAW) wurden bei 82 % bzw. 39 % der Patientinnen und Patienten berichtet. Die am häufigsten gemeldeten UAWs, die zu einer Dosisanpassung (Unterbrechung oder Dosisreduktion) von Selumetinib führten, waren Erbrechen (32 %), Paronychie (23 %), Übelkeit (19 %), Diarrhö (15 %) und Fieber (11 %). Ein dauerhafter Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurde bei 12 % der Patientinnen und Patienten gemeldet. Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden berichtet: Diarrhö (3 %), Anämie (3 %), Fieber (3 %), CPK im Blut erhöht (3 %), erhöhter Kreatininwert im Blut (1 %), peripheres Ödem (1 %) und Erbrechen (1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3-21 zeigt die Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 und einem inoperablem PN und bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (siehe Fußnote zu Tabelle 3-21) festgestellt wurden. Die Häufigkeit wurde aus den gepoolten pädiatrischen Daten (n = 74) ermittelt; bestehend aus 50 Patientinnen und Patienten aus dem Datensatz der pivotalen SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 und 24 Patientinnen und Patienten aus dem Datensatz der unterstützenden SPRINT Phase-I-Studie. Die Nebenwirkungen (UAWs) sind nach MedDRA-Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) aufgeführt. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar), einschließlich Einzelfälle.

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen berichtet im pädiatrischen Datenpool (pivotale SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 [n = 50] und unterstützende SPRINT Phase-I-Studie [n = 24]) und in weiteren klinischen Studien bei erwachsenen Patienten (n = 347)^c

| MedDRA-SOC | MedDRA-Begriff | Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade) NF1 pädiatrischer Pool ^d (n = 74) | Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3 oder höher ^b NF1 pädiatrischer Pool ^d (n = 74) |
|--|---|--|--|
| Augenerkrankungen | Verschwommenes Sehen ^a | Sehr häufig (15 %) | - |
| | Retinale Pigmentepithelablösung (RPED)/ Zentrale seröse Retinopathie (CSR) ^{c, e} | Gelegentlich (0,6 %) | - |
| | Retinaler Venenverschluss (RVO) ^{c, e} | Gelegentlich (0,3 %) | - |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Dyspnoe ^c | Häufig (8 %) | - |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Erbrechen ^a | Sehr häufig (86 %) | Häufig (9 %) |
| | Diarrhö ^a | Sehr häufig (81 %) | Sehr häufig (15 %) |
| | Übelkeit ^a | Sehr häufig (77 %) | Häufig (3 %) |
| | Stomatitis ^a | Sehr häufig (55 %) | Häufig (1 %) |
| | Mundtrockenheit | Häufig (5 %) | - |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Trockene Haut | Sehr häufig (65 %) | Häufig (1 %) |
| | Akneähnliche Dermatitis ^a | Sehr häufig (61 %) | Häufig (4 %) |
| | Paronychie ^a | Sehr häufig (57 %) | Sehr häufig (14 %) |
| | Hautausschlag (nicht-akneähnlich) ^{a, c} | Sehr häufig (53 %) | Häufig (3 %) |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | Haarveränderungen ^{a, c} | Sehr häufig (39 %) | - |
| Allgemeine Erkrankungen | Fieber | Sehr häufig (61 %) | Häufig (8 %) |
| | | | |
| | Asthenie-bedingte Ereignisse ^c | Sehr häufig (59 %) | - |
| | Peripheres Ödem ^c | Sehr häufig (31 %) | - |
| | Gesichtsödem ^c | Häufig (8 %) | - |

| MedDRA-SOC | MedDRA-Begriff | Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade) NF1 pädiatrischer Pool ^d (n = 74) | Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3 oder höher ^b NF1 pädiatrischer Pool ^d (n = 74) |
|----------------|--|--|--|
| Untersuchungen | CPK im Blut erhöht ^a | Sehr häufig (77 %) | Häufig (9 %) |
| | Hämoglobin vermindert ^c | Sehr häufig (54 %) | Häufig (3 %) |
| | Hypoalbuminämie | Sehr häufig (51 %) | - |
| | AST erhöht | Sehr häufig (51 %) | Häufig (1 %) |
| | | | |
| | ALT erhöht | Sehr häufig (39 %) | Häufig (3 %) |
| | Erhöhter Kreatininwert im Blut | Sehr häufig (32 %) | Häufig (1 %) |
| | Reduzierte Ejektionsfraktion ^a | Sehr häufig (28 %) | Häufig (1 %) |
| | Bluthochdruck ^e | Sehr häufig (18 %) | - |
| | | | |
| | | | |

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CPK: Kreatinphosphokinase (engl. Creatin-Phosphokinase); Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities); NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms)
RVO: Retinaler Venenverschluss; RPED: Retinale Pigmentepithelablösung; SOC: MedDRA System-organklasse (engl. System Organ Class)

Kodierung gemäß *National Cancer Institute* CTCAE-Version 4.03

a: Siehe Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

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

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

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

e: UAWs basierend auf der Gruppierung von individuellen PT:

- Asthenie-bedingte Ereignisse: Asthenie, Fatigue
- CSR/RPED: Ablösung des makulären retinalen Pigmentepithels, Chorioretinopathie
- Dyspnoe: Belastungsdyspnoe, Dyspnoe, Ruhedyspnoe
- Gesichtssödem: Gesichtssödem, Periorbitales Ödem
- Hämoglobin Abnahme: Anämie, Hämoglobin Abnahme
- Haarveränderungen: Alopezie, Veränderung der Haarfarbe
- Erhöhung des Blutdrucks: erhöhter Blutdruck, Hypertonie
- Peripheres Ödem: Ödem peripher, Ödem, lokalisierendes Ödem, periphere Schwellung
- Exanthem (akneähnlich): Dermatitis akneähnlich

| MedDRA-SOC | MedDRA-Begriff | Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade) NF1 pädiatrischer Pool ^d (n = 74) | Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3 oder höher ^b NF1 pädiatrischer Pool ^d (n = 74) |
|------------|----------------|--|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> Hautausschläge (nicht-akneähnlich): pruritischer Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, makulärer Hautausschlag RVO: Retinale Gefäßstörung, retinaler Venenverschluss, retinale Venenthrombose. |

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 wurde eine Reduktion der LVEF (PT: Ejektionsfraktion verringert) bei 13 (26 %) Patientinnen und Patienten berichtet; alle Fälle waren Grad 2, asymptomatisch und führten zu keinem Behandlungsabbruch; ein Fall (2 %) führte zu einer Behandlungsunterbrechung und dann zu einer Dosisreduktion. Von den 13 Patientinnen und Patienten genasen 11 Patientinnen und Patienten, für 2 Patientinnen und Patienten wurde der Ausgang nicht berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Reduktion der LVEF betrug 232 Tage (mediane Dauer: 252 Tage). Bei der Mehrzahl der berichteten Reduktionen der LVEF lag eine Verringerung des Wertes gegenüber dem Ausgangswert vor (≥ 10 % Reduktion). Die Werte lagen jedoch zu jeder Zeit im Normalbereich.

Patientinnen und Patienten mit einer LVEF unterhalb des institutionellen LLN bei Studienbeginn wurden nicht in die pivotale Studie aufgenommen. Darüber hinaus wurde eine kleine Anzahl von schwerwiegenden Fällen einer Reduktion der LVEF im Zusammenhang mit Selumetinib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten berichtet, die an einem *Expanded-Access*-Programm teilnahmen.

Okuläre Toxizität

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 wurde verschwommenes Sehen des Grades 1 und 2 als Nebenwirkung bei 7 (14 %) Patientinnen und Patienten berichtet. Bei zwei Patientinnen und Patienten war eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich. Alle Nebenwirkungen wurden ohne Dosisreduktion behandelt.

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

Paronychie

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 wurde eine Paronychie bei 28 (56 %) Patientinnen und Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Nebenwirkung

Paronychie von maximalem Grad betrug 423 Tage und die mediane Dauer der Nebenwirkungen betrug 51 Tage. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen waren Grad 1 oder 2 und wurde mit unterstützender oder symptomatischer Therapie und/oder Dosisanpassung behandelt. Ereignisse des Grades ≥ 3 traten bei 4 (8 %) der Patientinnen und Patienten auf. Zehn Patientinnen und Patienten (3 mit einer Nebenwirkung des Grades 3 im Maximum und 7 mit einer Nebenwirkung des Grades 2 im Maximum) hatten eine Selumetinib-Dosisunterbrechung aufgrund der Nebenwirkung Paronychie, von denen 5 eine Dosisunterbrechung gefolgt von einer Dosisreduktion hatten (2 Patientinnen und Patienten benötigten eine zweite Dosisreduktion). Bei einer Patientin/einem Patienten (2 %) führte das Ereignis zu einem Behandlungsabbruch.

Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK)

Nebenwirkungen einer CPK-Erhöhung traten in der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 bei 39 (78 %) der Patientinnen und Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen der CPK-Erhöhung mit maximaler Ausprägung betrug 112 Tage und die mediane Dauer der Nebenwirkungen betrug 153 Tage. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen waren Grad 1 oder 2 und waren ohne Veränderung der Selumetinib-Dosis rückläufig. Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 traten bei drei (6 %) der Patientinnen und Patienten auf. Eine Nebenwirkung des Grades 4 führte zu einer Behandlungsunterbrechung, gefolgt von einer Dosisreduktion.

Gastrointestinale Toxizitäten

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 waren Erbrechen (43 Patientinnen und Patienten, 86 %, mittlere Dauer 3 Tage), Diarrhö (37 Patientinnen und Patienten, 74 %, mediane Dauer 6 Tage), Übelkeit (36 Patientinnen und Patienten, 72 %, mittlere Dauer 15 Tage) und Stomatitis (26 Patientinnen und Patienten, 52 %, mittlere Dauer 27 Tage) die am häufigsten berichteten gastrointestinalen (GI) Reaktionen. Die Mehrzahl dieser Fälle waren Grad 1 oder 2 und erforderten keine Dosisunterbrechungen oder Dosisreduktionen.

Nebenwirkungen des Grades 3 wurden für Diarrhö (8 Patientinnen und Patienten, 16 %), Übelkeit (2 Patientin/Patient, 4 %) und Erbrechen (4 Patientinnen und Patienten, 8 %) berichtet. Bei einer Patientin/einem Patienten führte Diarrhö zu einer Dosisreduktion und einem nachfolgenden Behandlungsabbruch. Eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch aufgrund der Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen oder Stomatitis war nicht erforderlich.

Dermatologische Toxizität

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 wurde eine akneähnliche Dermatitis bei 28 (56 %) Patientinnen und Patienten beobachtet (mediane Zeit bis zum Einsetzen 43 Tage; mediane Dauer 202 Tage beim CTCAE-Ereignis maximaler Ausprägung). Die Mehrzahl dieser Fälle waren Grad 1 oder 2, beobachtet bei post-pubertierenden Patientinnen und Patienten (> 12 Jahre) und erforderten keine Unterbrechungen oder Dosisreduktionen. Nebenwirkungen des Grades 3 wurden bei 3 (6 %) der Patientinnen und Patienten berichtet.

Andere (nicht-akneähnliche) Hautausschläge wurden bei 27 (54 %) der Patientinnen und Patienten in der pivotalen Studie beobachtet und waren überwiegend Grad 1 oder 2.

Haarveränderungen

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 traten bei 16 (32 %) der Patientinnen und Patienten Veränderungen der Haare auf (berichtet als Haaraufhellung (PT: Veränderung der Haarfarbe)) bei 12 Patientinnen und Patienten (24 %) und dünner werdendes Haar (PT: Alopezie) bei 12 Patientinnen und Patienten (24 %); bei 8 Patientinnen und Patienten (16 %) wurden während der Behandlung sowohl Alopezie als auch Veränderungen der Haarfarbe berichtet. Alle Fälle waren Grad 1 und erforderten keine Dosisunterbrechung oder Dosisreduktion.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

Das Arzneimittel ist auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben.

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

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

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

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

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

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

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

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

Risikomanagementplan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

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

Tabelle 3-22: Maßnahmen im Rahmen der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

| Beschreibung | Fällig am: |
|--|------------|
| Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 ab 3 Jahren zu bestätigen, wird der Antragsteller die Ergebnisse einer längeren Nachbeobachtung von Patienten der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 mit dem Datenschnitt 31. März 2021 vorlegen. Der Studienbericht wird vorgelegt bis: | 10.05.2022 |
| Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 ab 3 Jahren zu bestätigen, wird der Antragsteller die Ergebnisse einer längeren Nachbeobachtung von Patienten der SPRINT Phase-I-Studie mit dem Datenschnitt 27. Februar 2021 vorlegen. Der Studienbericht wird vorgelegt bis: | 10.05.2022 |
| Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die Langzeitsicherheit von Selumetinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 ab 3 Jahren zu bestätigen, wird der Antragsteller eine nichtinterventionelle PASS bei Patienten mit NF1, die mindestens eine Dosis von Selumetinib erhalten haben und die zu Beginn der Selumetinib-Behandlung im Alter von 3 bis ≤ 18 Jahre sind, durchführen und die Ergebnisse vorlegen. Eine verschachtelte Kohorte von Patienten im Alter ≥ 8 Jahre (und vor dem Erreichen von Tanner Stadium V [Einstufung der Geschlechtsreife]) wird prospektiv beobachtet. Der Studienbericht wird vorgelegt bis: | 31.03.2028 |
| NF1: Neurofibromatose Typ 1; PASS: engl. Post-Authorisation Safety Study; PN: Plexiformes Neurofibrom | |

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Zur Informationsbeschaffung wurde der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report sowie der Risk-Management-Plan von Selumetinib herangezogen (3, 4):

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

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

Pharmakovigilanz-Plan

Tabelle 3-24: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

| | | |
|--|---|--|
| Kategorie 2 - Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten | <u>Studie</u> PASS zur Charakterisierung des Langzeitsicherheitsprofils von Selumetinib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit PN bei NF1 im klinischen Versorgungsalltag. <i>Status:</i> Geplant | |
| | <u>Zusammenfassung der Ziele</u> Die Charakterisierung der Langzeitsicherheitsprofil von Selumetinib bei pädiatrischen Patienten mit NF1-bedingter PN im klinischen Versorgungsalltag. | |
| | <u>Adressierte Sicherheitsbedenken</u> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF-Reduktion • Physeale Dysplasie • Okuläre Toxizität • Myopathie • Hepatotoxizität • Langfristige Exposition (einschließlich Langzeitsicherheitsdaten zur Entwicklungstoxizität bei Kindern) | |
| | <u>Meilensteine für EMA</u> <ul style="list-style-type: none"> • Einreichung des Protokolls • Jährliche Fortschrittsberichte • Interimsanalyse • Abschlussbericht | <u>Fällig bis:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 13. August 2021 • Q3 2023 • Q3 2024 • Q3 2025 • Q3 2026 • Q3 2024 • 31. März 2028 |
| LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; EMA: European Medicines Agency; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PASS: engl. Post-Authorisation Safety Study; PN: Plexiformes Neurofibrom | | |

Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Tabelle 3-25: Beschreibung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

| Sicherheitsbedenken | Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung |
|---|---|
| Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) (wichtiges identifiziertes Risiko) | Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation-Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation-Abschnitt 4.4 Es sind Hinweise zur Überwachung und zum Management (Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung) der LVEF-Reduktion bereitgestellt. |
| Physeale Dysplasie (wichtiges potenzielles Risiko) | Keine |
| Okuläre Toxizität (wichtiges potenzielles Risiko) | Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation -Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 (RPED, zentral-seröse Retinopathie und RVO berichtet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mehreren Tumorarten, aber nicht in SPRINT Phase II Stratum 1). Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation-Abschnitt 4.4 Es sind Hinweise zur Überwachung und zum Management (Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung) von Ereignissen von okulärer Toxizität bereitgestellt. |
| Myopathie (wichtiges potenzielles Risiko) | Es gibt keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung für Myopathie. Die routinemäßige Risikokommunikation für CPK-Erhöhungen, die Vorläufer der Myopathie sein können, sind beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation-Abschnitt 4.8 |
| Hepatotoxizität (wichtiges potenzielles Risiko) | Es gibt keine routinemäßige Risikokommunikation für Hepatotoxizität. Die routinemäßige Risikokommunikation für ALT- und AST-Erhöhungen, die Vorläufer der Hepatotoxizität sein können, sind beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation-Abschnitt 4.8 Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation-Abschnitt 4.4 Es sind Hinweise zur Überwachung und zum Management (Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung) bei ALT- und AST-Erhöhungen bereitgestellt. |
| Verschlucken der Kapsel (wichtiges potenzielles Risiko) | Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation-Abschnitt 4.2 unter der Zwischenüberschrift „Art der Anwendung“ und Abschnitt 4.4 |

| Sicherheitsbedenken | Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung |
|---|--|
| | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation-Abschnitt 4.2 Es sind Hinweise für Patienten mit Schwierigkeiten beim Schlucken der Kapseln gegeben. |
| Langzeitexposition (einschließlich Langzeitsicherheitsdaten zur Entwicklungstoxizität bei Kindern) [Fehlende Informationen] | Keine |
| ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CPK: Kreatinphosphokinase (engl. Creatin-Phosphokinase); LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RVO: Retinaler Venenverschluss; RPED: Retinale Pigmentepithelablösung | |

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Zur Informationsbeschaffung wurde die Fachinformation, die Zusammenfassung der Merkmale von Selumetinib, sowie der CHMP Assessment Report von Selumetinib herangezogen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AstraZeneca AB. Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 05.2023. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.06.2023]. 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). Produktinformation - EPAR zu Koselugo [online]. Stand: 16.01.2023. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.
3. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report. Koselugo – EMA/549867/2021. [online]. Stand: 22.04.2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff: 06.03.2023]. 2021.
4. AstraZeneca. EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN (EU RMP) for KOSELUGO™ (SELUMETINIB). Version: 2.1. Stand: 09.10.2022. 2022.

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

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

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|-------------------------------------|--|--|
| 2 | Augendiagnostik | <p>„Im Einklang mit der klinischen Praxis wird eine augenärztliche Untersuchung vor Behandlungsbeginn und zu jedem Zeitpunkt, an dem ein Patient von neu aufgetretenen Sehstörungen berichtet, empfohlen. Bei Patienten mit einem diagnostizierten RPED oder einer zentral-serösen Retinopathie (<i>central serous retinopathy</i>, CSR) ohne reduzierte Sehschärfe sollte bis zum Abklingen der Symptome alle 3 Wochen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Falls RPED oder CSR diagnostiziert wurden und die Sehschärfe beeinträchtigt ist, sollte die Behandlung mit Selumetinib zunächst unterbrochen und die Dosis, wenn die Therapie fortgesetzt wird, reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einem diagnostizierten RVO sollte die Behandlung mit Selumetinib dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).“</p> <p>(Seite 3, Abschnitt 4.4)</p> | Nicht zwingend erforderlich, wird aber empfohlen |
| 3 | Kontrolle der Leberwerte | <p>„Unter Selumetinib können Anomalien der Laborwerte der Leber, insbesondere AST- und ALT-Erhöhungen, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberlaborwerte sollten vor Beginn der Selumetinib-Behandlung und während der ersten 6 Behandlungsmonate mindestens einmal pro Monat und danach nach klinischem Bedarf überwacht werden. Anomalien der Laborwerte der Leber sollten mittels einer Dosisunterbrechung, -reduktion oder durch einen Behandlungsabbruch gehandhabt werden (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2).“</p> <p>(Seite 3, Abschnitt 4.4)</p> | Nicht zwingend erforderlich, wird aber empfohlen |

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|--|-------------------------------------|--|--|
| 4 | Untersuchung der Blutgerinnung | „Untersuchungen der Blutgerinnung, einschließlich INR oder Prothrombinzeit, sollten häufiger durchgeführt werden, um die Notwendigkeit von Dosisanpassungen der Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer rechtzeitig festzustellen, (siehe Abschnitt 4.5).“ (Seite 3, Abschnitt 4.4) | Nicht zwingend erforderlich, wird aber empfohlen |
| ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; INR: engl. International Normalized Ratio; LLN: Untergrenze des Normbereichs (engl. Lower Level of Normal); LVEF: linksventrikuläres Auswurfsvolumen; RPED: retinale Pigmentepithelablösung (engl. Retinal Pigment Epithelial Detachment); RVO: retinaler Venenverschluss (engl. Retinal Vein Occlusion) | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der aktuelle Stand der Fachinformation ist Mai 2023 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.

Nicht zutreffend.

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

Verwendete EBM-Version: 2. Quartal 2023 vom 13.04.2023 (2)

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

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

Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

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

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. AstraZeneca AB. Koselugo[®] 10 mg / 25 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 05.2023. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.06.2023]. 2023.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2023 [online]. Stand: 13.04.2023. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2023.pdf [Zugriff: 20.04.2023]. 2023.