Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selumetinib (Koselugo®)

Alexion Pharma Deutschland GmbH

Modul 4A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.06.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abbildungsverzeichnis ... 4
Tabellenverzeichnis ... 14
Abkürzungsverzeichnis ... 28
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 32
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 33
4.2 Methodik ... 64
4.2.1 Fragestellung ... 64
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 66
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 69
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 69
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 69
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 70
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 72
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 73
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 74
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 75
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 75
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 76
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 106
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 107
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 108
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 109
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 112
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 112
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 112
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 112
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 114
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 117
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 118
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 119
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 120
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 120
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 122
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 123
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 123
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 128
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 130

4.3.2 Weitere Unterlagen 130
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 130
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 130
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 131
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 131
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 131
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 134
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 134
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 134
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 134
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 134
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 135
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 135
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 137
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 137
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 138
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 138
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 138
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 140
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 142
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 144
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 146
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 146
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 170
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 172
4.3.2.3.3.1 Endpunktkategorie: Mortalität – weitere Untersuchungen 173
4.3.2.3.3.2 Endpunktkategorie: Morbidität – weitere Untersuchungen 179
4.3.2.3.3.3 Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen 572
4.3.2.3.3.4 Endpunktkategorie: Sicherheit – weitere Untersuchungen 643
4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 674
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 674
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 678
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 678
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 680
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 710
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 711
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 711

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 711
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 711
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 712
4.6 Referenzliste ... 714
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 725
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 736
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 739
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 740
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 754
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 854

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: 10 Jahre alter Patient aus SPRINT Studie. Links: Vor Behandlung mit Selumetinib; rechts: nach 13 Zyklen. ... 60

Abbildung 4-2: 10 Jahre alter Patient bei Einschluss in die SPRINT Studie (links); Im Alter von 14 Jahren nach fast fünf Jahren Behandlung mit Selumetinib (rechts) ... 60

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 115

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 141

Abbildung 4-5: **SPRINT** Phase-II, Stratum 1: Einteilung in Morbiditätskategorien und Endpunkte, die zur Untersuchung der jeweiligen Morbidität erhoben wurden. ... 164

Abbildung 4-6: Absolute Volumenänderung der Zielläsion – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT**– weitere Untersuchungen ... 185

Abbildung 4-7: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 186

Abbildung 4-8: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 186

Abbildung 4-9: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 187

Abbildung 4-10: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 189

Abbildung 4-11: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 191

Abbildung 4-12: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen ... 191

Abbildung 4-13: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens zu Zyklus 13 aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen ... 193

Abbildung 4-14: Mittlere Volumenänderung der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 196

Abbildung 4-15: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 196

Abbildung 4-16: Mittlere Volumenänderung der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 197

Abbildung 4-17: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 197

Abbildung 4-18: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 198

Abbildung 4-19: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 198

Abbildung 4-20: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 199

Abbildung 4-21: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 199

Abbildung 4-22: Mittlere Volumenänderung der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 202

Abbildung 4-23: Prozentuale Volumenänderung der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 202

Abbildung 4-24: Mittlere Volumenänderung der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 203

Abbildung 4-25: Prozentuale Volumenänderung der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 203

Abbildung 4-26: Absolute Volumenänderung der nicht-Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 204

Abbildung 4-27: Prozentuale Volumenänderung der nicht-Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 204

Abbildung 4-28: Absolute Volumenänderung der nicht-Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 205

Abbildung 4-29: Prozentuale Volumenänderung der nicht-Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 205

Abbildung 4-30: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens der Zielläsion aus der Studie **D1346C00011** (Beurteilung anhand des Prüfarztes) – weitere Untersuchungen ... 207

Abbildung 4-31: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens der Zielläsion aus der Studie **D1346C00011** (Beurteilung anhand des ICR) – weitere Untersuchungen ... 207

Abbildung 4-32: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens der nicht-Zielläsion aus der Studie **D1346C00011** (Beurteilung anhand des Prüfarztes) – weitere Untersuchungen ... 209

Abbildung 4-33: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens der nicht-Zielläsion aus der Studie **D1346C00011** (Beurteilung anhand des ICR) – weitere Untersuchungen 209

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Ansprechen (TTR) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 219

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 222

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 225

Abbildung 4-37: Swimmer-Plot zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen: 225

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 231

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 231

Abbildung 4-40: Swimmer-Plot zur Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen: 232

Abbildung 4-41: Swimmer-Plot zur Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen: 232

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS (NCI-POB-Analyse) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 238

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS (beurteilt durch den Prüfarzt) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 241

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS (beurteilt anhand des ICR) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 241

Abbildung 4-45: NRS-11-Schmerzskala – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 252

Abbildung 4-46: NRS-11-Schmerzskala – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 252

Abbildung 4-47: NRS-11-Schmerzskala – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf (Patienten, deren selbst gewählter und vom Arzt gewählte PN nicht identisch waren) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 258

Abbildung 4-48: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 261

Abbildung 4-49: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Schmerz eines von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmten PN“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 261

Abbildung 4-50: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Gesamttumorsschmerz“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 262

Abbildung 4-51: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Sonstige Schmerzen“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 262
Abbildung 4-52: Zeit bis zur Schmerzlinderung: Definition 1 – Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen. 274
Abbildung 4-53: Zeit bis zur Schmerzlinderung: Definition 2 – Patientinnen und Patienten mit < 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen. 275
Abbildung 4-54: PII – selbstberichtetet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 288
Abbildung 4-55: PII – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 289
Abbildung 4-56: PII – elternberichtet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 289
Abbildung 4-57: PII – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 290
Abbildung 4-58: PII – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 293
Abbildung 4-59: PII – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 293
Abbildung 4-60: PII – selbstberichtetet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 300
Abbildung 4-61: PII – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 300
Abbildung 4-62: PII – elternberichtet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 301
Abbildung 4-63: PII – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 301
Abbildung 4-64: PII – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 304
Abbildung 4-65: PII – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 304
Abbildung 4-66: Selbstberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 336
Abbildung 4-67: Elternberichteter (5–18 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 336
Abbildung 4-68: Elternberichteter (5–7 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 337
Abbildung 4-69: Elternberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 337

Abbildung 4-70: Selbstberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – T-Score – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 338
Abbildung 4-71: Elternberichteter (5–18 Jahre) PROMIS – T-Score – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 338
Abbildung 4-72: Elternberichteter (5–7 Jahre) PROMIS – T-Score – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 339
Abbildung 4-73: Elternberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – T-Score – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 339
Abbildung 4-74: Selbstberichteter PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 344
Abbildung 4-75: Selbstberichteter PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 345
Abbildung 4-76: Elternberichteter (5 – 18 Jahre) PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 346
Abbildung 4-77: Elternberichteter (5 – 18 Jahre) PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 347
Abbildung 4-78: Elternberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 347
Abbildung 4-79: Elternberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 348
Abbildung 4-80: Selbstberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – Rohwert – Absolute Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen 360
Abbildung 4-81: Selbstberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen 361
Abbildung 4-82: Elternberichteter (5–18 Jahre) PROMIS – Rohwert – Absolute Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen 361
Abbildung 4-83: Elternberichteter (5–18 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen 362
Abbildung 4-84: Selbstberichteter PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen 365
Abbildung 4-85: Selbstberichteter PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen 366
Abbildung 4-86: Elternberichteter PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen 366

Abbildung 4-87: Elternberichteter PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen 367
Abbildung 4-88: MMT-Gesamtscore – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 376
Abbildung 4-89: MMT nach Lokalisation der PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 376
Abbildung 4-90: MMT-Gesamtscore – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 379
Abbildung 4-91: MMT unilaterale PN der unteren Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 379
Abbildung 4-92: MMT unilaterale PN der oberen Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 380
Abbildung 4-93: ROM – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 391
Abbildung 4-94: ROM nach Lokalisation der PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 391
Abbildung 4-95: ROM-Gesamtsumme – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 394
Abbildung 4-96: ROM unilaterale PN der unteren Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 394
Abbildung 4-97: Grooved Pegboard-Test (benötigte Zeit in sek) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 404
Abbildung 4-98: Grooved Pegboard-Test (Z-Score) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 405
Abbildung 4-99: Grooved Pegboard-Test (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 405
Abbildung 4-100: Grooved Pegboard-Test (benötigte Zeit in sek) – unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 412
Abbildung 4-101: Grooved Pegboard-Test (Z-Score) – unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 413
Abbildung 4-102: Grooved Pegboard-Test (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 413
Abbildung 4-103: Grooved Pegboard-Test (benötigte Zeit in sek) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline in Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 420

Abbildung 4-104: Grooved Pegboard-Test (Z-Score) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 420

Abbildung 4-105: Grooved Pegboard-Test (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 421

Abbildung 4-106: Motorfunktion: Greifkraft – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 437

Abbildung 4-107: Motorfähigkeit: Kraft des Schlüsselgriffs – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 437

Abbildung 4-108: Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 443

Abbildung 4-109: Exophthalmometrie – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 452

Abbildung 4-110: Sehschärfe mittels HOTV-Sehtesttafel – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 453

Abbildung 4-111: Exophthalmometrie nach PN-Lokalisation – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 459

Abbildung 4-112:Sehschärfe mittels HOTV-Sehtesttafel nach Lokalisation des PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 459

Abbildung 4-113: Einsekundenkapazität ($FEV_{1/0.75}$) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT**– weitere Untersuchungen 470

Abbildung 4-114: Atemwegwiderstand bei 20 Hz (R_{20}) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 471

Abbildung 4-115: AHI – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 471

Abbildung 4-116: DVQ – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 483

Abbildung 4-117: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 533

Abbildung 4-118: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 533

Abbildung 4-119: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 534

Abbildung 4-120:6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 534

Abbildung 4-121: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 535

Abbildung 4-122: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 535

Abbildung 4-123: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 536

Abbildung 4-124: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 536

Abbildung 4-125: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 537

Abbildung 4-126: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 537

Abbildung 4-127: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 538

Abbildung 4-128: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 538

Abbildung 4-129: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion und unilateralen PN der unteren Extremitäten – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 539

Abbildung 4-130: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion und unilateralen PN der oberen Extremitäten – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 539

Abbildung 4-131: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion und bilateralen PN der oberen Extremitäten – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 540

Abbildung 4-132: Global Impression of Change (GIC) – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 562

Abbildung 4-133: Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (5–7 Jahre) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 563

Abbildung 4-134: Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (8–18 Jahre) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 563

Abbildung 4-135: PedsQL – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 599

Abbildung 4-136: PedsQL – elternberichtet (3–7 Jahre) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 599

Abbildung 4-137: PedsQL – elternberichtet (8–18 Jahre) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 600

Abbildung 4-138: PedsQL – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 604

Abbildung 4-139: PedsQL – elternberichtet (3–7 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 604

Abbildung 4-140: PedsQL – elternberichtet (8–18 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 605

Abbildung 4-141: PedsQL – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 620

Abbildung 4-142: PedsQL – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 620

Abbildung 4-143: PedsQL – selbstberichtet – Absolute Werte im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 637

Abbildung 4-144: PedsQL – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 637

Abbildung 4-145: PedsQL – elternberichtet – Absolute Werte im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 638

Abbildung 4-146: PedsQL – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 638

Abbildung 4-147: PedsQL – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 641

Abbildung 4-148: PedsQL – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 641

Abbildung 4-1: 10 Jahre alter Patient aus SPRINT Studie. Links: Vor Behandlung mit Selumetinib; rechts: nach 13 Zyklen. 706

Abbildung 4-2: 10 Jahre alter Patient bei Einschluss in die SPRINT Studie (links); Im Alter von 14 Jahren nach fast fünf Jahren Behandlung mit Selumetinib (rechts) 706

Abbildung 4-149 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **SPRINT** (Phase I) 797

Abbildung 4-150 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **SPRINT** (Phase II, Stratum 1) – DCO2 798

Abbildung 4-151 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **SPRINT** (Phase II, Stratum 1) – DCO3 799
Abbildung 4-152 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **D1346C00013** – DCO1 821
Abbildung 4-153 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **D1346C00013** – DCO2 821
Abbildung 4-154 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **D1346C00011** – Interimsdatenschnitt 852
Abbildung 4-155 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **D1346C00011** – primärer Datenschnitt 853

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **SPRINT** 35

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **D1346C00013** 43

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **D1346C00011** 45

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68

Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der Studien **SPRINT**, **D1346C00013** und **D1346C00011** 77

Tabelle 4-7: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte der Studie **SPRINT** und der Studien **D1346C00013** sowie **D1346C00011** 81

Tabelle 4-8: Subgruppen sowie Subgruppenkategorien in der Studie **SPRINT** 109

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 126

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4 -22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 129
Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 129
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 131
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 132
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 132
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 132
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 133
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 135
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 135
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 136
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 136
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139
Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142
Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-37: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 147
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153
Tabelle 4-41: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-43: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00011** (pädiatrische Kohorte) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 159
Tabelle 4-45: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00011** (pädiatrische Kohorte) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 172
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ – weitere Untersuchungen 173
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 177
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 177
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 177
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Volumenänderung der Zielläsion“ – weitere Untersuchungen 179
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline – Hauptanalyse des NCI-POB) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 183
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion (Analyse des NCI-POB)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 188
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline) aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 190
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 192
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 194

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline auf Basis der Beurteilung anhand des ICR) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 195

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung der nicht-Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 200

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung der nicht-Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline auf Basis der Beurteilung anhand des ICR) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 201

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion der Zielläsion“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 206

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion der nicht-Zielläsion“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 208

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechen“ – weitere Untersuchungen 211

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ansprechen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen – NCI-POB-Analyse“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 217

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – NCI-POB“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 218

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR) – NCI-POB“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 220

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen – ICR-Analyse“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 223

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR) – ICR-Analyse“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 224

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 226

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 228

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 229

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen 234

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 235

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben (PFS) – NCI-POB“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 237

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 239
Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz anhand des NRS-11“ – weitere Untersuchungen 243
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerz anhand des NRS-11“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 244
Tabelle 4-81: Rücklaufquoten für die „NRS-11-Schmerzskala“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 245
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „NRS-11-Schmerzskala – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 246
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „NRS-11-Schmerzskala – Veränderung gegenüber Baseline (Patienten, deren selbst gewählter und vom Arzt gewählte PN nicht identisch waren)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 253
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „NRS-11-Schmerzskala – MMRM“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 259
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „NRS-11-Schmerzskala (Patienten, deren selbst gewählter und vom Arzt gewählte PN nicht identisch waren) – MMRM“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 263
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „NRS-11-Schmerzskala – Responderanalysen“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 265
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „NRS-11-Schmerzskala (Patienten, deren selbst gewählter und vom Arzt gewählte PN nicht identisch waren) – Responderanalysen“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 267
Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur Schmerzlinderung“ – weitere Untersuchungen 270
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzlinderung“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzlinderung“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 273
Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunkts „Pain Interference Index (PII)“ – weitere Untersuchungen 277
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Pain Interference Index (PII)“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 278
Tabelle 4-93: Rücklaufquoten für den „PII – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 280
Tabelle 4-94: Rücklaufquoten für den „PII – elternberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 280
Tabelle 4-95: Rücklaufquoten für den „PII – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 282
Tabelle 4-96: Rücklaufquoten für den „PII – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 283

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – Veränderung gegenüber Baseline – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 284
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – Veränderung gegenüber Baseline – elternberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 286
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – MMRM – Selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 291
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – MMRM – Elternberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 292
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – Responderanalysen“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 294
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – Veränderung gegenüber Baseline – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen 296
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – Veränderung gegenüber Baseline – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen 298
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – MMRM – Selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 302
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – MMRM – Elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 303
Tabelle 4-106: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: PROMIS“ – weitere Untersuchungen 306
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 308
Tabelle 4-108: Rücklaufquoten für den „PROMIS – selbstberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 309
Tabelle 4-109: Rücklaufquoten für den „PROMIS – elternberichtet (5–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 310
Tabelle 4-110: Rücklaufquoten für den „PROMIS – elternberichtet (5–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 311
Tabelle 4-111: Rücklaufquoten für den „PROMIS – elternberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 312
Tabelle 4-112: Rücklaufquoten für den „PROMIS – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 313
Tabelle 4-113: Rücklaufquoten für den „PROMIS – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 314
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – Veränderung gegenüber Baseline – Selbstberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 315
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet (5–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 320

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet (5–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 325
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 330
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – MMRM – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 340
Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – MMRM – elternberichtet (5–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 341
Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – MMRM – elternberichtet (5–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 342
Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – MMRM – elternberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 343
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „PROMIS (Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Responderanalysen“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 349
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt „PROMIS (Elternberichtet (5–7 Jahre) – Responderanalysen“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 350
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „PROMIS (Elternberichtet (8–18 Jahre) – Responderanalysen“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 351
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – Veränderung gegenüber Baseline – Selbstberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen ... 353
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet (5–18 Jahre)“ aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen ... 357
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – MMRM – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen ... 363
Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – MMRM – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen ... 364
Tabelle 4-129: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: MMT“ – weitere Untersuchungen ... 368
Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorfunktion: MMT“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 369
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „MMT – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 371
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: MMT – MMRM“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 377
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: MMT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 381
Tabelle 4-134: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion ROM“ – weitere Untersuchungen ... 384

Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorfunktion: ROM“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 385
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt „ROM – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen..... 386
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „ROM – MMRM“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 392
Tabelle 4-138: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test“ – weitere Untersuchungen 396
Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 397
Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt „Grooved Pegboard-Test – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT**“ – weitere Untersuchungen 398
Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt „Grooved Pegboard-Test – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN“ – Änderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 406
Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt „Grooved Pegboard-Test – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN“ – Änderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 414
Tabelle 4-143: Operationalisierung des Endpunkts „Greifkraft und Schlüsselgriff“ – weitere Untersuchungen 423
Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorfunktion: Greifkraft und Schlüsselgriff“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 424
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt „Greifkraft – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 425
Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlüsselgriff – Änderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 431
Tabelle 4-147: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz“ – weitere Untersuchungen..... 439
Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 440
Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 441
Tabelle 4-150: Operationalisierung von „Sehfähigkeit“ – weitere Untersuchungen 445
Tabelle 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sehfähigkeit“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 446
Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehfähigkeit“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen..... 447
Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehfähigkeit – nach Lokalisation der PN“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 453

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehfähigkeit – Exophthalmometrie (Responderanalysen)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 460
Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehfähigkeit – HOTV-Test (Responderanalysen)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 462
Tabelle 4-156: Operationalisierung des Endpunkts „Atemfunktion“ – weitere Untersuchungen 465
Tabelle 4-157: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Atemfunktion“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 466
Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt „Atemfunktion – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 467
Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt „Atemfunktion (Einsekundenkapazität $FEV_{1/0,75}$ – 12 %)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 472
Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt „Atemfunktion (Atemwegswiederstands R20 – 20 %)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 472
Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt „Atemfunktion (15 %)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 473
Tabelle 4-162: Operationalisierung des Endpunkts „Darm- und Blasenfunktion: DVQ“ – weitere Untersuchungen 476
Tabelle 4-163: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Darm- und Blasenfunktion: DVQ“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 477
Tabelle 4-164: Rücklaufquoten für „DVQ – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 478
Tabelle 4-165: Rücklaufquoten für „DVQ – elternberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 478
Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt „Darm- und Blasenfunktion: DVQ (selbstberichtet) – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 479
Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt „Darm- und Blasenfunktion: DVQ (elternberichtet) – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 481
Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt „Darm- und Blasenfunktion: DVQ“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 484
Tabelle 4-169: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomcheckliste“ – weitere Untersuchungen 486
Tabelle 4-170: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomcheckliste“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 487
Tabelle 4-171: Rücklaufquoten für „Symptomcheckliste“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 488
Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomcheckliste“ – Antwortkategorien aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 489

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomcheckliste“ aus der Studie **SPRINT** – Responderanalyse 503
Tabelle 4-174: Operationalisierung des Endpunkts „Ausdauer: 6MWT“ – weitere Untersuchungen 516
Tabelle 4-175: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ausdauer: 6MWT“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 517
Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt „Ausdauer: 6MWT (Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege)“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 518
Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt „Ausdauer: 6MWT (Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression)“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 521
Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt „Ausdauer: 6MWT (Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege)“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 524
Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: 6MWT (Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion)“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 528
Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt „6MWT (Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege) – MMRM“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 541
Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt „6MWT (Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression) – MMRM“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 542
Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt „6MWT (Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren mit PN der Atemwege) – MMRM“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 543
Tabelle 4-183: Ergebnisse für „Ausdauer: 6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege“ – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 543
Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt „Ausdauer: 6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression“ – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 544
Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt „Ausdauer: 6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege“ – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 545
Tabelle 4-186: Ergebnisse aus der Studie **SPRINT** für „6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion “ – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 546
Tabelle 4-187: Operationalisierung des Endpunkts „*Global Impression of Change* (GIC)“ – weitere Untersuchungen 549

Tabelle 4-188: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Global Impression of Change (GIC)“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 550
Tabelle 4-189: Rücklaufquoten für „Global Impression of Change (GIC) – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 551
Tabelle 4-190: Rücklaufquoten für „Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (5–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 552
Tabelle 4-191: Rücklaufquoten für „Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 553
Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt „Global Impression of Change (GIC) – selbstberichtet“ – Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 555
Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt „Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (5–7 Jahre)“ – Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 557
Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt „Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (8–18 Jahre)“ – Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 559
Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt „Global Impression of Change (GIC) – selbstberichtet (8–18 Jahre)“ – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 564
Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt „Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (5–7 Jahre)“ – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 565
Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt „Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (8–18 Jahre)“ – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 566
Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt „Clinical Global Impression of Change (CGIC)“ – Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien aus der Studie **D1346C00013**– weitere Untersuchungen 569
Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt „Clinical Global Impression of Change (CGIC)“ – Responderanalysen aus der Studie **D1346C00013**– weitere Untersuchungen 571
Tabelle 4-200: Operationalisierung des Endpunkts „PedsQL“ – weitere Untersuchungen 572
Tabelle 4-201: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PedsQL“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 574
Tabelle 4-202: Rücklaufquoten für „PedsQL – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 575
Tabelle 4-203: Rücklaufquoten für „PedsQL – elternberichtet (3–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 576
Tabelle 4-204: Rücklaufquoten für „PedsQL – elternberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 576

Tabelle 4-205: Rücklaufquoten für „PedsQL – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 578
Tabelle 4-206: Rücklaufquoten für „PedsQL – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 578
Tabelle 4-207: Rücklaufquoten für den „PedsQL – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 579
Tabelle 4-208: Rücklaufquoten für den „PedsQL – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 580
Tabelle 4-209: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL (selbstberichtet) – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 581
Tabelle 4-210: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – elternberichtet (3–7 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 587
Tabelle 4-211: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – elternberichtet (8–18 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 593
Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – MMRM (selbstberichtet)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 601
Tabelle 4-213: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – MMRM (elternberichtet: 3–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 602
Tabelle 4-214: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – MMRM (elternberichtet: 8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 603
Tabelle 4-215: Ergebnisse aus **SPRINT** für „PedsQL – selbstberichtet“ – Responderanalysen 606
Tabelle 4-216: Ergebnisse aus **SPRINT** für „PedsQL – elternberichtet (3–7 Jahre)“ – Responderanalysen 608
Tabelle 4-217: Ergebnisse aus **SPRINT** für „PedsQL – elternberichtet (8–18 Jahre)“ – Responderanalysen 610
Tabelle 4-218: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 612
Tabelle 4-219: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – elternberichtet“aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 616
Tabelle 4-220: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL (selbstberichtet) – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 621
Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – elternberichtet (3–18 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen 629
Tabelle 4-222: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – MMRM (selbstberichtet)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 639
Tabelle 4-223: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – MMRM (elternberichtet)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 640
Tabelle 4-224: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen 643

Tabelle 4-225: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 647

Tabelle 4-226: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 649

Tabelle 4-227: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen (Sensitivitätsanalyse)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen..... 650

Tabelle 4-228: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 651

Tabelle 4-229: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 655

Tabelle 4-230: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 656

Tabelle 4-231: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 657

Tabelle 4-232: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 658

Tabelle 4-233: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 661

Tabelle 4-234: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 662

Tabelle 4-235: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 664

Tabelle 4-236: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 665

Tabelle 4-237: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 666

Tabelle 4-238: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 667

Tabelle 4-239: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 668

Tabelle 4-240: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 670

Tabelle 4-241: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 671

Tabelle 4-242: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 672

Tabelle 4-243: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **SPRINT**... 681

Tabelle 4-244: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **D1346C00013** 689

Tabelle 4-245: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **D1346C00011** 691

Tabelle 4-246: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 710

Tabelle 4-247 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **SPRINT** Phase-I + Phase-II, Stratum 1 755

Tabelle 4-248 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **D1346C00013** 800

Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **D1346C00011** 822

Tabelle 4-250 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie **SPRINT** 855

Tabelle 4-251 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie **D1346C00013** 888

Tabelle 4-252 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie **D1346C00011** 897

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten Gehtest (engl. 6-Minute Walking Test)
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (engl. Adverse Events of Special Interest)
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AUC	engl. Area under the curve
AWG	Anwendungsgebiet
BID	Zweimal täglich
BMI	Body-Mass-Index
BOR	Bestes objektives Ansprechen (engl. Best Objective Response)
BSC	engl. Best-Supportive-Care
CGIC	Clinical Global Impression of Change
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	engl. Consolidated Standards of Reporting Trials
CPU	Compassionate Use Program
CR	Vollständiges Ansprechen (engl. Complete Response)
CSP	engl. Clinical Study Protocol
CSR	engl. Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CTCAE	engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCO	Datenschnitt (engl. Data cut-off)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (engl. Duration of Response)
DVQ	engl. Disfunctional Voiding Questionnaire
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	engl. European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERK	engl. Extracellular-signal Regulated Kinases
EU	Europäische Union
EU-CTR	engl. EU Clinical Trials Register

Abkürzung	Bedeutung
FAS	engl. Full Analysis Set
FEV_1	Einsekundenkapazität (engl. Forced Expiratory Volume)
FLACC	engl. Face, Legs, Activity, Cry, Consolability
GIC	engl. Global Impression of Change
HOTV	Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V
ICR	engl. Independent Centralized Review
ICTRP	engl. International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	engl. Independent Review Comitee
ITT	engl. Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAPK	engl. Mitogen-activated Protein Kinase
Max	Maximum
MedDRA	engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
MID	engl. Minimal Important Difference
Min	Minimum
MMRM	engl. Mixed effect Model Repeat Measurement
MMT	Manueller Muskeltest (engl. Manual Muscle Test)
MPNST	Maligner periphere Nervenscheidentumor (engl. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTD	Maximal tolerierte Dosis
n. b.	Nicht berechenbar
n. e.	Nicht erreicht
NCI	engl. National Cancer Institute
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NIH	engl. National Institute of Health
NRS-11	engl. Numerical Rating Scale

Abkürzung	Bedeutung
ORR	Objektive Ansprechrate (engl. Objective Response Rate)
PD	Krankheitsprogression (engl. Progressive Disease)
PedsQL	engl. Pediatric Quality of Life Inventory
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. Progression-free Survival)
PGI	Patient Global Impression
PII	engl. Pain Interference Index
PK	Pharmakokinetik
PN	Plexiformes Neurofibrom
PR	Partielles Ansprechen (engl. Partial Response)
PROMIS	engl. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	engl. Preferred Term
R_{20}	Atemwegswiderstand 20 Hertz
Raf	engl. Rapidly accelerated fibrosarcoma
Ras	engl. Rat sarcoma
RCT	engl. Randomized Controlled Trial
RECIST	engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
REiNS	engl. Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis
REML	Eingeschränkte Maximum-Likelihood-Schätzung (engl. Restricted Maximum Likelihood)
ROM	Bewegungsfreiheit (engl. Range of Motion)
S	Standardabweichung
SAF	engl. Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan (engl. Statistical Analysis Plan)
SD	Stabile Erkrankung (engl. Stable Disease)
SE	Standardfehler (engl. Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	engl. Standardised MedDRA Queries
SOC	engl. System Organ Class
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TEAE	Unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (engl. Treatment Emergent Adverse Events)
TREND	engl. Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

Abkürzung	Bedeutung
TTP	Zeit bis zur Progression (engl. Time to Progression)
TTPP	Zeit bis zur Schmerzlinderung (engl. Time to Pain Palliation)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (engl. Time to Response)
UE	Unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	engl. World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers, welches auf Basis der Befristung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht wurde, betrifft die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Selumetinib (Koselugo®) als Monotherapie bei der Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1).

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. Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit auf Basis des Datenschnittes vom 31. März 2021 der Studie **SPRINT** (Befristungsauflage) sowie weiterer Evidenz aus einer japanischen (Studie **D1346C00013**) und chinesischen (Studie **D1346C00011**) Kohorte.

Datenquellen

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib wird die der Befristung zugrundeliegende und zulassungsrelevante Studie **SPRINT** herangezogen, die auch bei der European Medicines Agency (EMA) eingereicht wurde.

Zur Identifizierung möglicher relevanter randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) und Publikationen für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden systematische Recherchen in den bibliographischen Datenbanken (MEDLINE®, EMBASE® sowie Cochrane) und Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register [EU-CTR], Suchportal der WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [ICTRP], Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency [EMA] und Arzneimittel-Informationssystem [AMIce]) durchgeführt. Zudem wurde die Internetseite des G-BA nach zusätzlichen Informationen zu identifizierten relevanten Studien durchsucht. Für die vorliegende Fragestellung konnten keine RCTs identifiziert werden. Deswegen wurden die oben genannten Datenbanken zusätzlich systematisch nach weiteren Untersuchungen durchsucht.

Im Rahmen der systematischen Recherchen wurden die einarmigen Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** identifiziert, für welche bereits Daten zur Behandlung mit Selumetinib vorliegen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Berücksichtigung von Evidenzquellen aus der bibliographischen Literatur- und Registerrecherche im Rahmen der Nutzenbewertung sind in

Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 dargestellt. Mit der Zulassungsstudie **SPRINT** sowie den klinischen Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** wurden ausschließlich drei einarmige Studien mit Relevanz für die Nutzenbewertung identifiziert.

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

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

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

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

Eine detaillierte Beschreibung sowie der Patientenfluss der eingeschlossenen Studien anhand der Items eins bis 22 des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements (inkl. Flow-Chart) unter Berücksichtigung des Studienziels, der Methodik und der Ergebnisdarstellung findet sich im Anhang 4-E.

Die Ergebnisse der Studien wurden analog der Präspezifizierung im Studienprotokoll (Clinical Study Protocol, CSP) bzw. im Statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) dargestellt und ggf. um weitere Effektmaße ergänzt. Alle Endpunkte wurden auf Basis des einarmigen Studiendesigns deskriptiv beschrieben.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden bei den Sicherheitsanalysen ebenso unerwünschte Ereignisse (UE) einbezogen, die auch nach der Sicherheitsnachbeobachtung (Behandlungsende + 30 Tage) erfasst wurden.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die a priori definierten Subgruppen (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Da auf Basis der einarmigen Studie **SPRINT** die Durchführung von Interaktionstests nicht möglich ist, wurden alle Subgruppenanalysen im separaten Anhang 4-G dargestellt. Für die Studie **D1346C00013**

sowie **D1346C00011** wurden auf Basis der Studienpopulation von 12 bzw. 16 Patientinnen und Patienten keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse mit Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von Selumetinib für die patientenrelevanten Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit aus der pivotalen Studie **SPRINT** ist in Tabelle 4-1, für die Studie **D1346C00013** in Tabelle 4-2 sowie für die Studie **D1346C00011** in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **SPRINT**

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumen-änderung der Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*	beträchtlich
	-26,51 ± 13,563 -27,85	
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % *n/N (%)*	
	77,1	
Ansprechen	*Objektive Ansprechrate (ORR)* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	34/50 (68,0) [53,3; 80,5]	
	Bestes objektives Ansprechen (BOR) *n/N (%)*	
	Vollständiges Ansprechen: 0/50 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 34/50 (68,0) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 3/50 (6,0) Stabile Erkrankung: 11/50 (22,0) Krankheitsprogression: 0/50 (0,0) Nicht beurteilbar: 2/50 (4,0)	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Ansprechen (Fortsetzung)	*Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)* *n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	beträchtlich
	34/50 (68,0) 8,0 [4,0; 8,0]	
	Dauer des Ansprechens (DOR) *n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	
	Ansprechen mit nachfolgender Progression oder Tod: 8/34 (23,5) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 26/34 (76,5) n. e. [n. e.; n. e.]	
PFS	*n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	beträchtlich
	Progression: 10/50 (20,0) Progressionsfrei bis zum Datenschnitt: 40/50 (80,0) Median: n. e. [n. e.; n. e.]	
Schmerzen		
NRS-11	*Schmerz des von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 7/7 (100,0) [59,0; 100,0] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	
	NRS-11 – Schmerz des von der Prüfärztin/ dem Prüfarzt bestimmten PN *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	
	NRS-11 – Gesamttumorschmerz *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	
	NRS-11 – Sonstige Schmerzen *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 4/6 (66,7) [22,3; 95,7] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 2/6 (33,3) [4,3; 77,7]	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur Schmerz-linderung	*Schmerzlinderung (≥ 2 Punkte) ohne erhöhte Schmerzmittelgabe* *n/N (%)* *Median (Monate) [95 %-KI]*	beträchtlich
	14/34 (41,2) 1,87 [1,74; 3,55]	
	Schmerzlinderung (≥ 2 Punkte) oder verringerte Schmerzmittelgabe *n/N (%)* *Median (Monate) [95 %-KI]*	
	15/34 (44,1) 3,71 [1,87; n. e.]	
PII	*PII –Selbstberichtet (8–18 Jahre)* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 0,9 Punkte): 12/31 (38,7) [21,8; 57,8] Verschlechterung (≥ 0,9 Punkte): 5/31 (16,1) [5,5; 33,7]	
	PII – Elternberichtet (5–18 Jahre) *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,9 Punkte): 25/45 (55,6) [40,0; 70,4] Verschlechterung (≥ 0,9 Punkte): 9/45 (20,0) [9,6; 34,6]	
Motorfunktion		
PROMIS	*PROMIS – Selbstberichtet (5–18 Jahre)* *n/N (%)*	beträchtlich
	<u>Mobilität</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 6/22 (27,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 3/22 (13,6)	
	<u>obere Extremitäten</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 7/21 (33,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 5/21 (23,8)	
	PROMIS – Elternberichtet (5–7 Jahre) *n/N (%)*	
	<u>Mobilität</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 4/8 (50,0) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 1/8 (12,5)	
	<u>obere Extremitäten</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 3/8 (37,5) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 0/8 (0,0)	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
PROMIS (Fortsetzung)	*PROMIS – Elternberichtet (8–18 Jahre)* *n/N (%)*	beträchtlich
	Mobilität Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 14/23 (60,9) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 2/23 (8,7)	
	obere Extremitäten Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 8/22 (36,4) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 4/22 (18,2)	
MMT	*MMT – Gesamt* *n/N (%) [95 %-KI]*	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 2/30 (6,7) [0,8; 22,1] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/30 (3,3) [0,1; 17,2]	
	MMT – Unilateral untere Extremität *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/11 (9,1) [0,2; 41,3] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/11 (0,0) [0,0; 28,5]	
	MMT – Unilateral obere Extremität *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/12 (8,3) [0,2; 38,5] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/12 (0,0) [0,0; 26,5]	
	MMT – Bilateral untere Extremitäten *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/6 (0,0) [0,0; 45,9] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/6 (16,7) [0,4; 64,1]	
	MMT – Bilateral obere Extremitäten *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	
ROM	*ROM – Gesamt* *Mittelwert ± s*	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 97,73 ± 168,154	
	ROM – Unilateral untere Extremität *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -4,00 ± 50,107	
	ROM – Unilateral obere Extremität *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 123,00 ± 181,054	
	ROM – Bilateral untere Extremität *Mittelwert ± s*	
	Keine ausreichenden Daten für die Analyse zu Zyklus 49 verfügbar	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
	ROM – Bilateral obere Extremität *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 199,67 ± 225,567	
Grooved Pegboard-Test	*Grooved Pegboard Test – Z-Score – PN beeinträchtigte Hand* *Mittelwert ± s*	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -1,39 ± 1,646	
Greifkraft und Schlüsselgriff	*Greifkraft – linke Hand (in kg)* *Mittelwert ± s*	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 10,09 ± 16,103	
	Greifkraft – rechte Hand (in kg) *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 13,06 ± 15,412	
	Schlüsselgriff – unilateraler PN – beeinträchtigte Hand (in kg) *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 37 gegenüber Baseline: 6,19 ± 9,457	
Beinlängen-diskrepanz	*Unterschied in der Beinlänge (cm)* *Mittelwert ± s*	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -1,01 ± 1,387	
Sehfähigkeit	*Sehtest – HOTV-Tafel – rechtes Auge* *n/N (%) [95 %-KI]*	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 1/5 (20,0) [0,5; 71,6]	
	Sehtest – HOTV-Tafel – linkes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 3/5 (60,0) [14,7; 94,7]	
	Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – rechtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): – Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): –	
	Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – linkes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	
	Exophthalmometrie – rechtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 2/7 (28,6) [3,7; 71,0] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Sehfähigkeit (Fortsetzung)	*Exophthalmometrie – linkes Auge* *n/N (%) [95 %-KI]*	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	
	Exophthalmometrie – von PN beeinträchtigtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	
	Exophthalmometrie – nicht beeinträchtigtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 3/7 (42,9) [9,9; 81,6] Verschlechterung (≥ 2 mm): 6/7 (85,7) [42,1; 99,6]	
Atemfunktion	*Einsekundenkapazität ($FEV_{1/0,75}$)* *n/N (%) [95 %-KI]*	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 15 %): 9/11 (81,8) [48,2; 97,7] Verschlechterung (≥ 15 %): 2/11 (18,2) [2,3; 51,8]	
	Atemwegswiderstand (R_{20}) *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 15 %): 5/10 (50,0) [18,7; 81,3] Verschlechterung (≥ 15 %): 5/10 (50,0) [18,7; 81,3]	
	Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (Events/Schlafstunde) *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: +0,575 ± 1,4614	
Darm- und Blasenfunktion: DVQ	*DVQ – Selbstberichtet* *n/N (%) [95 %-KI]*	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 7,8 Punkte): 1/1 (100,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 7,8 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	
	DVQ – Elternberichtet *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 7,8 Punkte): 3/8 (37,5) [8,5; 75,5] Verschlechterung (≥ 7,8 Punkte): 1/8 (12,5) [0,3; 52,7]	
Allgemeiner Gesundheitszustand		
Symptom-checkliste	*Verbesserung der Symptome der Symptomcheckliste*	beträchtlich
	Je nach Symptom Verbesserung um mindestens eine Kategorie bei 2 % – 51 % der Patientinnen und Patienten	
6MWT	*6MWT* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 30 m): 20/31 (64,5) [45,4; 80,8] Verschlechterung (≥ 30 m): 17/31 (54,8) [36,0; 72,7]	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
GIC	*GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Tumorschmerz* *n/N (%)*	beträchtlich
	Verbesserung[a]: 25/31 (80,6) Verschlechterung[b]: 1/31 (3,2)	
	GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtschmerz *n/N (%)*	
	Verbesserung[a]: 23/31 (74,2) Verschlechterung[b]: 1/31 (3,2)	
	GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität *n/N (%)*	
	Verbesserung[a]: 27/31 (87,1) Verschlechterung[b]: 0/31 (0,0)	
	GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Tumorschmerz *n/N (%)*	
	Verbesserung[a]: 11/15 (73,3) Verschlechterung[b]: 1/15 (6,7)	
	GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Gesamtschmerz *n/N (%)*	
	Verbesserung[a]: 10/15 (66,7) Verschlechterung[b]: 2/15 (13,3)	
	GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität *n/N (%)*	
	Verbesserung[a]: 13/15 (86,7) Verschlechterung[b]: 0/15 (0,0)	
	GIC: Elternberichtet (8–18 Jahre) – Tumorschmerz *n/N (%)*	
	Verbesserung[a]: 24/32 (75,0) Verschlechterung[b]: 0/32 (0,0)	
	GIC: Elternberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtschmerz *n/N (%)*	
	Verbesserung[a]: 23/32 (71,9) Verschlechterung[b]: 1/32 (3,1)	
	GIC: Elternberichtet (8–18 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität *n/N (%)*	
	Verbesserung[a]: 26/32 (81,3) Verschlechterung[b]: 0/32 (0,0)	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL	*PedsQL: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtscore* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 13/31 (41,9) [24,5; 60,9] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 7/31 (22,6) [9,6; 41,1]	
	PedsQL: Elternberichtet (3–7 Jahre) – Gesamtscore *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 12/16 (75,0) [47,6; 92,7] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 5/16 (31,3) [11,0; 58,7]	
	PedsQL: Elternberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtscore *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 23/32 (71,9) [53,3; 86,3] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 3/32 (9,4) [2,0; 25,0]	
Sicherheit		
UE	*Unerwünschte Ereignisse (UE)* *n/N (%)*	kein Zusatznutzen
	49/50 (98,0)	
	Schwerwiegende UE (SUE) *n/N (%)*	
	15/50 (30,0)	
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) *n/N (%)*	
	34/50 (68,0)	
	Nicht schwere UE vom CTCAE Grad < 32 *n/N (%)*	
	49/50 (98,0)	
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE *n/N (%)*	
	6/50 (12,0)	

6MWT: 6-Minuten Gehtest; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes Objektives Ansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; DVQ: Disfunctional Voiding Questionnaire; $FEV_{1/0,75}$: Einsekundenkapazität; GIC: Global Impression of Change; HOTV: Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V; KI: Konfidenzintervall; MMT: manueller Muskeltest; n. b.: nicht berechenbar; NF1: Neurofibromatose Typ 1; n. e.: Nicht erreicht; NRS-11: Numerical Rating Scale; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Krankheitsprogression; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PFS: Progressionsfreies Überleben; PII: Pain Interference Index; PN: Plexiformes Neurofibrom; PR: Partielles Ansprechen; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; ROM: Bewegungsfreiheit; s: Standardabweichung; SD: Stabile Erkrankung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: Erreichen der Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“

b: Erreichen der Kategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **D1346C00013**

Endpunkt	**Studie D1346C00013 (N = 12)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumen-änderung der Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*	beträchtlich
	-26,55 ± 29,601 -28,10	
	Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % *n/N (%)*	
	58,3	
Ansprechen	*Objektive Ansprechrate (ORR)* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	4/12 (33,3) [9,9; 65,1] *Hinweis: Bei zwei weiteren Patientinnen und Patienten (16,7 %) lag ein unbestätigtes PR vor, welches im weiteren Studienverlauf noch nicht bestätigt werden konnte.*	
	Bestes objektives Ansprechen (BOR) *n/N (%)*	
	Vollständiges Ansprechen: 0/12 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 4/12 (33,3) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 2/12 (16,7) Stabile Erkrankung: 6/12 (50,0) Krankheitsprogression: 2/12 (16,7) Nicht beurteilbar: 0/12 (0,0)	
	Dauer des Ansprechens (DOR) *n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	
	Ansprechen mit nachfolgender Progression: 1/4 (25,0) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 3/4 (75,0) n. e. [7,46; n. e.]	
Allgemeiner Gesundheitszustand		
CGIC	*n/N (%)*	beträchtlich
	Verbesserung[a]: 5/12 (41,7) Verschlechterung[b]: 0/12 (0,0)	

Endpunkt	Studie D1346C00013 (N = 12) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL	*PedsQL: Selbstberichtet – Gesamtscore* *Mittelwert ± s*	beträchtlich
	Veränderung Zyklus 13 gegenüber Baseline: +6,43 ± 6,069	
	PedsQL: Elternberichtet – Gesamtscore *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 13 gegenüber Baseline: +1,27 ± 11,687	
Sicherheit		
UE	*Unerwünschte Ereignisse (UE)* *n/N (%)*	kein Zusatznutzen
	12/12 (100,0)	
	Schwerwiegende UE (SUE) *n/N (%)*	
	1/12 (8,3)	
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) *n/N (%)*	
	1/12 (8,3)	
	Nicht schwere UE vom CTCAE Grad < 32 *n/N (%)*	
	11/12 (91,7)	
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE *n/N (%)*	
	0/12 (0,0)	

BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes Objektives Ansprechen; CGIC: Clinical Global Impression; CR: Vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; DVQ: Disfunctional Voiding Questionnaire; GIC: Global Impression of Change; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; NF1: Neurofibromatose Typ 1; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Krankheitsprogression; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PII: Pain Interference Index; PR: Partielles Ansprechen; s: Standardabweichung; SD: Stabile Erkrankung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: Erreichen der Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“

b: Erreichen der Kategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **D1346C00011**

Endpunkt	**Studie D1346C00011 (N = 16)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumen-änderung der Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*	beträchtlich
	Prüfarzt -34,48 ± 12,588 -36,11 ICR -33,09 ± 22,013 -33,75	
	Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % *(%)*	
	Prüfarzt: 87,5 ICR: 75,0	
Volumen-änderung der nicht-Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*	
	N = 1 Prüfarzt -36,92 ± n. b. -36,92 ICR -23,60 ± n. b. -23,60	
	Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % *n/N (%)*	
	N = 1 Prüfarzt: 100,0 ICR: 100,0	
Ansprechen	*Objektive Ansprechrate (ORR)* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	Prüfarzt 10/16 (62,5) [35,4; 84,8] ICR 5/16 (31,3) [11,0; 58,7] *Hinweis: Alle sieben Patientinnen und Patienten mit einem unbestätigten partiellen Ansprechen als bestes Ansprechen hatten zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht die Möglichkeit, das partielle Ansprechen in der nachfolgenden Visite zu bestätigen.*	

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Ansprechen (Fortsetzung)	*Bestes objektives Ansprechen (BOR)* *n/N (%)*	
	Prüfarzt Vollständiges Ansprechen: 0/16 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 10/16 (62,5) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 4/16 (25,0) Stabile Erkrankung: 2/16 (12,5) Krankheitsprogression: 0/16 (0,0) Nicht beurteilbar: 0/16 (0,0)	
	ICR Vollständiges Ansprechen: 0/16 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 5/16 (31,3) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 7/16 (43,8) Stabile Erkrankung: 3/16 (18,8) Krankheitsprogression: 1/16 (6,3) Nicht beurteilbar: 0/16 (0,0)	
	Zeit bis zum Ansprechen *n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	
	Prüfarzt 10/16 (62,5) 3,7 [3,52; 3,81] ICR 5/16 (31,3) 3,8 [3,71; n. e.]	
	Dauer des Ansprechens (DOR) *n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	
	Prüfarzt Ansprechen mit nachfolgender Progression: 0/10 (0,0) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 10/16 (62,5) n. e. [n. e.; n. e.] ICR Ansprechen mit nachfolgender Progression: 1/5 (20,0) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 4/16 (25,0) n. e. [8,57; n. e.]	

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
PFS	*n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	beträchtlich
	Prüfarzt Progression: 1/16 (6,3) Median: n. e. [11,10; n. e.] ICR Progression: 3/16 (18,8) Median: 15,93 [11,10; n. e.]	
Schmerz		
PII	*Selbstberichtet (Zyklus 10)* *Mittelwert ± SE [95 %-KI]*	beträchtlich
	-0,7 ± 0,11 [-0,9; -0,4]	
	Elternberichtet (Zyklus 12) *Mittelwert ± SE [95 %-KI]*	
	-0,6 ± 0,23 [-1,1; -0,1]	
Motorfunktion		
PROMIS	*Selbstberichtet (Zyklus 10)* *Mittelwert ± SE [95 %-KI]*	beträchtlich
	Itembank Mobilität: 2,4 ± 0,47 [1,3; 3,4] Itembank obere Extremitäten: 0,7 ± 0,33 [0,0; 1,5]	
	Elternberichtet (Zyklus 12) *Mittelwert ± SE [95 %-KI]*	
	Itembank Mobilität: 1,4 ± 0,80 [-0,4; 3,3] Itembank obere Extremitäten: 1,1 ± 0,34 [0,4; 1,9]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL	*PedsQL: Selbstberichtet – Gesamtscore (Zyklus 12)* *Mittelwert ± SE [95 %-KI]*	beträchtlich
	12,4 ± 1,38 [9,3; 15,4]	
	PedsQL: Elternberichtet – Gesamtscore (Zyklus 12) *Mittelwert ± SE [95 %-KI]*	
	22,1 ± 2,73 [16,5; 27,7]	

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
UE	*Unerwünschte Ereignisse (UE)* *n/N (%)*	kein Zusatznutzen
	16/16 (100,0)	
	Schwerwiegende UE (SUE) *n/N (%)*	
	1/16 (6,3)	
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) *n/N (%)*	
	1/16 (6,3)	
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE *n/N (%)*	
	0/16 (0,0)	

BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes Objektives Ansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall; n. b: nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; NF1: Neurofibromatose Typ 1; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Krankheitsprogression; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PFS: Progressionsfreies Überleben; PII: Pain Interference Index; PR: Partielles Ansprechen; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; s: Standardabweichung; SD: Stabile Erkrankung; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Patientinnen und Patienten mit NF1 haben, vor allem aufgrund eines erhöhten Lebenszeitrisikos für die Entwicklung bösartiger Tumoren, eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung (1). Das mittlere und mediane Sterbealter von Patientinnen und Patienten mit NF1 liegt bei 54-59 Jahren (1). Aufgrund des hohen Sterbealters, und da es sich bei den PN selbst nicht um maligne Tumoren handelt, stellt die Mortalität in der hier vorliegenden pädiatrischen Indikation nicht die wesentliche Krankheitslast dar. Bei Patientinnen und Patienten mit NF1 im Kindes- und Jugendalter wird noch nicht mit einer gegenüber der Allgemeinbevölkerung signifikant erhöhten Mortalität gerechnet. Aus diesem Grund war das Gesamtüberleben weder in der pivotalen Studie **SPRINT** noch in den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** als eigenständiger Endpunkt präspezifiziert. Todesfälle wurden jedoch generell über die Erfassung der Sicherheit erhoben.

In allen Studien traten bis zum jeweiligen Datenschnitt keine Todesfälle unter der Behandlung mit Selumetinib auf.

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

Morbidität

Volumenänderung der PN/Tumoransprechen

Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wächst das Volumen der PN kontinuierlich (2). Eine spontane Reduktion des Volumens von PN bei Kindern und Jugendlichen wurde bislang weder in klinischen Studien (2, 3) noch in der Praxis durch Fachärzte beobachtet (4). So kam auch der G-BA in den Tragenden Gründen zur Erstbewertung von Selumetinib zu der Schlussfolgerung, dass im natürlichen Krankheitsverlauf mit hinreichender Sicherheit keine Spontanremission im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) auftritt (5). Bei Betrachtung der Ergebnisse aus einer natürlichen Verlaufskontrolle (Studie NCI-08-C-0079) ist von einem durchschnittlichen jährlichen Wachstum der PN in Höhe von +22,9 % auszugehen. Im Kontrollarm der Studie 01-C-0222 wurde eine Zunahme des Volumens um +27,4 % pro Jahr festgestellt.

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

Ein partielles Tumoransprechen (≥ 20 % Verringerung des Volumens der Zielläsion) zeigten insgesamt 68,0 % (34/50) der Patientinnen und Patienten in der Studie **SPRINT**. Zusätzlich konnte bei 22,0 % eine Stabilisierung des PN erreicht werden, was bereits einen Therapiefortschritt im AWG darstellt. Im Median wurde das Tumoransprechen nach acht Zyklen unter Selumetinib erreicht und kann zudem als langanhaltend charakterisiert werden. Im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt (32,0 Zyklen) konnte die maximale Dauer des Ansprechens zum Datenschnitt vom 31. März 2021 deutlich auf 64,0 Zyklen erhöht werden. Mit 50,0 % der Patientinnen und Patienten hatte auch weiterhin ein hoher Anteil auf die Behandlung mit Selumetinib angesprochen. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde zum aktuellen Datenschnitt noch nicht erreicht.

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

Unter der Behandlung mit Selumetinib ergibt sich in der einarmigen Studie **D1346C00013** eine stetige und deutliche Reduktion des PN-Tumorvolumens über alle Erhebungszeitpunkte hinweg. Die durchschnittliche beste erreichte prozentuale Volumenreduktion aller Patientinnen und Patienten auf Basis eines unabhängigen Reviews war mit -26,55 % vergleichbar zur Studie

SPRINT. Eine Reduktion des Tumorvolumens von über 20 % konnte bei mehr als der Hälfte der Studienpopulation (7/12; 58,3 %) festgestellt werden.

Auch in der Studie **D1346C00011** konnte eine deutliche Reduktion des Tumorvolumens bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten im Studienverlauf beobachtet werden. Die beste erreichte prozentuale Volumenreduktion der Zielläsion betrug, gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, -34,48 % bzw. -33,09 % bei Beurteilung anhand des ICR. Eine Reduktion des Tumorvolumens von mehr als 20 % erreichten 87,5 % (Beurteilung durch den Prüfarzt) bzw. 75,0 % (Beurteilung anhand des ICR) der Studienpopulation. Bei nur einer Patientin bzw. einem Patienten in der pädiatrischen Kohorte wurde eine nicht-Zielläsion bei Studienbeginn bestimmt. Bezüglich dieser konnte gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt ebenso eine Volumenreduktion von -36,92 % beobachtet werden.

Diese Volumenreduktion der PN geht mit einer beträchtlichen, relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes für die Patientinnen und Patienten einher: Sie profitieren insbesondere durch die Verkleinerung der großen, äußerlich sichtbaren Tumoren, die zu schweren Entstellungen führen und die in der Studie **SPRINT** 88,0 %, in der Studie **D1346C00013** 91,7 % und in der Studie **D1346C00011** 31,3 % der Patientinnen und Patienten betrafen. Des Weiteren werden Symptome gelindert, die direkt durch die PN und deren Raumforderung ausgelöst werden. In der Regel steigt die Morbidität mit zunehmendem Volumen der PN, sodass eine Volumenreduktion sowie das Verhindern des weiteren Wachstums von höchster Relevanz für die Patientinnen und Patienten ist (2).

Zudem besteht bei den PN ein Entartungsrisiko zu malignen peripheren Nervenscheiden-tumoren (MPNST) (6), welches mit zunehmendem Volumen der PN ansteigt (7). Um dieses Entartungsrisiko, welches wesentlich zu der verringerten Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit PN beiträgt, zu reduzieren, ist es essenziell das Wachstum der PN zu stoppen oder eine Volumenverringerung zu bewirken. Dies kann durch die Behandlung mit Selumetinib erreicht werden.

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

Progressionsfreies Überleben

Im Studienverlauf der Studie **SPRINT**, mit einer maximalen Beobachtungszeit von knapp unter 6 Jahren bis zum Datenschnitt vom 31. März 2021 (72 Zyklen, je 28 Tage), waren nur 10 Fälle (20,0 %) progredient. Bedingt durch die geringe Anzahl an Progressionsereignissen wurde der Median für diesen Zeitraum noch nicht erreicht. Bei vier der zehn Patientinnen und Patienten zeigt sich (siehe Abbildung 4-9), dass die Volumenwerte der Ziel-PN trotz Krankheits-progression unterhalb des Ausgangswertes bei Behandlungsbeginn mit Selumetinib liegen. Folglich weisen diese Patientinnen und Patienten durch die initiale Volumenreduktion

weiterhin eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Studienstart ohne kausale Behandlungsmöglichkeit auf.

In der Studie **D1346C00011** konnte gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt nur bei einer Patientin bzw. einem Patienten (6,3 %) eine Krankheitsprogression festgestellt werden. Die Patientin bzw. der Patient wies ein partielles Ansprechen zu Zyklus 8 auf. Das Volumen des Ziel-PN nahm zu Zyklus 12 um ≥ 20 % gegenüber dem besten erreichten Ansprechen zu, weshalb diese Zunahme als Krankheitsprogression eingestuft wurde. Das Volumen des Ziel-PN nahm jedoch zu Zyklus 16 im Vergleich zum Ausgangswert erneut um -22,9 % ab, wodurch dieses nachfolgend wieder als partielles Ansprechen eingestuft wurde. Auf Grundlage der ICR-Bewertung wurde bei 3 Patientinnen und Patienten (18,8 %) eine Krankheitsprogression dokumentiert. Das mediane PFS betrug zum Datenschnitt 15,9 Monate (95 %-KI [11,10; n. e.]). Bei einer Patientin bzw. einem Patienten wurde das bestätigte partielle Ansprechen bei der Beurteilung zu Zyklus 12 bestimmt, aber das Ziel-PN-Volumen stieg bei einer anschließenden nicht geplanten Visite um ≥ 20 % im Vergleich zum besten erreichten Ansprechen. Der Volumenanstieg der nicht-Zielläsion wurde als Krankheitsprogression gewertet, obwohl das Ziel-PN bei dieser Patientin bzw. diesem Patienten immer noch um -23,7 % im Vergleich zu Studienbeginn reduziert war.

Schmerz

PN verursachen häufig Schmerzen, die trotz analgetischer Therapie den Alltag der Patientinnen und Patienten deutlich einschränken (8). Dabei ist hervorzuheben, dass die durch die PN hervorgerufene Symptomatik und Schmerzen sehr heterogen sind, sodass hier bei Baseline nicht alle Patientinnen und Patienten unter Schmerzen litten oder die Schmerzen ggf. durch Analgetika-Behandlung kontrolliert waren. Die Ausprägung der Symptomatik ist abhängig von der Lokalisation der PN sowie auch des Volumens. Folglich geht die Erkrankung bei der pädiatrischen Patientenpopulation mit einer großen Variabilität einher.

Entsprechend hervorzuheben ist die schnell einsetzende (ab Zyklus 3), deutliche und anhaltende Linderung der Schmerzen der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib. Mittels Schmerzbeurteilung anhand der Numerical Rating Scale (NRS-11) in der Studie **SPRINT** wurden für die tumorassoziierten-Schmerzkategorien statistisch signifikante Verbesserungen in der Schmerzintensität zu jedem Erhebungszeitpunkt festgestellt. Hinsichtlich der Kategorie der sonstigen Schmerzen waren signifikante Effekte ab Zyklus 13 zu beobachten. Zudem wurden die Ergebnisse anhand der Responderanalysen bestätigt. Im Studienverlauf erzielten 67,7 % der Patientinnen und Patienten für ein selbstgewähltes PN, welches identisch mit der Auswahl der Prüfärztin/des Prüfarztes war, während der Behandlung mit Selumetinib eine klinisch relevante Verbesserung des Schmerzes (Verringerung ≥ 2 Punkte). Eine Reduktion der Schmerzen zeigte sich ebenfalls bei 60,0 % für ein von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmtes PN, bei 53,8 % für den Gesamttumorschmerz und bei 65,4 % für sonstige Schmerzen. Eine Verschlechterung des Schmerzes um ≥ 2 Punkte in den tumorassoziierten-Schmerzkategorien trat nur bei 12,9-20,0 % der Patientinnen und Patienten über den Studienverlauf auf und folglich deutlich seltener im Vergleich zu einer klinisch relevanten Verbesserung. Bei Betrachtung der Patientinnen und Patienten, welche ein

anderes Ziel-PN als der Arzt gewählt haben, konnte für das selbstbestimmte PN bei allen Patientinnen und Patienten (100,0 %) eine klinisch relevante Verbesserung des Schmerzes anhand der NRS-Skala festgestellt werden.

Die Verbesserung der Schmerzsymptomatik wurde auch mit einem zweiten Erhebungsinstrument in der Studie **SPRINT** festgestellt. Eine klinisch relevante Verbesserung der Beeinträchtigung des Alltags durch die PN-assoziierten Schmerzen mittels Pain Interference Index (PII) um 0,9 Punkte (15 % der Skalenspannweite) wurde für den selbstberichteten PII von 38,7 % der Patientinnen und Patienten und für den elternberichteten PII von 55,6 % der Patientinnen und Patienten erreicht. Eine Verschlechterung um mindestens 0,9 Punkte trat sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII je Visite bei überwiegend deutlich unter 10 % der Patientinnen und Patienten ein. Diese positiven therapeutischen Effekte durch Selumetinib konnten durch die MMRM-Analyse bestätigt werden, in welcher sich statistisch signifikante Verbesserungen sowohl für den selbstberichteten PII als auch für den elternberichteten PII zu jedem Erhebungszeitpunkt unter der Behandlung mit Selumetinib zeigten.

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

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

Motorfunktion

PN können, je nach Lokalisation, die motorischen Funktionen der Patientinnen und Patienten entscheidend einschränken. Durch die Behandlung mit Selumetinib können die motorischen Funktionen stabilisiert und wiederhergestellt werden.

PROMIS

Eine deutliche Verbesserung trat unter der Behandlung mit Selumetinib für den Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)-Fragebogen für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten auf. Für den selbstberichteten PROMIS (5–18 Jahre) berichteten 27,3 % bzw. 33,3 % der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 4,8 Punkte für die Itembänke Mobilität bzw. obere Extremitäten. Für den elternberichteten PROMIS (5–18 Jahre) waren es jeweils 58,1 % und 36,7 % der Patientinnen und Patienten. Auch bei differenzierter Betrachtung der Alterskategorien 5-7 Jahre

und 8–18 Jahre zeigten sich vergleichbare Anteile hinsichtlich einer Verbesserung. Eine klinisch relevante Verschlechterung trat über den Studienverlauf für den selbstberichteten und elternberichteten PROMIS (5–18 Jahre) mit 0,0–23,8 % deutlich seltener auf. Anhand der Ergebnisse aus dem PROMIS-Fragenbogen zeigt sich daher eine beträchtliche Verbesserung der Motorfunktion durch die Behandlung mit Selumetinib.

Die erzielten Ergebnisse in der Studie **SPRINT** werden durch die Ergebnisse der Studie **D1346C00011** gestützt. So zeigten sich in der Studie **D1346C00011** nicht nur positive Veränderungen der Durchschnittswerte gegenüber dem Studienbeginn, sondern auch relevante Effekte anhand des MMRM-Modells. Die Mobilität und die Funktion der oberen Extremitäten der Patientinnen und Patienten verbesserten sich im Vergleich zum Ausgangswert leicht. Dies war unabhängig davon, ob die Ergebnisse auf den Angaben der Eltern oder der Patientinnen und Patienten selbst beruhten. Die Selbsteinschätzung der Mobilität und der Funktion der oberen Extremitäten verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert zu Zyklus 8 am stärksten (2,9 Punkte bzw. 1,0 Punkt). Die maximale Verbesserung des von den Eltern angegebenen Mobilitätswertes wurde in Zyklus 6 (1,5 Punkte) und die maximale Verbesserung des von den Eltern angegebenen Wertes für die oberen Extremitäten wurde in Zyklus 10 (1,3 Punkte) erreicht.

MMT

Die Kraft der Muskelgruppen im selben Körperquadranten wie das PN, gemessen mittels Manuellem Muskeltest (MMT), verbesserte sich im zeitlichen Verlauf der Studie **SPRINT** unter der Behandlung mit Selumetinib. So konnte zu Zyklus 49 für den MMT-Gesamtscore eine Verbesserung der Punktzahl um durchschnittlich 0,34 ± 0,254 Punkte festgestellt werden. Diese Verbesserung der Muskelkraft anhand des MMT-Gesamtscore konnte auch anhand des MMRM-Modells bestätigt werden, welches durch die Altersadjustierung nicht nur auf das Wachstum des Kindes alleine zurückgeführt werden kann. Der minimale klinisch relevante Unterschied (Minimal Important Difference; MID) von 0,75 Punkten wird jedoch von den meisten Patientinnen und Patienten nicht erreicht. Auch die Bewegungsfreiheit (ROM) der Gelenke im selben Körperquadranten wie das PN verbesserte sich während der Behandlung mit Selumetinib leicht (Erhöhung um 97,73 ± 168,154 Grad bis Zyklus 49). Diese Verbesserung der Bewegungsfreiheit wurde durch die Analyse mittels MMRM bestätigt.

Grooved Pegboard-Test

Die mittlere benötigte Zeit für den Geschicklichkeitstest Grooved Pegboard-Test sowie auch der Z-Score und die Anzahl der fallengelassenen Stifte wies im Studienverlauf der Studie **SPRINT** Schwankungen auf. Die bis zu Zyklus 25 beobachtete Verbesserung im vorherigen Datenschnitt konnte auch zum aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 bestätigt werden. Zum neuen Datenschnitt konnten leichte bis moderate Verbesserungen (geringere Punktwerte, kürzere Ausführungszeiten) im Zeitverlauf über einen längeren Beobachtungszeitraum festgestellt werden.

Greifkraft und Schlüsselgriff

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

Atemfunktion

Die PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind, können die Atemfunktion der Patientinnen und Patienten erheblich einschränken und in seltenen Fällen einen lebensbedrohlichen Zustand hervorrufen. Durch die Behandlung mit Selumetinib kann die Atemfunktion der Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN gesteigert werden. Unter der Behandlung mit Selumetinib verbesserte sich die Einsekundenkapazität ($FEV_{1/0,75}$) - für Kinder im Vorschulalter wird das Volumen betrachtet, das sich innerhalb von 0,75 Sekunden ausatmen lässt ($FEV_{0.75}$) - in der Studie **SPRINT** um die klinische Relevanzschwelle von 15 % des Ausgangswertes bei 81,8 % der Patientinnen und Patienten. Eine Verschlechterung um die klinische Relevanzschwelle erlangten nur 18,2 % der Patientinnen und Patienten im Studienverlauf.

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

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

Sehfähigkeit

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

Darm- und Blasenfunktion

Nur wenige Patientinnen und Patienten in der Studie **SPRINT** waren von PN-assoziierten Morbiditäten der Darm- und Blasenfunktion betroffen, sodass für den selbstberichteten Fragebogen Disfunctional Voiding Questionnaire (DVQ) Fragebogen (ausgefüllt von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 8 Jahren) nur Daten zu einer Patientin bzw. einem Patienten vorlagen. Während diese Patientin bzw. dieser Patient zu allen Visiten

insgesamt eine Verbesserung um 7,8 Punkte aufwies, wurde eine klinisch relevante Verbesserung für den elternberichteten DVQ bei 37,5 % der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib erreicht. Nach dem Zyklus 13 trat keine Verschlechterung für den elternberichteten DVQ mehr ein.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Symptomcheckliste

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

Global Impression of Change

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

Eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes konnte auch anhand der Studie **D1346C00013** mittels des Clinical Global Impression of Change (CGIC) bestätigt werden. Zu Zyklus 13 zeigten 16,7 % der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung in der Kategorie „viel besser“ und 25,0 % der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung in der Kategorie

„moderat besser“. Bei keiner Patientin/keinem Patienten wurde zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie eine Verschlechterung des CGIC festgestellt.

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

6-Minuten Gehtest

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

Fazit zur Morbidität

Durch die deutliche Reduktion sowie die Stabilisierung des Tumorvolumens und der damit erzielten Verhinderung der Krankheitsprogression führte die Behandlung mit Selumetinib zu einer Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufs von PN bei NF1. Die Behandlung führte weiterhin zu einer beträchtlichen und schnellen Linderung von Schmerzen, einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und einer leichten Verbesserung der Motor- und Atemfunktion. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich folglich eine unter den unterstützenden Maßnahmen bisher nicht erreichte Verbesserung der durch die PN hervorgerufenen Symptomatik und somit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Selumetinib.

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Durch die vielfältige Symptomatik der PN (wie z. B neuropathische tumorassoziierte Schmerzen, motorische Einschränkungen, Muskelschwäche und Lähmungen, Einschränkungen der Atemfunktion, der Darm- oder Blasenfunktion sowie Entstellungen) ist die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten stark eingeschränkt. Diese kann durch die Behandlung mit Selumetinib verbessert werden. 41,9 % der Patientinnen und Patienten in der Studie **SPRINT** erreichten im Gesamtscore des PedsQL (selbstberichtet; 8–18 Jahre) während der Behandlung mit Selumetinib eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite). Für den elternberichteten PedsQL wurde eine solche klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sogar für 75,0 % der Patientinnen und Patienten (3-7 Jahre) bzw. 71,9 % (8–18 Jahre) gezeigt. Eine Verschlechterung trat nur in 9,4-31,3 % der Fälle (selbstberichtet und elternberichtet) ein. Diese deutliche Verbesserung wurde in allen der 4 Subskalen des PedsQL (physische, emotionale, soziale und schulische Funktionsskala) beobachtet und anhand statistisch signifikanter Verbesserungen zu allen Erhebungszeitpunkten bestätigt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde somit bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib deutlich verbessert.

Auch in der Studie **D1346C00013** war hinsichtlich des selbstberichteten PedsQL eine konsistente Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu allen Zeitpunkten bis zum aktuellen Datenschnitt zu verzeichnen. Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline betrug 6,43 ± 6,069 für den Gesamtwert an Zyklus 13. Auch der elternberichtete PedsQL zeigte eine positive mittlere Veränderung über den Studienverlauf. Insgesamt verbesserte sich die selbst- und elternbewertete Lebensqualität der Patientinnen und Patienten im Laufe der Zeit und blieb bis zum aktuellen Datenschnitt erhalten.

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

Fazit zur Lebensqualität

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

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie **SPRINT** traten UE jeglichen Schweregrades bei 98,0 % der Patientinnen und Patienten auf. In den meisten Fällen waren die Ereignisse jedoch nicht schwer und führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation. 68,0 % der Patientinnen und Patienten hatten mindestens ein schweres UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 und 30 % wiesen ein SUE auf. Zum Behandlungsabbruch aufgrund von UE kam es nur bei 12,0 % der Patientinnen und Patienten. Zudem war bei zwei dieser sechs Patientinnen und Patienten die Ärztin/der Arzt der Meinung, dass die Patientin/der Patient weiterhin von Selumetinib profitieren konnte, sodass eine Behandlung später im Rahmen des Compassionate Use Programms (CPU) wieder aufgenommen wurde (9). Bei insgesamt 98 % der Patientinnen und Patienten traten Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI) auf, jedoch nur bei 28,0 % schwere (CTCAE Grad ≥ 3) AESI und bei 8,0 % schwerwiegende AESI.

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

In der Studie **D1346C00011** ist bei allen Patientinnen und Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE aufgetreten. Die aufgetretenen UE waren jedoch fast ausschließlich von nicht schwerer Ausprägung (CTCAE Grad < 3), da nur eine Patientin oder ein Patient (6,3 %) ein schweres (CTCAE Grad ≥ 3) bzw. ein schwerwiegendes UE im Verlauf der Studie erlitten hat. Bei differenzierter Betrachtung der Ereignisse sind im Vergleich zur Studie **SPRINT** und **D1346C00013** keine zusätzlichen Sicherheitssignale identifiziert worden.

Fazit zur Sicherheit

Die bei der Behandlung mit Selumetinib auftretenden UE sind in der Regel gut behandelbar und reversibel. Unerwartete Nebenwirkungen traten bei der Therapie mit Selumetinib nicht auf. SUE und schwere UE, die im Rahmen der Behandlung aufgetreten sind, konnten erfolgreich therapiert und behoben werden. Weiterhin liegen in der Fachinformation Anweisungen zu potenziellen Dosisanpassungen vor. Insgesamt zeigte sich aufgrund der beobachteten unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen ein gutes Sicherheitsprofil für die Behandlung mit Selumetinib. Für die Endpunktkategorie Sicherheit wird jedoch **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Patientinnen und Patienten mit inoperablen und symptomatischen PN bei NF1 sind einem hohen Risiko für ein weiteres PN-Wachstum ausgesetzt. Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wachsen die PN kontinuierlich. Dabei ist das PN-Wachstum unkontrolliert und unvorhersehbar. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die PN häufig nicht vollständig resektabel, da sie in der Regel mit dem umliegenden Gewebe verflochten sind. Zudem entsteht durch die Resektion oftmals ein erhebliches Komplikationsrisiko sowie ein zusätzlicher Impuls für ein wiederkehrendes Tumorwachstum. Besonders schnell wachsen die PN bei jüngeren Kindern im Alter von 3–5 Jahren (2, 10). Einer der Merkmale von PN ist deren häufig äußerliche Sichtbarkeit (2, 11). In der Studie **SPRINT** führte dies dazu, dass 88,0 % der Kinder und Jugendlichen durch die PN entstellt waren. Dies hat erhebliche negative Konsequenzen auf das Selbstbild der Patientinnen und Patienten: Sie finden sich unattraktiv und meiden soziale Kontakte (12, 13). Dies führt zu einem hohen Maß an psychischem Stress und kann Depressionen auslösen (13, 14). Je größer das sichtbare Tumorvolumen bei diesen Patientinnen und Patienten ist, desto schwerer ist die Entstellung. PN, die im Kopf- oder Halsbereich auftreten, können zu funktionellen Deformierungen führen und in schweren Fällen bei großem Tumorvolumen sogar das gesamte Gesicht entstellen (15, 16). Somit hat die Größe der PN einen direkten Einfluss auf die Schwere der Entstellung.

Durch die Behandlung mit Selumetinib kann eine Reduktion des PN-Tumorvolumens erreicht werden, die bisher mittels der standartisierten Therapiemaßnahmen nicht möglich war. Viele Patientinnen und Patienten zeigten eine deutliche und klinisch relevante Verringerung des Tumorvolumens, wodurch die Krankheitslast, unter anderem auch durch die Verringerung der Entstellung, reduziert wird. Die Größe der PN korreliert jedoch nicht allein mit dem Ausmaß der Symptomatik, sondern es kommt vor allem auch auf die Lokalisation des PN an. So können z. B. kleinere PN auf dem Augenlid eine erhebliche Beeinträchtigung des Sehvermögens und Schmerzen verursachen. Folglich sind bei der Gesamtbeurteilung der bei den Patientinnen und Patienten verursachten Einschränkungen die verschiedenen Faktoren unabhängig voneinander einzubeziehen. Neben der Volumenreduktion großer PN durch Selumetinib werden auch kleine PN stabilisiert und somit ein weiteres Wachstum begrenzt (17). Die Stabilisierung der PN bzw. kleinerer PN kann zudem dazu beitragen, die mit einem Wachstum einhergehende Symptomatik zu verhindern. Bei den Patientinnen und Patienten in der Studie **SPRINT** sowie in den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011**, konnte bei den Patientinnen und Patienten, die keine deutliche Reduktion des Tumorvolumens aufwiesen, das PN überwiegend stabilisiert und das Tumorwachstum aufgehalten werden. Mit einer ausschließlich symptomatischen Behandlung wären diese Therapieerfolge nicht möglich gewesen. Dies ist insbesondere für Patientinnen und Patienten im AWG entscheidend, da diese unter inoperablen PN deutlich stärker zu leiden hätten und durch das weitere Wachstum der PN mit einer weiteren Verschlimmerung der Entstellungen zu rechnen wären.

Da der Endpunkt Entstellung aufgrund notwendiger Einwilligungserklärungen jedes einzelnen Patienten im vorliegenden Modul 4 nicht detailliert adressiert werden kann, wird nachfolgend die hohe Relevanz für die Betroffenen anhand eines exemplarischen Beispiels dargelegt. Das im linken Bild (siehe Abbildung 4-1) dargestellte PN der Halsregion bei einem 10 Jahre alten Patienten wies vor der Behandlung mit Selumetinib ein Volumen von 185 ml auf und konnte bereits nach 13 Behandlungszyklen um 36,2 % reduziert werden. Die Verminderung der durch das PN verursachten Entstellung ist im rechten Bild deutlich erkennbar (17).

Abbildung 4-1: 10 Jahre alter Patient aus SPRINT Studie. Links: Vor Behandlung mit Selumetinib; rechts: nach 13 Zyklen.
Quelle: (17)

Nach fast fünf Jahren der Behandlung mit Selumetinib ist das Tumorvolumen über 60 % reduziert worden. Der betroffene Patient wird nun nicht mehr auf die Entstellung angesprochen, da der Tumor kaum noch sichtbar ist (18).

Abbildung 4-2: 10 Jahre alter Patient bei Einschluss in die SPRINT Studie (links); Im Alter von 14 Jahren nach fast fünf Jahren Behandlung mit Selumetinib (rechts).
Quelle: (18)

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

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

Neben der Größe korreliert insbesondere die Lokalisation der PN mit der Symptomatik bzw. der Morbidität (2). In der Regel ist im Krankheitsverlauf ein weiteres Wachstum der PN und entsprechend eine weitere Verschlechterung der PN-assoziierten Symptome zu erwarten (2, 19, 20). Durch die Behandlung mit Selumetinib kann die durch PN hervorgerufene Symptomatik entscheidend reduziert werden.

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

Selumetinib kann die PN-bedingten heterogenen Symptome effektiv lindern oder stabilisieren. Hervorzuheben ist insbesondere die erzielte Schmerzlinderung durch die Behandlung mit Selumetinib. Als erste zielgerichtete Therapieoption können mit Selumetinib zudem die durch die PN eingeschränkten körperlichen Funktionen verbessert werden. Dabei erhöht sich auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Vor der Einführung von Selumetinib konnten die Symptome im Kinder-. und Jugendlichenalter im AWG nicht zufriedenstellend behandelt werden. Lediglich eine patientenindividuelle, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität war möglich. Eine solche symptomatische Therapie, beispielsweise durch regelmäßige Schmerzmitteleinnahme, auf die viele Patientinnen und Patienten bislang angewiesen waren, ist jedoch bei Weitem nicht ausreichend und birgt Risiken in Form von Schmerzmittelabhängigkeiten oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen (21).

Des Weiteren besteht bei PN ein Entartungsrisiko zu malignen MPNST, welche die Lebensbedrohlichkeit der PN bei NF1 begründen, da sie die Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit PN erheblich verkürzen (6). Dabei steigt das Entartungsrisiko mit zunehmendem Volumen der PN (7). Um dieses Risiko zu reduzieren ist es essenziell, das Wachstum der PN zu stoppen und eine Volumenverringerung zu erreichen. Dies ist durch die kausale Behandlung mit Selumetinib erstmals möglich.

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

Insgesamt weist Selumetinib ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. SUE und schwere UE, die im Rahmen der Behandlung auftraten, konnten erfolgreich behandelt werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Selumetinib ist uneingeschränkt positiv zu bewerten. Selumetinib zeigt auch nach längerer Beobachtungsdauer keine neuen bzw. schwerwiegenden Sicherheitssignale auf und auftretende UE sind durch die in der Fachinformation beschriebenen Dosisanpassungen gut behandelbar. Dies wird seitens der European Medicines Agency (EMA) im Rahmen des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Reports bestätigt. So weist Selumetinib gemäß EMA, insbesondere auch vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, ein gutes Verträglichkeitsprofil mit gut behandelbaren unerwünschten Ereignissen auf.

Fazit zum Zusatznutzen von Selumetinib

Der natürliche Verlauf der NF1 ist durch ein kontinuierliches Wachstum der PN bei den Patientinnen und Patienten gekennzeichnet(2). Dadurch verstärkt sich die Entstellung der Patientinnen und Patienten fortwährend, und auch die physische und psychologische Belastung steigt immer weiter. Dieses Tumorwachstum ist insbesondere für Kinder sehr belastend, da in dieser Altersgruppe die PN am schnellsten wachsen (22). Die PN werden von verschiedenster Tumor-bedingter Symptomatik begleitet. Je nach Lokalisation können PN starke Schmerzen starke Schmerzen verursachen sowie die körperlichen Funktionen, wie Motorik, Atem-, Darm- und Blasenfunktion oder Sehfähigkeit, stark beeinträchtigen. Mit zunehmendem Volumen der PN steigt auch der Einfluss auf die Morbidität (2). Die Kinder und Jugendlichen leiden sehr stark unter den PN und deren Begleit- und Folgeerscheinungen, sodass sowohl ihr Gesundheitszustand als auch ihre Lebensqualität stark eingeschränkt sind, was in der Folge psychologische Belastungen und Stigmatisierung auslöst.

Mit Selumetinib steht für Patientinnen und Patienten mit inoperablen und symptomatischen PN die erste hoch wirksame und zugleich sehr gut verträgliche Therapieoption zu Verfügung. Selumetinib inhibiert selektiv MEK1/2 (Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase), hemmt somit wirksam und zuverlässig das durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Wachstum der PN und kann dieses sogar umkehren. Es handelt sich bei Selumetinib um die erste zugelassene zielgerichtete Therapie, welche dem Wachstum der PN entgegengewirkt, das Tumorvolumen stabilisiert und reduziert damit auch wirksam die heterogenen Symptommanifestationen angeht. Folglich wird die hohe Krankheitslast durch die PN-assoziierten Symptome beträchtlich reduziert und auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. Das gut kontrollierbare Verträglichkeitsprofil von Selumetinib ermöglicht zudem eine zuverlässige Anwendung bei allen Patientinnen und Patienten im AWG. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sowie des therapeutischen Bedarfes im Anwendungsgebiet lassen sich folgende Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu Selumetinib treffen:

- Adressierung eines hohen therapeutischen Bedarfes für ein pädiatrisches Patientenkollektiv;

- Erste kausale und hoch wirksame medikamentöse Behandlungsmöglichkeit;
- Wirksamkeitsnachweis in einer Patientenpopulation mit heterogener Manifestation der Symptomatik in Abhängigkeit von der Lokalisation der PN;
- Deutliche Reduktion des Tumorvolumens um durchschnittlich 27-34 %, was eine Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufes bedeutet;
- Erzielung eines langanhaltenden Tumoransprechens bei 63-68 % der Patientinnen und Patienten;
- Relevante Verbesserung der Entstellung und damit der Stigmatisierung und Folgekomplikationen im Kindes- und Jugendalter;
- Niedrigere Volumenwerte der Ziel-PN im Vergleich zum Ausgangswert bei Behandlungsbeginn trotz Krankheitsprogression;
- Schnell eintretende und signifikante Reduktion der Schmerzsymptomatik;
- Klinisch bedeutsame Verbesserungen bei der Symptomatik (sowohl selbstberichtet als auch der elternberichtet) und Verbesserung der funktionellen Bewertungen;
- Klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität;
- Nachgewiesene gute Verträglichkeit im Rahmen der Langzeitbehandlung ohne das Auftreten neuer Sicherheitssignale;
- Erhöhung der Aussagesicherheit der Effekte durch Bestätigung anhand einer längeren Nachbeobachtungszeit in der Studie **SPRINT** sowie konsistenten Ergebnissen aus weiterer Evidenz.

Insgesamt entsprechen die beobachteten Effekte daher einer großen und klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bei einem gut kontrollierbaren Verträglichkeitsprofil, was die Quantifizierung des Zusatznutzens auch bei der vorliegenden einarmigen Studienlage ermöglicht. So hat der G-BA bereits bei einem früheren Bewertungsverfahren auf Basis einer einarmigen Studie aufgrund einer nicht vorhandenen Spontanremission des Tumors im AWG des Basalzellkarzinom, welches u. a. mit einer deutlichen Entstellung einhergeht, einen Zusatznutzen quantifiziert (23). Aus dem deutlichen Therapiefortschritt und der Deckung des therapeutischen Bedarfes sowie insbesondere der Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufes, lässt sich ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Selumetinib ableiten.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers, welches auf Basis der Befristung durch den G-BA eingereicht wurde, betrifft die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Selumetinib (Koselugo®) als Monotherapie bei der Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 ab 3 Jahren.

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 (24).

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der offenen, einarmigen, multizentrischen Phase-I/II Zulassungsstudie **SPRINT** sowie der offenen Phase-I-Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden näher beschrieben:

Patientenpopulation

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 (25).

Intervention

Selumetinib wird gemäß Fachinformation als orale Applikationsform angewendet. Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF), welche von den Patientinnen und Patienten zweimal täglich (BID) einzunehmen ist. Die Dosierung wird auf die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten basierend auf der KOF individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 5 mg- oder 10 mg-Dosis gerundet. Die maximale Dosis von 50 mg BID bei Patientinnen und Patienten mit einer KOF von ≥ 1,90 m^2 darf nicht überschritten werden (25).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Selumetinib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (Orphan Drug). Der Zusatznutzen von Selumetinib gilt somit mit der Zulassung als belegt. Der Vergleich gegenüber einer Vergleichstherapie entfällt daher auch für die vorliegende Befristung der Nutzenbewertung.

Endpunkte

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet betrachtet. Diese umfassen Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. In Abschnitt 4.2.5.2 findet sich eine vollständige Auflistung der relevanten und im Nutzendossier dargestellten Endpunkte.

Studientyp

Es erfolgt keine Begrenzung der potentiellen Evidenz auf einen bestimmten Studientyp. Klinische Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib in zulassungskonformer Dosierung anhand von patientenrelevanten Endpunkten im Anwendungsgebiet untersuchen, werden unabhängig vom Studientyp in die Untersuchung eingeschlossen. Für die Bewertung des therapeutischen Zusatznutzens von Selumetinib werden grundsätzlich alle Daten dargestellt, die die Grundlage der Zulassungsentscheidung bilden (Orphan Drug) und die beste verfügbare Evidenz darstellen.

Die Zulassungsstudie **SPRINT** sowie die Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** sind einarmige, multizentrische Phase-I/II bzw. Phase-I-Studien. Studien höherer Evidenzstufen konnten für die Patientenpopulation im AWG nicht identifiziert und herangezogen werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.2 formulierten Fragestellung wurden die nachfolgend aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Suche nach RCT sowie nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patienten-population (Indikation)	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen AWG entsprechen
2	Intervention	Therapie mit Selumetinib gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention
3	Vergleichs-therapie	Orphan-Drug, daher keine Vergleichstherapie bestimmt.	Nicht zutreffend
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Andere Studientypen

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
6	Publikations-typ	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	Andere Publikationstypen z. B.: Narrative/(un-)systematische Reviews Meta-Analysen (Konferenz-)Abstracts Poster Letter Editorials Errata Kostenanalysen
7	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt	Nicht zutreffend
8	Publikations-sprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache
AWG: Anwendungsgebiet; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom			

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patienten-population (Indikation)	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1	Patientenpopulation, die nicht dem zugelassenen AWG entsprechen
2	Intervention	Therapie mit Selumetinib gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention
3	Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studientyp (Design)	Nicht-randomisierte klinische Studientypen	Nicht-klinische Studien Tierexperimentelle Studien Pharmakokinetische Modellierungsstudien Case Reports Case Series Retrospektive Studien In-vitro Studien
6	Publikations-typ	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	Andere Publikationstypen z. B.: Narrative/(un-)systematische Reviews Meta-Analysen (Konferenz-)Abstracts Poster Letter Editorials Errata Kostenanalysen
7	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt	Nicht zutreffend
8	Publikations-sprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache
AWG: Anwendungsgebiet; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 24.04.2023 in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt. Die Suche in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) erfolgte am 24.04.2023 über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages. Die systematische Literaturrecherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Es wurden keine zeitlichen oder sprachlichen Einschränkungen vorgenommen. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® der validierte und in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlene Wong-Filter verwendet (24, 26). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 beschrieben und die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt. Die Suche in der Datenbank CENTRAL erfolgte über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages. Die Suche erfolgte am 24.03.2023. Die systematische Literaturrecherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Es wurden keine zeitlichen oder sprachlichen Einschränkungen vorgenommen. Für die Suche nach weiteren Untersuchungen wurde nicht nach dem Studientyp eingeschränkt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A4 beschrieben und die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.2.3.1 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Zur Identifizierung relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCT / weitere Untersuchungen) wurden die Studienregister clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) und das WHO ICTRP Search Portal (https://trialsearch.who.int/) nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht. Zudem wurde im AMIce (https://portal.dimdi.de) und Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) nach weiteren Einträgen zu den als relevant identifizierten Studien gesucht. Die Suche erfolgte am 24.04.2023.

Die Suchstrategien für die Suche in den Studienregistern sind in Anhang 4-B1 (Suche nach RCT) und Anhang 4-B4 (Suche nach weiteren Untersuchungen) beschrieben und die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1 und 4.3.2.3.1 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde im bestehenden Suchfeld nach dem Wirkstoff (Selumetinib), dem Handelsnamen des zu untersuchenden Arzneimittels (Koselugo®) sowie nach den in den Register- und bibliographischen Recherchen identifizierten relevanten Studien

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

gesucht (**SPRINT**, **D1346C00013**, **D1346C00011**). Weiterhin wurde auch nach Treffern auf Basis der identifizierten Registernummern (NCT01362803, EudraCT 2016-000847-16, NCT04495127, JPRN-JapicCTI-205422, NCT04590235) ermittelt.

Alle ausgewiesenen Treffer wurden hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Definition der Suchbegriffe sowie die Selektion der relevanten Treffer wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander überprüft.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Im ersten Schritt wurden die Publikationen bzw. Studien, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, um Duplikate bereinigt. Anschließend wurden die Publikation/Studie basierend auf Titel und Abstracts sowie anschließend anhand der Volltexte gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Im Falle von Abweichungen in der Bewertung wurden diese bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein dritter Reviewer konsultiert. Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren, wurde die identifizierte Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen.

Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken

Die in der Registersuche identifizierten Studieneinträge wurden anhand den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Wenn Bewertungen nicht übereinstimmten, wurden diese bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein dritter Reviewer konsultiert. Die identifizierte Studie wurde die in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen, wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Nutzenbewertungsverfahren, die durch die Suche identifiziert wurden, wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander geprüft. Hierbei wurde zuerst das vorliegende mit dem zu bewertenden AWG abgeglichen. Falls potenziell relevante Nutzenbewertungsverfahren identifiziert wurden, erfolgte anschließend in sämtlichen Dokumenten eine Bewertung der Relevanz der vorliegenden Studieninformationen bezüglich der Einschlusskriterien. Bei abweichenden Bewertungen wurde bis zur Konsensfindung diskutiert. Die identifizierte Studie wurde dann

bei Erfüllung aller Einschlusskriterien in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien" und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Bei der Zulassungsstudie **SPRINT** sowie den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** handelt es sich um einarmige Studien ohne Kontrollgruppen. Die Charakteristika der Studien wurden auf Basis des Studienberichts anhand der Anforderungen des TREND-Statements (Items eins bis 22 sowie TREND-Flow-Chart) im Anhang 4-E separat dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten der einarmigen Phase-I/II-Zulassungsstudie **SPRINT** (Phase-II, Stratum 1) und der Phase-I-Studie **D1346C00013**.

Patientencharakteristika

In der Studie **SPRINT**, **D1346C00013** sowie **D1346C00011** wurden demographische und krankheitsspezifische Charakteristika erhoben, um die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu beschreiben. Hierbei wurden folgende Parameter berücksichtigt:

Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der Studien **SPRINT**, **D1346C00013** und **D1346C00011**

Patientencharakteristika	Statistische Maße		
	SPRINT	**D1346C00013**	**D1346C00011**
Demographische Charakteristika			
Alter (Jahre)	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich	n (%) Männlich Weiblich	n (%) Männlich Weiblich
Abstammung	n (%) Kaukasisch Afroamerikanisch Asiatisch Andere	n (%) Asiatisch	n (%) Asiatisch
Ethnie	n (%) Nicht hispanisch oder Lateinamerikanisch Hispanisch oder Lateinamerikanisch Unbekannt Nicht berichtet	n (%) Nicht hispanisch oder Lateinamerikanisch	n (%) Nicht hispanisch oder Lateinamerikanisch
Ethnische Population	–	–	Chinesisch
Körpergröße, cm	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	–
Gewicht, kg	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	–
KOF, m^2	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	–

Patientencharakteristika	Statistische Maße		
	SPRINT	**D1346C00013**	**D1346C00011**
BMI (kg/m^2)	Mittelwert ± s Median Min–Max	–	–
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Zeit seit der Diagnose von NF1, Jahre	N* Mittelwert ± s Median Min – Max	N* Mittelwert ± s Median Min – Max	N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zeit seit der Diagnose des PN, Jahre	N* Mittelwert ± s Median Min – Max	–	N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Volumen der Zielläsion, ml	Mittelwert ± s Median Min – Max	Mittelwert ± s Median Min – Max	Mittelwert ± s Median Min – Max
Diagnostische Kriterien für NF1	–	n (%) Jegliche Café-au-lait-Flecken Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken Sommersprossen in Achselhöhle oder Leiste Optikusgliom Zwei oder mehr Lisch-Knötchen Ausgeprägte Knochenveränderung Verwandte ersten Grades mit NF1	n (%) Jegliche Café-au-lait-Flecken Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken Sommersprossen in Achselhöhle oder Leiste Optikusgliom Zwei oder mehr Lisch-Knötchen Ausgeprägte Knochenveränderung Verwandte ersten Grades mit NF1
Klassifikation der Zielläsion	n (%) Typisch Nodulär Einzeln nodulär	n (%) Typisch Nodulär Einzeln nodulär	n (%) Typisch Nodulär Unbekannt
Status der Zielläsion	n (%) Progressiv Nicht progressiv Unbekannt	–	–

Patientencharakteristika	Statistische Maße		
	SPRINT	D1346C00013	D1346C00011
Krankheitsspezifische Charakteristika (Fortsetzung)			
Von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik[a]	n (%) Entstellung Schmerzen Beeinträchtigung der Motorfunktion Beeinträchtigung der Atemfunktion Beeinträchtigung der Darm- und Blasenfunktion Beeinträchtigung der Sehfähigkeit Andere	n (%) Entstellung Schmerzen Beeinträchtigung der Motorfunktion Beeinträchtigung der Atemfunktion Beeinträchtigung der Darm- und Blasenfunktion Beeinträchtigung der Sehfähigkeit Andere	n (%) Entstellung Schmerzen Beeinträchtigung der Motorfunktion Beeinträchtigung der Atemfunktion Beeinträchtigung der Darm- und Blasenfunktion Beeinträchtigung der Sehfähigkeit Andere
Wichtigste von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik	n (%) Entstellung Schmerzen Beeinträchtigung der Motorfunktion Beeinträchtigung der Atemfunktion Beeinträchtigung der Darm- und Blasenfunktion Beeinträchtigung der Sehfähigkeit Andere	–	
Von der Zielläsion hervorgerufene Schmerzen	N* Ja Nein	–	N* Ja Nein
Anzahl der von der Zielläsion hervorgerufenen Symptome	Median Min–Max	–	
Lokalisation der Zielläsion	n (%) Hals/Rumpf Kopf Kopf/Hals Rumpf/Extremitäten Rumpf Becken Brust Extremitäten	n (%) Hals/Rumpf Kopf Kopf/Hals Rumpf/Extremitäten Rumpf Körper Extremitäten Andere	n (%) Hals/Rumpf Kopf Kopf/Hals Rumpf/Extremitäten Rumpf Körper Extremitäten Andere

Patientencharakteristika	Statistische Maße		
	SPRINT	D1346C00013	D1346C00011
Krankheitsspezifische Charakteristika (Fortsetzung)			
Lokalisation aller PN	N* Kopf/Hals Becken/Unterleib Brust/Rücken Untere Extremitäten Obere Extremitäten	–	–
Lansky Performance Status	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	–	n (%) 100 90 80 70
Karnofsky Performance Status	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	–	–
Lansky- oder Karnofsky-Performance Status	Mittelwert ± s Median Min–Max	–	–
Vorbehandlung der NF1/PN	n (%) Jegliche Vorbehandlung Medikamentöse Therapie Operation Strahlentherapie	–	n (%) Jegliche Vorbehandlung Medikamentöse Therapie Operation Strahlentherapie
Lateralität der Zielläsion	–	n (%) Beidseitig Rechts Links	–

BMI: Body-Mass-Index; KOF: Körperoberfläche; Max: Maximum; Min: Minimum; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung

N*: Anzahl Patientinnen und Patienten, von denen Daten für das jeweilige Charakteristikum vorliegen

[a] Es können mehrere Symptome von der Zielläsion hervorgerufen werden.

Quelle: (27-29)

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 3 Abs. 2 und Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen (24).

In Abschnitt 4.3.2.3 werden die patientenrelevanten Endpunkte der zulassungsbegründenden SPRINT-Studie und der D1346C00013-Studie dargestellt, welche nachfolgend hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Patientenrelevanz charakterisiert werden.

Tabelle 4-1 gibt eine Übersicht über die in den verschiedenen Studien erhobenen Endpunkte.

Tabelle 4-7: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte der Studie **SPRINT** und der Studien **D1346C00013** sowie **D1346C00011**

Endpunkt	Studie SPRINT	Studie D1346C00013	Studie D1346C00011
Mortalität			
Todesfälle	✓	✓	✓
Morbidität			
Verringerung des Tumorvolumens	✓	✓	✓
Tumoransprechen	✓	✓	✓
Progressionsfreies Überleben	✓	–	✓
Schmerz	✓	–	✓
Motorfunktion	✓	–	✓
Sehfähigkeit	✓	–	–
Atemfunktion	✓	–	–
Darm- und Blasenfunktion	✓	–	–
Gehfähigkeit	✓	–	–
Allgemeiner Gesundheitszustand	✓	✓	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
PedsQL	✓	✓	✓
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse	✓	✓	✓

Mortalität

Operationalisierung

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde in den Studien **SPRINT**, **D1346C00013** und **D1346C00011** anhand der Gesamtzahl an aufgetretenen Todesfällen operationalisiert, welche unter der Behandlung einschließlich der Nachbeobachtungszeit (+ 30 Tage) aufgetreten sind,. Die Erhebung fand somit über die UE mit Todesursache statt.

Patientenrelevanz

Die Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Symptomatische PN in der NF1 stellen eine schwerwiegende Manifestation der Erkrankung dar, unter welcher die Patientinnen und Patienten stark leiden und die deren Lebensqualität stark einschränkt. Patientinnen und Patienten mit NF1 haben eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung. Das mittlere und mediane Sterbealter von Patientinnen und Patienten mit NF1 liegt jedoch bei 54–59 Jahren, sodass in der hier vorliegenden pädiatrischen Indikation nicht mit einer gegenüber der Allgemeinbevölkerung signifikant erhöhten Mortalität zu rechnen ist (1). Folglich wurde in den vorliegenden Studien die Gesamtmortalität auch nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben (9, 30).

Morbidität

Ansprechen / Volumenänderung der Zielläsion

Operationalisierung

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

In der Studie **SPRINT** wurde das Ansprechen anhand von volumetrischen MRT-Scans bewertet, welche mittels einer automatisierten Methode zentral am Pediatric Oncology Branch des National Cancer Institute (NCI-POB) ausgewertet wurden. Auch in den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** wurde das Ansprechen anhand eines unabhängigen zentralen Reviews unter Verwendung volumetrischer MRT-Scans erhoben (32). Das Volumen der Zielläsion wurde anhand der Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS)-Kriterien evaluiert (32) und bzgl. des Ansprechens wie folgt definiert:

- Vollständiges Ansprechen (CR): Vollständige Rückbildung der Zielläsion.
- Partielles Ansprechen (PR): Verringerung des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline. Das partielle Ansprechen wird beim ersten Feststellen als unbestätigt angesehen und wird bestätigt, wenn die PR bis zur nächsten Untersuchung innerhalb von 3-6 Monaten bestehen bleibt.

- Stabile Erkrankung (SD): Keine bis geringe Volumenänderung (< 20 %-ige Zunahme oder < 20 %-ige Abnahme des Volumens der Zielläsion)

- Krankheitsprogression (PD): Zunahme des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline oder im Vergleich zum Zeitpunkt des besten Ansprechens.

Die objektive Ansprechrate (ORR) war in der Studie **SPRINT, D1346C00013** und **D1346C00011** definiert als prozentualer Anteil an Patientinnen und Patienten mit CR oder PR, basierend auf Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Hierbei wurden Daten bis zur Krankheitsprogression oder, in Abwesenheit einer Krankheitsprogression, bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung einbezogen.

Zudem wurde das beste objektive Ansprechen (BOR), vom Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder, in Abwesenheit einer Krankheitsprogression, bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung für alle Patientinnen und Patienten bestimmt.

Die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) wurde in den Studien **SPRINT** und **D1346C00011** ausgewertet und war als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung vor einem neuen Behandlungszyklus definiert, bei dem ein vollständiges Ansprechen oder ein unbestätigtes partielles Ansprechen (sofern dieses im Nachgang bestätigt wurde) festgestellt wurde. Hierbei soll die entsprechende MRT-Untersuchung mit der MRT-Untersuchung übereinstimmen, welche den unten beschriebenen Beginn der Dauer des Ansprechens definiert. Die Bestimmung der TTR beruhte stets auf den geplanten MRT-Untersuchungen zu Beginn eines neuen Behandlungszyklus. Es wurden Patientinnen und Patienten mit CR oder PR in die Berechnung der TTR einbezogen.

Die Dauer des Ansprechens (DOR) war in der Studie **SPRINT** sowie **D1346C00013** und **D1346C00011** definiert als die Zeit von der ersten MRT-Untersuchung vor Beginn eines Behandlungszyklus, bei der ein Tumoransprechen festgestellt (und im Nachgang bestätigt) wurde, bis zu der MRT-Untersuchung, bei der eine Krankheitsprogression oder ein Tod jeglicher Ursache festgestellt wurde. Das Ende der DOR fällt mit der MRT-Untersuchung der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache zusammen.

Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden als auswertbar für das Ansprechen betrachtet. Die Independent Review Committee (IRC)-Charta beschreibt die unabhängige Überprüfung und definiert die Prozesse, Rollen und Verantwortlichkeiten von AstraZeneca sowie des zentralen Anbieters der Bildgebung.

Patientenrelevanz

Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen PN weisen ein hohes Risiko für ein weiteres Wachstum der PN auf. Das PN-Wachstum ist unkontrolliert, unvorhersehbar und tritt besonders bei jüngeren Kindern auf. In der Literatur wird beschrieben, dass der überwiegende Anteil der PN im Krankheitsverlauf kontinuierlich wächst und dass ein besonders schnelles Wachstum in der Regel bei Kindern zu beobachten ist (2, 10). Eine spontane Reduktion des

Volumens von PN bei Kindern und Jugendlichen wurde bislang weder in klinischen Studien (2, 3) noch in der Praxis durch Fachärzte beobachtet (4). Professor Dr. Rosenbaum, Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Sana Kliniken in Duisburg, erläuterte beispielsweise in der Anhörung zum ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib, dass die Schwankungen im Tumorvolumen, 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 (4). So kommt auch der G-BA in den Tragenden Gründen zu Selumetinib zu der Schlussfolgerung, dass im natürlichen Krankheitsverlauf mit hinreichender Sicherheit keine Spontanremission im vorliegenden AWG auftritt (5).

Durch das Volumen, welches die PN einnehmen, werden je nach Lokalisation eine Vielzahl von Symptomen ausgelöst, welche die Patientinnen und Patienten in ihrem/seinem Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten können (2, 33, 34). Besonders hervorzuheben sind die, insbesondere durch oberflächlich sitzende PN verursachten, massiven Entstellungen der Patientinnen und Patienten. . Der Großteil der Patientinnen und Patienten ist von solchen Entstellungen betroffen (2, 11). PN, die im Kopf- oder Halsbereich auftreten, können verschiedene Grade kosmetischer und funktioneller Deformierungen bewirken und in schweren Fällen sogar das gesamte Gesicht der Patientinnen und Patienten entstellen (15, 16). Dies gilt auch für PN im Bereich der Augenhöhle und der Augenlider, welche eine Lidmuskelschwäche, ein Hervortreten des Augapfels, Wangenverformungen und Asymmetrie der Augenlider hervorrufen können und damit erhebliche Veränderungen des Erscheinungsbildes verursachen (12). Dies hat erhebliche negative Konsequenzen auf das Selbstbild der Patientinnen und Patienten. Sie finden sich unattraktiv und meiden soziale Kontakte (12, 13). Dies führt zu einem hohen Maß an psychischem Stress und kann Depressionen auslösen (13, 14). Zusätzlich sind immer wieder Operationen notwendig, um das Tumorvolumen zu verkleinern und das Ausmaß der Entstellung zu reduzieren (35). Diese Operationen sind mit einer Vielzahl an Risiken, z. B. für Blutungen oder Hämatome, verbunden und sind in vielen Fällen nicht durchführbar ohne das umliegende Gewebe oder z. B. das Auge schwer zu schädigen (12, 36). Daher haben Betroffene mit entstellenden PN einen immensen Leidensdruck.

Je größer das sichtbare Tumorvolumen bei den Patientinnen und Patienten ist, desto deutlicher ist die Entstellung. Somit hat die Größe der PN einen direkten Einfluss auf die Stärke der Entstellung. Die Volumenänderung der PN, bzw. das Wachstum durch eine Progression oder die Volumenreduktion durch chirurgische Eingriffe oder medikamentöse Behandlungen, ist daher für die Patientinnen und Patienten von direkt erfahrbarer Relevanz. Die chirurgische Resektion ist jedoch in vielen Fällen nicht indiziert und außer Selumetinib gibt es keine weitere Option zur medikamentösen Behandlung. Eine Reduzierung von Tumoren bzw. Läsionen, die für die Patientinnen und Patienten sichtbar sind, wurde auch in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA als patientenrelevant eingestuft (37-39).

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

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie **SPRINT** und **D1346C00011** definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur volumetrischen MRT-Bewertung, in der eine Progression oder der Tod jeglicher Ursache festgestellt wurde, unabhängig davon, ob die Patientin/der Patient die Studienmedikation abbrach oder eine andere Behandlung für das PN (nach Absetzen der Studienmedikation) vor der Progression erhalten hat.

Eine Krankheitsprogression wurde anhand der REiNS-Kriterien definiert als eine 20 %ige Zunahme des Volumens der Zielläsion, gemessen anhand volumetrischer MRT-Aufnahmen. Die Beurteilung, ob eine Krankheitsprogression vorlag, erfolgte zentral durch eine erfahrene Radiologin bzw. einen erfahrenen Radiologen auf Basis der MRT-Aufnahmen.

Detaillierte Informationen zur volumetrischen MRT-Bestimmung finden sich beim Endpunkt Tumoransprechen.

Der Endpunkt PFS wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.

Patientenrelevanz

Therapieziele im Anwendungsgebiet sind unter anderem die Verzögerung der Krankheitsprogression sowie die Verbesserung des gegenwärtigen Gesundheitszustands. Ein PFS-Ereignis (Tod oder Krankheitsprogression) bedeutet nicht nur eine Verschlechterung der tumorbedingten Symptomatik infolge der Zunahme des Tumorvolumens, sondern geht in der Regel auch mit weiteren Nebenwirkungen einher. Das Fehlen weiterer medikamentöser und kausaler Behandlungsmöglichkeiten führt folglich zur Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Folglich ist das PFS patientenrelevant.

Schmerz

PN sind eine häufige Ursache für neuropathische Schmerzen, die trotz analgetischer Therapie, deutliche Einschränkungen der Patientinnen und Patienten im Alltag hervorrufen können (34, 40).

Operationalisierung: Schmerzskala NRS-11

Der Endpunkt Schmerz wurde in der Studie **SPRINT** anhand der NRS-11 Schmerzskala gemessen und bewertet. Die NRS-11-Schmerzskala ist eine 11-stufige numerische Skala zur Selbsteinschätzung der Intensität der auftretenden Schmerzen (41). Sie besteht aus einer horizontalen Linie, wobei 0 am rechten Ende der Skala „keine Schmerzen" und der Wert 10 am linken Ende der Skala die „schlimmsten vorstellbaren Schmerzen" repräsentiert. Die Patientinnen und Patienten wurden gebeten, die Zahl von 0 bis 10 einzukreisen, die ihre schlimmsten Schmerzen in der letzten Woche am besten beschreibt. Der Schmerz anhand der NRS-11-Schmerzskala wurde in der **SPRINT**-Studie für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 8 Jahren bestimmt (N = 34).

Die primäre Kategorie zur Bewertung des NRS-11 war die Bewertung der Schmerzen eines bestimmten PN (z. B. der Zielläsion). Weiterhin wurde der Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN, der Schmerz eines von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmten PN (der Zielläsion), der Gesamttumorschmerz sowie von sonstigen Schmerzen mittels NRS-11-Schemerzskala erhoben.

Einige Patientinnen und Patienten erhielten bei der Untersuchung zu Baseline eine frühere Version der NRS-11-Schmerzskala (Version 1), welche nicht spezifisch die Schmerzen der von der Prüfärztin/dem Prüfarzt gewählten Zielläsion abfragte. Stattdessen wurden, wie auch bei Patientinnen und Patienten, die die neuere Version 2 ausfüllten, zusätzlich die Schmerzen in den Kategorien Schmerzen eines selbstgewählten PN, Gesamttumorschmerz und Gesamtschmerz abgefragt. Somit wurden von den Patientinnen und Patienten, die bei der Untersuchung zu Baseline die Version 1 des Fragebogens ausfüllten, nur Patientinnen und Patienten in die primäre Analyse einbezogen, deren selbstgewähltes PN mit dem von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmten Zielläsion übereinstimmt. Dadurch konnte über alle Zeitpunkte hinweg der Schmerz desselben PN erhoben werden. Zusätzlich wird für die Patientinnen und Patienten, welche die NRS-Schmerzskala mittels Version 1 beantwortet haben, auch die Schmerzen mit abweichender Zielläsion dargestellt.

Schwellenwert Responderanalysen: Bei der Analyse des NRS-11 war eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf der Skala als MID im SAP präspezifiziert. Diese klinische Relevanzschwelle ist auch in der Literatur belegt und entspricht dem Schwellenwert von 15 % gemäß Modulvorlage (42-46).

Der Endpunkt Schmerz anhand der NRS-11-Skala wurde in den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** für pädiatrische Patienten nicht erhoben.

Operationalisierung: Zeit bis zur Schmerzlinderung

Die Zeit bis zur Schmerzlinderung (Time to pain palliation, TTPP) wurde in der Studie **SPRINT** basierend auf den Ergebnissen der NRS-11-Schmerzskala bestimmt und als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienmedikation bis zum Datum der ersten beobachteten Schmerzlinderung definiert. Dieser Endpunkt setzte sich aus den Komponenten Änderung der Schmerzintensität der von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmten Zielläsion und dem unveränderten oder reduzierten Schmerzmitteleinsatz zusammen. Der Einsatz von Schmerzmitteln wurde

hierbei im Rahmen einer Schmerzmittelbefragung, bei welcher die Art, Dosis und Häufigkeit des Schmerzmittelgebrauchs angegeben wurde, sowie bei der Dokumentation begleitender Medikation erhoben und anhand des Stufenschemas der WHO zum Schmerzmitteleinsatz quantifiziert. Hierbei wurden die folgenden Kategorien der Schmerzbehandlung verwendet:

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

Es wurden alle Schmerzmittel innerhalb der letzten sieben Tage vor Erhebung der NRS-11-Schmerzskala zur Beurteilung der Schmerzbehandlung berücksichtigt. Wenn die Patientinnen oder Patienten innerhalb dieses Zeitraums mehr als eine Medikation mit unterschiedlicher Stufe erhielten, wurde nur die Medikation mit der höchsten Stufe berücksichtigt.

Für den Endpunkt TTPP wurden zwei Definitionen der Schmerzlinderung betrachtet und im Dossier dargestellt:

1. Bei der Definition 1 wurden nur Patientinnen und Patienten in die Analyse eingeschlossen, die bei Baseline ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zeigten. Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmitteln.

2. Bei der Definition 2 wurden auch Patientinnen und Patienten mit einem NRS-11-Schmerzscore < 2 Punkte bei Baseline eingeschlossen. Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmittel oder als unveränderte oder reduzierte Schmerzintensität anhand der NRS-11-Schmerzskala bei gleichzeitiger Reduktion der Schmerzmittelbehandlung um mindestens eine Stufe.

Der Endpunkt Zeit bis zur Schmerzlinderung auf Basis der Ergebnisse der NRS-11-Skala wurde in den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** für pädiatrische Patienten nicht erhoben. Ergänzend wurde die Schmerzlinderung unter Selumetinib anhand der eingenommen Schmerzmedikation deskriptiv dargestellt.

Operationalisierung: Pain Interference Index (PII)

Die durch den Schmerz hervorgerufene Beeinträchtigung wurde in der Studie **SPRINT** und **D1346C00011** mittels des PII erhoben. Der PII ist eine validierte Skala zur Bewertung des Ausmaßes der Beeinträchtigung in den Alltagaktivitäten der Patientinnen und Patienten in den letzten 7 Tagen (47). Der PII umfasst in Bezug auf den Schmerz die nachfolgenden Items:

Die Schmerzen…

- …machen es schwierig, aufmerksam zu sein.
- …erschweren Aktivitäten außerhalb der Schule.
- …erschweren es, Zeit mit Freunden zu verbringen.
- …beeinflussen die Stimmung.
- …beeinträchtigen die Fähigkeit, körperliche Aktivitäten auszuüben.
- …beeinträchtigen den Schlaf.

Die sechs Items werden auf einer 7-stufigen Likert-Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 6 = „vollkommen“ von Kindern ab 8 Jahren selbst sowie bei Kindern ab 5 Jahren durch die Eltern bewertet. Der PII wird als Mittelwert der Items berechnet, sofern mindestens die Hälfte der Items beantwortet wurde. Eine höhere Punktzahl bedeutet hierbei eine stärkere Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten der Patientinnen und Patienten.

Schwellenwert Responderanalysen: Für den PII wurde in der Indikation NF1 bisher keine MID validiert. Daher wurde in der Studie **SPRINT** post-hoc die Relevanzschwelle von 15 % gemäß Modulvorlage verwendet. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im PII um durchschnittlich 0,9 Punkte dargestellt.

Der Endpunkt Schmerz anhand des PII wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.

Patientenrelevanz

Da Schmerzen direkt von den Patientinnen und Patienten wahrgenommen werden, wird das Auftreten dieser Beschwerden als auch deren Intensität als unmittelbar patientenrelevant eingestuft. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Auch der G-BA bewertete in früheren Nutzenbewertungen den Schmerz als patientenrelevanten Endpunkt (48, 49). Somit ist auch in der vorliegenden Nutzenbewertung der Endpunkt „Schmerzen“, erhoben mittels NRS-11-Schmerzskala und PII, als patientenrelevant zu betrachten.

Symptomatik – Motorfunktion

PN können je nach Lokalisation die Bewegungsfreiheit eines Gelenks einschränken oder Schmerzen bei Bewegungen verursachen und somit zu einer entscheidenden Beeinträchtigung der motorischen Funktion führen. Für Patientinnen und Patienten, welche aufgrund dieser sogenannten Motor-PN Einschränkungen ihrer motorischen Ffunktion aufweisen, wurde die

Verbesserung dieser Symptomatik mittels des MMT, der Messung der ROM, einem Geschicklichkeitstest mittels Stecktafel (Grooved Pegboard-Test), Messung der Greifkraft und des Schlüsselgriff (grip strength and key pinch), Messung der Unterschiede in der Beinlänge beider Beine (leg length discrepancy), sowie des PROMIS für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten erhoben.

Operationalisierung: Motorfunktion PROMIS

Zur patientenberichteten Erfassung der Veränderung der Motorfunktion in den Studien **SPRINT** und **D1346C00011** wurde der PROMIS-Fragebogen (Patient Reported Outcome Measurement Information System) für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten (Pediatric Short Form v1.0) angewendet (50). PROMIS ist ein valides und reliables Instrument mit hoher Flexibilität, bei dem Fragestellungen und mehrere in diesem Instrument vorhandener Itembänke flexibel miteinander verbunden werden können (50-52). Die PROMIS-Skala zur Motorfunktion bewertet die Bereiche Mobilität und Funktion der oberen Extremitäten innerhalb der letzten sieben Tage und beinhaltet Items zur Mobilität wie „Ich kann eine Treppe hinaufgehen, ohne mich an etwas festzuhalten“ und Items der oberen Extremitäten wie „Ich kann mein Hemd oder meine Hose zuknöpfen“.

Die Kurzversionen bestehen jeweils aus acht Items unter Verwendung einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = „kann ich nicht“, 4 = „kann ich ohne Schwierigkeiten“). Die Rohwerte wurden in T-Scores (transformed scores) umgewandelt, die auf Referenzdaten aus der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung basieren (53). Beim T-Score ist 50 der Mittelwert der US-Referenzpopulation und 10 ist die Standardabweichung (s) dieser Population. Sowohl die Rohwerte als auch die T-Scores wurden separat ausgewertet. Höhere Werte zeigen hierbei eine bessere Motorfunktion an.

Der Fragebogen wurde bei Kindern ab 8 Jahren mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion von ihnen selbst sowie der analoge Elternbericht bei Kindern ab 5 Jahren mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion von den Eltern ausgefüllt. Ob eine PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied die Prüfärztin/der Prüfarzt bei Baseline auf Basis der Lage der PN und den vorhandenen Symptomen.

Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt.

Schwellenwert Responderanalysen: Für den PROMIS wurde für die Studie **SPRINT** post-hoc als Schwelle der klinischen Relevanz auf Basis der Modulvorlage eine MID festlegt, die genau 15 % der Skalenspannweite umfasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im PROMIS um durchschnittlich 4,8 Punkte im Rohwert dargestellt. Diese Relevanzschwelle entspricht dem in der Studie eingesetzten Fragebogen und ist für alle Skalen (selbstberichtet und elternberichtet) übertragbar.

Der Endpunkt Motorfunktion „PROMIS“ wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.

Operationalisierung: Motorfunktion MMT

Die Beurteilung der Motorfunktion in der Studie **SPRINT** bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität wurde in Bezug auf die Kraft für jede Muskelgruppe mittels des manuellen Muskeltests (manual muscle test, MMT), einer validen und zuverlässigen Messmethode der Muskelstärke der Extremitäten (Skala von 0 bis 5 des Medical Research Council (54)) erhoben (55). Jede durch ein PN beeinträchtigte Muskelgruppe wurde, basierend auf der anatomischen Lage des PN, einem Körperquadranten der Patientin/des Patienten zugewiesen:

- Obere oder untere Extremitäten
- Unilateral oder bilateral

Der Gesamtscore des MMT wurde aus der durchschnittlichen Bewertung (Skala von 0 bis 5 des Medical Research Council (54)) der Muskelkraft jeder Muskelgruppe im gleichen Körperquadranten wie das PN berechnet.

Die Beurteilung des MMT wurde bei Kindern und Jugendlichen mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion, also Patientinnen und Patienten mit PN, welche nach Einschätzung der Prüfärztin oder des Prüfarztes das Potenzial haben, motorische Funktionsstörungen, Schwäche oder Kompression des Rückenmarks zu verursachen, durchgeführt.

Der MMT ist ein von Ärzten verwendetes Standardmaß. Die Skalenwerte konnten durch Verwendung eines„±“ um 0,3 Punkte auf- bzw. abgewertet werden. Die „±“-Werte haben für jede Zahl eine spezifische klinische Bedeutung. Für die Analyse im Manuskript von Gross et al. 2020 wurden diese Werte in die so genannte Kendall-Skala umgewandelt, wie den Studienunterlagen zu entnehmen ist. Um die klinischen Definitionen und die Differenzierung der Ordinalskalen beizubehalten, wurde bei diesem Ansatz die Differenz von 0,3 als Mittel zur Angabe eines „±“ gegenüber den ganzzahligen Werten verwendet. Die einfache Verwendung von 0,5 ist nicht möglich, da jedes „±“ eine individuelle Stufe darstellt (z. B. ist 4+ nicht dasselbe wie 5 in dieser Ordinalskala). Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt.

Schwellenwert Responderanalysen: Für die Beurteilung einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Kraft mittels MMT im Vergleich zu Baseline wurde die Schwelle von 15 % basierend auf der Modulvorlage herangezogen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung von mindestens 0,75 Punkten dargestellt.

Der Endpunkt Motorfunktion „MMT“ wurde in den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** nicht erhoben.

Operationalisierung: Motorfunktion ROM

Die Beurteilung der Motorfunktion in der Studie **SPRINT** bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität erfolgte auch für die Bewegungsfreiheit (range of motion, ROM) für jedes Gelenk (gemessen in Grad). Jedes durch ein PN beeinträchtigte Gelenk wurde hierbei, basierend auf der anatomischen Lage des PN, einem Körperquadranten der Patientin bzw. dem Patienten zugewiesen:

- Obere oder untere Extremitäten
- Unilateral oder bilateral

Der ROM wurde als Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke berechnet; hierbei zeigt ein höherer ROM-Score eine höhere Bewegungsfreiheit an.

Die Bewegungsfreiheit wurde bei Kindern und Jugendlichen mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion durchgeführt. Ob eine PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied die Prüfärztin/der Prüfarzt bei Baseline auf Basis der Lage der PN und den vorhandenen Symptomen. Visiten, bei denen die Anzahl der untersuchten Gelenke geringer war als bei Baseline, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.

Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt.

Der Endpunkt Motorfunktion „ROM“ wurde in den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** nicht erhoben.

Operationalisierung: Motorfunktion Grooved Pegboard-Test

In der Studie **SPRINT** wurde bei Patientinnen und Patienten ab 5 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch ein PN ein Geschicklichkeitstest mittels Grooved Pegboard durchgeführt. Der Grooved Pegboard-Test ist ein Instrument, das die manuelle Geschicklichkeit und die Koordination untersucht (56). Bei diesem Test müssen 25 schlüsselartige Stifte (pegs) in Löcher mit zufällig angeordneten Schlitzen auf einer Stecktafel eingesetzt werden. Die Stifte müssen hierbei gedreht werden, damit sie in das Loch passen. Erhoben wird die Zeit bis zur Vervollständigung der Stecktafel, der Z-Score sowie die Anzahl der fallengelassenen Stifte. Der Test wurde jeweils einmal mit der dominanten Hand und einmal mit der nicht-dominaten Hand durchgeführt. Zusätzlich zu der Unterscheidung nach der Händigkeit, wurde auch jeweils die Lokalisation des PN berücksichtigt und die Ergebnisse jeweils einmal für die Hand auf der Seite der PN sowie für die Hand auf der anderen Seite getrennt betrachtet. Falls eine bilaterale PN-Beeinträchtigung vorhanden war, wurde zwischen der am meisten beeinträchtigten und der am wenigsten beeinträchtigten Hand unterschieden.

Der Z-Score ist ein standardisierter Wert, der mittels im Handbuch angegebenen alters-abhängigen Normwerten berechnet wird. Ein negativer Z-score zeigt eine überdurchschnittliche

Geschicklichkeit, ein positiver Wert eine unterdurchschnittliche Geschicklichkeit für das entsprechende Alter an.

Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt.

Der Endpunkt Motorfunktion „Grooved Pegboard-Test“ wurde in den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** nicht erhoben.

Operationalisierung: Motorfunktion Greifkraft und Schlüsselgriff

Die Greifkraft und die Kraft des Schlüsselgriffs (grip strength and key pinch) wurde in der Studie **SPRINT** mittels Dynamometer in kg bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfähigkeit bestimmt. Ob eine PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied die Prüfärztin/der Prüfarzt bei Baseline auf Basis der Lage der PN und den vorhandenen Symptomen.

Bei unilateraler PN-Lokalisation wurde zwischen der durch die PN beeinträchtigten und der nicht von der PN beeinträchtigten Seite unterschieden. Bei bilateraler PN-Lokalisation wurde zwischen der dominanten und der nicht-dominanten Hand unterschieden.

Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt.

Der Endpunkt Motorfunktion „Greifkraft und Schlüsselgriff“ wurde in den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** nicht erhoben.

Operationalisierung: Motorfunktion Beinlängendiskrepanz

Die Beinlängendiskrepanz, also der Unterschied der Länge beider Beine in cm, wurde in der Studie **SPRINT** bei Patientinnen und Patienten mit PN des Lenden-Kreuz-Geflechts (Plexus lumbosacralis) oder der unteren Extremität gemessen. Das Lenden-Kreuz-Geflecht ist ein Geflecht der anterioren Äste der Spinalnerven des Lenden- und Kreuzabschnitts des Rückenmarks Die Messung sollte vom vorderen oberen Darmbeinstachel bis zum Schienbeinknöchel durchgeführt werden. Die Patientinnen und Patienten sollten hierfür in Rückenlage mit gestreckten Hüften und Knien liegen.

Der Endpunkt Motorfunktion „Beinlängendiskrepanz“ wurde in den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** nicht erhoben.

Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der

Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Eine Verbesserung der Motorfunktion beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist somit direkt patientenrelevant. Daher gelten MMT, ROM, der Grooved Pegboard-Test, die Greifkraft und der Schlüsselgriff sowie der PROMIS als patientenrelevant. In früheren Verfahren wurde das PROMIS-Instrument vom G-BA als patientenrelevant eingeschätzt (52).

Symptomatik – Sehfunktion

PN im Augenbereich können die Sehfähigkeit der Patientinnen und Patienten erheblich limitieren. Die Analyse der Sehfunktion schließt nur die Patientinnen und Patienten ein, die PN im Bereich der Augenhöhle aufweisen. Die Endpunkte für Patientinnen und Patienten mit PN im Bereich der Augenhöhlen waren die Sehschärfe und das Ausmaß des Exophthalmus, also dem Hervortreten eines oder beider Augen aus der Augenhöhle.

Operationalisierung

Exophthalmus: Der Exophthalmus beschreibt das krankhafte Hervortreten eines oder beider Augen aus der Augenhöhle. Das Ausmaß des Exophthalmus wurde in der Studie **SPRINT** mittels Exophthalmometrie gemessen und in mm angegeben.

Sehschärfe: Die Sehschärfe wurde in der **SPRINT**-Studie mittels des HOTV-Tests (eine Sehtesttafel, bei welcher die Buchstaben H, O, T und V in abnehmender Größe erkannt werden müssen**)** oder, bei Patientinnen und Patienten, die zu jung waren, um einen HOTV-Test zuverlässig durchzuführen, mittels Teller-Acuity-Sehtesttafel gemessen. Die Sehschärfe wurde beim HOTV-Test in logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) angegeben und bei den Teller-Acuity-Sehtesttafeln zunächst in Zyklen/cm aufgezeichnet und anschließend in logMAR umgerechnet. Der logMAR ist dabei der Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels. Ein abnehmender logMAR-Wert entspricht also einer Verbesserung der Sehschärfe.

Üblicherweise erfolgt die Darstellung der Sehschärfe und des Exophthalmus jeweils für das linke Auge und das rechte Auge einzeln. Zusätzlich wurde in der **SPRINT**-Studie jedoch auch jeweils die Auswertung für das von dem PN betroffene Auge und das nicht von dem PN betroffene Auge dargestellt.

Der Endpunkt Sehfähigkeit wurde in den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** nicht erhoben.

Patientenrelevanz

Eine Verbesserung der Sehschärfe wird durch die Patientinnen und Patienten direkt wahrgenommen und spiegelt somit direkt die Veränderung des Gesundheitszustandes wider. Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um 0,2 logMAR gegenüber dem Ausgangswert liegt ein patientenrelevanter therapeutischer Behandlungseffekt im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV vor. Auch vom G-BA wurde die Sehschärfe in früheren Nutzenbewertungserfahren als unmittelbar patientenrelevant angesehen (57).

Symptomatik – Atemfunktion

PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind, können die Atemfunktion der Patientinnen und Patienten erheblich einschränken. Diese Einschränkung kann potenziell lebensbedrohliche Ausmaße annehmen. Bei allen Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN wurde die Verbesserung der Atemfunktion gegenüber der Baseline durch Messung der Einsekundenkapazität (FEV_1) - für Kinder im Vorschulalter wird das Volumen betrachtet, das sich innerhalb von 0,75 Sekunden ausatmen lässt ($FEV_{0.75}$) - und des Atemwegswiderstands bei 20 Hz (R_{20}) mittels Oszillometrie bestimmt. Zudem wurden bei Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bestimmt. Es handelt sich hierbei um valide Methoden, welche zur Erhebung der Atemfunktion bei NF1 Patientinnen und Patienten vom REiNS-Komitee empfohlen werden (58).

Operationalisierung

PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind (Atemwegs-PN), können die Atemfunktion der Patientinnen und Patienten erheblich einschränken. Folglich wurde bei allen Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN die Einsekundenkapazität ($FEV_{1/0.75}$), der Atemwegswiderstand bei 20 Hz (R_{20}) und der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) erhoben.

Die Einsekundenkapazität (FEV_1) wurde in der Studie **SPRINT** mittels Spirometrie, einem Routineverfahren zur Untersuchung der Lungenfunktion, bestimmt. Die FEV_1 ist das Volumen, welches sich bei maximaler Exspiration innerhalb von 1 Sekunde ausatmen lässt. Für Kinder im Vorschulalter wird hierbei das Volumen betrachtet, das sich innerhalb von 0,75 Sekunden ($FEV_{0.75}$) ausatmen lässt.

Der Atemwegswiderstand bei 20 Hz (R_{20}) wurde in der Studie **SPRINT** mittels Impulsoszillometrie erhoben.

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) wird durch einen wiederholten Kollaps der Atemwege während des Schlafs verursacht, der zu einer teilweisen Obstruktion (Hypopnoe) oder einer vollständigen Obstruktion (Apnoe) führt und durch Atemwegs-PN ausgelöst werden kann.

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) gibt die Anzahl von Schlafstörungen (Apnoe- und Hypopnoe-Ereignissen) pro Stunde im Schlaf wieder.

Schwellenwert Responderanalysen: Auf Grundlage der Empfehlung des REiNS-Komitees für klinische Relevanzschwellen der Atemfunktion, wurde eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung des $FEV_{1/0.75}$ durch eine Zunahme bzw. Abnahme von 12 % des Wertes bei Baseline und eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung des R_{20}-Wertes durch eine Abnahme bzw. Zunahme von 20 % im Vergleich zum Ausgangswert beschrieben. Zusätzlich wird die Schwelle von 15 % gemäß Modulvorlage herangezogen (58).

Nur bei Patientinnen und Patienten mit einem AHI > 5 zu Beginn der Studie wurde eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung anhand der von *Plotkin et al*. vorgeschlagenen MIDs bestimmt (58).

Der Endpunkt Atemfunktion wurde in den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** nicht erhoben.

Patientenrelevanz

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

Symptomatik – Darm- und Blasenfunktion (DVQ)

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

Operationalisierung

Die Veränderung der Darm- und Blasenfunktion bei Patientinnen und Patienten mit einer PN-assoziierten Morbidität der Darm- oder Blasenfunktion bei Baseline wurde in der Studie **SPRINT** mittels des DVQ erhoben. Der DVQ ist ein Fragebogen, der die Symptome und den Schweregrad der Darm- und Blasenfunktion (z. B. Dringlichkeit, Verstopfung, Inkontinenz, nächtliches Harnlassen) bewertet. Der Fragebogen besteht aus 14 Items. Das letzte Item, welches lediglich eine generelle Rückmeldung zum Fragebogen erhob, wurde nicht in die Berechnung des Gesamtscores mit einbezogen. Ein Score von ≥ 11 (von insgesamt 52 erreichbaren Punkten) wurde als Schwelle zur Klassifizierung einer Darm- und Blasenfunktionsstörung definiert. Ein höherer Wert spiegelt eine höhere Symptomatik wider.

Der Fragebogen wurde in einer selbstberichteten Version von Patientinnen und Patienten ab 8 Jahren sowie als elternberichtete Version von allen Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Symptomatik der Darm- und Blasenfunktion ausgefüllt.

Schwellenwert Responderanalysen: Als Signifikanzschwelle für eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde eine Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite gemäß Modulvorlage herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens 7,8 Punkte dargestellt.

Der Endpunkt Darm- und Blasenfunktion wurde in den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** nicht erhoben.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der

Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Darm- und Blasenfunktionsstörung sind für den Patientinnen und Patienten sehr einschränkende und belastende Symptome, die er direkt spürt. Die Verbesserung der Symptome, erhoben mittels des DVQ-Fragebogens, ist daher als unmittelbar patientenrelevant einzuschätzen.

Symptomatik – Gehfähigkeit

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

Operationalisierung

Symptomübergreifend wurde für alle Patientinnen und Patienten ab 5 Jahren, welche PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege aufwiesen, sowie für Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion, die Ausdauer in der Studie **SPRINT** mittels des 6-Minuten Gehtest (engl. 6MWT) untersucht. Der 6MWT ist ein valides und reliables Instrument, welches in einer Vielzahl von Indikationen als Studienendpunkt Anwendung findet.

Hierbei wurde sowohl die zurückgelegte Strecke in Metern, der erreichte prozentuale Anteil der auf Alter, Geschlecht und BMI bezogenen Normaldistanz, und die maximal erreichte Geschwindigkeit betrachtet.

Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt.

Schwellenwert Responderanalysen: Als klinisch relevante Veränderung wurde der in der Literatur empfohlene und im SAP präspezifizierte Wert von ≥ 30 m als MID verwendet (59).

Der Endpunkt Ausdauer: 6MWT wurde in den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** nicht erhoben.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Eine Verbesserung der Ausdauer und der Gehfähigkeit ist für die Patientinnen und Patienten von direktem Nutzen, daher stellt der 6MWT einen validen und patientenrelevanten Endpunkt dar. In früheren Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA den 6MWT als patientenrelevant eingestuft (52).

Symptomatik – Allgemeiner Gesundheitszustand

Operationalisierung

Um die Heterogenität bzw. Variabilität der Symptomatik von Patientinnen und Patienten mit PN abzubilden, wurde symptomübergreifend in der Studie **SPRINT** der allgemeine Gesundheitszustand anhand des Global Impression of Change (GIC) erhoben. Der GIC ist ein valides und etabliertes Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes, mit welchem Rückschlusse auf den Behandlungserfolg vorgenommen werden können (60). Der GIC gibt die Einschätzung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes ab Beginn der Behandlung wieder. Die Beurteilung der Behandlung erfolgt dabei anhand von sieben Kategorien zur Veränderung gegenüber Baseline:

1. Sehr viel besser
2. Viel besser
3. Wenig besser
4. Keine Veränderung
5. Wenig schlechter
6. Viel schlechter
7. Sehr viel schlechter

Eine Beurteilung der Veränderung erfolgt in den Dimensionen Tumorschmerz, Gesamtschmerz und PN-bedingte Symptome. Der selbstberichtete GIC wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8-18 Jahren zu Baseline und der elternberichtete GIC für Kinder und Jugendliche im Alter von 5-18 Jahren bei Baseline erhoben.

Der klinische Gesamteindruck in der Studie **D1346C00013** wurde mittels Clinical Global Impression of Change (CGIC) für alle Patientinnen und Patienten erhoben. Der Prüfarzt führte eine umfassende Bewertung der Veränderungen PN-bezogener Morbiditäten (Symptome und/oder Komplikationen) durch, wie z. B. Sehkraftverlust, motorische Störungen im Gesicht, Hörverlust, Schluckbeschwerden, Sprachstörungen, Atemwegsobstruktion, Beeinträchtigung der Atmung, Blasen- und Darmstörungen, motorische Schwäche, eingeschränkte Bewegungsfähigkeit, sensorische Defizite, PN-bezogene Entstellungen, Schmerzen und relevante Befunde, einschließlich bildgebender Untersuchungen und körperlicher Untersuchungen. Die Beurteilung der Behandlung erfolgt dabei anhand von sieben Kategorien zur Veränderung gegenüber Baseline:

1. Viel besser
2. Moderat besser
3. Ein wenig besser

4. Keine Veränderung
5. Ein wenig schlechter
6. Moderat schlechter
7. Viel schlechter

Der Endpunkt Symptomatik: Allgemeiner Gesundheitszustand wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben.

Patientenrelevanz

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. der Linderung der Symptome auf das Befinden der Patientinnen und Patienten wider. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie **SPRINT** sowie den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** mittels des PedsQL-Fragebogens (Pediatric Quality of Life Inventory) sowohl patientenberichtet als auch elternberichtet erhoben.

Operationalisierung

Der PedsQL (Version 4.0) ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren (61). Es handelt sich um eine standardisierte pädiatrische Lebensqualitätsskala, die sowohl generische als auch krankheitsspezifische Module enthält. Sie besteht aus einer 23-teiligen Kernskala der globalen Lebensqualität und ist aus vier multidimensionalen Unterskalen aufgebaut:

- physische Funktion
- emotionale Funktion
- soziale Funktion
- schulische Funktion

Der Fragebogen liegt in einer Version zum Selbstreport durch die Kinder ab 8 Jahren und in einer Version zur Berichtung durch die Eltern vor. Der selbstberichtete PedsQL wurde in der Studie **SPRINT** von Kindern ab 8 Jahren durchgeführt, der elternberichtete PedsQL für Kinder ab 2 Jahren. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion:

„nie“ bis 4 = schlechteste Funktion: „immer“); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen hierbei eine höhere Lebensqualität an.

Der Skalenwert der Unterskalen wurde berechnet als Summe der Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items, um auch fehlende Daten zu berücksichtigen. Wenn jedoch mehr als 50 % der Items in einer Skala fehlten, wurde der Skalenwert nicht berechnet. Die Werte der einzelnen Skalen wurden zusätzlich nicht-transformiert, aber dennoch (invers) angegeben. Der Gesamtwert wurde ebenfalls berechnet als die Summe aller Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen.

In den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** wurden die selbstberichteten Versionen für Patientinnen und Patienten im Alter von 5-7 Jahren, 8-12 Jahren und 13-18 Jahren eingesetzt. Die Patientinnen und Patienten haben während der gesamten Studie dieselbe Version verwendet, mit der sie bei Baseline begonnen haben. Unter anderem wurden auch die entsprechenden elternberichteten Versionen einbezogen. Bei Patientinnen und Patienten im Alter von 3-4 Jahren wird nur die elternberichtete Version herangezogen. In der Studie **D1346C00013** wurde weiterhin die Akutversion des PedsQL berücksichtigt, für welche etwa 5-10 Minuten zum Ausfüllen benötigt werden.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels PedsQL wird somit als patientenrelevant angesehen. Diese Einschätzung wird auch vom G-BA geteilt (62).

Sicherheit

Operationalisierung

In der Studie **SPRINT** wurden alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (Treatment emergent adverse events, TEAE) erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumetinib und bis zu 30 Tage nach Abbruch der Selumetinib-Behandlung auftraten.

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.0 und die Einstufung des Schweregrads anhand der NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Die Darstellung der TEAE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt:

- Jegliche UE

- UE differenziert nach Schweregrad
    - schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3
    - nicht schwere UE vom CTCAE-Grad < 3
- SUE
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE.
- Dosisreduktionen aufgrund UE.
- Unterbrechung der Studienmedikation aufgrund UE.
- Jegliche UE ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen.
- Schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen.
- SUE ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen.
- UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.
- SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (SOC-/PT-Ebene; deskriptiv).
- Gesamtraten AESI
- Schwerwiegende AESI

- AESI nach schweregrad und PT
    - Schwere AESI vom CTCAE Grad ≥ 3
    - Nicht schwere AESI vom CTCAE-Grad< 3

AESI

Die folgenden AESIs wurden erhoben:

- Herzinsuffizienz
- Erythropenie-Effekte
- Leukopenie-Effekte
- Muskelbezogene Effekte
- Nagelstörungen
- Auswirkungen der oralen Mukositis
- Körperliche Dysplasie
- Akneähnlicher Ausschlag
- Nicht-akneähnlicher Ausschlag
- Netzhauteffekte
- Thrombozytopenie-Effekte

UE, die nicht mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen

Ereignisse, die im eCRF als „definitiv“, „potenziell“ und „wahrscheinlich“ mit der Erkrankung in Zusammenhang stehend berichtet wurden, wurden in dieser Analyse nicht einbezogen.

In den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** wurden alle TEAE erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumetinib und bis zu 30 Tage nach Abbruch der Selumetinib-Behandlung auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 24.1 (**D1346C00013**) bzw. Version 25.0 (**D1346C00011**) und die Einstufung des Schweregrads anhand der NCI CTCAE Version 5.0. Die Darstellung der TEAE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt:

- Jegliche UE
- UE differenziert nach Schweregrad

  - schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3
  - nicht schwere UE vom CTCAE-Grad < 3

- SUE
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE.
- Dosisreduktionen aufgrund UE.
- Unterbrechung der Studienmedikation aufgrund UE.
- Jegliche UE ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen.
- Schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen.
- SUE ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen.
- UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.
- SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (SOC-/PT-Ebene; deskriptiv).
- Gesamtraten AESI
- Schwerwiegende AESI
- AESI nach schweregrad und PT
  - Schwere AESI vom CTCAE Grad ≥ 3
  - Nicht schwere AESI vom CTCAE-Grad< 3

Folgende AESI wurden erhoben:

- Augentoxizität
- Kardiale Toxizität
- Muskeltoxizität
- Physeale Dysplasie
- Lebertoxizität
- Probleme Kapseln zu schlucken

Patientenrelevanz

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

Auswertungsmethodik

Auswertungspopulation

Für die in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Endpunkte wurden die nachfolgenden Analyse-Populationen herangezogen:

- Das **Full Analysis Set (FAS)** umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten und entspricht in der Studie **SPRINT** Phase-II, Stratum 1 allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.
- Die **Safety-Population** umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhielten. In den Studien **SPRINT, D1346C00013** und **D1346C00011** entspricht die Safety-Population dem FAS.

Datenschnitte

Für die Studie **SPRINT** (Phase-II, Stratum 1) wurden drei Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt: 29. Juni 2018
- 2. Datenschnitt: 29. März 2019
- 3. Datenschnitt: 31. März 2021

Während die Datenschnitte vom 29. Juni 2018 (1. Datenschnitt) und vom 29. März 2019 (2. Datenschnitt) bereits Bestandteil der Erstbewertung zu Selumetinib waren, liegt dem Befristungsdossier der 3. Datenschnitt vom 31. März 2021 zugrunde.

Für die Studie **D1346C00013** liegen folgende Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt: 16. Juni 2021
- 2. Datenschnitt: 08. Dezember 2021

Der erste Datenschnitt wurde an Tag 1 des siebten Zyklus durchgeführt, etwa sechs Monate nachdem die letzte Studienteilnehmerin bzw. der letzte Studienteilnehmer mit Selumetinib behandelt worden war. Die Nachbeobachtungszeit zum 2. Datenschnitt vom 08. Dezember 2021 betrug etwa 12 Monate, weshalb dieser für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wurde. Der finale Datenschnitt zur Studie erfolgte am 23. Dezember 2022. Die Ergebnisse zu diesem Datenschnitt liegen Alexion noch nicht vor und werden für das dritte Quartal 2023 erwartet.

Für die Studie **D1346C00011** liegen folgende Datenschnitte vor:

- Interims-Datenschnitt: 30. Januar 2022
- Primärer Datenschnitt: 16. August2022

Der Interims-Datenschnitt erfolgte, nachdem der letzte Patient die letzte Visite nach Ende von Zyklus 4 abgeschlossen hatte. Der primäre Datenschnitt war geplant, nachdem die letzte Visite des letzten Patienten, der Selumetinib erhalten hatte, nach Zyklus 10 abgeschlossen war und erfolgte am 16. August 2022. Durch die längere Beobachtungszeit wurde der primäre Datenschnitt für die Nutzenbewertung herangezogen. Der finale Datenschnitt ist geplant, nachdem die letzte Visite des letzten Patienten nach Zyklus 24 erfolgt ist. Der finale Datenschnitt wurde noch nicht durchgeführt.

Darstellung Endpunkte

Die Ergebnisse zu Selumetinib in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden anhand der nachfolgenden Effektschätzer deskriptiv beschrieben:

- Dichotome Endpunkte: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Analyse (N), Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis (n) und Häufigkeit (%) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI).
- Kontinuierliche Endpunkte:
    - Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Analyse (N), absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline inkl. Mittelwert ± Standardabweichung (s), Median und Min./Max. (Spanne), inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Änderung mit 95 %-KI.

  - Mittlere Veränderung mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM.

- Ereigniszeitanalysen: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Analyse (N), Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis (n) und Häufigkeit (%), mediane Zeit bis zum Ereignis inkl. 95 %-KI und Kaplan-Meier-Kurve;

Bewertung der klinischen Ergebnisse (Symptomatik, Motorfunktion, etc.)

Gemäß der Protokolländerung vom 17. April 2020 wurde die Erhebung von Daten zu Symptomatik, Motorfunktion, Sehfähigkeit und Weiteren gemäß dem Bewertungsschema bis zum Zyklus 49 fortgesetzt. Nachfolgend erfolgte die Bewertung in Abhängigkeit der klinischen Indikation. Folglich wurden im CSR alle Daten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31. März 2021 erhoben wurden, aufgeführt, aber nur bis einschließlich Zyklus 49 zusammengefasst. Sofern verfügbar, wurden in diesem Dossier darüber hinaus auch die vorliegenden Ergebnisse zu Zyklus 61 dargestellt.

MMRM-Modell

Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse basierte auf einer eingeschränkten Maximum-Likelihood-Schätzung (restricted maximum likelihood, REML). Alle Patientinnen und Patienten mit einem erhobenen Wert bei Baseline wurden in die Analyse einbezogen. Die Analyse basiert auf den beobachteten Daten, ohne fehlende Werte zu imputieren. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen durchgeführt. Das Modell enthält Terme für den Analysezeitpunkt, den Baseline-Score, das Alter, die Anzahl der Morbiditäten bei Baseline und die Interaktion von Baseline zu Analysezeitpunkt.

Aufgrund der längeren Nachbeobachtungszeit für einige der Analysezeitpunkte beim Datenschnitt vom 31. März 2021 im Vergleich zum Datenschnitt bei Erstbewertung, konnten sich die Punktschätzer für jeden zuvor berichteten Zeitpunkt im Vergleich zu den ursprünglichen CSR-Analysen ändern.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib liegt die einarmige Studie **SPRINT** (Phase II, Stratum 1) sowie die Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** vor (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1). Da nur zu wenigen Endpunkten Ergebnisse aus beiden Studien bzw. auch keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vorliegen, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Rahmen der Erstbewertung von Selumetinib wurde zur Untersuchung der Robustheit für die Morbiditätsendpunkte „Volumenänderung der PN“ und „Objektive Ansprechrate“ als präspezifizierte Sensitivitätsanalyse eine erneute Auswertung (zusätzlich zu der zentralen Auswertung des Studiensponsors National Cancer Institute (NCI)) der MRT-Scans der PN durch ein ICR durchgeführt.

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

Für den aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 kann keine Sensitivitätsanalyse anhand einer ICR-Bewertung dargestellt werden, da für den vorliegenden Datenschnitt vom Dienstleister PAREXEL Medical Imaging keine Scans mehr ausgewertet wurden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Für das vorliegende Dossier, welches auf Basis der Befristung des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Selumetinib durch den G-BA eingereicht wurde, wurden für die Studie **SPRINT** die beschriebenen Subgruppen der Erstbewertung für alle Endpunkte betrachtet. Hierbei wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn in jeder Subgruppen-kategorie mindestens 10 Patientinnen und Patienten in der Studie **SPRINT** vorhanden waren.

Tabelle 4-8: Subgruppen sowie Subgruppenkategorien in der Studie **SPRINT**

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

Dies traf auf die Subgruppenkategorien „Geschlecht“ und „PN-Status bei Baseline” zu. Auf Basis des einarmigen Studiendesigns ist eine Bewertung der Relevanz der Subgruppenanalysen mittels Interaktions-p-Wert nicht möglich. Daher werden alle Subgruppenanalysen deskriptiv im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Für die Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** wurden auf Basis der Studienpopulation von 12 bzw. 16 Patientinnen und Patienten keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
KOMET (NCT04924608)	nein	ja	laufend	Beginn: 19. Nov. 2021	Intervention: Selumetinib Kapseln 25 mg/m^2 KOF BID Placebo Vergleich: Placebo Kapseln zur Selumetinib-Maskierung (25 mg/m^2 KOF BID)
PROTECT (NCT05825365)	nein	ja	abgebrochen	Nicht zutreffend	Intervention: Selumetinib Kapseln 25 mg/m^2 KOF BID Placebo Vergleich: Placebo Kapseln zur Selumetinib-Maskierung (25 mg/m^2 KOF BID)
BID: zweimal täglich; KOF: Körperoberfläche					

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

Die Angaben in Tabelle 4-9 geben den Stand zum 24.04.2023 wieder.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
KOMET (NCT04924608)	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt (Erwachsene Patientinnen und Patienten)
PROTECT (NCT05825365)	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt (Post-operative Behandlung von Patientinnen und Patienten nach PN-Resektion) und Studie wurde abgebrochen.
PN: Plexiformes Neurofibrom	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

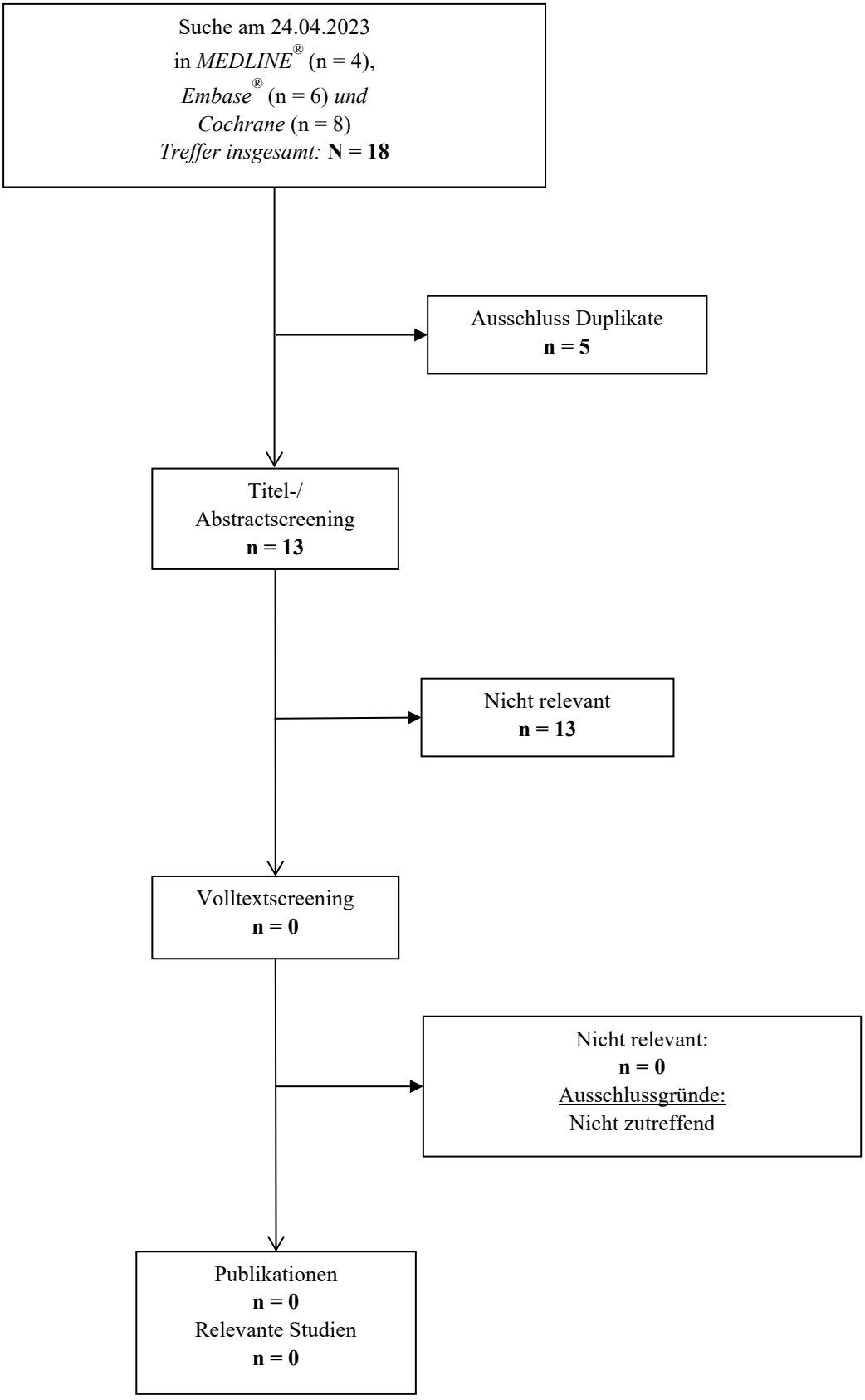

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 24.04.2023 durchgeführt und erzielte insgesamt 18 Treffer in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und Cochrane. Nach Ausschluss der 5 Duplikate wurden gemäß Titel und Abstract die verbleibenden 13 Publikationen unter Berücksichtigung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgeschlossen. Aus diesem Grund erfolgte keine Volltextsichtung verbleibender Publikationen, sodass keine relevante Studie identifiziert werden konnte.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Es wurde keine relevante RCT im AWG mit Selumetinib identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Angaben in Tabelle 4-11 geben den Stand zum 24.04.2023 wieder.

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

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

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

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

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

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Es wurde keine relevante RCT im AWG mit Selumetinib identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Angaben in Tabelle 4-12 geben den Stand zum 24.04.2023 wieder.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Es wurde keine relevante RCT im AWG mit Selumetinib identifiziert.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

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

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend.				

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird

davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen

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

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

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

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

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann

[16] unbesetzt

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4 -22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

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

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

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

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

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

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

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
SPRINT (NCT01362803)	ja	nein	laufend	Phase-I 1. Datenschnitt: 4. Januar 2016 2. Datenschnitt: 29. Juni 2018 Phase-II 1. Datenschnitt: 29. Juni 2018 2. Datenschnitt: 29. März 2019 3. Datenschnitt: 31. März 2021	Phase-I: Selumetinib, 20 mg/m^2 KOF, 25 mg/m^2 KOF oder 30 mg/m^2 KOF BID Phase-II: Selumetinib, 25 mg/m^2 KOF BID
D1346C00013 (NCT04495127)	nein	ja	abgeschlossen	1. Datenschnitt: 16. Juni 2021 2. Datenschnitt: 08. Dezember 2021 3. Datenschnitt: 23.12.2022[a]	Selumetinib, 25 mg/m^2 KOF BID
D1346C00011 (NCT04590235)	nein	ja	laufend	1. Datenschnitt: 30. Januar 2022 2. Datenschnitt: 16. August 2022	Selumetinib, 25 mg/m^2 KOF BID
SPRINKLE (NCT05309668)	nein	ja	laufend	Von April 2022 bis Oktober 2027	Selumetinib Granulat
US Selumetinib Registry (NCT05683678)	nein	ja	laufend	Bis Juni 2028	Selumetinib, 25 mg/m^2 KOF BID
PASS (NCT05388370)	ja	ja	laufend	Von Mai 2022 bis Mai 2027	Selumetinib, 25 mg/m^2 KOF BID
ESR-17-12847 (KCT0003700)	nein	ja	laufend	Von März 2019	Selumetinib, 25 mg/m^2 KOF BID

BID: zweimal täglich; KOF: Körperoberfläche
a: Der finale Datenschnitt zur Studie D1346C00013 ist noch nicht verfügbar und liegt erst ab Q3/2023 vor.

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

Die Angaben in Tabelle 4-33 geben den Stand zum 24.04.2023 wieder.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
SPRINKLE (NCT05309668)	Es liegen noch keine Studienergebnisse vor.
US Selumetinib Registry (NCT05683678)	Es liegen noch keine Studienergebnisse vor.
PASS (NCT05388370)	Es liegen noch keine Studienergebnisse vor.
ESR-17-12847 (KCT0003700)	Es liegen noch keine Studienergebnisse vor.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

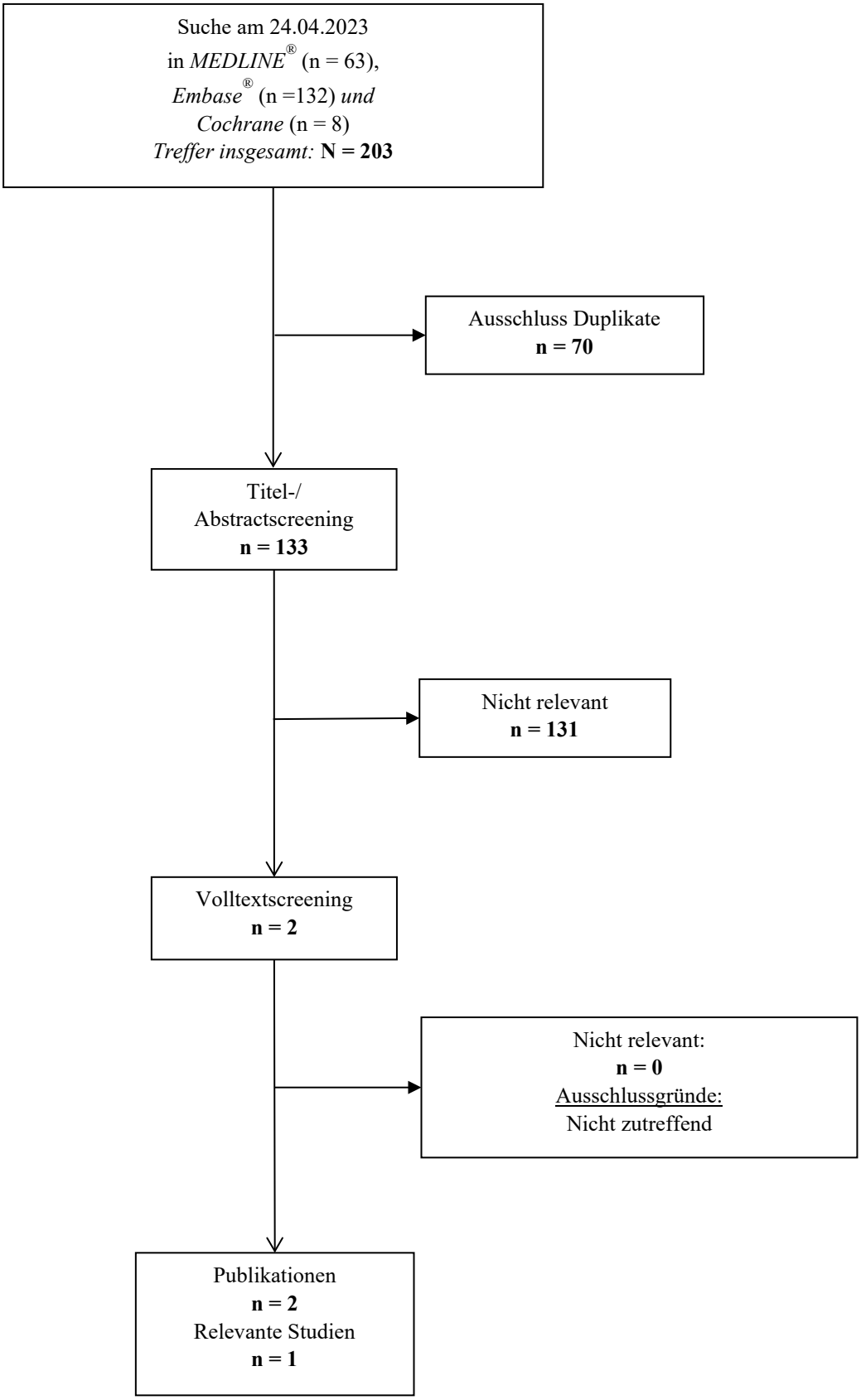

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 24.04.2023 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt. Insgesamt konnten 203 Treffer identifiziert werden, wobei es sich bei 70 Treffern um Duplikate handelte. Von den verbleibenden Treffern wurden 131 Publikationen mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Es wurden 2 Publikationen im Volltext geprüft und als relevant identifiziert. Beide können der Zulassungsstudie **SPRINT** zugeordnet werden:

- Dombi (2016) (63)
- Gross (2020) (17)

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SPRINT	**clinicaltrials.gov:** NCT01362803 (64) **EU-CTR:** 2016-000847-16 (65) **ICTRP:** NCT01362803 (66)	ja	ja	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
D1346C00013	**clinicaltrials.gov:** NCT04495127 (67) **ICTRP:** NCT04495127 (68) JPRN-JapicCTI-205422 (69)	ja	nein	abgeschlossen
D1346C00011	**clinicaltrials.gov:** NCT04590235 (70) **ICTRP:** NCT04590235 (71)	ja	nein	laufend
SPRINKLE (NCT05309668)	**clinicaltrials.gov:** NCT05309668 (72) **EU-CTR:** 2020-005608-20 (73) **ICTRP:** NCT05309668 (74) EUCTR2020-005608-20-NL (75) EUCTR2020-005608-20-ES (76) EUCTR2020-005608-20-DE (77)	ja	nein	laufend
US Selumetinib Registry (NCT05683678)	**clinicaltrials.gov:** NCT05683678 (78) **ICTRP:** NCT05683678 (78)	ja	nein	laufend
PASS (NCT05388370)	**clinicaltrials.gov:** NCT05388370 (79)	ja	nein	laufend
ESR-17-12847 (KCT0003700)	**CRIS:** KCT0003700 (80)	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Angaben in Tabelle 4-35 geben den Stand zum 24.04.2023 wieder.

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

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

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

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

Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
SPRINT	Modul 4A zu Selumetinib (81) G-BA Nutzenbewertung zu Selumetinib (82)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Angaben in Tabelle 4-36 geben den Stand zum 24.04.2023 wieder.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-37: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
Einarmige Studie ohne zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
SPRINT	ja	nein	ja	ja (27)	ja (64-66)	ja (17, 63)
D1346C00013	nein	ja	nein	ja (83)	ja (67-69)	nein
D1346C00011	nein	ja	nein	ja (84)	ja (70, 71)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

						metrie • $FEV_{1/0.75}$ • R_{20} • AHI • DVQ • 6MWT • GIC • PedsQL • UE
D1346C00013	Einarmig, offen, Phase-I	Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 18 Jahren mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1. Inoperable PN waren definiert als PN, die chirurgisch nicht vollständig entfernt werden konnten, ohne das Risiko einer erheblichen Morbidität aufgrund der Nähe zu lebens-wichtigen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität der PN.	Selumetinib 25 mg/m² BID (N = 12)	*1. Datenschnitt:* 16. Juni 2021 *2. Datenschnitt:* 08. Dezember 2021 Finaler Datenschnitt: 23.12.2022	4 Studienzentren in Japan Zeitraum: August 2020 – März 2023	Primärer Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit Sekundäre Endpunkte • Pharmakokinetik • Verringerung des Tumorvolumens • ORR • BOR • DOR • GIC • PedsQL
D1346C00011	Einarmig, offen, Phase-I	Pädiatrische Kohorte: Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 3 bis < 18 Jahren mit inoperablen, symptomatischen PN	Selumetinib 25 mg/m² BID Pädiatrische Kohorte (N = 20) Erwachsenenkohorte: (N = 17)	*Interim Datenschnitt:* 30. Januar 2022 *Primärer Datenschnitt:* 16. August 2022	2 Studienzentren in China Zeitraum: Dezember 2020 – Oktober 2023	Primäre Endpunkte • Sicherheit und Verträglichkeit • Pharmakokinetik Sekundäre Endpunkte

	bei NF1. Erwachsenenkohorte: Erwachsene im Alter von ≥ 18 Jahren mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1. Inoperable PN waren definiert als PN, die chirurgisch nicht vollständig entfernt werden konnten, ohne das Risiko einer erheblichen Morbidität aufgrund der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität der PN.	• ORR • DOR • PFS • TTP • TTR • FLACC-Skala • Face Pain Scale • NRS-11 • PII • Schmerzmedikation • PedsQL (pädiatrische Kohorte) • EORTC QLQ-C30 und PlexiQoL (Erwachsenenkohorte) • Körperliche Leistungsfähigkeit (anhand PROMIS) • Entstellung • PGI-S/PGI-C

6MWT: 6-Minuten Gehtest; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes objektives Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; DVQ: Disfunctional Voiding Questionnaire; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FEV: Einsekundenkapazität; FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability; GIC: Global Impression of Change; MMT: manueller Muskeltest; NF1: Neurofibromatose Typ 1; NRS-11: Numerical Rating Scale; ORR: Objektive Ansprechrate; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI: Patient Global Impression scale; PII: Pain Interference Index; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RCT: Randomisierte kontrolliert Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; TTP: Zeit bis zur Progression; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Selumetinib**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
SPRINT	Selumetinib 25 mg/m^2 BID	Folgende Begleitmedikationen durfte gemäß Protokoll verabreicht werden: Geeignete Antibiotika, Unterstützung durch Blutprodukte, Antiemetika und allgemeine unterstützende Maßnahmen durften je nach Bedarf eingesetzt werden. Die Anwendung von Arzneimitteln zur unterstützenden Behandlung von Hautausschlägen ist zulässig, sofern die Bestimmungen über die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln eingehalten werden. Ein frühzeitiger Beginn der Behandlung von Hautausschlägen wird dringend empfohlen, um die Dauer und den Schweregrad des unerwünschten Ereignisses zu minimieren. Alle Patienten wurden zu Beginn der Behandlung einer detaillierten augenärztlichen Untersuchung unterzogen. Bei Patienten, die Sehsymptome entwickelten, wurde eine erneute augenärztliche Untersuchung durchgeführt, die Folgendes umfasst: bestkorrigierte Sehschärfe, Augeninnendruck, Spaltlampenspiegelung (Foto, falls abnormal); Erwägung optische Kohärenztomographie. Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Durchfall eine der möglichen Nebenwirkungen der Behandlung sein kann. Wenn möglich, sollten Patienten die Anzahl der Stuhlgänge und mögliche damit verbundene Symptome im Patiententagesbuch notieren. Patienten sollten Loperamid zum Mitnehmen erhalten und sofort nach der ersten Episode von ungeformtem, weichem Stuhl mit der Einnahme von Loperamid beginnen (in Übereinstimmung mit den örtlichen Bestimmungen). Zusätzliche Wirkstoffe können gleichzeitig angewendet werden, wenn Loperamid als Einzelwirkstoff nicht ausreicht, um Durchfall zu kontrollieren. Patienten mit Stomatitis oder Stomatitis-Risiko sollten aufgrund des Alkoholgehalts und der Adstringenz keine handelsüblichen/rezeptfreien Mundspülungen verwenden. Chlorhexidin-Mundspülungen werden nicht zur Behandlung einer bestehenden Stomatitis empfohlen. Das Anlegen einer Viruskultur sollte in Betracht gezogen werden, um Herpes simplex auszuschließen. Die Behandlung von Stomatitis sollte in einem frühen Stadium (CTCAE-Grad 1) oder bei ersten Mundschmerzen erwogen werden. Des Weiteren sollte die Verwendung eines oralen topischen Analgetikums mit oder ohne topische Steroide, abhängig vom klinischen Zustand des Patienten und der örtlichen medizinischen Standardpraxis, erwogen werden.

Studie	**Selumetinib**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
D1346C00013	Selumetinib 25 mg/m^2 BID	Alle Medikamente oder Impfstoffe, einschließlich rezeptfreier oder verschreibungspflichtiger Medikamente, Vitamine und/oder pflanzlicher Nahrungsergänzungsmittel, die der Patient bei Studieneinschluss oder während der Studie erhielt, mussten mit folgenden Angaben dokumentiert werden: • Verwendungszweck • Datum der Verabreichung, einschließlich Start- und Enddatum • Dosierungsinformationen, einschließlich Dosis und Häufigkeit Sofern es nicht als klinisch indiziert erachtet wird, sollten die Patienten keine anderen zusätzlichen Medikamente einnehmen, die mit der Studienmedikation interferieren könnten. Starke oder mäßige Induktoren von CYP3A4 sowie starke oder mäßige Inhibitoren von CYP3A4 oder CYP2C19 wurden zu keinem Zeitpunkt während der Studie empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren sollte bis nach der PK-Bewertung vermieden werden. Sollte sich die gleichzeitige Anwendung von Selumetinib mit starken oder mäßigen CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren während der verbleibenden Studiendauer nicht vermeiden lassen, sollte die Selumetinib-Dosis reduziert und die Patienten engmaschig auf mögliche Toxizitäten überwacht werden. Die Selumetinib-Dosis konnte nach einer Auswaschphase von fünf Halbwertszeiten des Inhibitors wieder erhöht werden. Da Selumetinib-Kapseln Vitamin E enthalten, sollten die Patienten angewiesen werden, keine zusätzlichen Vitamin-E-Präparate einzunehmen, um die maximale Tagesdosis an Vitamin-E nicht zu überschreiten. Hohe Vitamin-E Dosen können das Risiko von Blutungen erhöhen und die Blutgerinnung beeinträchtigen. Bei Patienten die gleichzeitig Cumarin-Antikoagulanzien (z. B. Warfarin) nehmen, sollte Selumetinib mit Vorsicht verabreicht werden. Bei diesen Patienten sollten Untersuchungen zur Blutgerinnung, einschließlich INR, häufiger durchgeführt werden, um die Dosis der Antikoagulanzien entsprechend anzupassen Andere als die oben beschriebenen Medikamente, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten als notwendig erachtet werden, können nach dem Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden und sollten in den entsprechenden Abschnitten des eCRF dokumentiert werden

Studie	**Selumetinib**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
D1346C00011	Selumetinib 25 mg/m^2 BID	Alle Medikamente oder Impfstoffe, einschließlich rezeptfreier oder verschreibungspflichtiger Medikamente, Vitamine und/oder pflanzlicher Nahrungsergänzungsmittel, die der Patient bei Studieneinschluss oder während der Studie erhielt, mussten mit folgenden Angaben dokumentiert werden: • Verwendungszweck • Datum der Verabreichung, einschließlich Start- und Enddatum • Dosierungsinformationen, einschließlich Dosis und Häufigkeit Sofern es nicht als klinisch indiziert erachtet wird, sollten die Patienten keine anderen zusätzlichen Medikamente einnehmen, die mit der Studienmedikation interferieren könnten. Starke oder mäßige Induktoren von CYP3A4 sowie starke oder mäßige Inhibitoren von CYP3A4 oder CYP2C19 wurden zu keinem Zeitpunkt während der Studie empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren sollte während des ersten Zyklus bis nach der PK-Bewertung vermieden werden. Sollte sich die gleichzeitige Anwendung von Selumetinib mit starken oder mäßigen CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren während der verbleibenden Studiendauer nicht vermeiden lassen, sollte die Selumetinib-Dosis gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls reduziert und die Patienten engmaschig auf mögliche Toxizitäten überwacht werden. Die Selumetinib-Dosis konnte nach einer Auswaschphase von fünf Halbwertszeiten des Inhibitors wieder erhöht werden. Da Selumetinib-Kapseln Vitamin E enthalten, sollten die Patienten angewiesen werden, keine zusätzlichen Vitamin-E-Präparate einzunehmen, um die maximale Tagesdosis an Vitamin-E nicht zu überschreiten. Hohe Vitamin-E Dosen können das Risiko von Blutungen erhöhen und die Blutgerinnung beeinträchtigen. Bei Patienten die gleichzeitig Cumarin-Antikoagulanzien (z. B. Warfarin) nehmen, sollte Selumetinib mit Vorsicht verabreicht werden. Bei diesen Patienten sollten Untersuchungen zur Blutgerinnung, einschließlich INR, häufiger durchgeführt werden, um die Dosis der Antikoagulanzien entsprechend anzupassen Andere als die oben beschriebenen Medikamente, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten als notwendig erachtet werden, können nach dem Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden und sollten in den entsprechenden Abschnitten des eCRF dokumentiert werden

BID: Zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P450; eCRF: electronic Case Report Form; INR: International Normalized Ratio; PK: Pharmakokinetik

Quelle: (9, 30, 85)

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		**SPRINT** **Phase-II, Stratum 1** **N = 50**
Alter, Jahre	Mittelwert ± s	10,3 ± 3,92
	Median	10,2
	Min–Max	3,5–17,4
Geschlecht, n (%)	Männlich	30 (60,0)
	Weiblich	20 (40,0)
Abstammung, n (%)	Kaukasisch	42 (84,0)
	Afroamerikanisch	4 (8,0)
	Asiatisch	1 (2,0)
	Andere	3 (6,0)
Ethnie, n (%)	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	45 (90,0)
	Hispanisch oder lateinamerikanisch	2 (4,0)
	Unbekannt	2 (4,0)
	Nicht berichtet	1 (2,0)
Körpergröße, cm	Mittelwert ± s	133,78 ± 21,023
	Median	132,78
	Min–Max	100,3–171,2
Gewicht, kg	Mittelwert ± s	34,94 ± 16,484
	Median	29,55
	Min–Max	15,7–88,7
KOF, m^2	Mittelwert ± s	1,127 ± 0,3401
	Median	1,040
	Min–Max	0,67–1,93
BMI, kg/m^2	Mittelwert ± s	18,559 ± 4,2856
	Median	17,587
	Min–Max	12,60–39,21

BMI: Body-Mass-Index; KOF: Körperoberfläche; Max: Maximum; Min: Minimum; s: Standardabweichung
Quelle: (27)

Tabelle 4-41: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Studie		SPRINT Phase-II, Stratum 1 N = 50
Von der Zielläsion hervorgerufene Schmerzen, n (%)	N*	48
	Ja	26 (52,0)
	Nein	22 (44,0)
Anzahl der von der Zielläsion hervorgerufenen Symptome	Median	3,0
	Min–Max	1–4
Lokalisation der Zielläsion, n (%)	Hals/Rumpf	12 (24,0)
	Kopf	9 (18,0)
	Kopf/Hals	8 (16,0)
	Rumpf/Extremitäten	12 (24,0)
	Rumpf	5 (10,0)
	Becken	-
	Brust	-
	Extremitäten	4 (8,0)
Lokalisation aller PN, n (%)	N*	-
	Kopf/Hals	-
	Becken/Unterleib	-
	Brust/Rücken	-
	Untere Extremitäten	-
	Obere Extremitäten	-
Lansky Performance Status	N*	47
	Mittelwert ± s	86,8 ± 8,10
	Median	90
	Min–Max	70–100
Karnofsky Performance Status	N*	3
	Mittelwert ± s	83,3 ± 5,77
	Median	80
	Min–Max	80–90
Lansky- oder Karnofsky-*Performance Status*	Mittelwert ± s	-
	Median	-
	Min–Max	-
Vorbehandlung der NF1/PN, n (%)	Jegliche Vorbehandlung	39 (78,0)
	Medikamentöse Therapie	31 (62,0)
	Operation	28 (56,0)
	Strahlentherapie	1 (2,0)

Studie	**SPRINT** **Phase-II, Stratum 1** **N = 50**
Max: Maximum; Min: Minimum; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung N*: Anzahl Patientinnen und Patienten, von denen Daten für das jeweilige Charakteristikum vorliegen [a] Es können mehrere Symptome von der Zielläsion hervorgerufen werden. Quelle: (27)	

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		**D1346C00013** **N = 12**
Alter, Jahre	Mittelwert ± s Median Min–Max	12,62 ± 3,146 13,25 7,5-18,2
Geschlecht, n (%)	Männlich Weiblich	3 (25,0) 9 (75,0)
Abstammung, n (%)	Asiatisch	12 (100,0)
Ethnie, n (%)	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	12 (100,0)
Körpergröße, cm	Mittelwert ± s Median Min–Max	139,81 ± 13,185 142,40 117,4–156,8
Körpergewicht, kg	Mittelwert ± s Median Min–Max	35,00 ± 11,774 34,00 20,7–58,9
KOF, m^2	Mittelwert ± s Median Min–Max	1,159 ± 0,2412 1,170 0,82–1,59
KOF: Körperoberfläche; Max: Maximum; Min: Minimum; s: Standardabweichung Quelle: (28)		

Tabelle 4-43: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		**D1346C00013** **N = 12**
Zeit seit der Diagnose von NF1, Jahre	Mittelwert ± s	10,37 ± 4.052
	Median	9,28
	Min–Max	4,2–17,9
Diagnostische Kriterien für NF1[a], n (%)	Jegliche Café-au-lait-Flecken	12 (100,0)
	Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken	12 (100,0)
	Sommersprossen in Achselhöhle oder Leiste	9 (75,0)
	Optikusgliom	1 (8,3)
	Zwei oder mehr Lisch-Knötchen	6 (50,0)
	Ausgeprägte Knochenveränderung	4 (33,3)
	Verwandten ersten Grades mit NF1	5 (41,7)
Klassifikation der Zielläsion[b], n (%)	Typisch	11 (91,7)
	Nodulär	1 (8,3)
	Einzeln nodulär	0 (0,0)
Lokalisation der Zielläsion[c], n (%)	Hals/Rumpf	4 (33,3)
	Rumpf/Extremitäten	0 (0,0)
	Kopf/Hals	1 (8,3)
	Kopf	2 (16,7)
	Extremitäten	2 (16,7)
	Körper	0 (0,0)
	Rumpf	3 (25,0)
	Sonstige	0 (0,0)

Studie		**D1346C00013** **N = 12**
Von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik[a], n (%)	Jegliche Symptome	12 (100,0)
	Verlust der Sehkraft	0 (0,0)
	Motorische Störungen im Gesicht	1 (8,3)
	Hörverlust	1 (8,3)
	Schluckbeschwerden	0 (0,0)
	Sprachstörungen	2 (16,7)
	Atemwegsobstruktion	2 (16,7)
	Beeinträchtigung der Atmung	2 (16,7)
	Beeinträchtigung der Blasenfunktion	0 (0,0)
	Beeinträchtigung der Darmfunktion	0 (0,0)
	Motorische Schwäche	4 (33,3)
	Beeinträchtigung der Bewegung	2 (16,7)
	Sensorische Defizite	2 (16,7)
	PN-bezogene Entstellungen	11 (91,7)
	Schmerz	7 (58,3)
	Andere Symptome	0 (0,0)
	Morbiditätskategorie „Atemwege“ gesamt	2 (16,7)
	Morbiditätskategorie „Darm/Blase“ gesamt	0 (0,0)
	Morbiditätskategorie „Entstellung“ gesamt	11 (91,7)
	Morbiditätskategorie „Motorfunktion“ gesamt	5 (41,7)
	Morbiditätskategorie „Schmerzen“ gesamt	7 (58,3)
	Morbiditätskategorie „Sehfähigkeit“ gesamt	0 (0,0)
	Morbiditätskategorie „Sonstige“ gesamt	0 (0,0)
Lateralität der Zielläsion n (%)	Beidseitig	4 (33,3)
	Rechts	3 (25,0)
	Links	5 (41,7)

[a] Es können mehrere Symptome von der Zielläsion hervorgerufen werden.

[b] Klassifikation basierend auf bildgebenden Verfahren.

[c] Zielläsionen können mehr als eine anatomische Stelle betreffen.

Max: Maximum; Min: Minimum; NF1: Neurofibromatose Typ 1, s: Standardabweichung

Quelle: (28)

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00011** (pädiatrische Kohorte) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		**D1346C00011** **N = 16**
Alter, Jahre	Mittelwert ± s Median Min–Max	10,6 ± 3,77 11,0 4–16
Geschlecht, n (%)	Männlich Weiblich	9 (56,3) 7 (43,8)
Abstammung, n (%)	Asiatisch	16 (100,0)
Ethnie, n (%)	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	16 (100,0)
Ethnische Population	Chinesisch	16 (100,0)
Max: Maximum; Min: Minimum; s: Standardabweichung Quelle: (29)		

Tabelle 4-45: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00011** (pädiatrische Kohorte) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		**D1346C00011** **N = 16**
Lansky Performance Status	100 (voll aktiv, normal) 90 (geringfügige Einschränkungen bei körperlich anstrengender Aktivität) 80 (aktiv, wird aber schneller müde) 70 (größere Einschränkungen beim Spielen und weniger Zeit für Spielaktivitäten)	4 (25,0) 9 (56,3) 2 (12,5) 1 (6,3)
Zeit seit der Diagnose von NF1, Jahre	Mittelwert ± s Median Min–Max	3,8662 ± 3,90123 2,7228 0,424–14,308
Zeit seit der Diagnose des PN, Jahre	Mittelwert ± s Median Min–Max	3,0746 ± 4,06040 1,0897 0,022–13,969
Diagnostische Kriterien für NF1[a], n (%)	Jegliche Café-au-lait-Flecken Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken Sommersprossen in Achselhöhle oder Leiste Optikusgliom Zwei oder mehr Lisch-Knötchen Ausgeprägte Knochenveränderung Verwandte ersten Grades mit NF1	16 (100,0) 16 (100,0) 16 (100,0) 0 (0,0) 10 (62,5) 0 (0,0) 1 (6,3)

Studie		D1346C00011 N = 16
Klassifikation der Zielläsion[b], n (%)	Typisch	16 (100,0)
	Nodulär	0 (0,0)
	Unbekannt	0 (0,0)
Von der Zielläsion hervorgerufene Schmerzen, n (%)	Ja	14 (87,5)
	Nein	2 (12,5)
Lokalisation der Zielläsion, n (%)	Hals/Rumpf	1 (6,3)
	Rumpf/Extremitäten	1 (6,3)
	Kopf/Hals	2 (12,5)
	Kopf	1 (6,3)
	Extremitäten	5 (31,3)
	Rumpf	3 (18,8)
	Sonstige[c]	3 (18,8)
Volumen der Zielläsion, ml	Mittelwert ± s	766,67 ± 772,954
	Median	517,35
	Min–Max	47,6–2664,4
Von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik[d], n (%)	Morbiditätskategorie „Atemwege“	1 (6,3)
	Morbiditätskategorie „Darm/Blase“	1 (6,3)
	Morbiditätskategorie „Entstellung“	5 (31,3)
	Morbiditätskategorie „Motorfunktion“	4 (25,0)
	Morbiditätskategorie „Schmerzen“	14 (87,5)
	Morbiditätskategorie „Sehfähigkeit“	0 (0,0)
	Morbiditätskategorie „Sonstige“	16 (100,0)
Vorbehandlung der NF1/PN, n (%)	Jegliche Vorbehandlung	12 (75,0)
	Medikamentöse Therapie	3 (18,8)
	Operation	10 (62,5)
	Strahlentherapie	0 (0,0)

NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung

a: Patientinnen und Patienten können mehr als ein diagnostisches Kriterium aufweisen.

b: Klassifikation basierend auf bildgebenden Verfahren.

c: 2 Patientinnen und Patienten mit Kopf/Hals/Rumpf und ein/eine Patientin/Patient mit Extremitäten/Rumpf

d: Morbiditäten werden durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt erhoben. Es können mehrere Symptome von der Zielläsion hervorgerufen werden.

Max: Maximum; Min: Minimum; NF1: Neurofibromatose Typ 1, PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung

Quelle: (29)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt

wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studie SPRINT

Studiendesign

Bei der **SPRINT**-Studie handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Phase-I/II-Studie mit Selumetinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2-18 Jahren, bei denen bei Studieneinschluss inoperable, symptomatische PN bei NF1 vorlagen. Inoperable PN waren definiert als PN, die aufgrund der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität der PN ein erhebliches Risiko einer Morbidität aufwiesen und daher chirurgisch nicht vollständig entfernt werden konnten. Die **SPRINT**-Studie wurde vom National Cancer Institute (NCI) Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) gesponsert und vom NCI Pediatric Oncology Branch (POB) koordiniert. Die Studie wurde in vier Zentren in den USA durchgeführt.

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

Behandlung

In der Phase-II erhielten die Patientinnen und Patienten, die aus der Phase-I ermittelte MTD von 25 mg/m^2 zweimal täglich (BID). Selumetinib wurde in einem kontinuierlichen Dosierungsschema in einem Abstand von etwa 12 Stunden verabreicht. Eine Einzeldosis wurde auf maximal 50 mg begrenzt, wenn die KOF der Patientin bzw. dem Patienten ≥ 1,9 m² betrug.

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

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

- Für Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsprogression innerhalb der letzten 1,5 Jahre vor Baseline sollte die Dauer der Studie auf 2 Jahre begrenzt werden, wenn kein Tumoransprechen (Volumenreduktion um ≥ 20 %) beobachtet wurde.

    - Patientinnen und Patienten, die nach 2 Jahren aus anderen Gründen als einer Toxizität oder einer Progression mit einer stabilen Erkrankung (Volumenveränderung um < 20 %) die Studienmedikation abbrachen, wurden weiterhin mittels volumetrischen MRT alle 4-6 Monate nachbeobachtet. Wenn die PN innerhalb von 2 Jahren nach Absetzen von Selumetinib ein Wachstum mit einer Volumenzunahme von ≥ 15 % zeigte, wurde die Behandlung mit Selumetinib wieder aufgenommen mit dem Ziel, das weitere Wachstum der PN zu verhindern. Die Patientinnen und Patienten sollten erneut in die Studie aufgenommen werden und mussten vor der Wiederaufnahme der Therapie alle Einschlusskriterien erfüllen (abgesehen von dem Ausschlusskriterium einer vorherigen Behandlung mit Selumetinib oder einem anderen spezifischen MEK 1/2-Inhibitor). Bei diesen Patientinnen und Patienten konnte die Behandlung bis zu einer möglichen Progression fortgesetzt werden.

    - Bei Patientinnen und Patienten, die ein Tumoransprechen mit einer Volumenreduktion von ≥ 20 % zeigten, war die Behandlungsdauer nicht begrenzt, es sei denn, die Patientin bzw. der Patient erlitt eine nachfolgende Progression oder erfüllte andere Kriterien (bspw. Toxizitäten) für ein Therapieabbruch.

Begleitende symptomatische medikamentöse Therapien, welche für die Patientinnen als nötig erachtet werden, waren erlaubt (z. B. Schmerzmittel, geeignete Antibiotika, Unterstützung durch Blutprodukte, Antiemetika und allgemeine unterstützende Maßnahmen, siehe Tabelle 4-39). Chemotherapien, Bestrahlung, Immuntherapien, biologische Therapien, hämatopoetische Wachstumsfaktoren oder experimentelle PN-gerichtete Therapien durften den Patientinnen und Patienten während der Behandlung mit Selumetinib nicht verabreicht werden.

Studiendauer

Ein Therapiezyklus mit Selumetinib dauerte 28 Tage ohne Unterbrechung zwischen den Zyklen. Die Studienuntersuchungen wurden jeweils vor dem Start eines neuen Zyklus durchgeführt. Die Behandlungsdauer betrug mindestens 12 Monate und die Patientinnen und Patienten wurden für 5 Jahre nach Beendigung der Einnahme des Studienmedikamentes oder insgesamt für eine Dauer von 7 Jahren nachbeobachtet. Zurzeit liegen drei Datenschnitte (DCOs) vor. Bis zum ersten Datenschnitt (DCO1) vom 29. Juni 2018 betrug die maximale Nachbeobachtungszeit 2,8 Jahre, bis zum DCO2 vom 29. März 2019 betrug diese ca. 3,6 Jahre.

Die Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt (am 31. März 2021) des DCO3, der in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt wird, betrug 4,6 Jahre.

Studienpopulation und Patientencharakteristika zu Baseline

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

Bis zum vorliegenden Datenschnitt vom 31 März 2021 (DCO3) verblieben 38 (76,0 %) Patientinnen und Patienten in der Studie; 24 (48,0 %) Patientinnen und Patienten erhielten weiterhin Selumetinib. Insgesamt brachen 26 (52,0 %) Patientinnen und Patienten bis zum DCO3 die Therapie mit Selumetinib ab.

Insgesamt waren 30 Jungen (60 %) und 20 Mädchen (40 %) eingeschlossen worden. Bei Baseline betrug das durchschnittliche Alter 10,3 Jahre (3,5-17,4 Jahre). . Im Mittel lag die Diagnose der NF1 9,03 Jahre (2,0-16,5 Jahre) und die Diagnose des PN 7,55 Jahre (0,7-16,5) zurück. Das Volumen der PN variierte zwischen 5,6 ml und 3.820 ml (durchschnittlich 837,11 ml). 21 (42 %) der Patientinnen und Patienten hatten progressive PN, 15 (30 %) nicht-progressive PN und bei 14 Patientinnen und Patienten (28 %) war der PN-Status zu Baseline unbekannt. Die PN waren im Bereich Hals/Rumpf (12/50, 24,0 %), Kopf (9/50, 18,0 %), Kopf/Hals (8/50, 16,0 %), Rumpf/Extremitäten (12/50, 24,0 %), Rumpf (5/50, 10,0 %) und Extremitäten (4/50, 8,0 %) lokalisiert.

39 (78 %) der Patientinnen und Patienten hatten vor Baseline eine oder mehrere NF1- oder PN-spezifische Behandlungen erhalten, wovon 31 (62 %) eine medikamentöse Therapie (überwiegend Interferone oder Imatinib) erhielten, 28 (56 %) operativ behandelt wurden und ein/e (2 %) Patientin/Patient eine Strahlentherapie erhielt.

Bei der Untersuchung zu Baseline wurden alle Patientinnen und Patienten eine oder mehreren Morbiditätskategorien zugeordnet. Diese Zuordnung erfolgte durch die Prüfärztin/ den Prüfarzt auf Basis der Lokalisation der PN und der vorhandenen Morbidität. Es fielen 26 Patientinnen und Patienten (52 %) in die Morbiditätskategorie „PN-assoziierte Schmerzen“, 33 (66 %) in die Kategorie „PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion“, 16 (32 %) in die Kategorie „PN-assoziierte Morbidität der Atemfunktion“, 10 (20 %) in die Kategorie „PN-assoziierte Morbidität der Darm- und Blasenfunktion“, 10 (20 %) in die Kategorie „PN-assoziierte Morbidität der Sehfähigkeit“, und 44 (88 %) in die Kategorie „PN-assoziierte Entstellung“. Patientinnen und Patienten konnten zudem in mehrere Kategorien gleichzeitig eingeteilt werden, dabei lagen bei Baseline im Median drei Morbiditäten pro Patientin/ Patient vor (1-4 Morbiditäten).

Endpunkte

Bei allen Patientinnen und Patienten wurde die Verringerung des Tumorvolumens bei Baseline und vor den jeweiligen Behandlungszyklen 3, 5, 9, 13, 25 und im Anschluss nach jedem weiteren 6. Behandlungszyklus und bei Behandlungsende mittels volumetrischer MRT-Analyse bestimmt. Im Rahmen der Langzeitnachbeobachtung erfolgt die volumetrische

MRT-Bestimmung im ersten Jahr halbjährlich, die nachfolgenden zwei Jahre jährlich sowie nachfolgend alle zwei Jahre oder sofern klinisch indiziert. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die objektive Ansprechrate (ORR), die Zeit bis zum Ansprechen (TTR), das beste objektive Ansprechen (BOR), die Dauer des Ansprechens (DOR), das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Zeit bis zur Progression (TTP) bestimmt. Ebenso wurde bei allen Patientinnen und Patienten eine Symptomcheckliste geführt und wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse wurden nach der CTCAE Version 4.0 klassifiziert.

Endpunkte, die Verbesserungen bestimmter PN-assoziierter Morbidität messen, wurden bei den Patientinnen und Patienten, die zu Baseline zu der entsprechenden Morbiditätskategorie zugeteilt wurden, erhoben (siehe Abbildung 4-5).

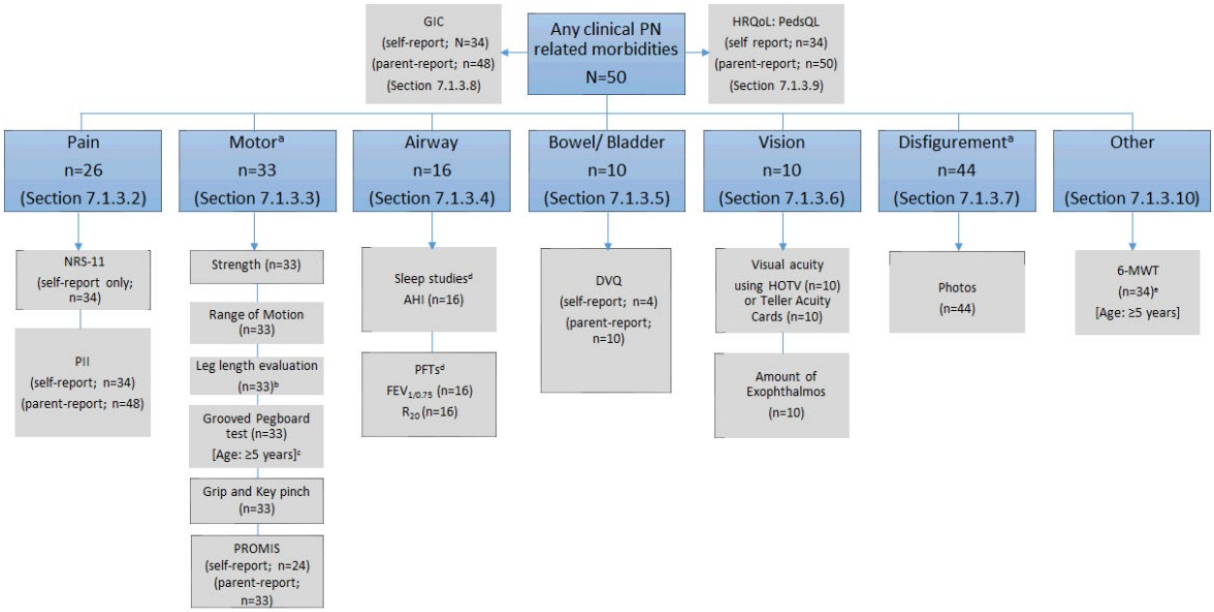

Abbildung 4-5: **SPRINT** Phase-II, Stratum 1: Einteilung in Morbiditätskategorien und Endpunkte, die zur Untersuchung der jeweiligen Morbidität erhoben wurden.

Studie D1346C00013

Studiendesign

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine abgeschlossene, offene Phase-I-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Selumetinib bei japanischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen und symptomatischen PN. Inoperable PN waren definiert als PN, die aufgrund der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität der PN ein erhebliches Risiko einer Morbidität aufwiesen und daher chirurgisch nicht vollständig entfernt werden konnten. Es wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von drei bis 18 Jahren in die Studie eingeschlossen.

Die Studie wurde zwischen August 2020 und März 2023 an vier Zentren in Japan durchgeführt.

Behandlung

Die Patientinnen und Patienten erhielten Selumetinib zweimal täglich ab Zyklus 1 Tag 1 in einer Dosis von 25 mg/m^2. Selumetinib wurde in einem kontinuierlichen Dosierungsschema in 28-tägigen Zyklen verabreicht. Eine Einzeldosis wurde auf maximal 50 mg begrenzt, wenn die KOF der Patientin bzw. des Patienten ≥ 1,9 m² betrug.

Die Dauer der Behandlung mit Selumetinib erfolgte bis zum Fortschreiten der Erkrankung nach Entscheidung der Prüfärztin/des Prüfarztes oder bis zu inakzeptablen arzneimittelbezogenen Toxizitäten, je nachdem, was zuerst eintrat.

Die Behandlung mit Selumetinib sollte vorübergehend unterbrochen werden, wenn entweder nicht tolerierbare UE (unabhängig vom Grad) oder UE CTCAE Grad 3 auftraten, die mit der Behandlung mit Selumetinib zusammenhängend angesehen wurden. Bei einer Verbesserung der UE auf CTCAE Grad 1 oder weniger innerhalb von vier Wochen nach ihrem Auftreten konnte die Studienbehandlung nach dem Ermessen der Prüfärztin/des Prüfarztes mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Die Patientinnen und Patienten sollten während der Studie keine Begleitmedikation erhalten, die mit der Studienmedikation interferieren könnte (z. B. die Einnahme starker oder mäßiger CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren, Vitamin E oder Cumarin-Antikoagulanzien, siehe Tabelle 4-39). Therapien, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten als notwendig erachtet wurden, konnten nach Ermessen der Prüfärztin/des Prüfarztes verabreicht werden.

Studiendauer

Ein Therapiezyklus mit Selumetinib dauerte 28 Tage ohne Unterbrechung zwischen den Zyklen. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung nach Entscheidung der Prüfärztin/des Prüfarztes oder bis zum Auftreten inakzeptabler arzneimittelbezogener Toxizitäten fortgesetzt. Das Studienende war definiert als der letzte erwartete Besuch der letzten Patientin/des letzten Patienten in der Studie oder 24 Monate nach Beginn der Dosierung der letzten Patientin/des letzten Patienten.

Gemäß dem Studienprotokoll waren zwei Zwischenanalysen und eine finale Analyse geplant. Der erste Datenschnitt erfolgte am 16. Juni 2021, der zweite Datenschnitt am 08. Dezember 2021, etwa zwölf Monate nachdem die letzte Patientin/der letzte Patient ihre/seine erste Dosis von Selumetinib erhalten hatte. Die finale Analyse erfolgte am 23. Dezember 2022. Die Studie **D1346C00013** ist abgeschlossen.

Studienpopulation und Patientencharakteristika zu Baseline

In die Studie **D1346C00013** wurden zwölf Patientinnen und Patienten im Alter von 3-18 Jahren mit inoperablen, symptomatischen PN eingeschlossen. Alle zwölf Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Dosis Selumetinib.

Bis zum zweiten Datenschnitt vom 08. Dezember 2021 (DCO2) verblieben alle zwölf (100,0 %) Patientinnen und Patienten in der Studie und alle Patientinnen und Patienten erhielten weiterhin Selumetinib.

Bei Baseline betrug das durchschnittliche Alter 12,6 Jahre (7,5-18,2 Jahre). Alle Patientinnen und Patienten waren asiatischer Abstammung, insgesamt wurden 3 Jungen (25,0 %) und 6 Mädchen (75,0 %) eingeschlossen. Im Mittel lag die Diagnose der NF1 10,4 Jahre (4,2-17,9 Jahre) zurück. Die Klassifikation der Zielläsion war bei 11 Patientinnen und Patienten typisch (91,7 %), ein Patient/eine Patientin wies eine noduläre Zielläsion auf (8,3 %). Die PN waren im Bereich Hals/Rumpf (4/12, 33,3 %), Kopf (2/12, 16,7 %), Kopf/Hals (1/12, 8,3 %), Rumpf (3/12, 25,5 %) und Extremitäten (2/12, 16,7 %) lokalisiert.

Bei der Untersuchung zu Baseline wurden alle Patientinnen und Patienten bezüglich der durch die Zielläsion hervorgerufenen Symptomatik einer oder mehreren Morbiditätskategorien zugeordnet. Diese Zuordnung erfolgte durch die Prüfärztin/den Prüfarzt auf Basis der Lokalisation der PN und der vorhandenen Morbidität. Es fielen 7 Patientinnen und Patienten (58,3 %) in die Morbiditätskategorie „Schmerzen“, 5 (41,7 %) in die Kategorie „Motorfunktion“, 2 (16,7 %) in die Kategorie „Atemfunktion“ und 11 (91,7 %) in die Kategorie „Entstellung“. Patientinnen und Patienten konnten in mehrere Kategorien gleichzeitig eingeteilt werden.

Endpunkte

Das primäre Studienziel der Studie **D1346C00013** war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib, die zugehörigen Endpunkte umfassten UE, klinische Sicherheitslabor-Untersuchungen, ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter, Gewicht und Größe, Echokardiographie, augenärztliche Untersuchung, Knochenwachstum und Tanner-Stadium.

Sekundäre Endpunkte der Studie waren u. a. das Tumoransprechen (ORR, BOR, DOR sowie die Verringerung des Tumorvolumens), der klinische Gesamteindruck anhand des CGIC sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens PedsQL.

Studie D1346C00011

Studiendesign

Die Studie **D1346C00011** ist eine offene Phase-I-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und klinischen Wirksamkeit von Selumetinib bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen PN. Inoperable PN waren definiert als PN, die aufgrund der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität der PN ein erhebliches Risiko einer Morbidität aufwiesen und daher chirurgisch nicht vollständig entfernt werden konnten. Die Studie umfasste zwei Kohorten: eine pädiatrische Kohorte mit Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens drei Jahren bis unter 18 Jahre und eine Erwachsenenkohorte mit Patientinnen und Patienten ab mindestens 18 Jahren.

Die Studie wurde zwischen Dezember 2020 und August 2022 an zwei Zentren in China durchgeführt

Behandlung

Die Patientinnen und Patienten beider Kohorten erhielten Selumetinib initial BID an Zyklus 1 Tag 1 in einer Dosis von 25 mg/m^2. Nach einer Auswaschphase von zwei Tagen wurde Selumetinib in einer kontinuierlichen Dosis von 25 mg/m^2 BID in 28-tägigen Zyklen verabreicht. Zwischen den Zyklen gab es keine Unterbrechung. Die KOF wurde anhand des Körpergewichts gemäß der im Studienprotokoll vorgegebenen Formeln berechnet. Für die pädiatrische Kohorte wurden zwei unterschiedliche Formeln für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von entweder ≤ 30 kg oder ≥ 30 kg herangezogen. Die KOF wurde beim Screening und bei jeder Visite zur Tumorbeurteilung berechnet und die Dosis entsprechend angepasst. Die Dosis von Selumetinib wurde auf 50 mg begrenzt, wenn die KOF ≥1,9 m^2 betrug.

Die Dauer der Behandlung mit Selumetinib erfolgte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu inakzeptablen arzneimittelbezogenen Toxizitäten, je nachdem, was zuerst eintrat.

Dosisreduktionen oder eine Unterbrechung der Einnahme von Selumetinib zur Reduktion von UE waren im Falle des Auftretens spezieller Ereignisse von besonderem Interesse erlaubt (z. B. Auftreten von Diarrhö, Dyspnoe, Ausschlag, einer asymptomatischen Reduktion des linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und Sehstörungen). Traten nicht tolerierbare UE (unabhängig vom Grad) oder UE CTCAE Grad 3 auf, die als mit der Behandlung mit Selumetinib zusammenhängend angesehen wurden, sollte die Behandlung mit Selumetinib vorübergehend unterbrochen werden. Bei einer Verbesserung der UE auf CTCAE Grad 1 oder weniger innerhalb von vier Wochen nach ihrem Auftreten konnte die Studienbehandlung nach dem Ermessen der Prüfärztin/des Prüfarztes mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Die Patientinnen und Patienten sollten während der Studie keine Begleitmedikation erhalten, die mit der Studienmedikation interferieren könnte (z. B. die Einnahme starker oder mäßiger CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren, Vitamin E oder Cumarin-Antikoagulanzien, siehe Tabelle 4-39). Therapien, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten als

notwendig erachtet wurden, konnten nach Ermessen der Prüfärztin/des Prüfarztes verabreicht werden.

Studiendauer

Ein Therapiezyklus mit Selumetinib dauerte 28 Tage, ohne Unterbrechung zwischen den Zyklen. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler arzneimittelbezogener Toxizitäten fortgesetzt. Das Studienende war definiert als die letzte Visite des letzten in der Studie verbleibenden Patienten oder 24 Monate nachdem der letzte Patient seine erste Dosis Selumetinib erhalten hatte, je nachdem, was zuerst eintrat.

Gemäß Studienprotokoll waren eine Interimanalyse, eine primäre und eine finale Analyse geplant. Der primäre Datenschnitt war geplant, nachdem die letzte Visite des letzten Patienten, der Selumetinib erhalten hatte, nach Zyklus 10 abgeschlossen war und erfolgte am 16. August 2022. Der finale Datenschnitt ist geplant, nachdem die letzte Visite des letzten Patienten nach Zyklus 24 erfolgt ist. Der finale Datenschnitt wurde derzeit noch nicht durchgeführt.

Die im Studienprotokoll präspezifizierte Interimanalyse zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Selumetinib fand am 30. Januar 2022 statt, nachdem der letzte Patient die letzte Visite nach Ende von Zyklus 4 abgeschlossen hatte. Die Ergebnisse dieser Analyse sind dem Interim-CSR zu entnehmen.

Studienpopulation und Patientencharakteristika zu Studienbeginn

In die pädiatrische Kohorte der Studie **D1346C00011** wurden 20 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 3 bis < 18 Jahren mit inoperablen, symptomatischen PN eingeschlossen. Davon erhielten 16 Patientinnen und Patienten mindestens eine Dosis Selumetinib. Bis zum primären Datenschnitt vom 16. August 2022 erhielten alle 16 Patientinnen und Patienten weiterhin Selumetinib.

Bei Studienbeginn betrug das durchschnittliche Alter der pädiatrischen Kohorte 10,6 Jahre (4-16 Jahre). Alle Patientinnen und Patienten waren asiatischer Abstammung. Insgesamt wurden 9 Jungen (56,3 %) und 7 Mädchen (43,8 %) in die Studie eingeschlossen. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (56,3 %) wies einen Lansky Performance Status von 90 auf. Das Volumen der PN variierte zwischen 48 ml und 2.664 ml (durchschnittlich 766,67 ml). Im Mittel lag die Diagnose der NF1 3,9 Jahre (0,4-14,3 Jahre) und die Diagnose des PN 3,1 Jahre (0,0-14,0) zurück. Die Klassifikation der Zielläsion war bei allen 16 Patientinnen und Patienten typisch (100,0 %). Die PN waren im Bereich Hals/Rumpf (1/16, 6,3 %), Kopf (1/16, 6,3 %), Kopf/Hals (2/16, 12,5 %), Rumpf (3/16, 18,8 %), Extremitäten (5/16, 31,3 %) sowie Rumpf/Extremitäten (1/16, 6,3 %) lokalisiert.

12 (75,0 %) der Patientinnen und Patienten hatten vor Studienbeginn eine oder mehrere NF1- oder PN-spezifische Behandlungen erhalten, wovon 3 (18,8 %) eine medikamentöse Therapie erhielten und 10 (62,5 %) operativ behandelt wurden. Eine Strahlentherapie wurde vor Studienbeginn bei keiner/keinem der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten durchgeführt.

Bei der Untersuchung zu Studienbeginn wurden alle Patientinnen und Patienten bezüglich der durch die Zielläsion hervorgerufenen Symptomatik einer oder mehreren Morbiditätskategorien zugeordnet. Diese Zuordnung erfolgte durch die Prüfärztin/den Prüfarzt auf Basis der Lokalisation der PN und der vorhandenen Morbidität. Es fielen 14 Patientinnen und Patienten (87,5 %) in die Morbiditätskategorie „Schmerzen“, 5 (31,3 %) in die Kategorie „Entstellung“, 4 (25,0 %) in die Kategorie „Motorfunktion“ und jeweils 1 (6,3 %) in die Kategorien „Atemfunktion“ und „Darm/Blase“. Die Patientinnen und Patienten konnten in mehrere Kategorien gleichzeitig eingeteilt werden.

Endpunkte

Das primäre Studienziel der Studie **D1346C00011** war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit sowie der Pharmakokinetik von Selumetinib, die zugehörigen Endpunkte umfassten in der pädiatrischen Kohorte u. a. UE, klinische Sicherheitslabor-Untersuchungen, ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter, Knochenwachstum und Tanner-Stadium. Pharmakokinetische Parameter umfassten u. a. die Bestimmung der AUC sowie C_{max} und $t_{max.}$

Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte der Studie waren u. a. ORR, DOR, eine Volumenänderung der Zielläsion, das PFS, sowie TTP und TTR. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand der REiNS Kriterien ausgewertet. Weitere sekundäre Endpunkte zur Bewertung der klinischen Ergebnisse waren die Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf Schmerzen, z. B. je nach Alter der Patientinnen und Patienten anhand der FLACC-Skala (im Alter von drei Jahren), der Face Pain Scale (im Alter von 4-7 Jahren), des NRS-11 (≥ 18 Jahre) oder des PII (Erwachsenenkohorte; Selbstangaben und Angaben durch die Eltern in der pädiatrischen Kohorte).

Ein weiterer sekundärer Endpunkt war die Wirkung von Selumetinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, in der pädiatrischen Kohorte gemessen anhand des PedsQL. Die Auswirkungen von Selumetinib auf die körperliche Leistungsfähigkeit wurden in der Studie **D1346C00011** anhand des PROMIS-Fragebogens erhoben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **SPRINT** wurde in vier Studienzentren in den USA, die Studie **D1346C00013** in vier Zentren in Japan durchgeführt. Alle Studienzentren zeichneten sich durch große Expertise in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NF1 aus. Die beteiligten Prüfärztinnen und Prüfärzte sind führende Experten in dem Gebiet, die in engem wissenschaftlichem Austausch mit den NF1-Experten in Deutschland stehen. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft. Auch die Studienpopulation ist uneingeschränkt übertragbar: Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten fallen in das Anwendungsgebiet von Selumetinib und ihr Altersdurchschnitt (10 Jahre bzw. 12 Jahre) entspricht dem Altersdurchschnitt der deutschen Bevölkerung im Anwendungsgebiet von Selumetinib (3-17 Jahre). Dementsprechend kann von einer vollständigen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SPRINT	-[a]	nein	nein	nein	ja	ja	-[b]
D1346C00013	-[a]	nein	nein	nein	ja	ja	-[b]
D1346C00011	-[a]	nein	nein	nein	ja	ja	-[b]

a: Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
b: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPRINT

Bei der **SPRINT**-Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht-randomisierte Studien nicht erfolgen.

In einem einarmigen Studiendesign kann die Erzeugung einer Randomisierungssequenz, eine verdeckte Gruppenzuteilung sowie auch eine Verblindung der Studienteilnehmer bzw. des Prüfarztes hinsichtlich der Intervention nicht erfolgen.

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Je nach Art des Endpunktes und der Größe des beobachteten Effektes können dennoch Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit der herangezogenen Evidenz wird Abschnitt 4.4.1 bestimmt.

Studie D1346C00013

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine einarmige, offene, Phase-I-Studie. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht-randomisierte Studien nicht erfolgen.

In einem einarmigen Studiendesign kann die Erzeugung einer Randomisierungssequenz, eine verdeckte Gruppenzuteilung sowie auch eine Verblindung der Studienteilnehmer bzw. des Prüfarztes hinsichtlich der Intervention nicht erfolgen.

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Je nach Art des Endpunktes und der Größe des beobachteten Effektes können dennoch Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit der herangezogenen Evidenz wird Abschnitt 4.4.1 bestimmt.

Studie D1346C00011

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine einarmige, offene, Phase-I-Studie. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht-randomisierte Studien nicht erfolgen.

In einem einarmigen Studiendesign kann die Erzeugung einer Randomisierungssequenz, eine verdeckte Gruppenzuteilung sowie auch eine Verblindung der Studienteilnehmer bzw. des Prüfarztes hinsichtlich der Intervention nicht erfolgen.

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Je nach Art des Endpunktes und der Größe des beobachteten Effektes können dennoch Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit der herangezogenen Evidenz wird Abschnitt 4.4.1 bestimmt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität				
	Gesamt-mortalität	Ansprechen[a]	Tumor-volumen	PFS	Schmerz[b]	Motor-funktion[c]
SPRINT	ja	ja	ja	ja	ja	ja
D1346C 00013	ja	ja	ja	nein	nein	nein
D1346C 00011	ja	ja	ja	ja	ja[f]	ja[g]

Studie	Morbidität			QoL	Sicherheit
	Atemfunktion[d]	Darm- und Blasenfunktion	GIC	PedsQL	UE
SPRINT	ja	ja	ja	ja	ja
D1346C 00013	nein	nein	ja[e]	ja	ja
D1346C 00011	nein	nein	nein	ja	ja

a: Beim Endpunkt Ansprechen werden die Komponenten BOR, DOR, ORR und TTR betrachtet.

b: der Endpunkt Schmerz wird mittels der Instrumente NRS-Schmerzskala und dem Pain Interference Index bewertet.

c: die Motorfunktion wird hinsichtlich des PROMIS, MMT und ROM untersucht.

d: die Atemfunktion wird mittels der Einsekundenkapazität, dem Atemwegswiderstand sowie dem Apnoe-Hypopnoe-Index bestimmt.

e: verwendet wurde der clinical global impression of change

f: es liegen nur Angaben zum Pain Interference Index vor.

g: es liegen nur Angaben zur Motorfunktion gemessen anhand des Patient-Reported Outcomes Measurement Information System vor.

BOR: Bestes objektives Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; GIC: Global Impression of Change; MMT: manueller Muskeltest; NRS: Numerical rating scale; ORR: Objektive Ansprechrate; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PFS: Progressionsfreies Überleben; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; QoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ROM: Bewegungsfreiheit; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschte Ereignisse

4.3.2.3.3.1 Endpunktkategorie: Mortalität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Endpunkt: Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde anhand der Gesamtzahl an aufgetretenen Todesfällen, welche unter der Behandlung einschließlich der Nachbeobachtungszeit (+ 30 Tage) oder der Visite bei Behandlungsende (je nachdem, was zuletzt eintrat) aufgetreten sind, operationalisiert. Die Erhebung fand mittels UE mit Todesursache statt. Erhebung UEs wurden ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis von Selumetinib erhoben. Auswertung Für den Endpunkt Gesamtmortalität werden die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population, welche dem FAS entspricht, dargestellt.
D1346C00013	Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde anhand der Gesamtzahl an aufgetretenen Todesfällen, welche unter der Behandlung einschließlich der Nachbeobachtungszeit (+ 30 Tage) oder der Visite bei Behandlungsende (je nachdem, was zuletzt eintrat) aufgetreten sind, operationalisiert. Die Erhebung fand mittels UE mit Todesursache statt. Erhebung UEs wurden ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis von Selumetinib erhoben. Auswertung Für den Endpunkt Gesamtmortalität werden die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population, welche dem FAS entspricht, dargestellt.
D1346C00011	Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde anhand der Gesamtzahl an aufgetretenen Todesfällen, welche unter der Behandlung einschließlich der Nachbeobachtungszeit (+ 30 Tage) oder der Visite bei Behandlungsende (je nachdem, was zuletzt eintrat) aufgetreten sind, operationalisiert. Die Erhebung fand mittels UE mit Todesursache statt. Erhebung UEs wurden ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis von Selumetinib erhoben. Auswertung Für den Endpunkt Gesamtmortalität werden die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population, welche Patientinnen und Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, dargestellt.
FAS: Full Analysis Set; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (9, 30, 85)	

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	nein	ja	ja	ja
D1346C00011	nein	ja	ja	ja

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die *Safety*-Population entspricht dem FAS sowie auch der ITT-Population, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

Die Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im jeweiligen Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Gesamtmortalität keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Studie D1346C00013

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die *Safety*-Population entspricht dem FAS sowie auch der ITT-Population, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

Die Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im jeweiligen Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Gesamtmortalität keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Studie D1346C00011

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im jeweiligen Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Gesamtmortalität keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Studie SPRINT

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase-II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
Gesamtmortalität	
Ereignisse, n/N (%)	0/50 (0,0)
Quelle: (27)	

Studie D1346C00013

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00013 **Datenschnitt: 08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**
Gesamtmortalität	
Ereignisse, n/N (%)	0/12 (0,0)
Quelle: (83)	

Studie D1346C00011

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**
Gesamtmortalität	
Ereignisse, n/N (%)	0/16 (0,0)
Quelle: (84)	

Weder in der **SPRINT**-Studie noch in der Studie **D1346C00013** oder in der chinesischen Studie **D1346C00011** sind unter der Behandlung mit Selumetinib Todesfälle aufgetreten.

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

Da die Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** nur ergänzend zu der Befristungsauflage der Studie **SPRINT** dargestellt werden, wurde von der Durchführung einer Meta-Analyse abgesehen.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Zulassungsstudie **SPRINT** sowie die weitere Evidenz auf Basis der Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2 Endpunktkategorie: Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Endpunkt: Volumenänderung der Zielläsion – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Volumenänderung der Zielläsion“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase II, Stratum I)	Um die Wirksamkeit von Selumetinib in Bezug auf die Zielläsion zu erfassen und zu charakterisieren, wurde in der Studie **SPRINT** die prozentuale Volumenänderung der Zielläsion anhand eines volumetrischen MRT-Scans mittels einer automatisierten Methode zentral am NCI-POB ausgewertet. Das Volumen der Zielläsion wurde anhand der Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS)-Kriterien bewertet (32). Erhebung Die Größe der Zielläsion wurde zu Baseline und jeweils vor dem Zyklus 5, 9, 14, 17, 21 und 25 sowie im Anschluss nach jedem weiteren 6. Behandlungszyklus und bei Behandlungsende bestimmt. Im Rahmen der Langzeitnachbeobachtung erfolgt die volumetrische MRT-Bestimmung im ersten Jahr halbjährlich, die nachfolgenden zwei Jahre jährlich sowie nachfolgend alle zwei Jahre oder sofern klinisch indiziert. Auswertung Für den Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion wird neben den kontinuierlichen Variablen (Mittelwert, s, Median und Min./Max.) auch jeweils die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Verringerung des Volumens um x % auf Basis der FAS-Population dargestellt. Sensitivitätsanalyse Für den Datenschnitt vom 31. März 2021 kann keine Sensitivitätsanalyse anhand eines ICR dargestellt werden, da für den vorliegenden Datenschnitt vom Dienstleister PAREXEL Medical Imaging keine Scans mehr ausgewertet wurden.
D1346C00013	Die Bestimmung der Veränderung der Zielläsionen erfolgte in der Studie **D1346C00013** mittels volumetrischen MRT-Scans anhand der REiNS-Kriterien (32). Die volumetrische Beurteilung mittels MRT-Scan ist als sensitive und reproduzierbare Methode empfohlen und akzeptiert. Vor Beginn der Behandlung wurden alle bekannten messbaren PN mit einem 3D-MRT aufgenommen, um einen Ausgangswert zu erhalten. Das Ausmaß der PN bei Patientinnen und Patienten mit NF1 kann sehr umfangreich sein, so dass möglicherweise nicht alle Läsionen mit der volumetrischen 3D-MRT verfolgt werden können. Das klinisch relevanteste PN, das für eine volumetrische 3D-MRT-Analyse geeignet sein muss, wurde vom Prüfarzt als Zielläsion bestimmt. Bis zu einem zusätzlichen klinisch relevanten PN konnte als nicht-Zielläsion mit einer volumetrischen 3D-MRT-Analyse verfolgt werden. Es ist zu beachten, dass Ziel- und nicht-Zielläsion klinisch relevant, typisch oder knotig sein mussten und keine Solitärknötchen in der Bildgebung sein durften. Erhebung Die Größe der Zielläsion wurde zu Baseline und jeweils vor dem 5., 9., 13., 17., 21., und 25. Behandlungszyklus sowie im Anschluss nach jedem weiteren 6. Behandlungszyklus + Behandlungsende bestimmt. Der Prüfarzt konnte darüber hinaus auch volumetrische MRT-Untersuchungen an ungeplanten Visiten durchführen, solange die Patientinnen oder Patienten noch unter Studienbehandlung waren oder bis diese eine Krankheitsprogression aufwiesen. Auswertung Für den Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion wird neben den kontinuierlichen Variablen (Mittelwert, s, Median und Min./Max.) auch jeweils die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Verringerung des Volumens um mindestens 20 % auf Basis der *Safety*-Population dargestellt.

D1346C00011	Die Bestimmung der Veränderung der Zielläsionen erfolgte in der Studie **D1346C00011** mittels volumetrischen MRT-Scans anhand der REiNS-Kriterien durchgeführt (32). Die volumetrische Beurteilung mittels MRT-Scan wird gegenüber allen optionalen Techniken bevorzugt. Vor Beginn der Behandlung wurden alle bekannten messbaren PN mit einem 3D-MRT aufgenommen, um einen Ausgangswert zu erhalten. Das Ausmaß der PN bei Patientinnen und Patienten mit NF1 kann sehr umfangreich sein, so dass möglicherweise nicht alle Läsionen mit der volumetrischen 3D-MRT verfolgt werden können. Das klinisch relevanteste PN, das für eine volumetrische 3D-MRT-Analyse geeignet sein muss, wurde vom Prüfarzt als Zielläsion bestimmt. Bis zu einem zusätzlichen klinisch relevanten PN konnte als nicht-Zielläsion mit einer volumetrischen 3D-MRT-Analyse verfolgt werden. Es ist zu beachten, dass Ziel- und nicht-Zielläsion klinisch relevant, typisch oder knotig sein mussten und keine Solitärknötchen in der Bildgebung sein durften. Die Zielläsion sowie nicht Ziel-PN wurde seitens des Prüfarztes sowie anhand eines unabhängigen Reviews beurteilt. Es wurde ein Spezialist für die Bildgebung vor Ort ernannt und für die Durchführung der Bewertungen für die Studie geschult. <u>Erhebung</u> Die Beurteilung des Tumorvolumens wurde bei Screening und alle 4 Zyklen (16 ± 1 Woche) bis zum Ende des Zyklus 24 durchgeführt (d. h. am Ende der Zyklen 4, 8, 12, 16, 20 und 24). Ab dem Ende von Zyklus 24 werden alle 6 Zyklen (24 ±1 Woche) Tumorbeurteilungen durchgeführt, solange die Patientin bzw. der Patient die Studienbehandlung erhält oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abbrachen, werden die Tumorbeurteilungen noch etwa 1 Jahr lang durchgeführt, sofern dies klinisch sinnvoll ist. Das Untersuchungsintervall sollte weiterhin dem regulären Untersuchungsintervall entsprechen. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion wird neben den kontinuierlichen Variablen (Mittelwert, s, Median und Min./Max.) auch jeweils die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Verringerung des Volumens um mindestens 20 % auf Basis der *Safety*-Population dargestellt.

FAS: Full Analysis Set; ICR: Independent Centralized Review; MRT: Magnetresonanztomographie; NCI: National Cancer Institute; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; s: Standardabweichung

Quelle: (9, 30, 85)

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	nein	ja	ja	ja
D1346C00011	nein	ja	ja	ja

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Volumenänderung der Zielläsion erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Volumenänderung der Zielläsion erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Studie D1346C00013

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Volumenänderung der Zielläsion erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die *Safety*-Population entspricht dem FAS sowie auch der ITT-Population, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Studie D1346C00011

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Volumenänderung der Zielläsion erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline – Hauptanalyse des NCI-POB) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Volumenänderung der Zielläsion		
Baseline (N = 50)	837,11 ± 925,011 487,50 5,6–3.820,0	–
Zyklus 5 (N = 48)	-136,12 ± 174,289 -68,50 -678,0–14,0	-14,27 ± 7,808 -14,31 -27,0–5,2
Zyklus 9 (N = 45)	-160,62 ± 224,045 -77,00 -936,0–80,0	-17,59 ± 10,900 -20,21 -37,5–6,8
Zyklus 13 (N = 43)	-191,12 ± 232,442 -105,00 -884,0–46,0	-20,31 ± 12,371 -22,39 -38,9–17,1
Zyklus 17 (N = 41)	-166,55 ± 211,692 -101,00 -964,0–72,0	-22,08 ± 14,542 -25,32 -45,9–18,5
Zyklus 21 (N = 37)	-153,09 ± 177,567 -92,50 -592,0–90,0	-22,16 ± 16,179 -26,35 -50,0–30,4
Zyklus 25 (N = 34)	-162,30 ± 168,675 -124,00 -602,0–0,0	-24,54 ± 10,846 -26,40 -50,6–0,0
Zyklus 31 (N = 29)	-168,67 ± 175,925 -124,00 -596,0–24,0	-24,52 ± 13,524 -26,72 -53,0–14,5
Zyklus 37 (N = 29)	-175,79 ± 180,727 -132,00 -606,0–61,0	-26,70 ± 11,578 -25,20 -54,5–4,9

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 43 (N = 27)	-190,65 ± 209,962 -115,00 -711,0–(-4,5)	-26,56 ± 12,043 -26,01 -55,1–(-2,3)
Zyklus 49 (N = 24)	-161,08 ± 224,373 -95,45 -800,0–93,0	-22,42 ± 16,664 -25,22 -57,2–9,7
Zyklus 55 (N = 21)	-164,18 ± 229,490 -114,00 -684,0–366,0	-24,87 ± 18,943 -27,62 -60,3–35,2
Zyklus 61 (N = 14)	-189,55 ± 223,290 -128,00 -708,0–18,0	-28,12 ± 13,113 -29,18 -50,2–8,0
Zyklus 67 (N = 5)	-214,94 ± 190,857 -178,00 -458,0–14,0	-29,29 ± 24,869 -26,53 -53,4–6,3
Zyklus 73 (N = 2)	n. b. ± n. b. n. b. n. b.–n. b.	n. b. ± n. b. n. b. n. b.–n. b.

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; NCI POB: Pediatric Oncology Branch des National Cancer Institute; s: Standardabweichung
Quelle: (86)

Über den Verlauf der Studie **SPRINT** zeigte sich auch zum Datenschnitt vom 31. März 2021 anhand der NCI-POB-Analyse eine kontinuierliche Reduktion des mittleren Volumens der Zielläsion, gemessen mittels volumetrischem MRT. Die prozentuale Abnahme des Volumens der Zielläsion nahm bis zu Zyklus 37 zu und blieb bis Zyklus 67 in einem Bereich von etwa -22 % bis -29 % stabil (siehe Abbildung 4-7). Mit Ausnahme des Zyklus 5 betrug die mediane Volumenreduktion der Ziel-PN zu jeder Visite mindestens 20 % unter der Behandlung mit Selumetinib.

Weiterhin ist in Abbildung 4-9 zu beobachten, dass die Volumenwerte der Ziel-PN bei vier der zehn Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression unterhalb des Ausgangswertes bei Behandlungsbeginn mit Selumetinib liegen. Trotz der Krankheitsprogression weisen diese Patientinnen und Patienten durch die initiale Volumenreduktion eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Studienstart ohne kausale Behandlungsmöglichkeit auf.

Die in der Studie **SPRINT** nachgewiesene Volumenreduktion der PN adressiert eines der primären Therapieziele im AWG. Eine Spontanremission der Erkrankung im natürlichen Verlauf kann mit ausreichend großer Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Reduktion des Volumens sowie die Ausprägung der Erkrankung geht mit einem positiven Effekt auf die Symptomatik sowie äußerliche Entstellungen einher.

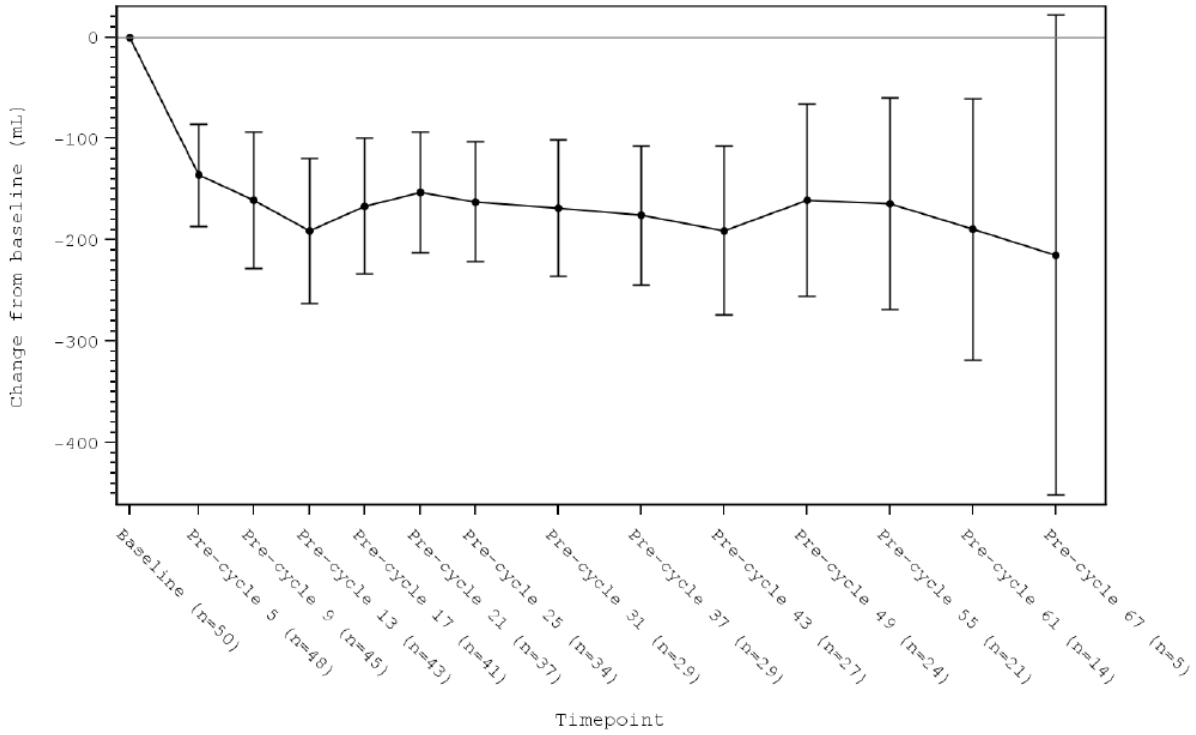

Abbildung 4-6: Absolute Volumenänderung der Zielläsion – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT**– weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

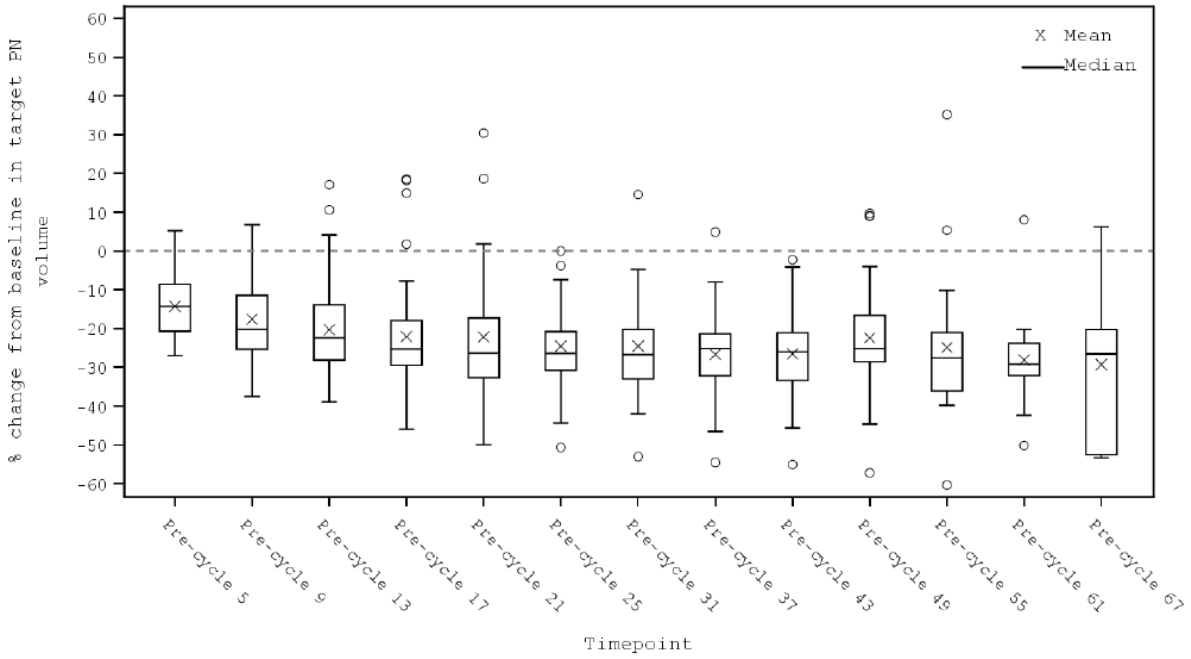

Abbildung 4-7: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

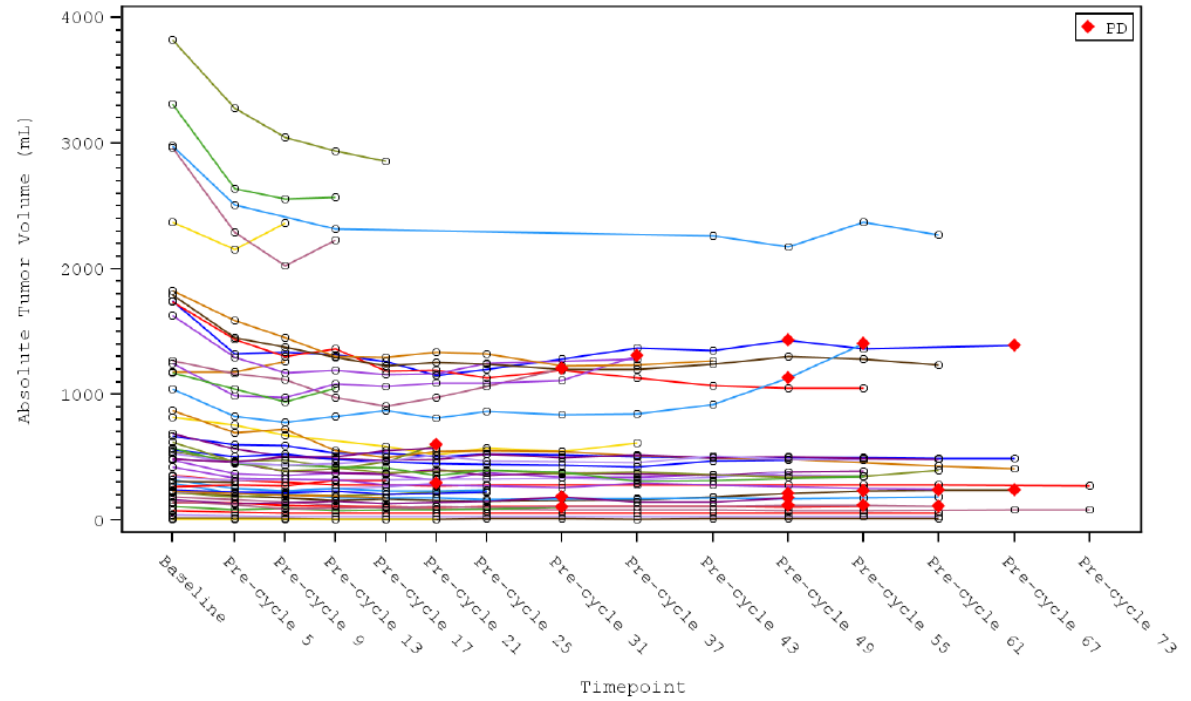

Abbildung 4-8: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

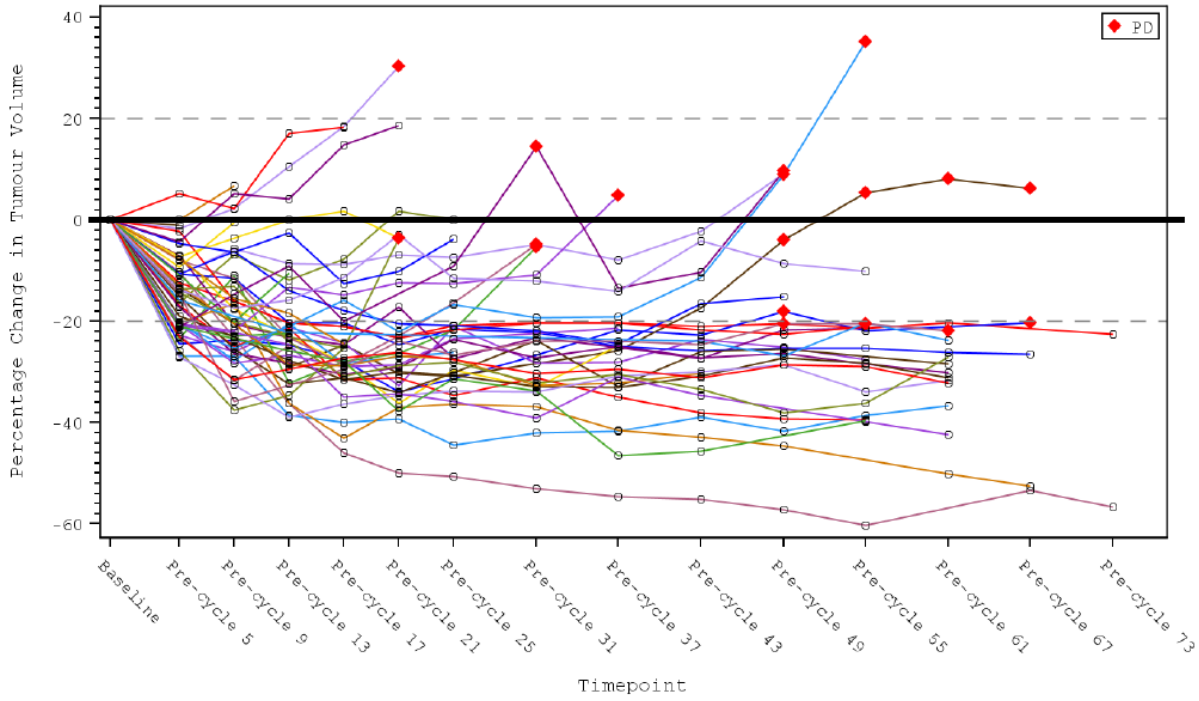

Abbildung 4-9: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion und Responderanalysen

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion (Analyse des NCI-POB)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**
Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion	
N*	48
Mittelwert ± s	-26,51 ± 13,563
Median	-27,85
Min–Max	-60,3–2,2
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung (%)	
Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verringerung	95,8
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %	77,1
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 40 %	10,4
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 60 %	2,1
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 80 %	0,0

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

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (86)

Die durchschnittliche beste erreichte prozentuale Volumenreduktion aller Patientinnen und Patienten auf Basis der NCI-POB-Auswertung betrug zum Datenschnitt vom 31. März 2021 insgesamt -26,51 % ± 13,563 %.

Unter der Behandlung mit Selumetinib konnte bei 95,8 % der Patientinnen und Patienten eine Volumenreduktion mit jeglicher Verringerung im Verlauf der Studie erzielt werden. Die Tendenz der Volumenabnahme auf patientenindividueller Ebene ist ebenso der graphischen Darstellung der Volumenveränderungen in Abbildung 4-9 zu entnehmen. Bei 77,1 % und somit der überwiegenden Mehrheit der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer konnte eine Reduktion von über 20 % beobachtet werden. Weiterhin wiesen 10,4 % bzw. 2,1 % der Patientinnen und Patienten eine Verringerung des Tumorvolumens um mehr als 40 % bzw. 60 % auf.

Anhand des Waterfall-Plots in Abbildung 4-10 zeigt sich zudem, dass die beste prozentuale Veränderung gegenüber Baseline unter Selumetinib unabhängig vom Status der Ziel-PN (progressiv, nicht-progressiv, unbekannt) ist.

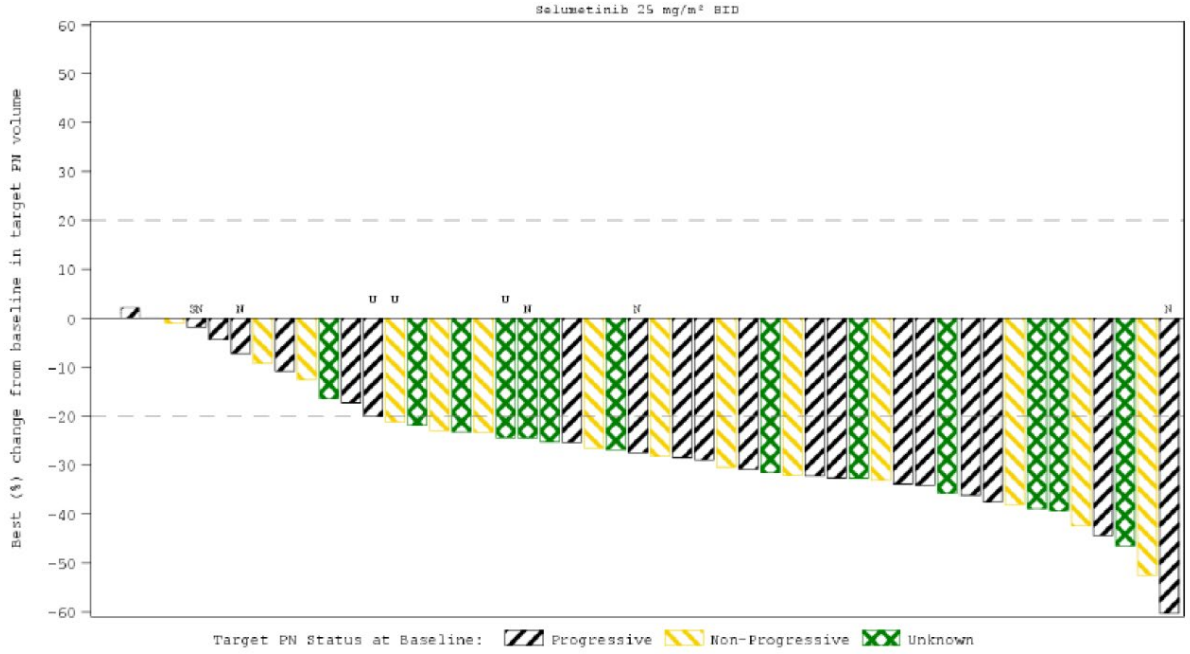

Abbildung 4-10: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (88)

Studie D1346C00013

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline) aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Volumenänderung der Zielläsion		
Baseline (N = 12)	521,60 ± 857,335 207,71 17,6–3.089,9	
Zyklus 5 (N = 12)	-79,19 ± 133,156 -32,95 -343,1–83,5	-12,84 ± 23,964 -7,20 -60,6–28,3
Zyklus 9 (N = 12)	-130,56 ± 285,355 -28,73 -837,7–268,1	-12,13 ± 40,876 -19,70 -83,2–90,9
Zyklus 13 (N = 12)	-190,02 ± 350,979 -40,21 -1.163,1–111,1	-23,38 ± 32,279 -21,75 -91,2–37,7
BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; s: Standardabweichung Quelle: (83)		

Auch in der Studie **D1346C00013** wurde über alle Zeitpunkte bzw. Visiten hinweg eine Verringerung des mittleren PN-Zielvolumens beobachtet (Zyklus 5: -12,84 %; Zyklus 9: -12,13 %). Zur letzten verfügbaren Visite (Zyklus: 13) des letzten Datenschnittes konnte eine mittlere prozentuale Reduktion des PN-Zielvolumens um -23,38 % erreicht werden. Der Median betrug -21,75 % bei einer minimalen bzw. maximalen Veränderung von -91,2 % bzw. 37,7 %.

Unter der Behandlung mit Selumetinib zeigt sich folglich auch in der Studie **D1346C00013** eine stetige und deutliche Reduktion des PN-Tumorvolumens.

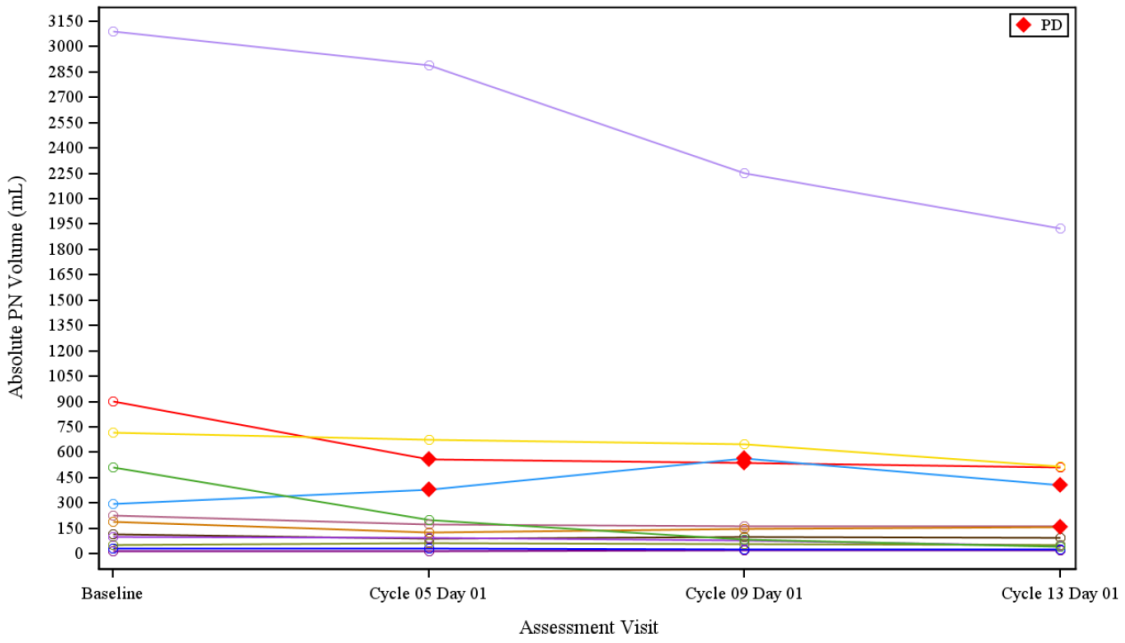

Abbildung 4-11: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (83)

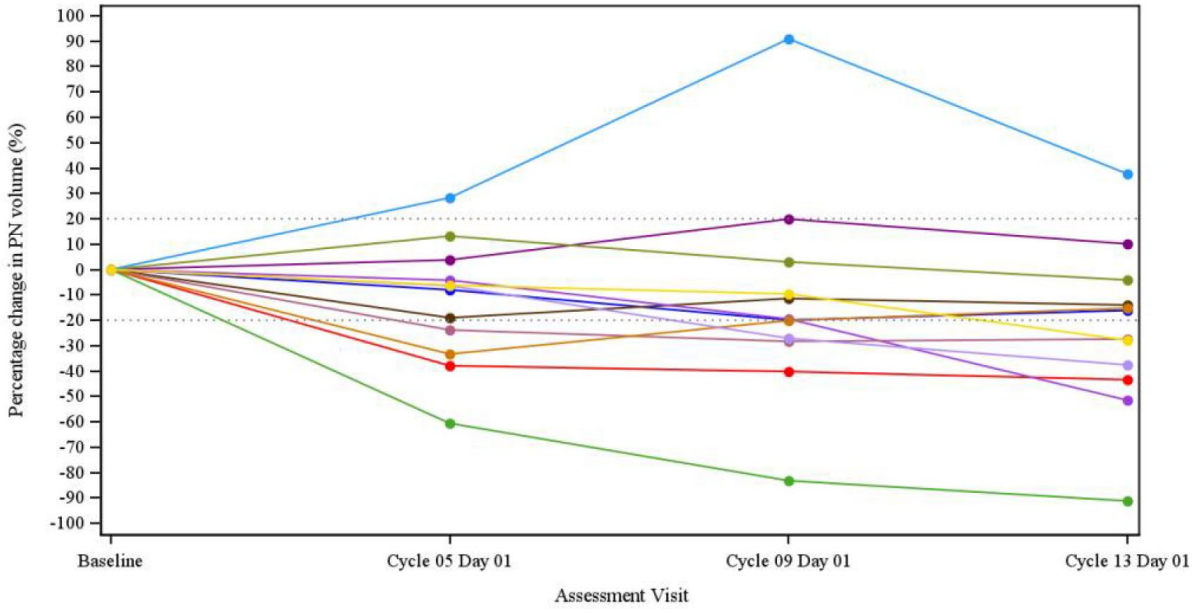

Abbildung 4-12: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen
Quelle: (83)

Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion und Responderanalysen

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00013 **Datenschnitt: 08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**
Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion	
N*	12
Mittelwert ± s	-26,55 ± 29,601
Median	-28,10
Min–Max	-91,2–28,3
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung (%)	
Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verringerung	83,3
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %	58,3

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (83)

Die durchschnittliche beste erreichte prozentuale Volumenreduktion aller Patientinnen und Patienten auf Basis des ICR betrug zu Zyklus 13 insgesamt -26,55 %.

Unter der Behandlung mit Selumetinib konnte bei 83,3 % (10/12) der Patientinnen und Patienten eine Volumenreduktion mit jeglicher Verringerung im Verlauf der Studie erzielt werden. Die Volumenabnahme auf patientenindividueller Ebene ist ebenso im Waterfall-Plot in Abbildung 4-13 dargestellt. Bei mehr als der Hälfte der Studienpopulation (7/12; 58,3 %) konnte eine Reduktion des Tumorvolumens von über 20 % zu Zyklus 13 beobachtet werden.

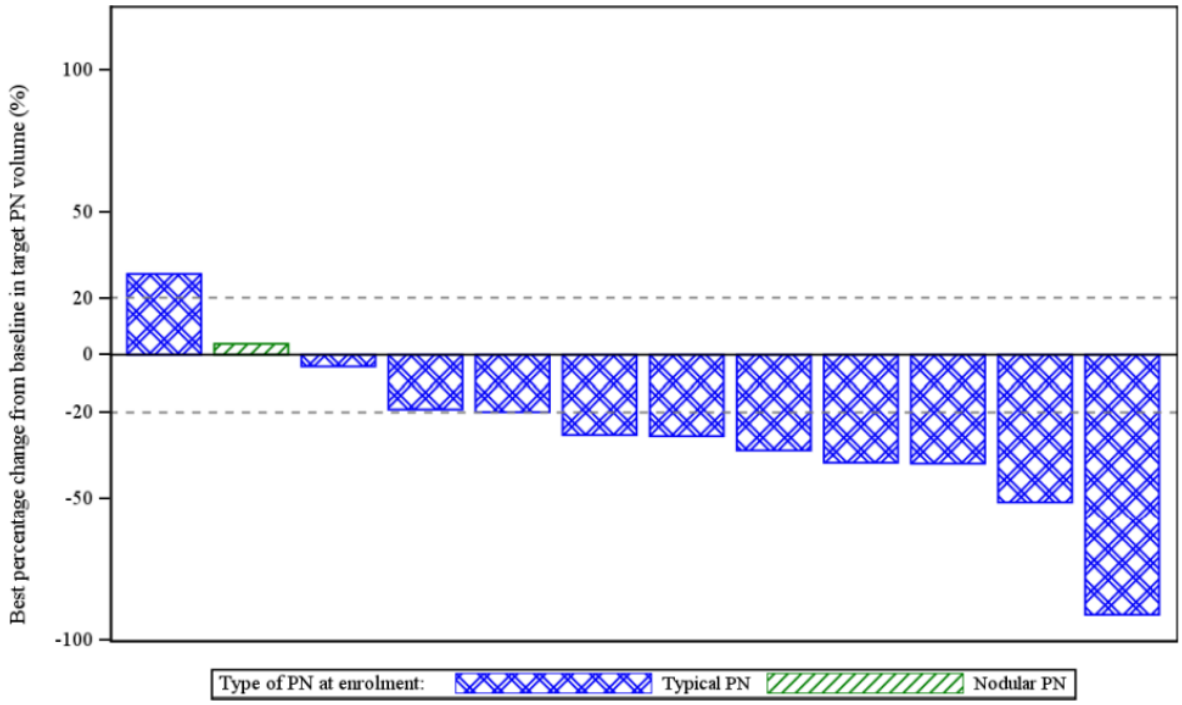

Abbildung 4-13: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens zu Zyklus 13 aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen
Quelle: (83)

Studie D1346C00011

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Volumenänderung der Zielläsion (Beurteilung durch den Prüfarzt)		
Baseline (N = 16)	766,67 ± 772,594 517,35 47,6–2.664,4	
Zyklus 4 (N = 16)	-158,85 ± 187,601 -119,90 -640,3–61,6	-22,44 ± 12,274 -21,93 -42,7–7,4
Zyklus 8 (N = 8)	-79,54 ± 70,353 -72,60 -194,5–(-1,4)	-21,40 ± 11,821 -23,88 -38,6–(-0,3)
Zyklus 12 (N = 13)	-191,19 ± 239,645 -146,00 -903,6–47,2	-31,99 ± 18,558 -36,99 -58,2–10,1
Zyklus 16 (N = 3)	-89,73 ± 69,113 -118,40 -139,9–(-10,9)	-26,47 ± 11,818 -22,90 -39,7–(-16,9)
Zyklus 20 (N = 1)	50,60 ± n. b. 50,60 50,6–50,6	10,83 ± n. b. 10,83 10,8–10,8

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; s: Standardabweichung
Quelle: (84)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline auf Basis der Beurteilung anhand des ICR) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Volumenänderung der Zielläsion (Beurteilung anhand des ICR)		
Baseline (N = 16)	766,67 ± 772,594 517,35 47,6–2.664,4	
Zyklus 4 (N = 16)	-86,60 ± 130,457 -37,95 -405,9–107,8	-12,77 ± 16,075 -12,35 -45,1–22,5
Zyklus 8 (N = 11)	-97,79 ± 117,499 -56,12 -314,0–59,6	-21,67 ± 22,664 -15,40 -68,1–2,8
Zyklus 12 (N = 13)	-158,65 ± 210,966 -111,23 -738,3–52,8	-23,85 ± 27,457 -32,10 -54,2–30,1
Zyklus 16 (N = 4)	-91,91 ± 161,549 -109,78 -232,1–84,0	-5,70 ± 48,235 -5,50 -59,7–47,9
Zyklus 20 (N = 1)	170,39 ± n. b. 170,39 170,4–170,4	97,20 ± n. b. 97,2 97,2–97,2

BID: Zweimal täglich; ICR: Independent Centralized Review; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; s: Standardabweichung

Quelle: (84)

In der Studie **D1346C00011** konnte bis einschließlich Zyklus 16 sowohl auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt als auch bei Beurteilung durch das ICR über Visiten hinweg eine Verringerung des mittleren PN-Zielvolumens beobachtet werden. Zum vorliegenden Datenschnitt wies die Mehrheit der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer (10/16; 62,5 %) einen Beobachtungszeitrum bis Zyklus ≤ 10 auf. Zu Zyklus 20 lagen nur Informationen zu einer Patientin bzw. einem Patienten vor. Für die Erhebungszeitpunkte mit Daten zur mehr als 10 Patientinnen und Patienten betrug nach Einschätzung des Prüfarztes die mittlere prozentuale Veränderung des PN-Zielvolumens am Ende von Zyklus 4, Zyklus 8 und

Zyklus 12 gegenüber dem Ausgangswert -22,4 %, -21,4 % und -32,0 %. Auf der Grundlage der ICR-Bewertung betrug die mittlere prozentuale Veränderung des PN-Zielvolumens gegenüber dem Ausgangswert am Ende von Zyklus 4, Zyklus 8 und Zyklus 12 -12,8 %, -21,7 % und -23,9 %

Unter der Behandlung mit Selumetinib zeigt sich auch in der Studie **D1346C00011** eine deutliche Reduktion des PN-Tumorvolumens.

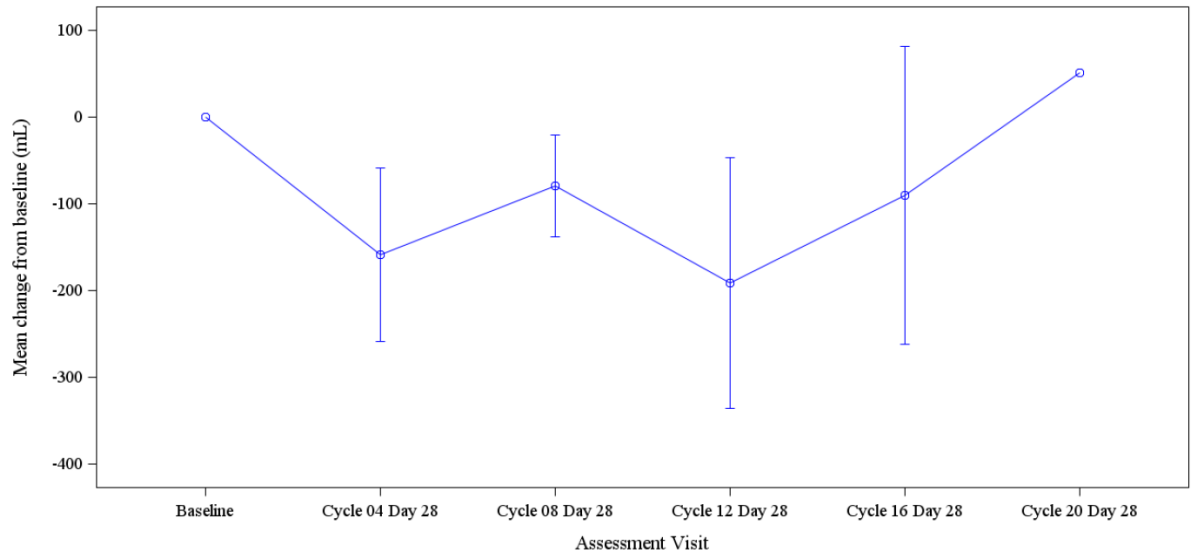

Abbildung 4-14: Mittlere Volumenänderung der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

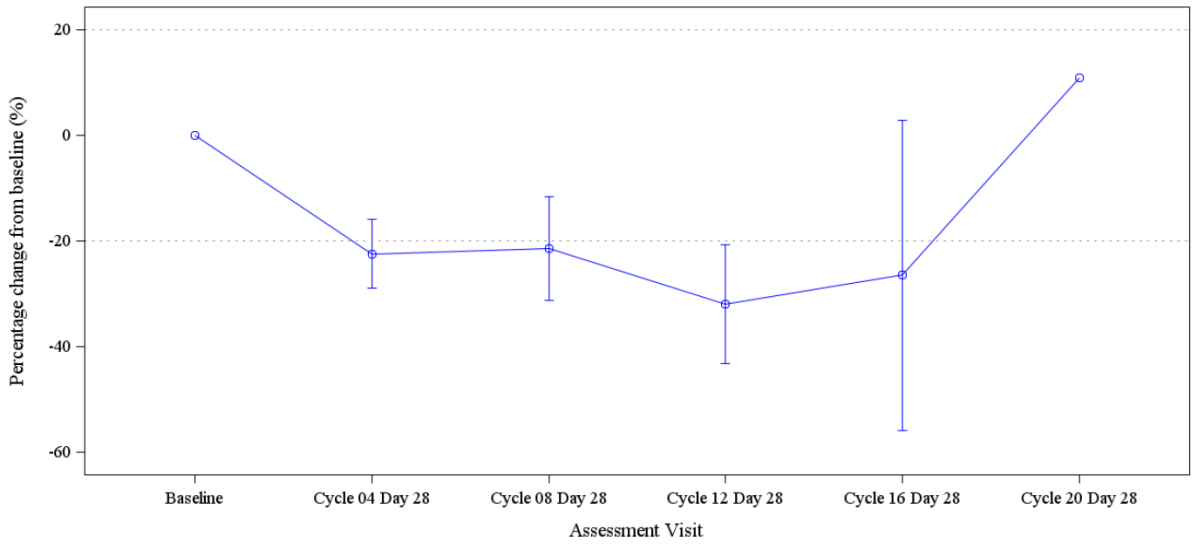

Abbildung 4-15: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

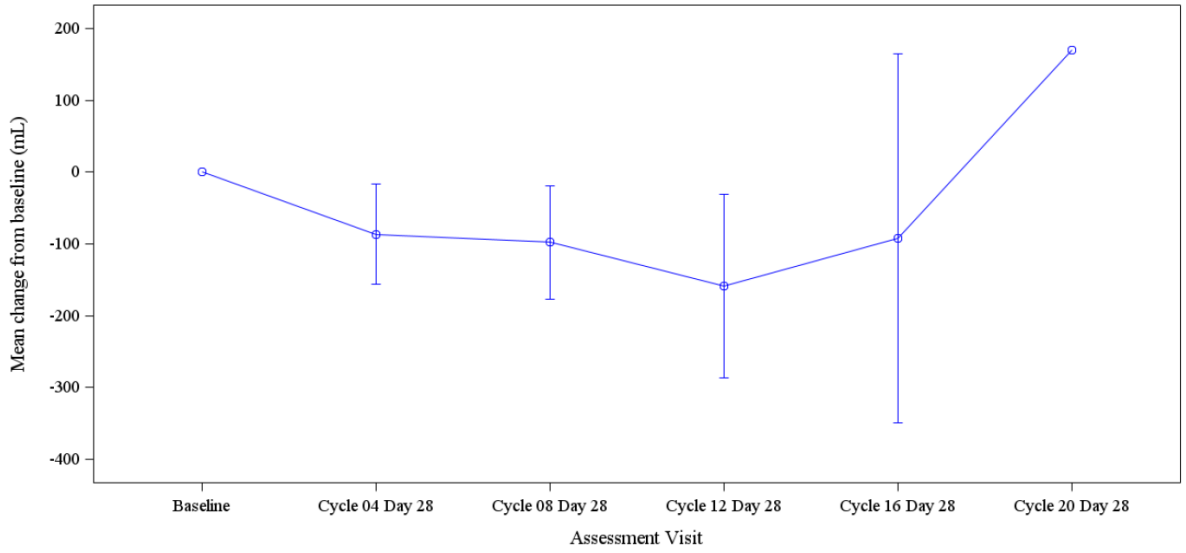

Abbildung 4-16: Mittlere Volumenänderung der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

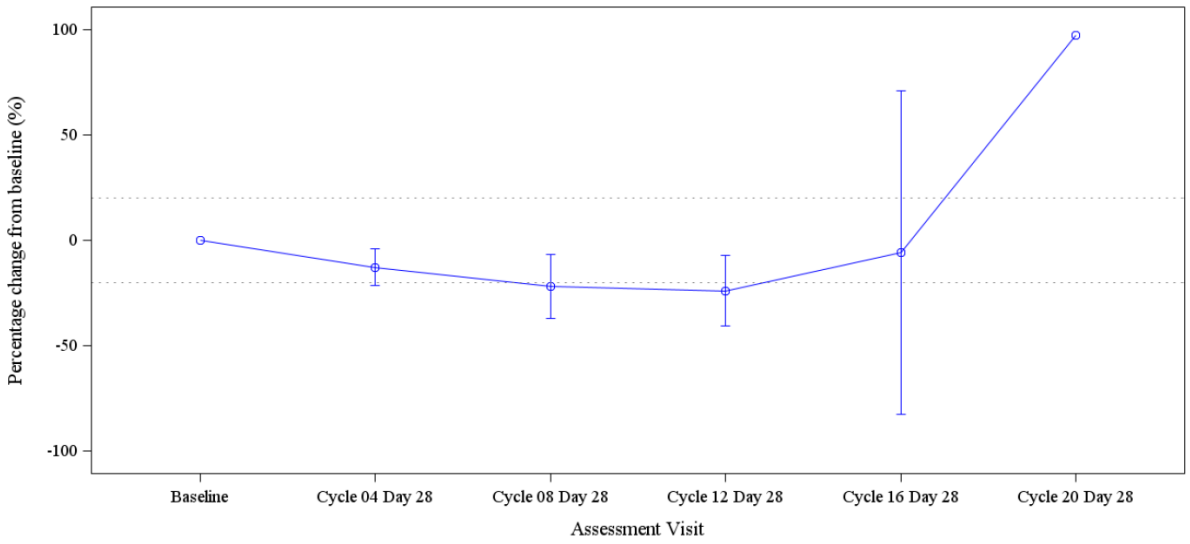

Abbildung 4-17: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

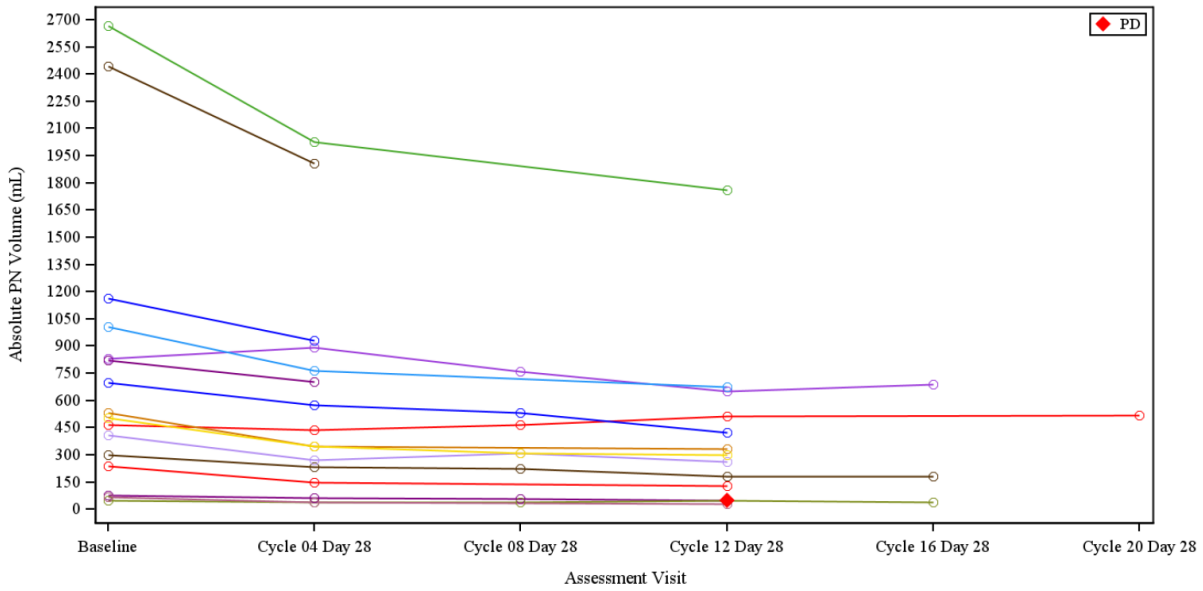

Abbildung 4-18: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

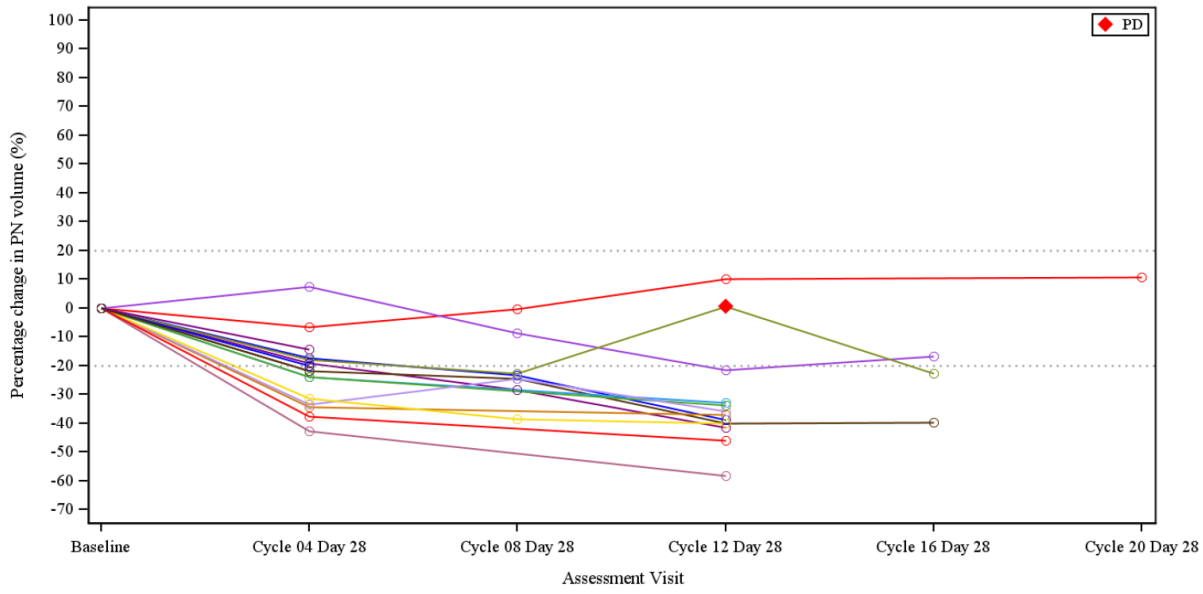

Abbildung 4-19: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

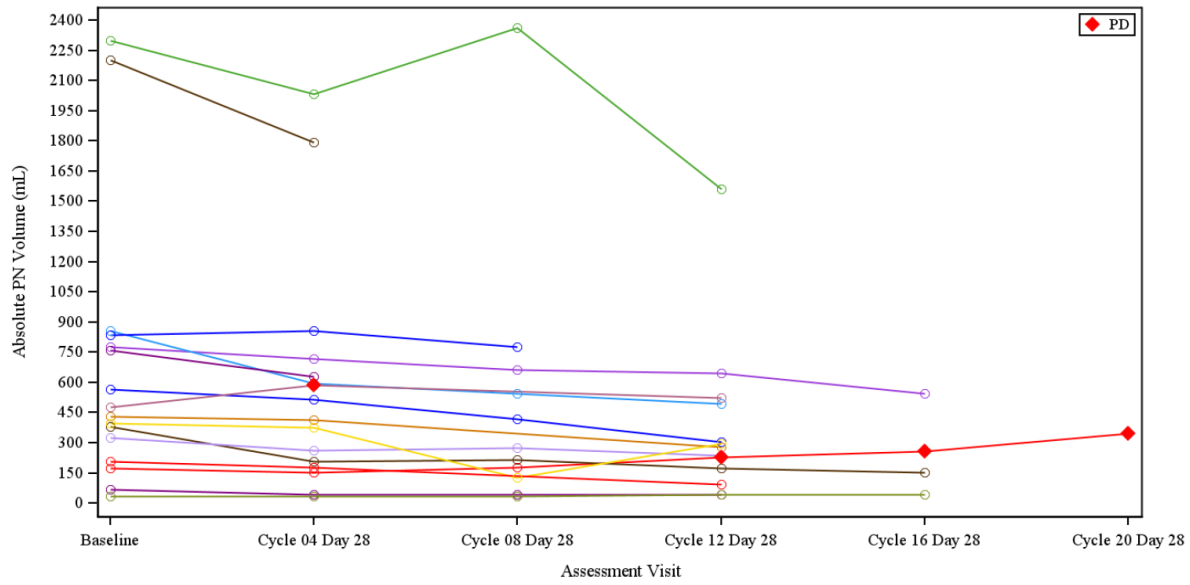

Abbildung 4-20: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

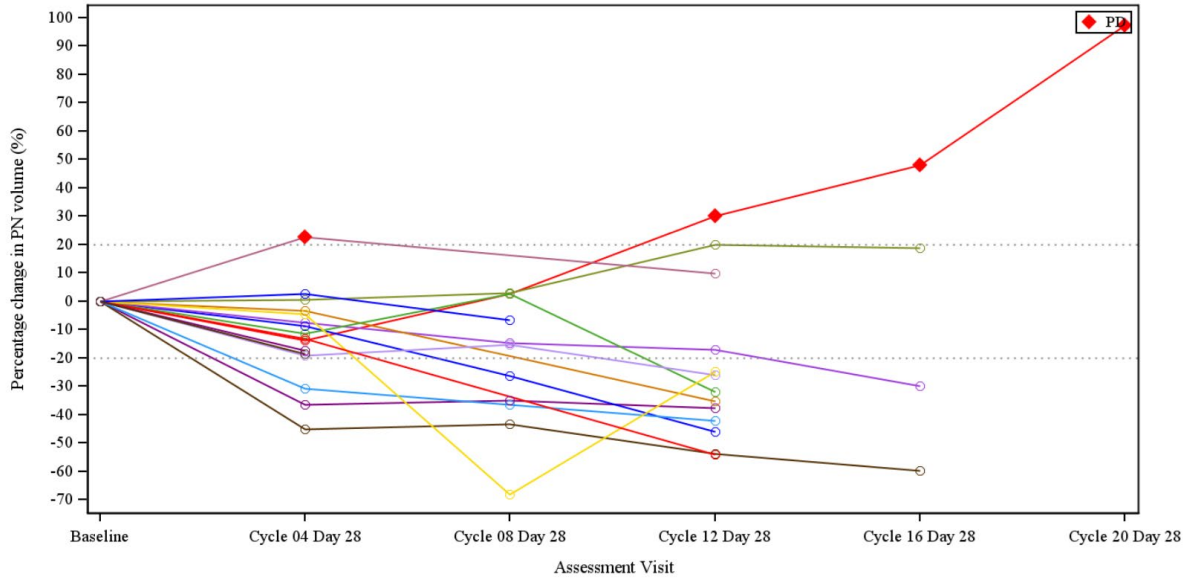

Abbildung 4-21: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung der nicht-Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Volumenänderung der nicht-Zielläsion (Beurteilung durch den Prüfarzt)		
Baseline (N = 1)	1.615,50 ± n. b. 1.615,50 1.615,50–1.615,50	
Zyklus 4 (N = 1)	-279,50 ± n. b. -279,50 -279,5–(-279,5)	-17,30 ± n. b. -17,30 -17,3–(-17,3)
Zyklus 8 (N = 1)	-350,70 ± n. b. -350,70 -350,7–(-350,7)	-21,71 ± n. b. -21,71 -21,7–(-21,7)
Zyklus 12 (N = 1)	-546,30 ± n. b. -546,30 -546,3–(-546,3)	-33,82 ± n. b. -33,82 -33,8–(-33,8)
Zyklus 16 (N = 1)	-596,40 ± n. b. -596,40 -596,4–(-596,4)	-36,92 ± n. b. -36,92 -36,9–(-36,9)

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; s: Standardabweichung
Quelle: (84)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung der nicht-Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline auf Basis der Beurteilung anhand des ICR) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Volumenänderung der nicht-Zielläsion (Beurteilung anhand des ICR)		
Baseline (N = 1)	1.615,50 ± n. b. 1.615,50 1.615,50–1.615,50	
Zyklus 4 (N = 1)	-171,76 ± n. b. -171,76 -171,8–(-171,8)	-12,70 ± n. b. -12,70 -12,7–(-12,7)
Zyklus 8 (N = 1)	-204,20 ± n. b. -204,20 -204,2–(-204,2)	-15,10 ± n. b. -15,10 -15,1–(-15,1)
Zyklus 12 (N = 1)	-259,27 ± n. b. -259,27 -259,3–(-259,3)	-19,10 ± n. b. -19,10 -19,1–(-19,1)
Zyklus 16 (N = 1)	-320,79 ± n. b. -320,79 -320,8–(-320,8)	-23,60 ± n. b. -23,60 -23,6–(-23,6)

BID: Zweimal täglich; ICR: Independent Centralized Review; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; s: Standardabweichung
Quelle: (84)

Nur zu einer Patientin bzw. einem Patient in der pädiatrischen Kohorte wurde über eine nicht-Zielläsion berichtet. Die Reduktion des Tumorvolumens der nicht-Zielläsion wurde bei dieser Patientin bzw. diesem Patient ab Zyklus 4 beobachtet und hielt bis Zyklus 16 an. Die Veränderung des Volumens der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert gemäß der Bewertung durch den Prüfarzt in den Zyklen 4, 8 und 12 betrug -17,3 %, -21,7 % und -33,8 %. Die Bewertung des ICR zeigte ähnliche Resultate wie die Bewertung durch den Prüfarzt.

Unter der Behandlung mit Selumetinib zeigt sich in der Studie **D1346C00011** auch eine deutliche Reduktion des Tumorvolumens der nicht-Zielläsion.

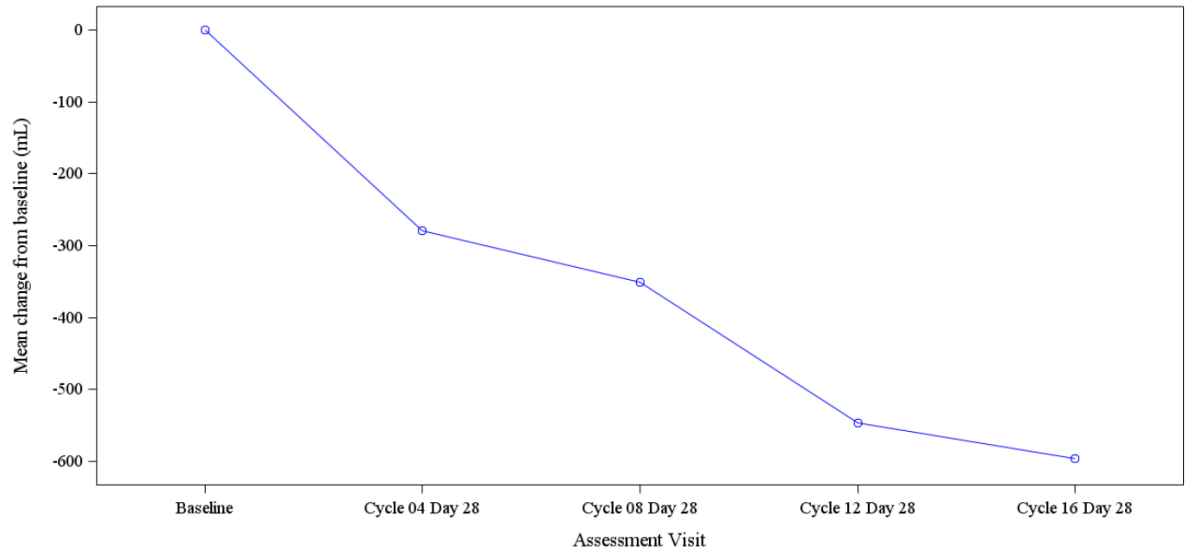

Abbildung 4-22: Mittlere Volumenänderung der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

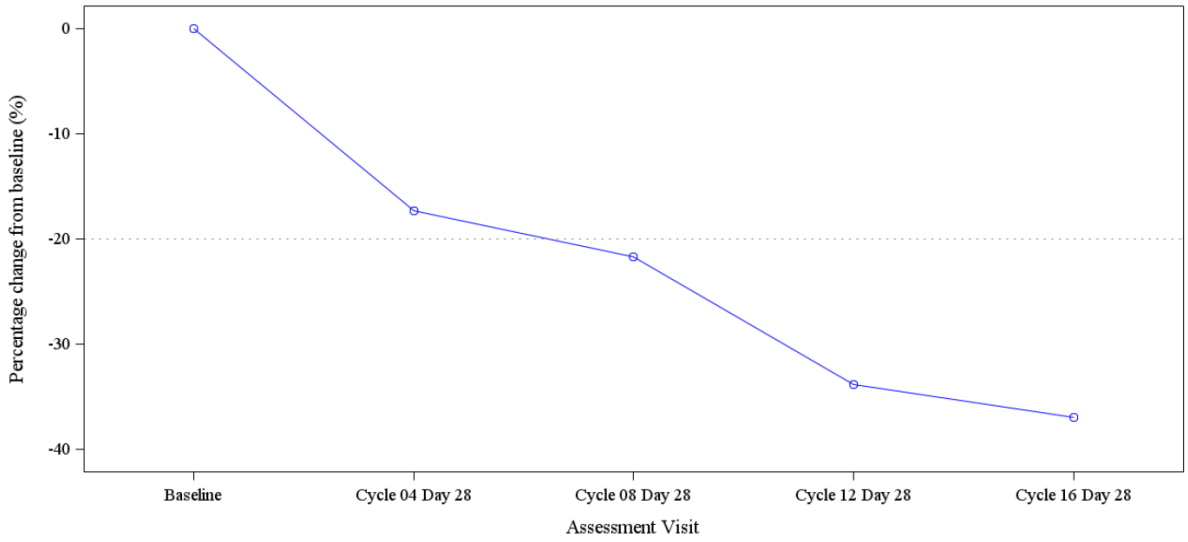

Abbildung 4-23: Prozentuale Volumenänderung der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

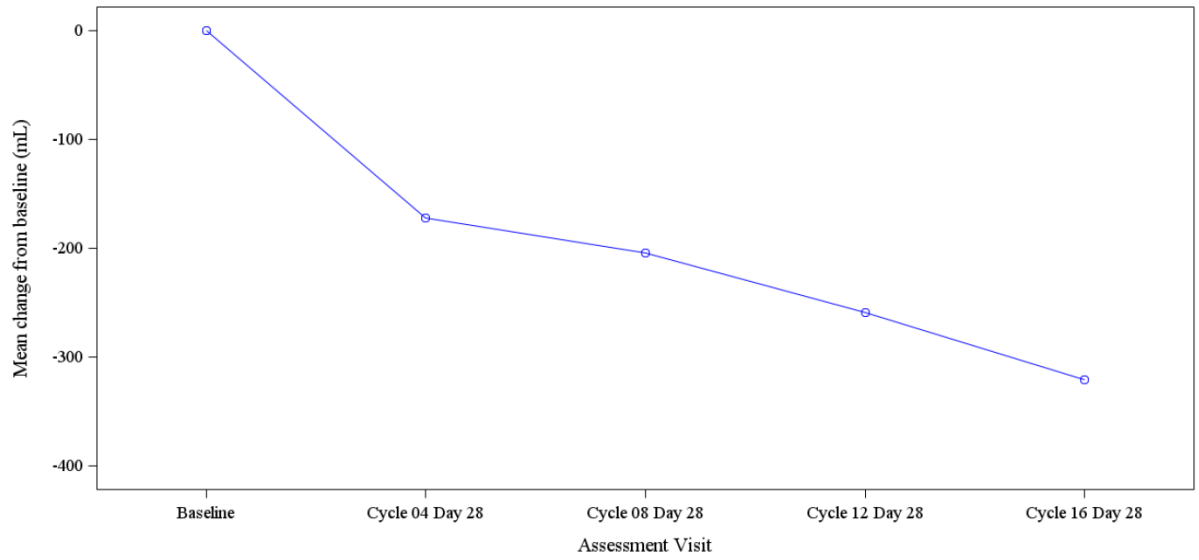

Abbildung 4-24: Mittlere Volumenänderung der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

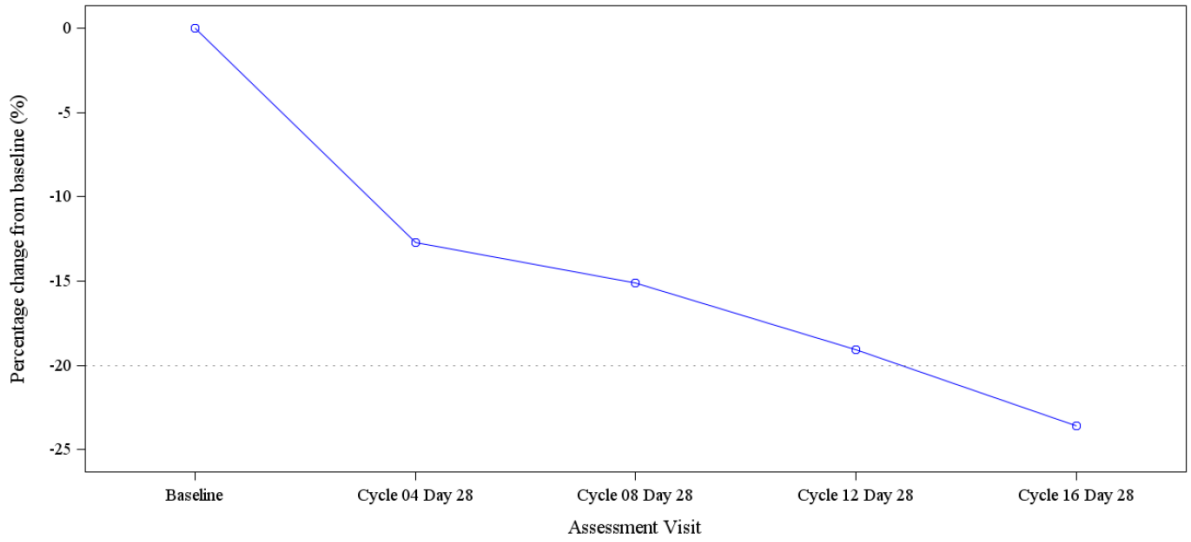

Abbildung 4-25: Prozentuale Volumenänderung der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

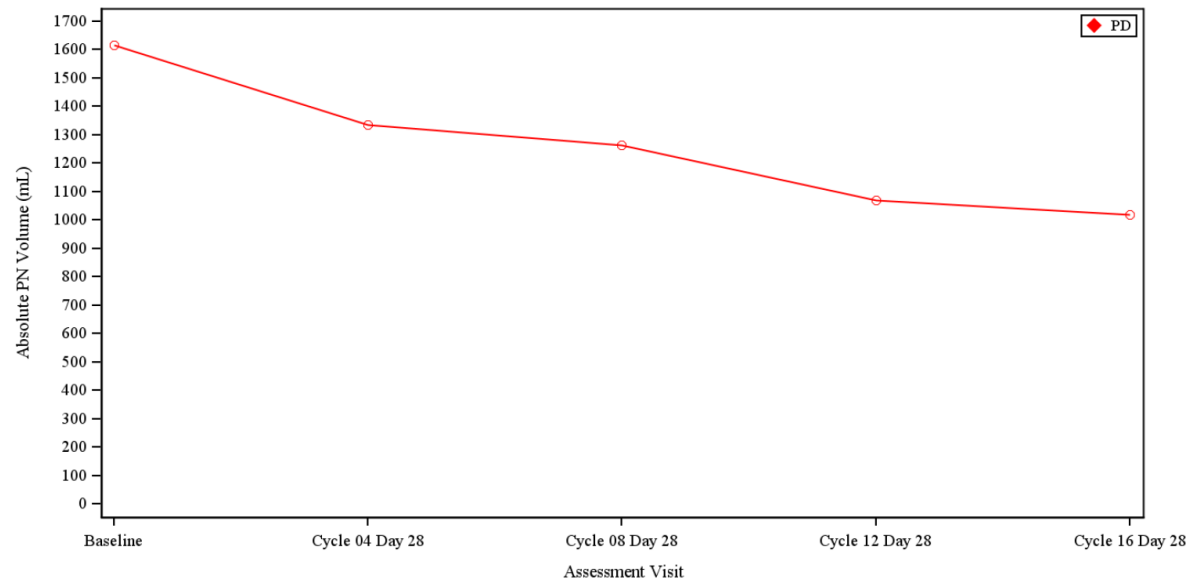

Abbildung 4-26: Absolute Volumenänderung der nicht-Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

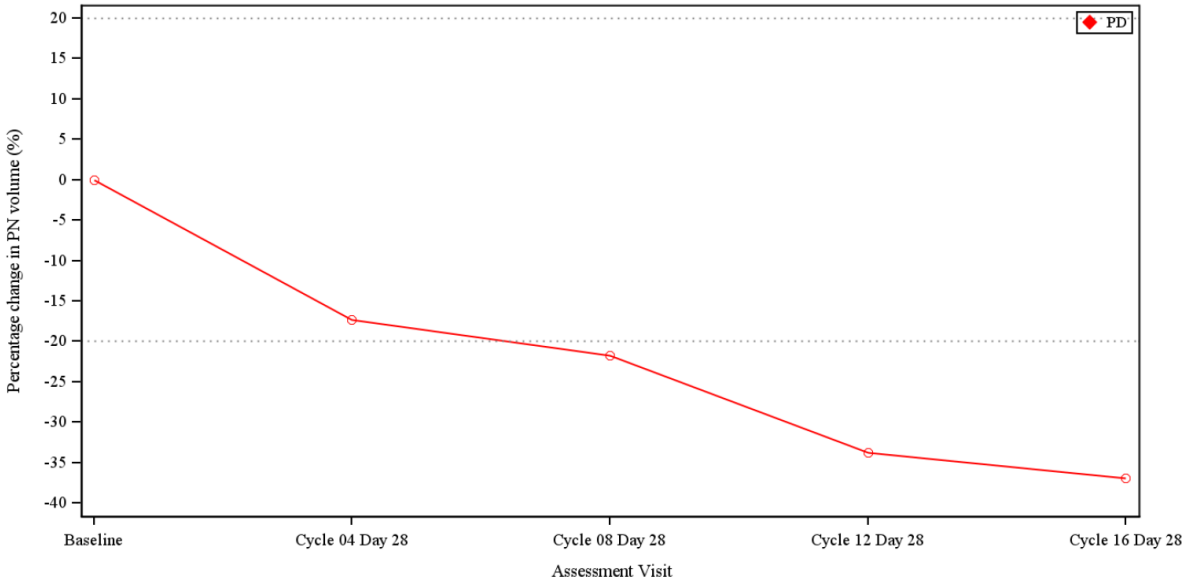

Abbildung 4-27: Prozentuale Volumenänderung der nicht-Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

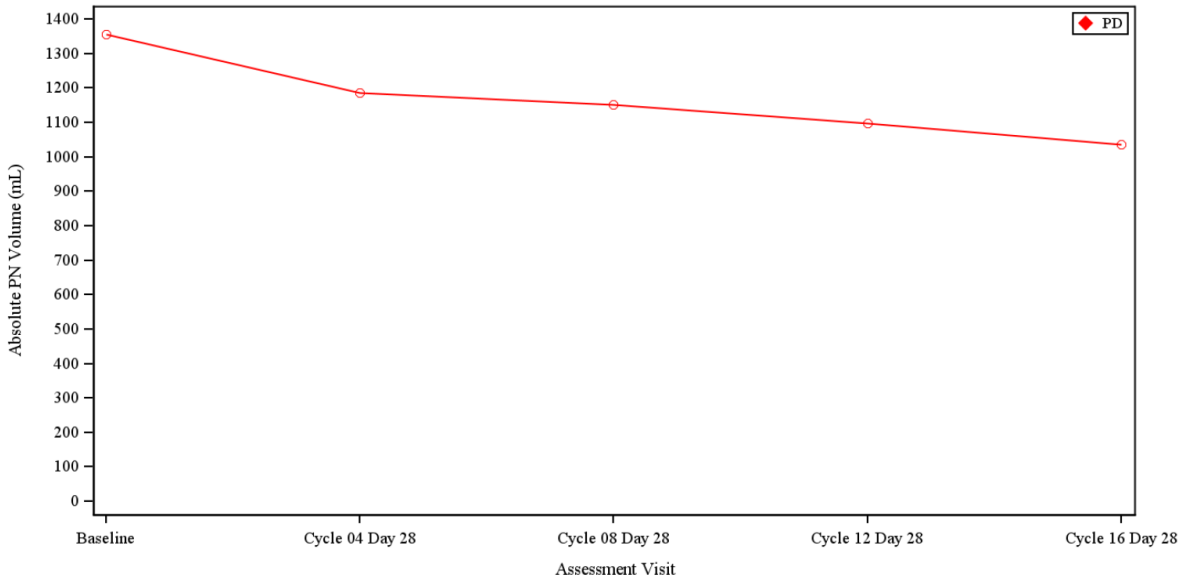

Abbildung 4-28: Absolute Volumenänderung der nicht-Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

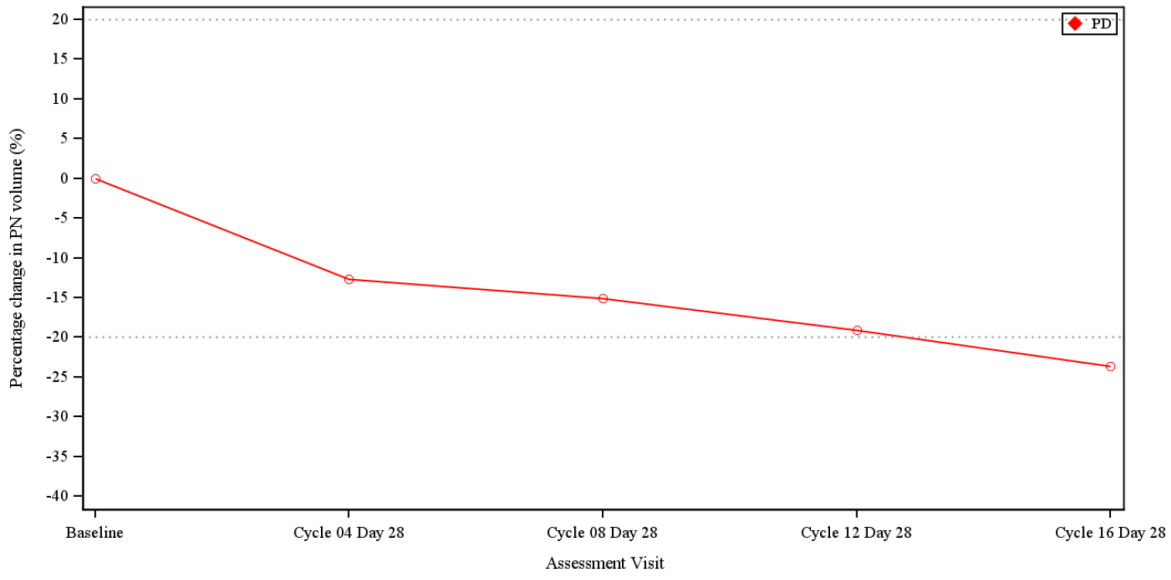

Abbildung 4-29: Prozentuale Volumenänderung der nicht-Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion und Responderanalysen

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion der Zielläsion“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**
Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion – Beurteilung durch den Prüfarzt	
N*	16
Mittelwert ± s	-34,48 ± 12,588
Median	-36,11
Min–Max	-61,4–(-6,6)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung (%)	
Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verringerung	100,0
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %	87,5
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 40 %	37,5
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 60 %	6,3
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 80 %	0,0
Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion – Beurteilung anhand des ICR	
N*	16
Mittelwert ± s	-33,09 ± 22,013
Median	-33,75
Min–Max	-68,1–9,7
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung (%)	
Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verringerung	87,5
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %	75,0
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 40 %	37,5
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 60 %	6,3
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 80 %	0,0

BID: Zweimal täglich; ICR: Independent Centralized Review; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (84)

Die beste prozentuale Veränderungen des Volumens der Zielläsion der Patientin bzw. des Patienten gegenüber dem Ausgangswert betrug im Durchschnitt -34,48 % (Beurteilung durch den Prüfarzt) und -33,09 % (gemäß ICR).

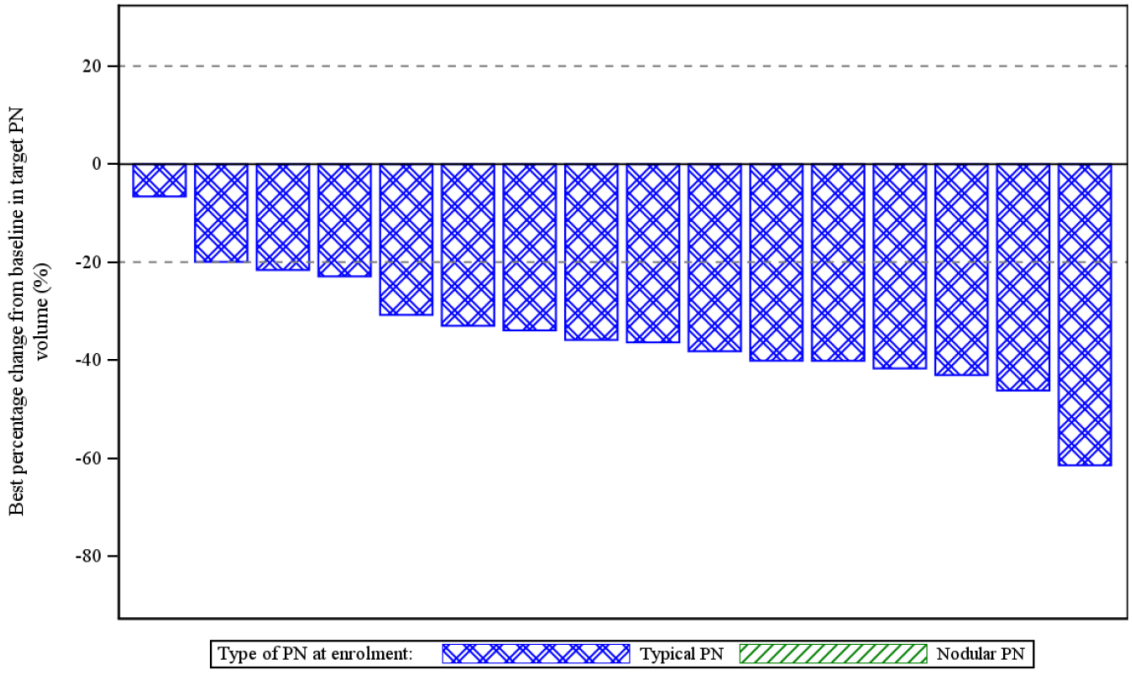

Abbildung 4-30: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens der Zielläsion aus der Studie **D1346C00011** (Beurteilung anhand des Prüfarztes) – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

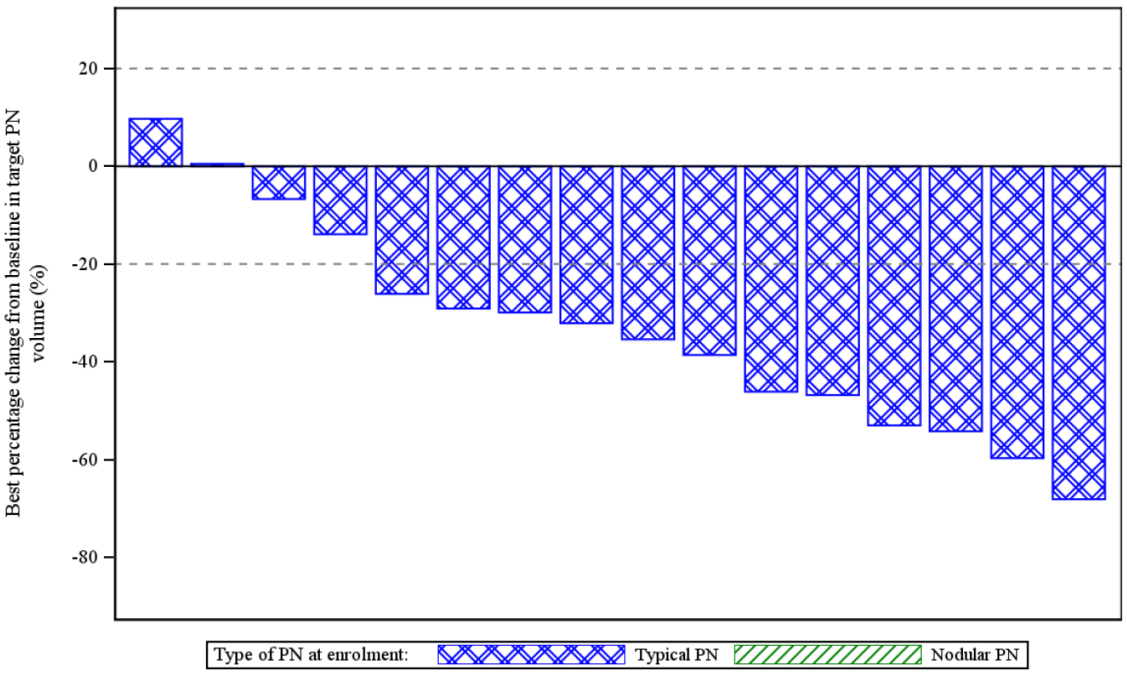

Abbildung 4-31: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens der Zielläsion aus der Studie **D1346C00011** (Beurteilung anhand des ICR) – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion der nicht-Zielläsion“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**
Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion – Beurteilung durch den Prüfarzt	
N*	1
Mittelwert ± s	-36,92 ± n. b.
Median	-36,92
Min–Max	-36,9–(-36,9)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung (%)	
Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verringerung	100,0
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %	100,0
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 40 %	0,0
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 60 %	0,0
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 80 %	0,0
Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion – Beurteilung anhand des ICR	
N*	1
Mittelwert ± s	-23,60 ± n. b.
Median	-23,60
Min–Max	-23,6–(-23,6)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung (%)	
Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verringerung	100,0
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %	100,0
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 40 %	0,0
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 60 %	0,0
Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 80 %	0,0

BID: Zweimal täglich; ICR: Independent Centralized Review; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (84)

Die beste prozentuale Veränderungen des Volumens der nicht-Zielläsion der Patientin bzw. des Patienten gegenüber dem Ausgangswert betrug im Durchschnitt -36,92 % (Beurteilung durch den Prüfarzt) und -23,60 % (gemäß ICR).

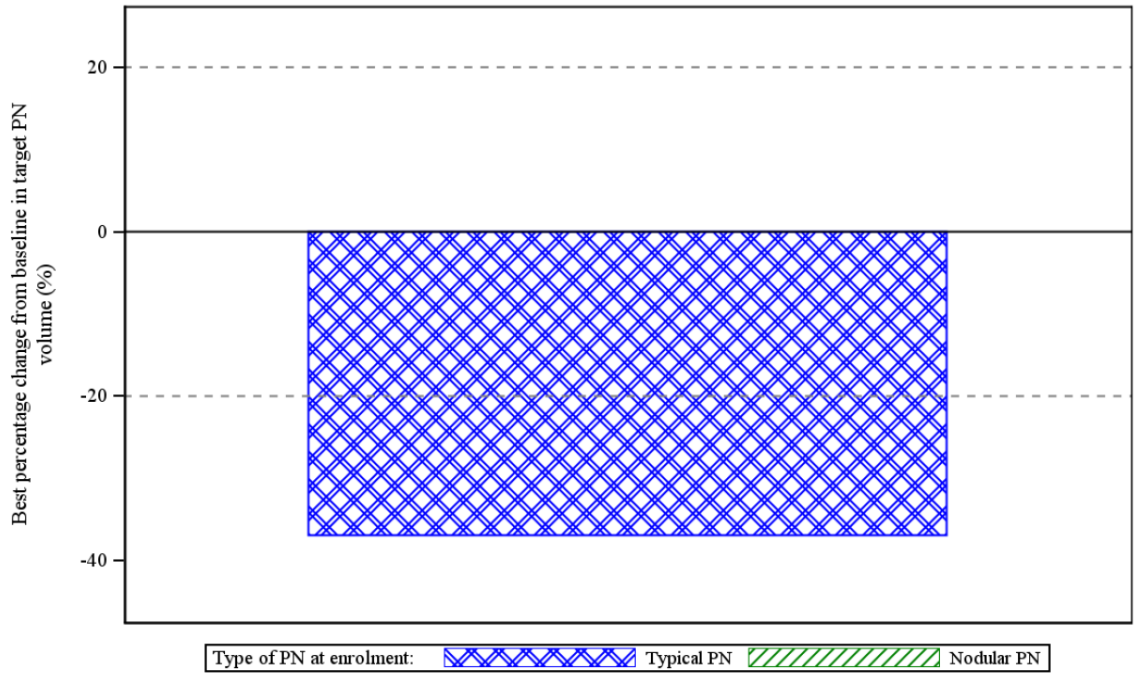

Abbildung 4-32: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens der nicht-Zielläsion aus der Studie **D1346C00011** (Beurteilung anhand des Prüfarztes) – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

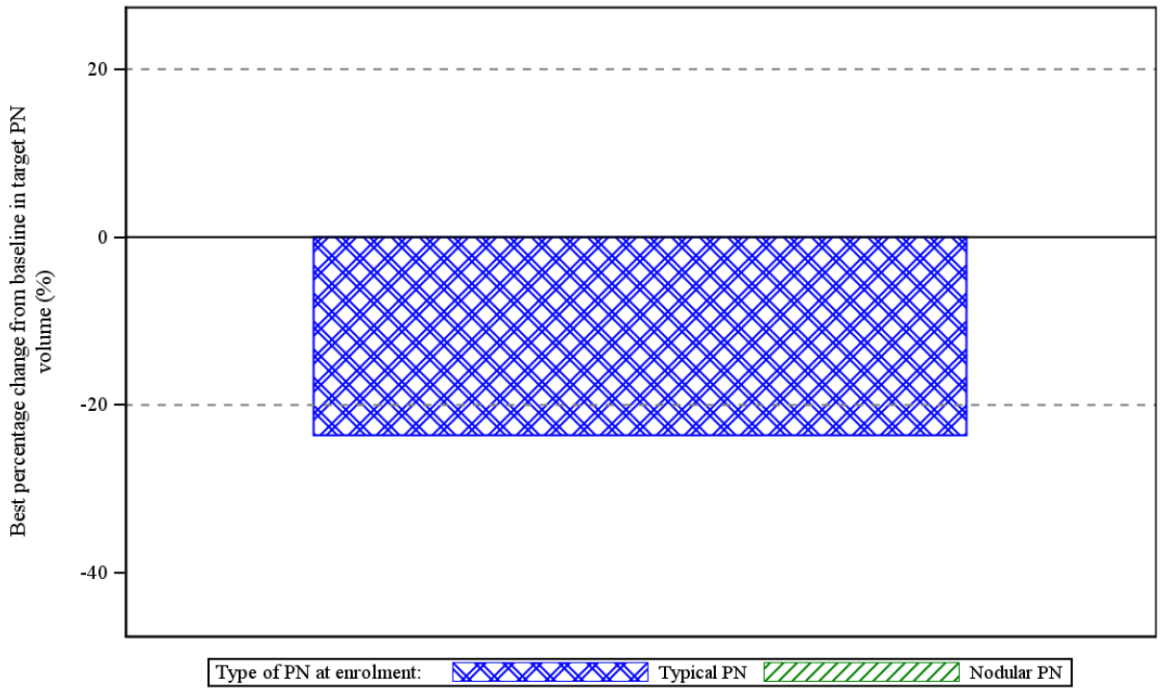

Abbildung 4-33: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens der nicht-Zielläsion aus der Studie **D1346C00011** (Beurteilung anhand des ICR) – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

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

Da die Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** nur ergänzend zu der Befristungsauflage der Studie **SPRINT** dargestellt werden, wurde im Weiteren von der Durchführung einer Meta-Analyse abgesehen.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Zulassungsstudie **SPRINT** sowie die weitere Evidenz auf Basis der Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.2 Endpunkt: Ansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	In der Studie **SPRINT** wurde das Ansprechen anhand von volumetrischen MRT-Scans, welche mittels einer automatisierten Methode zentral am NCI-POB ausgewertet wurden, bewertet. Das Volumen der Zielläsion wurde anhand der ReiNS-Kriterien evaluiert (32) und bezüglich des Ansprechens wie folgt definiert: • Vollständiges Ansprechen (CR): Vollständige Rückbildung der Zielläsion. • Partielles Ansprechen (PR): Verringerung des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline. Die PR wird beim ersten Feststellen als unbestätigt angesehen und wird bestätigt, wenn die PR bis zur nächsten Untersuchung innerhalb von 3–6 Monaten bestehen bleibt. • Stabile Erkrankung (SD): Keine bis geringe Volumenänderung (< 20 %-ige Zunahme oder < 20 %-ige Abnahme des Volumens der Zielläsion) • Krankheitsprogression (PD): Zunahme des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline oder im Vergleich zum Zeitpunkt des besten Ansprechens PR. Die objektive Ansprechrate (ORR) war in der **SPRINT**-Studie definiert als prozentualer Anteil an Patientinnen und Patienten mit CR oder PR, basierend auf Patientinnen und Patienten, die mindesten eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Es wurden hierbei Daten bis zur Krankheitsprogression oder in Abwesenheit einer Krankheitsprogression bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung einbezogen. Zudem wurde das beste objektive Ansprechen (BOR), vom Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder, in Abwesenheit einer Krankheitsprogression, bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung für alle Patientinnen und Patienten bestimmt. Die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) war definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung vor einem neuen Behandlungszyklus, bei dem ein vollständiges Ansprechen oder ein unbestätigtes partielles Ansprechen (sofern dieses im Nachgang bestätigt wurde) festgestellt wurde. Hierbei soll die entsprechende MRT-Untersuchung mit der MRT-Untersuchung übereinstimmen, welche den unten beschriebenen Beginn der Dauer des Ansprechens definiert. Die Bestimmung der TTR beruhte stets auf den geplanten MRT-Untersuchungen zu Beginn eines neuen Behandlungszyklus. Es wurden Patientinnen und Patienten mit CR oder PR in die Berechnung der TTR einbezogen. Die Dauer des Ansprechens (DOR) war definiert als die Zeit von der ersten MRT-Untersuchung vor Beginn eines Behandlungszyklus, bei der ein Tumoransprechen festgestellt (und im Nachgang bestätigt) wurde, bis zu der MRT-Untersuchung, bei der eine Krankheitsprogression oder ein Tod jeglicher Ursache festgestellt wurde. Das Ende der DOR fällt mit der MRT-Untersuchung der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache zusammen. Erhebung Die Größe der Zielläsion wurde zu Baseline und jeweils vor dem 5., 9., 13., 17., 21., und 25. Behandlungszyklus sowie im Anschluss nach jedem weiteren 6. Behandlungszyklus bestimmt. Auswertung Für die Endpunktkomponenten ORR und BOR werden die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der FAS-Population dargestellt.

	Für die Endpunktkomponenten TTR und DOR wird jeweils die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie die Zeit bis zum Ereignis auf Basis der FAS-Population dargestellt. Sensitivitätsanalyse Für den Datenschnitt vom 31. März 2021 kann keine Sensitivitätsanalyse anhand eines ICR dargestellt werden, da für den vorliegenden Datenschnitt vom Dienstleister PAREXEL Medical Imaging keine Scans mehr ausgewertet wurden.
D1346C00013	In der Studie **D1346C00013** wurde das Ansprechen anhand eines unabhängigen zentralen Reviews per ReiNS-Kriterien unter Verwendung von volumetrischen MRT-Scans erhoben und bestimmt (32). Das Ansprechen war wie folgt definiert: • Vollständiges Ansprechen (CR): Vollständige Rückbildung der Zielläsion. • Partielles Ansprechen (PR): Verringerung des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline. Die PR wird beim ersten Feststellen als unbestätigt angesehen und wird bestätigt, wenn die PR bis zur nächsten Untersuchung innerhalb von 3–6 Monaten bestehen bleibt. • Stabile Erkrankung (SD): Keine bis geringe Volumenänderung (< 20 %-ige Zunahme oder < 20 %-ige Abnahme des Volumens der Zielläsion), die damit einhergehend nicht für eine PR oder PD qualifiziert. • Krankheitsprogression (PD): Zunahme des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline oder im Vergleich zum Zeitpunkt des besten Ansprechens einer PR. Das Auftreten einer neuen PN (mit Ausnahme neuer diskreter subkutaner Neurofibrome) oder eine eindeutige Progression einer bestehenden Nicht-Ziel-PN wird ebenfalls als PD angesehen. Die objektive Ansprechrate (ORR) ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine CR oder bestätigte PR anhand des unabhängigen zentralen Reviews gemäß ReiNS-Kriterien aufweisen. Das beste objektive Ansprechen (BOR) wurde vom Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung in Abwesenheit einer Krankheitsprogression bestimmt. Die Dauer des Ansprechens (DOR) war definiert als die Zeit des ersten dokumentierten Ansprechens (welches nachfolgend bestätigt wurde) bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression, bestimmt anhand eines unabhängigen zentralen Reviews mittels ReiNS-Kriterien. Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden als auswertbar für das Ansprechen betrachtet. Die Independent Review Committee (IRC)-Charta beschreibt die unabhängige Überprüfung und definiert die Prozesse, Rollen und Verantwortlichkeiten von AstraZeneca sowie des zentralen Anbieters der Bildgebung. Erhebung Die Größe der Zielläsion wurde zu Baseline und jeweils vor dem 5., 9., 13., 17., 21., und 25. Behandlungszyklus sowie im Anschluss nach jedem weiteren 6. Behandlungszyklus bestimmt. Auswertung Für die Endpunktkomponenten ORR und BOR werden die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population dargestellt. Für die Endpunktkomponente DOR wird jeweils die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie die Zeit bis zum Ereignis auf Basis der *Safety*-Population dargestellt.
D1346C00011	In der Studie **D1346C00011** wurde das Ansprechen anhand eines unabhängigen zentralen Reviews per ReiNS-Kriterien unter Verwendung von volumetrischen MRT-Scans erhoben und bestimmt (32). Das Ansprechen war wie folgt definiert: • Vollständiges Ansprechen (CR): Vollständige Rückbildung der Zielläsion. • Partielles Ansprechen (PR): Verringerung des Volumens der Zielläsion um

mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline. Die PR wird beim ersten Feststellen als unbestätigt angesehen und wird bestätigt, wenn die PR bis zur nächsten Untersuchung innerhalb von 3–6 Monaten bestehen bleibt.

- Stabile Erkrankung (SD): Keine bis geringe Volumenänderung (< 20 %-ige Zunahme oder < 20 %-ige Abnahme des Volumens der Zielläsion), die damit einhergehend nicht für eine PR oder PD qualifiziert.
- Krankheitsprogression (PD): Zunahme des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn oder im Vergleich zum Zeitpunkt des besten Ansprechens einer PR. Das Auftreten einer neuen PN (mit Ausnahme neuer diskreter subkutaner Neurofibrome) oder eine eindeutige Progression einer bestehenden Nicht-Ziel-PN wird ebenfalls als PD angesehen.

Die objektive Ansprechrate (ORR) ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine CR oder bestätigte PR anhand des unabhängigen zentralen Reviews gemäß ReiNS-Kriterien aufweisen.

Das beste objektive Ansprechen (BOR) wurde vom Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung in Abwesenheit einer Krankheitsprogression bestimmt.

Die Dauer des Ansprechens (DOR) war definiert als die Zeit des ersten dokumentierten Ansprechens (welches nachfolgend bestätigt wurde) bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression, bestimmt anhand eines unabhängigen zentralen Reviews mittels ReiNS-Kriterien.

Die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) war definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung vor einem neuen Behandlungszyklus, bei dem ein vollständiges Ansprechen oder ein unbestätigtes partielles Ansprechen (sofern dieses im Nachgang bestätigt wurde) festgestellt wurde. Hierbei soll die entsprechende MRT-Untersuchung mit der MRT-Untersuchung übereinstimmen, welche den unten beschriebenen Beginn der Dauer des Ansprechens definiert. Die Bestimmung der TTR beruhte stets auf den geplanten MRT-Untersuchungen zu Beginn eines neuen Behandlungszyklus. Es wurden Patientinnen und Patienten mit CR oder PR in die Berechnung der TTR einbezogen.

Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden als auswertbar für das Ansprechen betrachtet. Neben der Beurteilung durch den Prüfarzt beschreibt die Independent Review Committee (IRC)-Charta die unabhängige Überprüfung und definiert die Prozesse, Rollen und Verantwortlichkeiten von AstraZeneca sowie des zentralen Anbieters der Bildgebung.

Erhebung

Die Beurteilung des Tumorvolumens wurde bei Screening und alle 4 Zyklen (16 ± 1 Woche) bis zum Ende des Zyklus 24 durchgeführt (d. h. am Ende der Zyklen 4, 8, 12, 16, 20 und 24). Ab dem Ende von Zyklus 24 werden alle 6 Zyklen (24 ±1 Woche) Tumorbeurteilungen durchgeführt, solange die Patientin bzw. der Patient die Studienbehandlung erhält oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abbrachen, werden die Tumorbeurteilungen noch etwa 1 Jahr lang durchgeführt, sofern dies klinisch sinnvoll ist. Das Untersuchungsintervall sollte weiterhin dem regulären Untersuchungsintervall entsprechen.

Auswertung

Für die Endpunktkomponenten ORR und BOR werden die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population dargestellt.

Für die Endpunktkomponente DOR wird jeweils die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie die Zeit bis zum Ereignis auf Basis der *Safety*-Population dargestellt.

BOR: Bestes objektives Ansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; ICR: Independent Centralized Review; IRC: Independent Review Comitee; MRT: Magnetresonanztomographie; NCI: National Cancer Institute; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Krankheitsprogression; PN: Plexiformes Neurofibrom; PR: Partielles Ansprechen; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; SD: Stabile Erkrankung; TTR: Zeit bis zum Ansprechen

Quelle: (9, 30, 85)

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ansprechen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	nein	ja	ja	ja
D1346C00011	nein	ja	ja	ja

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung des Ansprechens erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Die Erhebung des Ansprechens erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht

überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Ansprechen keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Studie D1346C00013

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung des Ansprechens erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die *Safety*-Population entspricht dem FAS sowie auch der ITT-Population, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

Die Erhebung des Ansprechens erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Ansprechen keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Studie D1346C00011

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung des Ansprechens erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung des Ansprechens erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt des Ansprechens keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Studie SPRINT

Objektive Ansprechrate und bestes objektives Ansprechen

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen – NCI-POB-Analyse“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase-II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**
Objektive Ansprechrate (ORR)	
Ereignisse – n/N (%[a]) [95 %-KI[b]] Patientinnen und Patienten mit CR oder bestätigtem[c] PR (REiNS)	34/50 (68,0) [53,3; 80,5]
Bestes objektives Ansprechen (BOR)	
Ereignisse – n/N (%[a])	
Patientinnen und Patienten mit CR	0/50 (0,0)
Patientinnen und Patienten mit bestätigtem PR	34/50 (68,0)
Patientinnen und Patienten mit unbestätigtem PR	3/50 (6,0)
Patientinnen und Patienten mit SD	11/50 (22,0)
Patientinnen und Patienten mit PD	0/50 (0,0)
ReiNS Progression	0/50 (0,0)
Tod	0/50 (0,0)
Nicht beurteilbar	2/50 (4,0)

BID: Zweimal täglich; CR: Vollständiges Ansprechen; BOR: Bestes objektives Ansprechen; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NCI POB: Pediatric Oncology Branch des National Cancer Institute; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; SD: Stabile Erkrankung

a: Prozentangaben beziehen sich auf das FAS.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

c: Das PR gilt beim ersten Auftreten als unbestätigt, bei erneuter Beobachtung nach 3–6 Monaten als bestätigt.

Quelle: (86)

In der Studie **SPRINT** wurde zum Datenschnitt vom 31. März 2021 auf Basis der Analyse des NCI-POB bei 68,0 % (34/50) der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern ein objektives Ansprechen festgestellt.

Alle Patientinnen und Patienten mit einer ORR wiesen als BOR ein bestätigtes partielles Ansprechen während der Behandlung mit Selumetinib auf. Ein unbestätigtes PR konnte bei 6,0 % (3/50) sowie eine stabile Erkrankung bei 22,0 % (11/50) der Patientinnen und Patienten als BOR unter der Behandlung mit Selumetinib festgestellt werden. Eine Krankheitsprogression als BOR konnte unter den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern nicht beobachtet werden. Insgesamt zwei Patientinnen und Patienten (4,0 %) waren hinsichtlich des Tumoransprechens nicht beurteilbar. Dies war der Fall, wenn bei der MRT-Analyse zu Baseline

mehrere partielle PN-Volumen vorhanden waren, welche in den darauffolgenden MRT-Analysen nicht eindeutig zugeordnet werden konnten.

Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – NCI-POB“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	
Ereignisse – n/N (%)	
Tumoransprechen[a]	34/50 (68,0)
Beobachtungsdauer, Zyklen	
Median	8,0
Min–Max	4,0–42,0
Mediane Zeit bis zum Ansprechen, Zyklen [95 %-KI[b]]	8,0 [4,0; 8,0]
Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen, %[c] [95 %-KI[b]]	
Zyklus 5	58,8 [40,6; 73,2]
Zyklus 9	29,4 [15,4; 44,9]
Zyklus 13	5,9 [1,1; 17,2]
Zyklus 17	5,9 [1,1; 17,2]
Zyklus 21	2,9 [0,2; 13,0]
Zyklus 25	2,9 [0,2; 13,0]
Zyklus 29	2,9 [0,2; 13,0]
Zyklus 33	2,9 [0,2; 13,0]
Zyklus 37	2,9 [0,2; 13,0]
Zyklus 41	2,9 [0,2; 13,0]
Zyklus 45	0,0 [n. e.; n. e.]

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; n. e.: nicht erreicht; TTR: Zeit bis zum Ansprechen

a: Patientinnen und Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (PR) gemäß REiNS-Kriterien.

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung einbezogen.

c: Prozentangaben beziehen sich auf Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen.

Quelle: (86)

Für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen wurden ausschließlich die Patientinnen und Patienten mit einem vollständigen Ansprechen (CR) oder bestätigtem partiellem Ansprechen (PR) berücksichtigt.

Zum vorliegenden Datenschnitt vom 31. März 2021 betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 8,0 Zyklen, mit einer Spanne von 4,0–8,0 Behandlungszyklen. Bis Zyklus 5 zeigten 58,8 % der Patientinnen und Patienten mit Tumoransprechen im Studienverlauf noch keine bestätigte PR. Zum Zyklus 9 betrug dieser Anteil nur noch 29,4 % und nahm im Verlauf weiter ab (ab Zyklus 13: 5,9 % und ab Zyklus 21: 2,9 %). Zu Beginn des Zyklus 45 war das Ansprechen bei allen Patientinnen und Patienten erfolgt, welche im Studienverlauf auf die Behandlung mit Selumetinib angesprochen haben. Folglich wies die Mehrheit der Patientinnen und Patienten bereits mit Zyklus 9 ein Ansprechen auf.

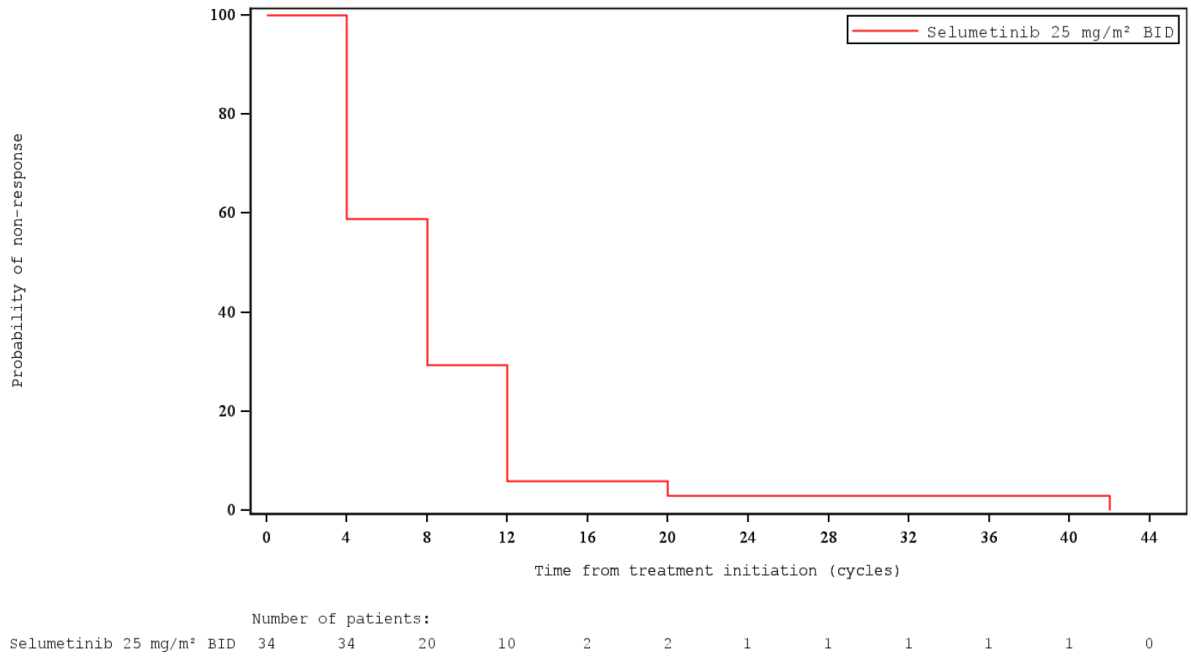

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Ansprechen (TTR) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR) – NCI-POB“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**
Dauer des Ansprechens (DOR)	
Ereignisse – n/N (%)	
Tumoransprechen[a]	34/50 (68,0)
Patientinnen und Patienten mit Tumoransprechen und anschließender Progression (oder Tod)	8/34 (23,5)
Dauer des Ansprechens, ab Zeitpunkt des Tumoansprechens	
25. Perzentil	44,0
Median, Zyklen [95 %-KI[b]]	n. e.
75. Perzentil	n. e.
Min–Max	8,0–64,0
Patientinnen und Patienten mit anhaltendem Ansprechen, %[c] [95 %-KI[b]] – Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode	
≥ 4 Zyklen [95 %-KI]	100,0 [n. e.; n. e.]
≥ 8 Zyklen [95 %-KI]	100,0 [n. e.; n. e.]
≥ 12 Zyklen [95 %-KI]	100,0 [n. e.; n. e.]
≥ 16 Zyklen [95 %-KI]	96,8 [79,2; 99,5]
≥ 20 Zyklen [95 %-KI]	90,3 [72,9; 96,8]
≥ 24 Zyklen [95 %-KI]	90,3 [72,9; 96,8]
≥ 28 Zyklen [95 %-KI]	90,3 [72,9; 96,8]
≥ 32 Zyklen [95 %-KI]	86,6 [67,9; 94,8]
≥ 36 Zyklen [95 %-KI]	86,6 [67,9; 94,8]
≥ 40 Zyklen [95 %-KI]	78,3 [57,6; 89,7]
≥ 44 Zyklen [95 %-KI]	69,6 [47,9; 83,7]
≥ 48 Zyklen [95 %-KI]	69,6 [47,9; 83,7]
≥ 52 Zyklen [95 %-KI]	69,6 [47,9; 83,7]
≥ 56 Zyklen [95 %-KI]	69,6 [47,9; 83,7]
≥ 60 Zyklen [95 %-KI]	69,6 [47,9; 83,7]
≥ 64 Zyklen [95 %-KI]	69,6 [47,9; 83,7]
≥ 68 Zyklen [95 %-KI]	0,0 [n. e.; n. e.]
Anzahl Patientinnen und Patienten mit anhaltendem Ansprechen, n/N, (%[c])	
≥ 4 Zyklen	34 (100,0)
≥ 8 Zyklen	34 (100,0)
≥ 12 Zyklen	31 (91,2)
≥ 16 Zyklen	31 (91,2)
≥ 20 Zyklen	27 (79,4)
≥ 24 Zyklen	26 (76,5)
≥ 28 Zyklen	25 (73,5)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**
≥ 32 Zyklen	24 (70,6)
≥ 36 Zyklen	21 (61,8)
≥ 40 Zyklen	21 (61,8)
≥ 44 Zyklen	18 (52,9)
≥ 48 Zyklen	14 (41,2)
≥ 52 Zyklen	11 (32,4)
≥ 56 Zyklen	6 (17,6)
≥ 60 Zyklen	2 (5,9)
≥ 64 Zyklen	1 (2,9)
≥ 68 Zyklen	0 (0,0)

DOR: Dauer des Ansprechens; BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; n. e.: nicht erreicht; NCI POB: Pediatric Oncology Branch des National Cancer Institute

a: Patientinnen und Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (PR) gemäß REiNS-Kriterien.

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung einbezogen.

c: Prozentangaben beziehen sich auf Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen.

Quelle: (86)

Von den 34 Patientinnen und Patienten mit einer CR oder bestätigten PR erfuhren 23,5 % eine Krankheitsprogression zum Datenschnitt vom 31. März 2021. Die mediane Dauer des Ansprechens konnte mittels Kaplan-Meier Methode auf Basis der geringen Ereigniszahlen nicht geschätzt werden. Die DOR betrug jedoch mindestens 8,0 bzw. maximal 64,0 Zyklen. Damit erhöhte sich die maximale Dauer des Ansprechens im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt (32,0 Zyklen) deutlich.

Die mittels Kaplan Meier-Methode geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass das Ansprechen 12 Zyklen nach Beginn des Ansprechens andauerte, betrug zum aktuellen Datenschnitt 100,0 %. Nach 36 Zyklen lag der Anteil sogar immer noch bei über 85,0 % und nach 48 Zyklen bei 69,9 %.

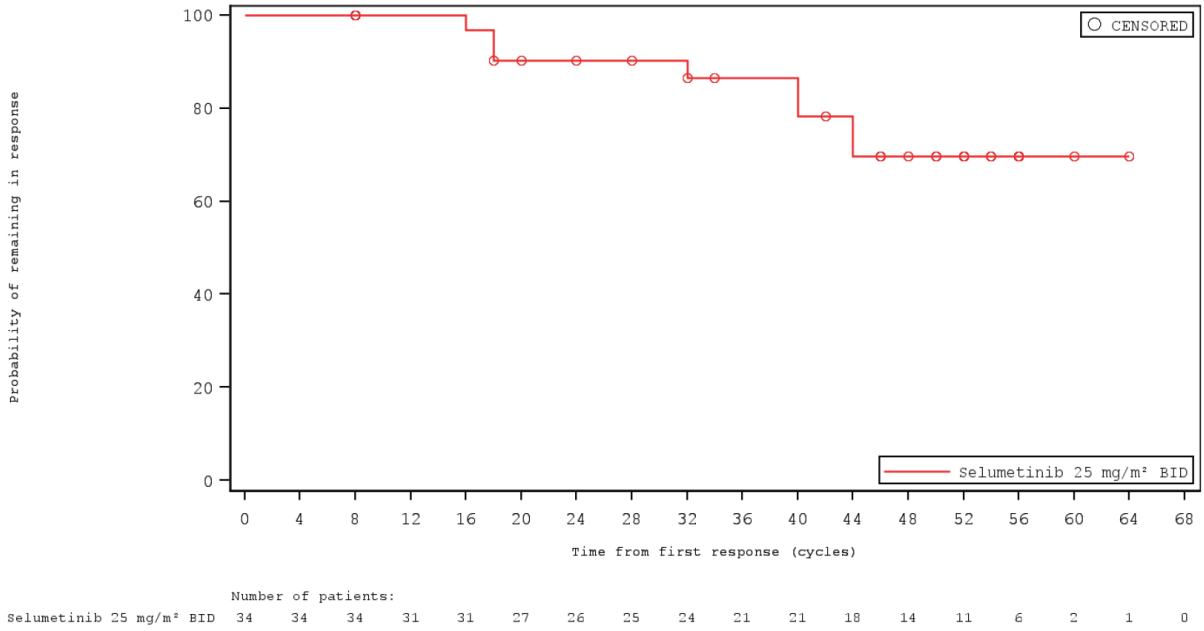

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

Studie D1346C00013

Objektive Ansprechrate und bestes objektives Ansprechen

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen – ICR-Analyse“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00013 **Datenschnitt: 08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**
Objektive Ansprechrate (ORR)	
Ereignisse – n/N (%[a]) [95 %-KI[b]] Patientinnen und Patienten mit CR oder bestätigtem[c] PR (REiNS)	4/12 (33,3) [9,9; 65,1]
Bestes objektives Ansprechen (BOR)	
Ereignisse – n/N (%[a])	
Patientinnen und Patienten mit CR	0/12 (0,0)
Patientinnen und Patienten mit bestätigtem PR	4/12 (33,3)
Patientinnen und Patienten mit unbestätigtem PR	2/12 (16,7)
Patientinnen und Patienten mit SD	6/12 (50,0)
Patientinnen und Patienten mit PD	2/12 (16,7)
REiNS Progression	2/12 (16,7)
Tod	0/12 (0,0)
Nicht beurteilbar	0/12 (0,0)

BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes objektives Ansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; SD: Stabile Erkrankung

a: Prozentangaben beziehen sich auf die Safety-Population.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

c: Das PR gilt beim ersten Auftreten als unbestätigt, bei erneuter Beobachtung nach 3–6 Monaten als bestätigt.

Quelle: (83)

In der Studie **D1346C00013** waren alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hinsichtlich des Ansprechens beurteilbar. Von den 33,3 % (4/12) mit einem objektiven Ansprechen zeigten alle vier Patientinnen und Patienten ein bestätigtes PR als bestes Ansprechen. Eine stabile Erkrankung (SD) konnte bei sechs Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern (50,0 %) festgestellt werden. Bei zwei weiteren Patientinnen und Patienten (16,7 %) lag ein unbestätigtes PR vor, welches im weiteren Studienverlauf noch nicht bestätigt wurde bzw. werden konnte. Eine Krankheitsprogression gemäß REiNS-Kriterien konnte bei 16,7 % (2/12) der Patientinnen und Patienten beobachtet werden, welche bei einer Patientin oder einem Patienten auf einer nicht-Zielläsion beruhte.

Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR) – ICR-Analyse“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00013 **Datenschnitt: 08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**
Dauer des Ansprechens (DOR)	
Ereignisse – n/N (%)	
Tumoransprechen[a]	4/12 (33,3)
Patientinnen und Patienten mit Tumoransprechen und anschließender Progression (oder Tod)	1/4 (25,0)
Dauer des Ansprechens, ab Zeitpunkt des Tumoansprechens	
Median, Zyklen [95 %-KI[b]]	n. e. [7,46; n. e.]
Patientinnen und Patienten mit anhaltendem Ansprechen, % – Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode	
8 Monate	n. b.
12 Monate	n. b.
16 Monate	n. b.
20 Monate	n. b.
24 Monate	n. b.

BID: Zweimal täglich; DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht

a: Patientinnen und Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (PR) gemäß REiNS-Kriterien.

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung einbezogen.

Quelle: (83)

Von den 4 Patientinnen und Patienten mit einem bestätigten PR erfuhren 25,0 % (1/4) eine Krankheitsprogression zum Zeitpunkt des Datenschnittes. Die mediane Dauer des Ansprechens konnte mittels Kaplan-Meier Methode auf Basis der geringen Ereigniszahlen nicht geschätzt werden.

Die nachfolgende Abbildung 4-37 stellt die individuellen Ansprechprofile der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dar.

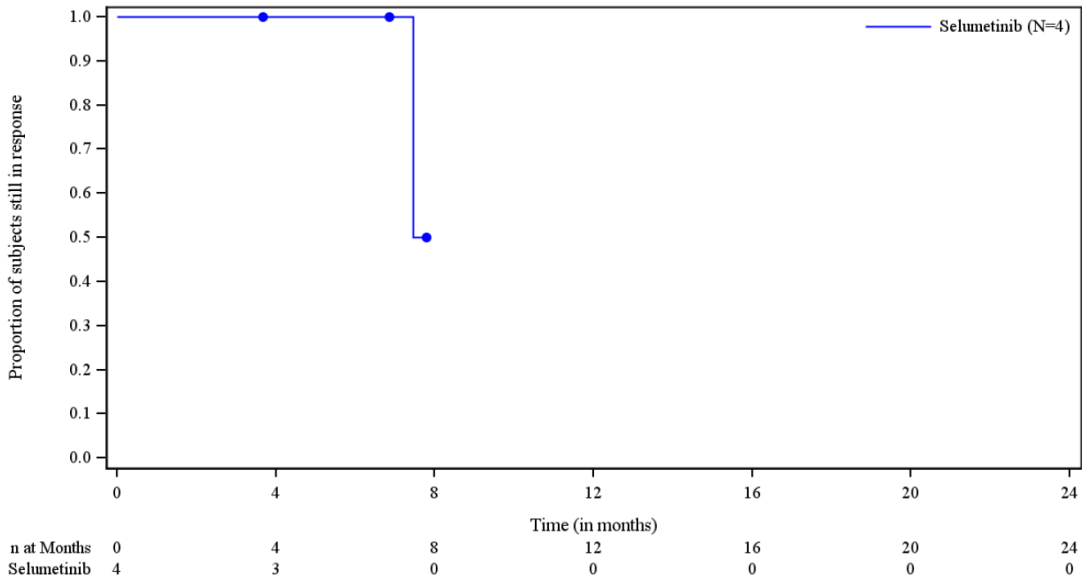

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen
Quelle: (83)

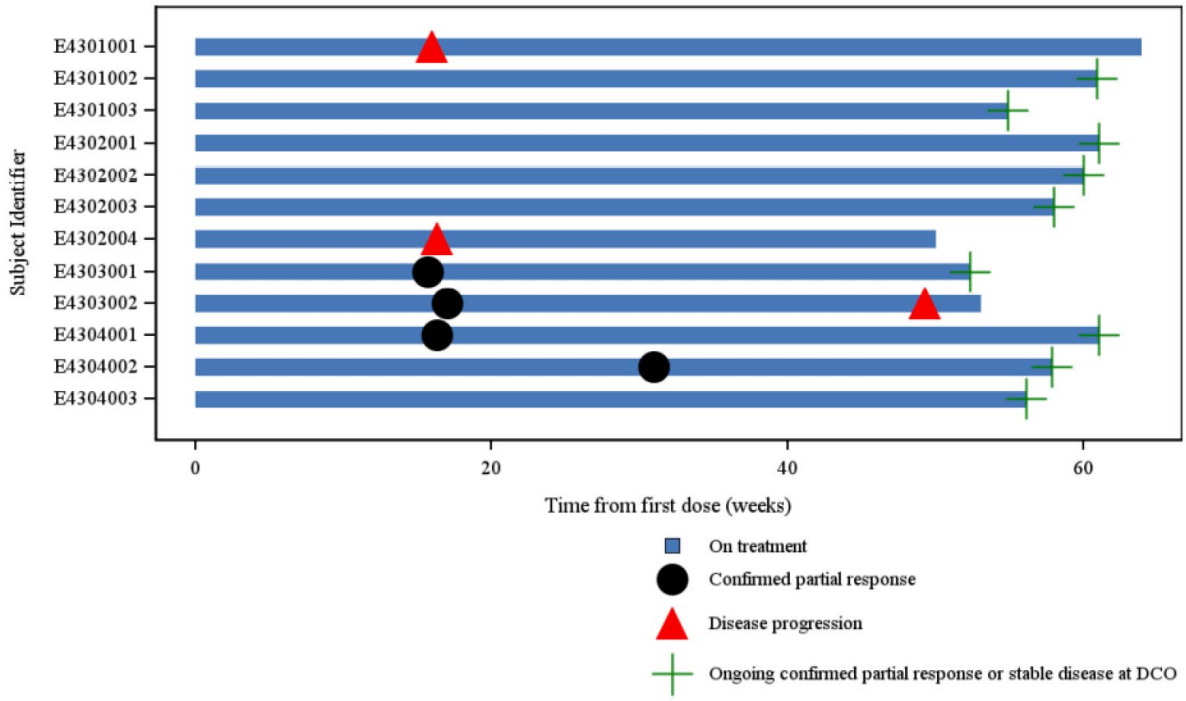

Abbildung 4-37: Swimmer-Plot zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen:
Quelle: (83)

Studie D1346C00011

Objektive Ansprechrate und bestes objektives Ansprechen

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID
D1346C00011 **Datenschnitt: 16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**
Objektive Ansprechrate (ORR) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt	
Ereignisse – n/N (%[a]) [95 %-KI[b]] Patientinnen und Patienten mit CR oder bestätigtem[c] PR (REiNS)	10/16 (62,5) [35,4; 84,8]
Bestes objektives Ansprechen (BOR)	
Ereignisse – n/N (%[a])	
Patientinnen und Patienten mit CR	0/16 (0,0)
Patientinnen und Patienten mit bestätigtem PR	10/16 (62,5)
Patientinnen und Patienten mit unbestätigtem PR	4/16 (25,0)
Patientinnen und Patienten mit SD	2/16 (12,5)
Patientinnen und Patienten mit PD	0/16 (0,0)
REiNS Progression	0/16 (0,0)
Tod	0/16 (0,0)
Nicht beurteilbar	0/16 (0,0)
Objektive Ansprechrate (ORR) gemäß Beurteilung des ICR	
Ereignisse – n/N (%[a]) [95 %-KI[b]] Patientinnen und Patienten mit CR oder bestätigtem[c] PR (REiNS)	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]
Bestes objektives Ansprechen (BOR)	
Ereignisse – n/N (%[a])	
Patientinnen und Patienten mit CR	0/16 (0,0)
Patientinnen und Patienten mit bestätigtem PR	5/16 (31,3)
Patientinnen und Patienten mit unbestätigtem PR	7/16 (43,8)
Patientinnen und Patienten mit SD	3/16 (18,8)
Patientinnen und Patienten mit PD	1/16 (6,3)
REiNS Progression	1/16 (6,3)
Tod	0/16 (0,0)
Nicht beurteilbar	0/16 (0,0)

BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes objektives Ansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; ICR: Independent Centralized Review; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; SD: Stabile Erkrankung

a: Prozentangaben beziehen sich auf die Safety-Population.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

c: Das PR gilt beim ersten Auftreten als unbestätigt, bei erneuter Beobachtung nach 3–6 Monaten als bestätigt.

Quelle: (84)

In der Studie **D1346C00011** waren alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, hinsichtlich des Ansprechens beurteilbar. Von den 62,5 % (10/16) mit einem objektiven Ansprechen gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt zeigten alle zehn Patientinnen und Patienten ein bestätigtes PR als bestes Ansprechen. Eine stabile Erkrankung konnte bei zwei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern (12,5 %) festgestellt werden. Bei vier weiteren Patientinnen und Patienten (25,0 %) lag ein unbestätigtes PR vor, welches im weiteren Studienverlauf noch nicht bestätigt wurde bzw. werden konnte. Eine Krankheitsprogression gemäß REiNS-Kriterien konnte bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten beobachtet werden.

Die ORR auf der Grundlage der ICR-Bewertung betrug 31,3 % (5/16). Bei allen fünf Patientinnen und Patienten lag als BOR ein bestätigtes partielles Ansprechen vor. Insgesamt sieben Patientinnen und Patienten (43,8 %) erreichten ein unbestätigtes partielles Ansprechen, drei Patientinnen und Patienten (18,8 %) erreichten eine stabile Erkrankung und eine Patientin bzw. ein Patient hatte als BOR eine Krankheitsprogression basierend auf den REiNS-Kriterien.

Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – Beurteilung durch den Prüfarzt	
Ereignisse – n/N (%) Tumoransprechen[a]	 10/16 (62,5)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen, Zyklen [95 %-KI[b]]	3,7 [3,52; 3,81]
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – Beurteilung anhand des ICR	
Ereignisse – n/N (%) Tumoransprechen[a]	 5/16 (31,3)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen, Zyklen [95 %-KI[b]]	3,8 [3,71; n. e.]
BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; ICR: Independent Centralized Review; n. e.: nicht berechenbar; TTR: Zeit bis zum Ansprechen a: Patientinnen und Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (PR) gemäß REiNS-Kriterien. B: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung einbezogen. Quelle: (84)	

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes in der Studie **D1346C00011** erreichten nach Einschätzung des Prüfarztes 10 Patientinnen und Patienten ein bestätigtes Ansprechen. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 3,7 Monate (95 %-KI [3,52; 3,81]).

Auf der Grundlage der ICR-Bewertung erreichten fünf Patientinnen und Patienten ein bestätigtes partielles Ansprechen, für welche die mediane Zeit bis zum Ansprechen 3,8 Monate (95 %-KI [3,71; n. e.]) betrug. Zum Zeitpunkt Datenschnittes hatten jedoch fünf Patientinnen und Patienten gemäß ICR ein erstes partielles Ansprechen bei der letzten Tumorbeurteilung vor dem Datenschnitt, sodass es keine Gelegenheit gab, das Ansprechen zu bestätigen. Weitere zwei Patientinnen und Patienten hatten ein partielles Ansprechen bei den letzten beiden Nachuntersuchungen vor der Datenschnitt, aber das Intervall zwischen den beiden Nachuntersuchungen betrug weniger als drei Monate, sodass das partielle Ansprechen nicht als bestätigt angesehen werden konnte.

Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**
Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung auf Basis des Prüfarztes	
Ereignisse – n/N (%)	
Tumoransprechen[a]	10/16 (62,5)
Patientinnen und Patienten mit Tumoransprechen und anschließender Progression (oder Tod)	0/10 (0,0)
Dauer des Ansprechens, ab Zeitpunkt des Tumoansprechens	
Median, Zyklen [95 %-KI[b]]	n. e. [n. e.; n. e.]
Patientinnen und Patienten mit anhaltendem Ansprechen, % – Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode	
≥ 4 Monate	100,0 [n. e.; n. e.]
≥ 8 Monate	100,0 [n. e.; n. e.]
≥ 12 Monate	n. b.
≥ 16 Monate	n. b.
≥ 20 Monate	n. b.
≥ 24 Monate	n. b.
Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung anhand des ICR	
Ereignisse – n/N (%)	
Tumoransprechen[a]	5/16 (31,3)
Patientinnen und Patienten mit Tumoransprechen und anschließender Progression (oder Tod)	1/5 (20,0)
Dauer des Ansprechens, ab Zeitpunkt des Tumoansprechens	
Median, Zyklen [95 %-KI[b]]	n. e. [8,57; n. e.]
Patientinnen und Patienten mit anhaltendem Ansprechen, % – Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode	
≥ 4 Monate	100,0 [n. e.; n. e.]
≥ 8 Monate	100,0 [n. e.; n. e.]
≥ 12 Monate	66,7 [5,4; 94,5]
≥ 16 Monate	n. b.
≥ 20 Monate	n. b.
≥ 24 Monate	n. b.

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID
D1346C00011 **Datenschnitt: 16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**
BID: Zweimal täglich; DOR: Dauer des Ansprechens; ICR: Independent Centralized Review; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis a: Patientinnen und Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (PR) gemäß REiNS-Kriterien. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung einbezogen. Quelle: (84)	

Von den 10 Patientinnen und Patienten mit einem bestätigten PR gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt wiesen zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch alle Patientinnen und Patienten ein Ansprechen auf. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde mittels Kaplan-Meier Methode noch nicht erreicht. Die kürzeste Dauer des Ansprechens betrug 4,7 Monate und die längste Dauer des Ansprechens 11,2 Monate.

Gemäß der Beurteilung durch das ICR sprachen zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch 4 Patientinnen und Patienten auf die Behandlung mit Selumetinib an. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde mittels Kaplan-Meier Methode noch nicht erreicht. Die kürzeste Dauer des Ansprechens betrug 3,4 Monate und die längste Dauer des Ansprechens 12,2 Monate. Nach Einschätzung des ICR entwickelte eine Patientin bzw. ein Patient mit bestätigtem partiellem Ansprechen in der Folge eine Krankheitsprogression unter Berücksichtigung der REiNS-Kriterien, da das PN-Zielvolumen bei dieser Patientin bzw. diesem Patienten innerhalb einer außerplanmäßigen Visite nach Zyklus 12 im Vergleich zum Volumen bei BOR um ≥ 20 % zunahm. Die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert betrug dennoch -23,7 %.

Die nachfolgende Abbildung 4-40 und Abbildung 4-41 stellen die individuellen Ansprechprofile der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dar.

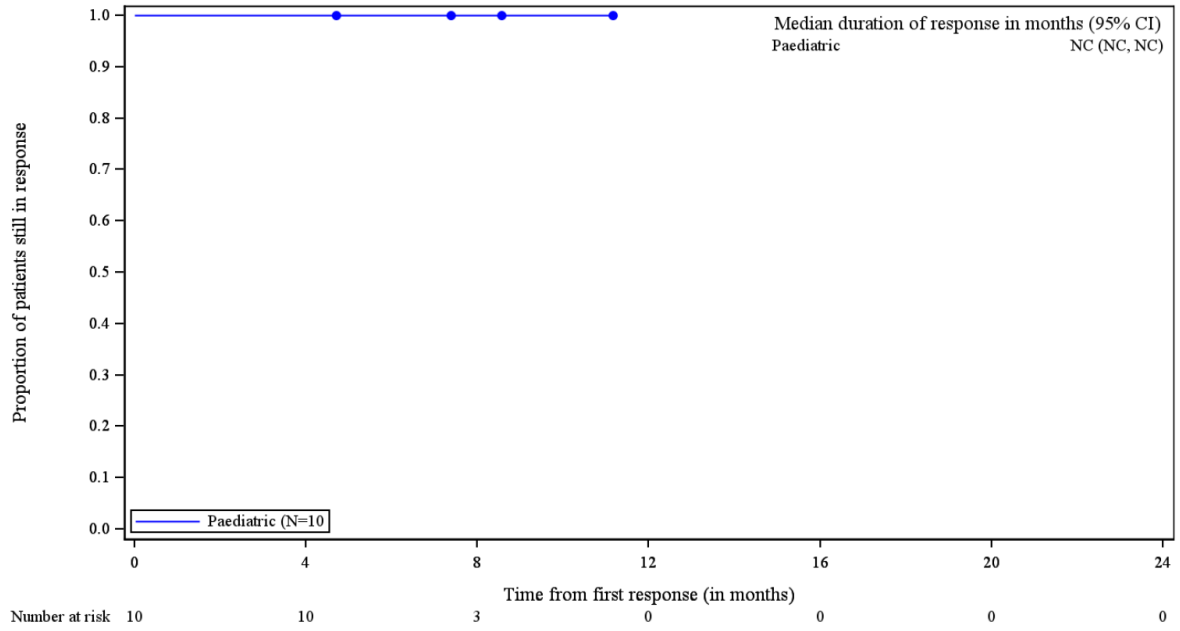

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

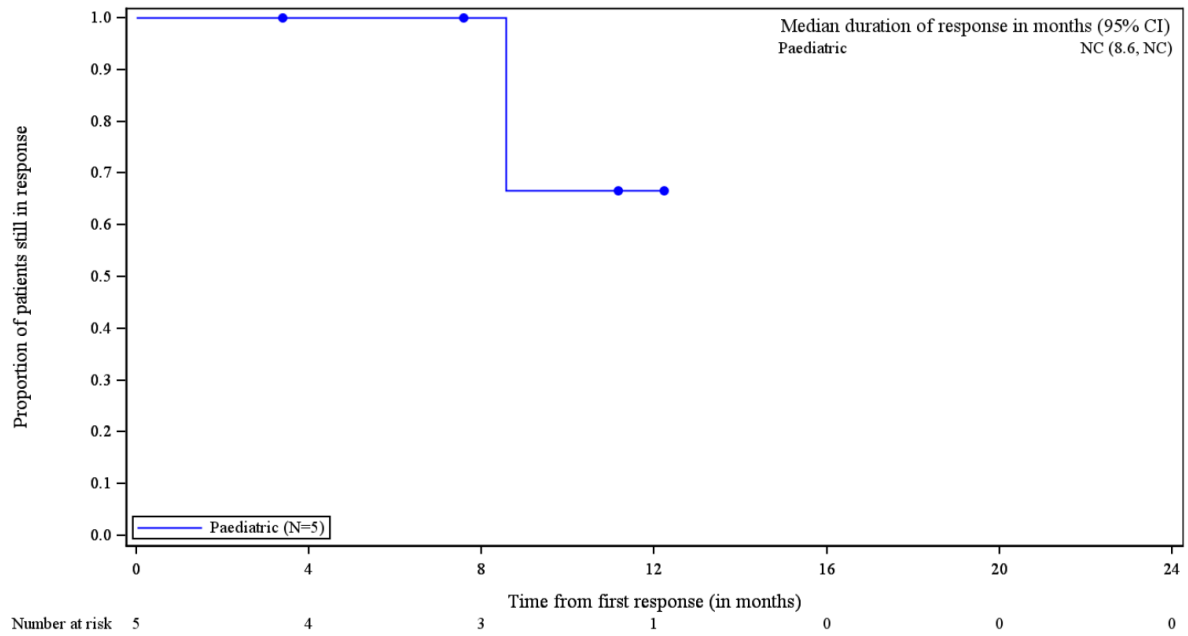

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

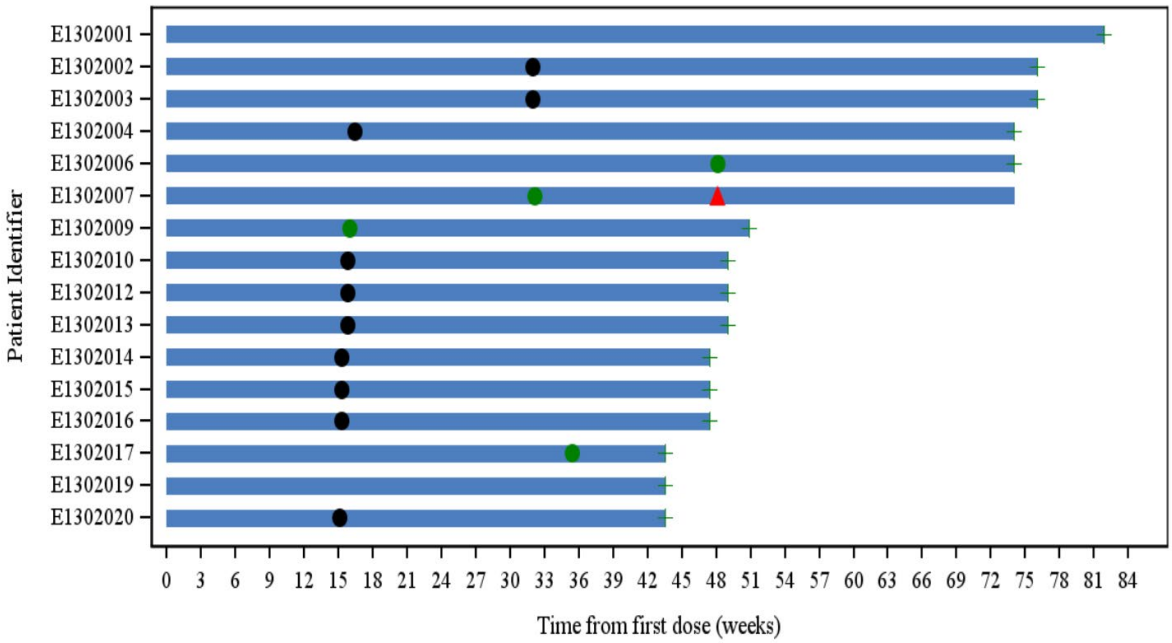

Abbildung 4-40: Swimmer-Plot zur Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen:
Quelle: (84)

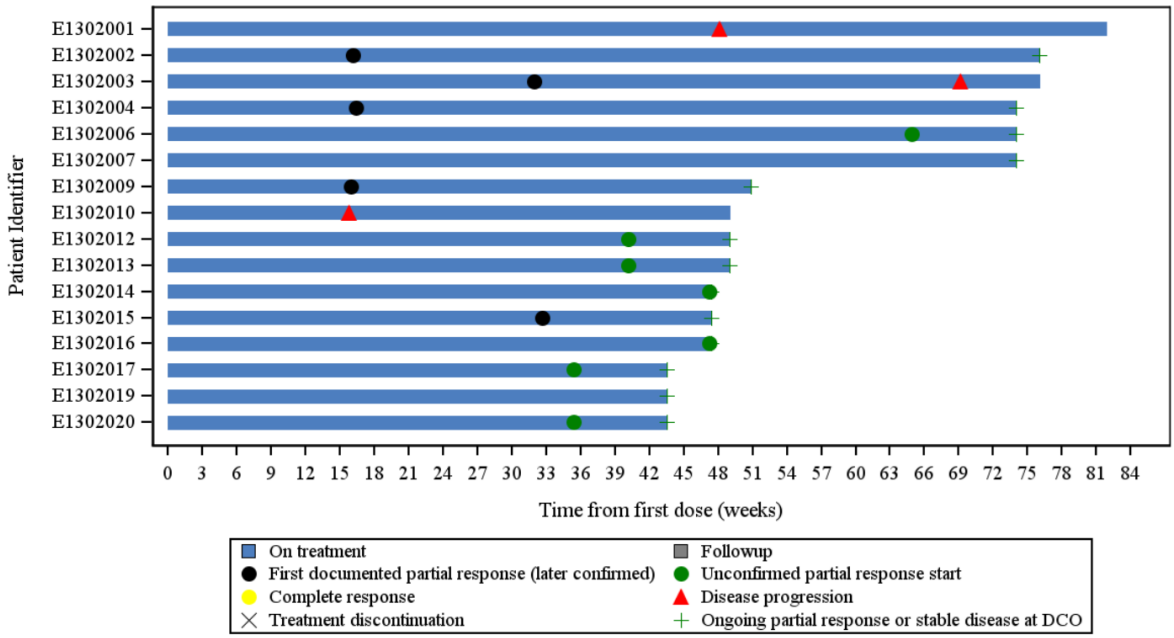

Abbildung 4-41: Swimmer-Plot zur Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen:
Quelle: (84)

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

Da die Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** nur ergänzend zu der Befristungsauflage der Studie **SPRINT** dargestellt werden, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Zulassungsstudie **SPRINT** sowie die weitere Evidenz auf Basis der Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.3 Endpunkt: Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Das progressionsfreie Überleben war in der Studie **SPRINT** definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur volumetrischen MRT-Bewertung, in der eine Progression oder der Tod jeglicher Ursache festgestellt wurde, unabhängig davon, ob die Patientin/der Patient die Studienmedikation abbrach oder eine andere Behandlung für das PN (nach Absetzen der Studienmedikation) vor der Progression erhalten hat. Eine Krankheitsprogression wurde anhand der REiNS-Kriterien definiert als eine 20 %ige Zunahme des Volumens der Zielläsion, gemessen anhand volumetrischer MRT-Aufnahmen. Die Beurteilung, ob eine Krankheitsprogression vorlag, erfolgte zentral durch eine erfahrene Radiologin bzw. einen erfahrenen Radiologen auf Basis der MRT-Aufnahmen. Detaillierte Informationen zur volumetrischen MRT-Bestimmung finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1. <u>Zensierung</u> Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse weder eine Krankheitsprogression erfahren haben noch verstorben waren, wurden bei ihrer letzten auswertbaren MRT-Untersuchung zensiert. Wenn die Patientin/der Patient nach zwei oder mehr verpassten MRT-Untersuchungen eine Krankheitsprogression erfuhr oder starb, wurde die Patientin/der Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Bewertung zensiert. Falls für eine Patientin/ einen Patienten keine auswertbaren MRT-Bewertungen oder keine Baseline-Daten vorlagen, wurde sie/er zum ersten Tag des ersten Zyklus der Studienbehandlung zensiert, es sei denn, die Patientin/ der Patient starb innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen. <u>Erhebung</u> Eine Bewertung der Krankheitsprogression mittels volumetrischem MRT fand vor der Studie, vor Zyklus 6 und 11, nach allen weiteren 6 Zyklen (vor Zyklus 17, 23, 29 usw.) sowie bei Behandlungsende statt. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt PFS wird jeweils die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis einschließlich Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der FAS-Population dargestellt. <u>Sensitivitätsanalyse</u> Für den Datenschnitt vom 31. März 2021 kann keine Sensitivitätsanalyse anhand eines ICR dargestellt werden, da für den vorliegenden Datenschnitt vom Dienstleister PAREXEL Medical Imaging keine Scans mehr ausgewertet wurden.
D1346C00013	Der Endpunkt progressionsfreie Überleben wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.
D1346C00011	Das progressionsfreie Überleben war in der Studie **D1346C00011**definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur volumetrischen MRT-Bewertung, in der eine Progression (beurteilt vom Prüfarzt oder ICR) oder der Tod jeglicher Ursache festgestellt wurde. Eine Krankheitsprogression wurde anhand der REiNS-Kriterien definiert als eine 20 %ige Zunahme des Volumens der Zielläsion, gemessen anhand volumetrischer MRT-Aufnahmen. Die Beurteilung, ob eine Krankheitsprogression vorlag, erfolgte durch den Prüfarzt sowie zentral durch eine erfahrene Radiologin bzw. einen erfahrenen Radiologen auf Basis der MRT-Aufnahmen. Detaillierte Informationen zur volumetrischen MRT-Bestimmung finden sich in

Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1. Zensierung Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse weder eine Krankheitsprogression erfahren haben noch verstorben oder Lost-to-Follow-up waren, wurden bei ihrer letzten auswertbaren MRT-Untersuchung zensiert. Wenn die Patientin/der Patient nach zwei oder mehr verpassten MRT-Untersuchungen eine Krankheitsprogression erfuhr oder starb, wurde die Patientin/der Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Bewertung zensiert. Falls für eine Patientin/ einen Patienten keine auswertbaren MRT-Bewertungen oder keine Baseline-Daten vorlagen, wurde sie/er zum ersten Tag des ersten Zyklus der Studienbehandlung zensiert, es sei denn, die Patientin/ der Patient starb innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen. Erhebung Die Beurteilung des Tumorvolumens wurde bei Screening und alle 4 Zyklen (16 ± 1 Woche) bis zum Ende des Zyklus 24 durchgeführt (d. h. am Ende der Zyklen 4, 8, 12, 16, 20 und 24). Ab dem Ende von Zyklus 24 werden alle 6 Zyklen (24 ±1 Woche) Tumorbeurteilungen durchgeführt, solange die Patientin bzw. der Patient die Studienbehandlung erhält oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abbrachen, werden die Tumorbeurteilungen noch etwa 1 Jahr lang durchgeführt, sofern dies klinisch sinnvoll ist. Das Untersuchungsintervall sollte weiterhin dem regulären Untersuchungsintervall entsprechen. Auswertung Für den Endpunkt PFS wird jeweils die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis einschließlich Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Safety-Population dargestellt.
FAS: Full Analysis Set; ICR: Independent Centralized Review; PFS: Progressionsfreies Überleben; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis. Quelle: (9, 30, 85)

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	Nicht zutreffend			
D1346C00011	nein	ja	ja	ja

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung des PFS erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Die Erhebung des PFS erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des PFS unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt PFS keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Studie D1346C00011

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung des PFS erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung des PFS erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt des PFS keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Studie SPRINT

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben (PFS) – NCI-POB“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**		
PFS anhand des NCI-POB			
Ereignisse, n/N (%)	10/50 (20,0)		
Tod	0/50 (0,0)		
Progression[a]	10/50 (20,0)		
Zensierungen, n (%)	40/50 (80,0)		
Beobachtungsdauer, Zyklen	Für PFS[b]	Zensierte Patientinnen und Patienten[c]	Gesamt[d]
Median	33,0	48,0	45,0
Min–Max	20,0–48,0	0,0–72,0	0,0–72,0
Medianes progressionsfreies Überleben, Zyklen [95 %-KI[e]]	n. e. [n. e.; n. e.]		
Wahrscheinlichkeit kein PFS-Ereignis aufzuweisen, KM-Schätzer in % [95 %-KI[e]]			
Zyklus 4	100,0 [n. e.; n. e.]		
Zyklus 8	100,0 [n. e.; n. e.]		
Zyklus 12	100,0 [n. e.; n. e.]		
Zyklus 16	100,0 [n. e.; n. e.]		
Zyklus 24	94,9 [81,0; 98,7]		
Zyklus 30	86,0 [69,4; 93,9]		
Zyklus 36	83,0 [65,9; 92,0]		
Zyklus 42	83,0 [65,9; 92,0]		
Zyklus 48	69,7 [50,8; 82,5]		

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; Max: Maximum; Min: Minimum; n. e: nicht erreicht; NCI POB: Pediatric Oncology Branch des National Cancer Institute; PFS: Progressionsfreies Überleben; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis

a: Progression gemäß REiNS-Kriterien.

b: berechnet als die mediane Zeit vom Beginn der Behandlung bis zur objektiven Krankheitsprogression oder dem Tod (durch jegliche Ursache bei fehlender Progression).

c: berechnet als mediane Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur Zensierung (letzte auswertbare volumetrische MRT-Bewertung vor einem neuen Zyklus, von der bekannt ist, dass es sich nicht um eine Progression handelt) – nur bei zensierten Patientinnen und Patienten.

d: berechnet als die mediane Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Datenschnitt oder dem Abbruch der Studie (je nachdem, was früher eintrat).

e: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode.
Quelle: (86)

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31. März 2021 wiesen insgesamt zehn Patientinnen und Patienten (20,0 %) eine Krankheitsprogression unter Selumetinib auf. Keine Patientin oder Patient verstarb im Verlauf der Studie. Basierend auf den geringen Ereigniszahlen konnten das mediane PFS sowie das zugehörige KI für die NCI-POB-Analyse nicht geschätzt werden. Die mittels Kaplan Meier-Methode geschätzte Wahrscheinlichkeit, im Untersuchungszeitraum keine Krankheitsprogression zu erleiden, betrug zum zuletzt verfügbaren Zeitpunkt (Zyklus 48) insgesamt 69,7 %. Die Kaplan-Meier-Kurve zum PFS ist in Abbildung 4-42 dargestellt.

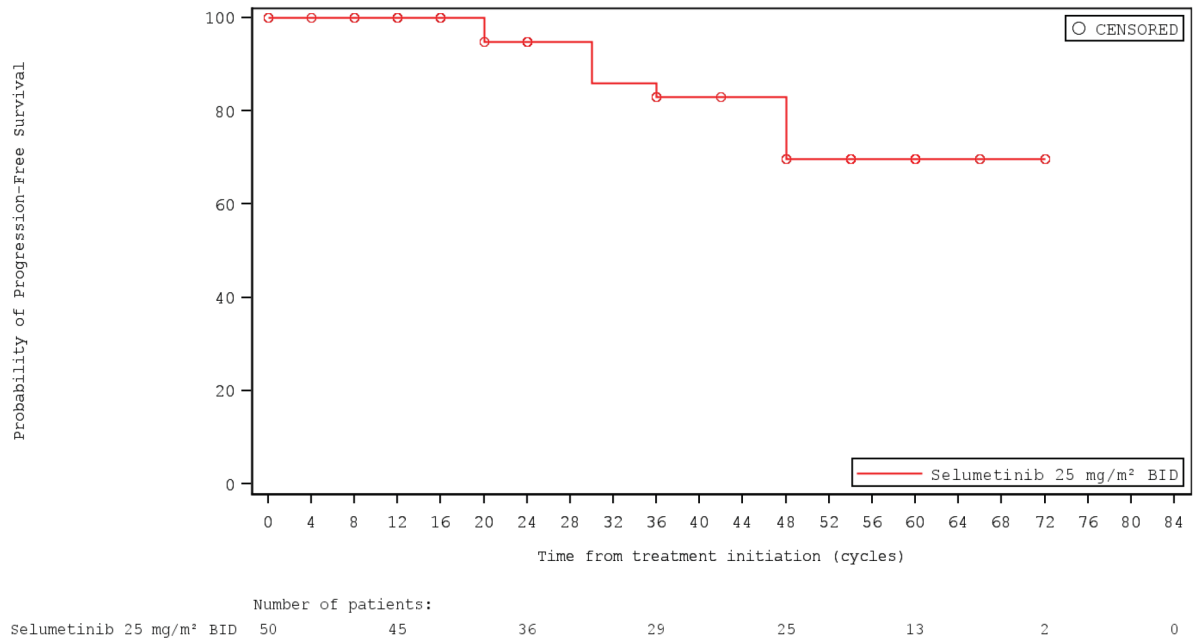

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS (NCI-POB-Analyse) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

Studie D1346C00013

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben (30).

Studie D1346C00011

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
D1346C00011 **Datenschnitt: 16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**		
PFS beurteilt durch den Prüfarzt			
Ereignisse, n/N (%)	1/16 (6,3)		
Tod	0/16 (0,0)		
Progression[a]	1/16 (6,3)		
Zensierungen, n (%)	15/16 (93,8)		
Beobachtungsdauer, Zyklen	Für PFS[b]	Zensierte Patientinnen und Patienten[c]	Gesamt[d]
Median	11,10	11,04	11,04
Min–Max	11,10–11,10	8,18–18,66	8,18–18,66
Medianes progressionsfreies Überleben, Zyklen [95 %-KI[e]]	n. e. [11,10; n. e.]		
Wahrscheinlichkeit kein PFS-Ereignis aufzuweisen, KM-Schätzer in % [95 %-KI[e]]			
Zyklus 4	100,0 [n. e.; n. e.]		
Zyklus 8	100,0 [n. e.; n. e.]		
Zyklus 12	85,71 [33,41; 97,86]		
Zyklus 16	85,71 [33,41; 97,86]		
Zyklus 20	n. e. [n. e.; n. e.]		
Zyklus 24	n. e. [n. e.; n. e.]		
PFS anhand des ICR			
Ereignisse, n/N (%)	3/16 (18,8)		
Tod	0/16 (0,0)		
Progression[a]	3/16 (18,8)		
Zensierungen, n (%)	13/16 (81,3)		
Beobachtungsdauer, Zyklen	Für PFS[b]	Zensierte Patientinnen und Patienten[c]	Gesamt[d]
Median	11,10	11,04	11,04
Min–Max	3,68–15,93	8,18–15,93	3,68–15,93
Medianes progressionsfreies Überleben, Zyklen [95 %-KI[e]]	15,93 [11,10; n. e.]		
Wahrscheinlichkeit kein PFS-Ereignis aufzuweisen, KM-Schätzer in % [95 %-KI[e]]			
Zyklus 4	93,75 [63,23; 99,10]		
Zyklus 8	93,75 [63,23; 99,10]		
Zyklus 12	80,36 [37,56; 95,23]		
Zyklus 16	n. e. [n. e.; n. e.]		
Zyklus 20	n. e. [n. e.; n. e.]		

Zyklus 24	n. e. [n. e.; n. e.]

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; ICR: Independent Centralized Review; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; Max: Maximum; Min: Minimum; n. e: nicht erreicht; NCI POB: Pediatric Oncology Branch des National Cancer Institute; PFS: Progressionsfreies Überleben; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis

a: Progression gemäß REiNS-Kriterien.

b: berechnet als die mediane Zeit vom Beginn der Behandlung bis zur objektiven Krankheitsprogression oder dem Tod (durch jegliche Ursache bei fehlender Progression).

c: berechnet als mediane Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur Zensierung (letzte auswertbare volumetrische MRT-Bewertung vor einem neuen Zyklus, von der bekannt ist, dass es sich nicht um eine Progression handelt) – nur bei zensierten Patientinnen und Patienten.

d: berechnet als die mediane Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Datenschnitt oder dem Abbruch der Studie (je nachdem, was früher eintrat).

e: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode.

Quelle: (84)

Gemäß Einschätzung des Prüfarztes hatte eine Patientin bzw. ein Patient in der Studie **D1346C00011** eine Krankheitsprogression basierend auf den REiNS-Kriterien. Das mediane PFS wurde nicht erreicht. Die Patientin bzw. der Patient wies ein erstes partielles Ansprechen zu Zyklus 8 auf. Das Volumen der Ziel-PN nahm zum 12. Zyklus um ≥ 20 % gegenüber dem besten erreichten Ansprechen zu, weshalb diese Zunahme als Krankheitsprogression eingestuft wurde. Das Volumen der Ziel-PN nahm jedoch zu Zyklus 16 im Vergleich zum Ausgangswert um -22,9 % ab, welches daher erneut als partielles Ansprechen eingestuft wurde. Die Kaplan-Meier-Kurve zum PFS ist in Abbildung 4-43 dargestellt.

Auf der Grundlage der ICR-Bewertung wurde bei 3 Patientinnen und Patienten (18,8 %) eine Krankheitsprogression gemäß der REiNS-Kriterien dokumentiert. Das mediane PFS betrug zum Datenschnitt 15,9 Monate (95 %-KI [11,10; n. e.]). Bei einer Patientin bzw. einem Patienten wurde das bestätigte partielle Ansprechen bei der Beurteilung zu Zyklus 12 bestimmt, aber die Ziel-PN stieg bei einer anschließenden nicht geplanten Visite um ≥ 20 % im Vergleich zum besten erreichten Ansprechen. Folglich wurde der Anstieg als Krankheitsprogression gewertet, obwohl die Ziel-PN bei dieser Patientin bzw. diesem Patienten immer noch um -23,7 % im Vergleich zu Studienbeginn reduziert war. Die Kaplan-Meier-Kurve zum PFS ist in Abbildung 4-44 dargestellt.

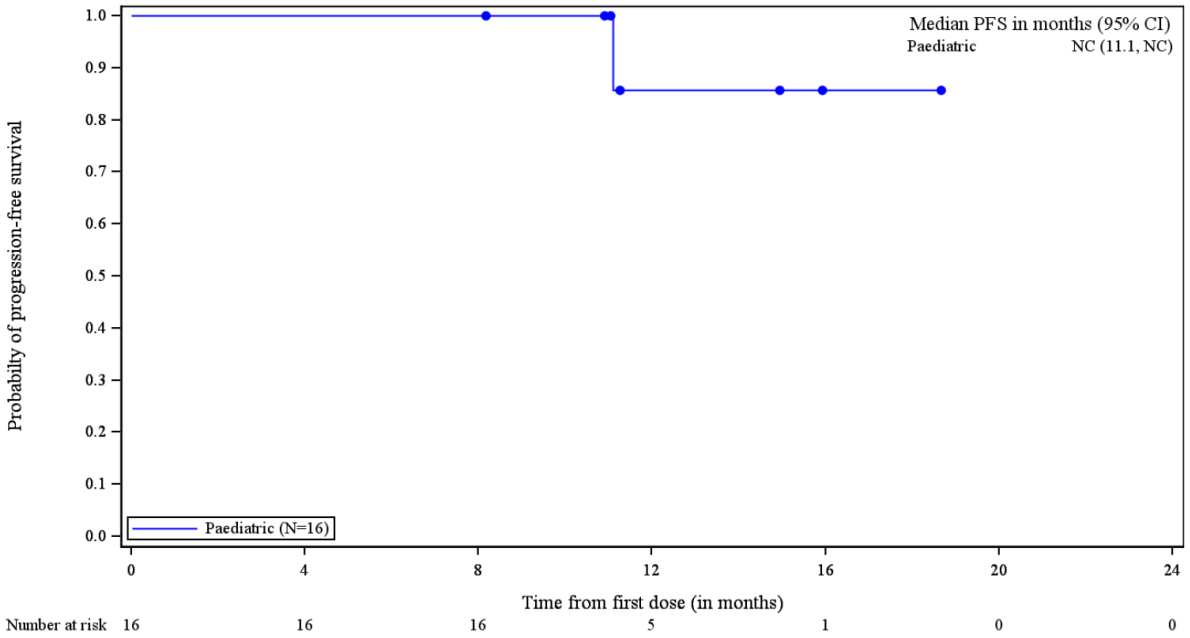

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS (beurteilt durch den Prüfarzt) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

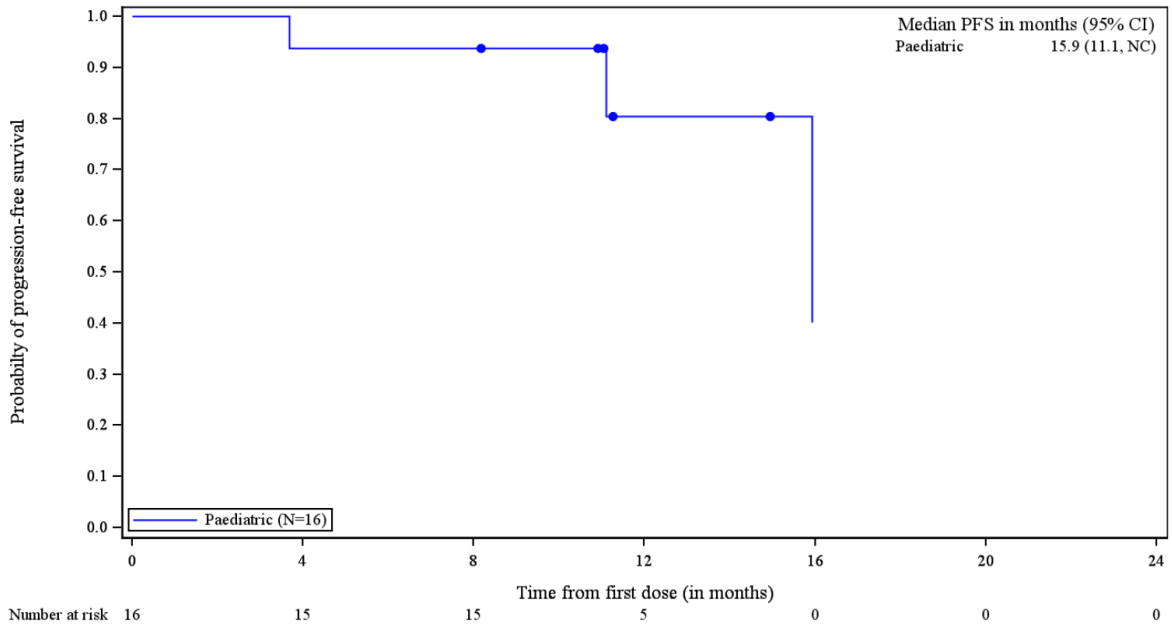

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS (beurteilt anhand des ICR) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

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

Da die Studie **D1346C00011** nur ergänzend zu der Befristungsauflage der Studie **SPRINT** dargestellt wird, wurde im Weiteren von der Durchführung einer Meta-Analyse abgesehen.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Zulassungsstudie **SPRINT** sowie die weitere Evidenz auf Basis der Studie **D1346C00011** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.4 Endpunkt: Schmerz anhand des NRS-11– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz anhand des NRS-11“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Der Endpunkt Schmerz wurde anhand der NRS-11 Schmerzskala gemessen und bewertet. Die NRS-11-Schmerzskala ist eine 11-stufige numerische Skala zur Selbsteinschätzung der Intensität der auftretenden Schmerzen (41). Sie besteht aus einer horizontalen Linie, wobei 0 am rechten Ende der Skala „keine Schmerzen“ und der Wert 10 am linken Ende der Skala die „schlimmsten vorstellbaren Schmerzen“ repräsentiert. Die Patientinnen und Patienten wurden gebeten, die Zahl von 0 bis 10 einzukreisen, die ihre schlimmsten Schmerzen in der letzten Woche am besten beschreibt. Der Schmerz anhand der NRS-11-Schmerzskala wurde in der **SPRINT**-Studie für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 8 Jahren bestimmt (N = 34). Die primäre Kategorie zur Bewertung des NRS-11 war die Bewertung der Schmerzen eines bestimmten PN (z. B. der Zielläsion). Weiterhin wurde der Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN, der Schmerz eines von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmten PN (der Zielläsion), der Gesamttumorschmerz sowie von sonstigen Schmerzen mittels NRS-11-Schemerzskala erhoben. Einige Patientinnen und Patienten erhielten bei der Untersuchung zu Baseline eine frühere Version der NRS-11-Schmerzskala (Version 1), welche nicht spezifisch die Schmerzen der von der Prüfärztin/dem Prüfarzt gewählten Zielläsion abfragte. Stattdessen wurden, wie auch bei Patientinnen und Patienten, die die neuere Version 2 ausfüllten, zusätzlich die Schmerzen in den Kategorien Schmerzen eines selbst-gewählten PN, Gesamttumorschmerz und Gesamtschmerz abgefragt. Somit wurden von den Patientinnen und Patienten, die bei der Untersuchung zu Baseline die Version 1 des Fragebogens ausfüllten, nur Patientinnen und Patienten in die primäre Analyse einbezogen, deren selbst-gewähltes PN mit dem von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmten Zielläsion übereinstimmt. Dadurch konnte über alle Zeitpunkte hinweg der Schmerz desselben PN erhoben werden. Zusätzlich wird für die Patientinnen und Patienten, welche die NRS-Schmerzskala mittels Version 1 beantwortet haben, auch die Schmerzen mit abweichender Zielläsion dargestellt. <u>Erhebung</u> Der Endpunkt NRS-11-Schmerzskala wurde zu Baseline, jeweils vor den Behandlungszyklen 3, 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Wochen sowie bei Behandlungsende erhoben. <u>Schwellenwert</u> Bei der Analyse des NRS-11 war eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf der Skala als MID im SAP präspezifiziert. Diese klinische Relevanzschwelle ist auch in der Literatur belegt und entspricht dem Schwellenwert von 15 % gemäß Modulvorlage (42-46). <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Schmerz anhand der NRS-11 werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline inkl. Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Änderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung der Schmerzintensität auf der NRS-11-Skala mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM. • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung in

	der NRS-Schmerzskala im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um ≥ 2 Punkte.
D1346C00013	Der Endpunkt Schmerz anhand des NRS-11 wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.
D1346C00011	Der Endpunkt Schmerz anhand des NRS-11 wurde in der Studie **D1346C00011** nur in der Erwachsenenkohorte erhoben.
NRS-11: Numerical Rating Scale; PN: Plexiformes Neurofibrom; FAS: Full Analysis Set; MID: Minimal Important Difference; s: Standardabweichung; SAP: Statistical Analysis Plan; s: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; REML: restricted maximum likelihood Quelle: (9, 30, 85)	

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

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerz anhand des NRS-11“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	Nicht zutreffend			
D1346C00011	Nicht zutreffend			

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

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung des Schmerzes erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Schmerzintensität erfolgte mittels der NRS-11-Skala, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Die Rücklaufquoten lagen bei 58,8-76,7 % für die Beantwortung aller Fragen. Mindestens eine Frage wurde jedoch, mit Ausnahme des Zyklus 61, zu jedem Zeitpunkt von mindestens 96,7 % der Patientinnen und Patienten beantwortet (Tabelle 4-81). Zu Zyklus 61 war die Visite nur notwendig, wenn diese klinisch indiziert war. Folglich war auch kein hoher Rücklauf zu dieser Visite erwartbar, sodass insgesamt nur drei Patientinnen und Patienten an der Beantwortung des Fragebogens teilnahmen. Die zu Baseline niedrigen Rücklaufquoten in Bezug auf alle Beantworteten Fragen sind dadurch bedingt, dass einige Patientinnen und Patienten bei der Untersuchung zu Baseline eine frühere Version der NRS-11-Schmerzskala (Version 1) erhielten, welche nicht spezifisch die Schmerzen der von der Prüfärztin/dem Prüfarzt gewählten Zielläsion abfragte. Stattdessen wurden, wie auch bei Patientinnen und Patienten, die eine neuere Version (Version 2) ausfüllten, zusätzlich die Schmerzen in den Kategorien Schmerzen eines selbst-gewählten PN, Gesamttumorschmerz und Gesamtschmerz abgefragt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Schmerz anhand der NRS-11 keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Tabelle 4-81: Rücklaufquoten für die „NRS-11-Schmerzskala“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34[a]**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
NRS-11			
Baseline	34	20 (58,8)	33 (97,1)
Zyklus 3	32	22 (68,8)	31 (96,9)
Zyklus 5	32	21 (65,6)	31 (96,9)
Zyklus 9	30	23 (76,7)	29 (96,7)
Zyklus 13	30	20 (66,7)	29 (96,7)
Zyklus 25	23	15 (65,2)	23 (100,0)
Zyklus 37	20	15 (75,0)	20 (100,0)
Zylkus 49	19	13 (68,4)	19 (100,0)
Zyklus 61[a]	16	0 (0,0)	3 (18,8)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; NRS-11: Numerical Rating Scale
n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort
a: Die Visite zu Zyklus 61 war nur notwendig, wenn diese klinisch angezeigt war. Folglich kamen nur drei Patientinnen und Patienten zur Visite, sodass diese Angaben nur ergänzend dargestellt werden.
Quelle: (86)

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „NRS-11-Schmerzskala – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN		
Baseline	33 3,39 ± 3,181 3,00 0,0–10,0	–
Zyklus 3	31 1,71 ± 2,053 1,00 0,0–8,0	31 -1,84 ± 2,782 -1,00 -9,0–3,0
Zyklus 5	31 1,42 ± 1,979 1,00 0,0–7,0	31 -2,13 ± 2,419 -2,00 -8,0–3,0
Zyklus 9	31 1,23 ± 2,186 0,00 0,0–8,0	31 -2,32 ± 2,242 -2,00 -8,0–0,0
Zyklus 13	29 1,10 ± 1,915 0,00 0,0–7,0	29 -2,34 ± 2,690 -2,00 -9,0–1,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 25	22 0,86 ± 1,807 0,00 0,0–5,0	22 -1,77 ± 2,617 -2,00 -6,0–5,0
Zyklus 37	21 0,90 ± 1,921 0,00 0,0–6,0	21 -1,76 ± 2,965 -2,00 -6,0–6,0
Zyklus 49	19 0,63 ± 1,606 0,00 0,0–6,0	21 -2,05 ± 2,818 -3,00 -6,0–6,0
Zyklus 61	3 1,00 ± 1,732 0,00 0,0–3,0	3 -1,00 ± 1,732 0,00 -3,0–0,0
Schmerz eines von der Prüfärztin/ dem Prüfarzt bestimmten PN[a]		
Baseline	26 3,15 ± 3,146 2,50 0,0–10,0	–
Zyklus 3	25 1,84 ± 1,908 1,00 0,0–8,0	25 -1,36 ± 2,271 -1,00 -7,0–3,0
Zyklus 5	25 1,72 ± 2,301 0,00 0,0–7,0	25 -1,48 ± 2,347 -1,00 -8,0–3,0
Zyklus 9	25 1,32 ± 2,322 0,00 0,0–8,0	25 -1,88 ± 1,878 -2,00 -6,0–0,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 13	24 1,00 ± 1,911 0,00 0,0–7,0	24 -2,21 ± 2,889 -1,50 -9,0–1,0
Zyklus 25	18 0,78 ± 1,700 0,00 0,0–5,0	18 -1,50 ± 2,618 -1,00 -6,0–5,0
Zyklus 37	18 1,00 ± 2,000 0,00 0,0–6,0	18 -1,28 ± 3,140 -0,50 -6,0–6,0
Zyklus 49	16 0,69 ± 1,740 0,00 0,0–6,0	16 -1,56 ± 2,780 -1,50 -6,0–6,0
Zyklus 61	–	–
Gesamttumorschmerz		
Baseline	28 3,00 ± 3,127 2,00 0,0–10,0	–
Zyklus 3	28 1,82 ± 1,806 1,00 0,0–6,0	25 -1,40 ± 2,677 0,00 -7,0–3,0
Zyklus 5	27 1,19 ± 1,922 0,00 0,0–6,0	24 -1,71 ± 3,057 -0,50 -7,0–4,0
Zyklus 9	29 0,90 ± 1,319 0,00 0,0–4,0	26 -2,19 ± 2,698 -1,00 -8,0–1,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 13	24 1,17 ± 1,810 0,00 0,0–5,0	23 -2,04 ± 2,900 0,00 -7,0–3,0
Zyklus 25	17 0,65 ± 1,618 0,00 0,0–6,0	15 -1,67 ± 2,024 0,00 -5,0–0,0
Zyklus 37	17 0,82 ± 1,590 0,00 0,0–5,0	14 -2,07 ± 2,702 0,00 -6,0–1,0
Zyklus 49	14 0,71 ± 1,637 0,00 0,0–5,0	12 -2,33 ± 3,393 -3,50 -7,0–5,0
Zyklus 61	3 0,00 ± 0,000 0,00 0,0–0,0	3 -1,33 ± 2,309 0,00 -4,0–0,0
Sonstige Schmerzen		
Baseline	29 3,93 ± 2,751 5,00 0,0–8,0	–
Zyklus 3	25 3,48 ± 2,786 4,00 0,0–10,0	22 -0,50 ± 2,483 -0,50 -6,0–4,0
Zyklus 5	21 2,48 ± 1,721 2,00 0,0–6,0	19 -1,21 ± 2,974 -1,00 -6,0–5,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 9	23 3,13 ± 2,510 3,00 0,0–9,0	21 -0,90 ± 3,270 -1,00 -5,0–6,0
Zyklus 13	20 2,70 ± 2,408 3,00 0,0–7,0	18 -1,33 ± 2,473 -0,50 -6,0–3,0
Zyklus 25	13 2,15 ± 2,267 1,00 0,0–7,0	12 -1,83 ± 3,010 0,00 -6,0–1,0
Zyklus 37	11 2,55 ± 2,115 2,00 0,0–6,0	11 -1,73 ± 3,133 -2,00 -6,0–4,0
Zyklus 49	11 1,45 ± 1,809 1,00 0,0–6,0	10 -2,40 ± 2,366 -2,50 -6,0–1,0
Zyklus 61	3 1,33 ± 2,309 0,00 0,0–4,0	3 -2,67 ± 3,055 -2,00 -6,0–0,0

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; s: Standardabweichung; PN: Plexiformes Neurofibrom: FAS: Full Analysis Set; NRS-11: Numerical Rating Scale

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren bei Baseline. Patientinnen und Patienten, deren Baseline-Bewertung mit einer früheren Version des NRS-11 erfolgte, die das Item „von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmte PN (Zielläsion)“ noch nicht enthielt, wurden berücksichtigt, wenn das selbst gewählte PN mit der Zielläsion übereinstimmte.

Quelle: (86)

In der Studie **SPRINT** wurden 34 Kinder und Jugendliche im Alter von 8-18 Jahren eingeschlossen, die die Schmerzintensität mittels NRS-11-Skala für die Dimensionen „Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN“, „Schmerz eines von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmten PN”, „Gesamttumorschmerz“ sowie „Sonstige Schmerzen“ beurteilen sollten.

Bei Studieneinschluss litten die Patientinnen und Patienten gemäß Beurteilung unter milden bis moderaten Schmerzen. Die Verteilung war sehr heterogen. Es traten Werte von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmste vorstellbare Schmerzen) auf. Dies spiegelt die große Variabilität der Erkrankung wider, in welcher nicht nur das Tumorvolumen, sondern insbesondere auch die Lokalisation des Tumors einen großen Einfluss auf die Symptomatik und die Manifestation der Symptome hat.

Bei Betrachtung der Gesamtheit aller 34 Patientinnen und Patienten, lagen die Schmerzen eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN zu Baseline im Mittel bei 3,39 ± 3,181, für den Schmerz eines von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmten PN bei 3,15 ± 3,146, für den Gesamttumorschmerz bei 3,00 ± 3,127 und für den sonstigen Schmerz bei 3,93 ± 2,751.

Im Laufe der Studie zeigt sich, dass die selbstberichtete Schmerzintensität für die drei tumor-assoziierten-Schmerzkategorien unter der Behandlung mit Selumetinib im Durchschnitt um 1–2 Punkte abnahm. Dieser Effekt blieb auch bis zum Ende der Beobachtung auf Basis des gegenwärtig vorliegenden Datenschnittes vom 31. März 2021 bestehen. Für die Dimension des sonstigen Schmerzes ist ebenfalls insgesamt eine Abnahme zu verzeichnen, auch wenn diese im Vergleich zu den tumorassoziierten-Schmerzkategorien nicht so ausgeprägt ist. Insgesamt ist unter der Behandlung mit Selumetinib eine schnelle (ab Zyklus 3) und andauernde Reduktion des Schmerzes zu verzeichnen.

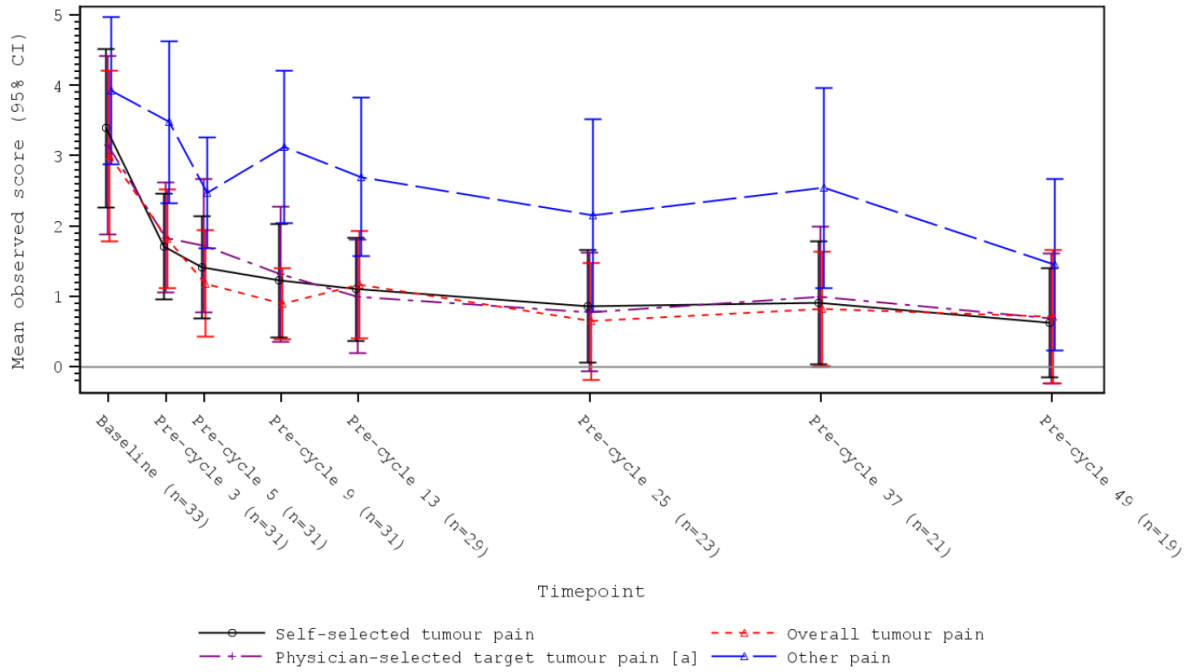

Abbildung 4-45: NRS-11-Schmerzskala – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

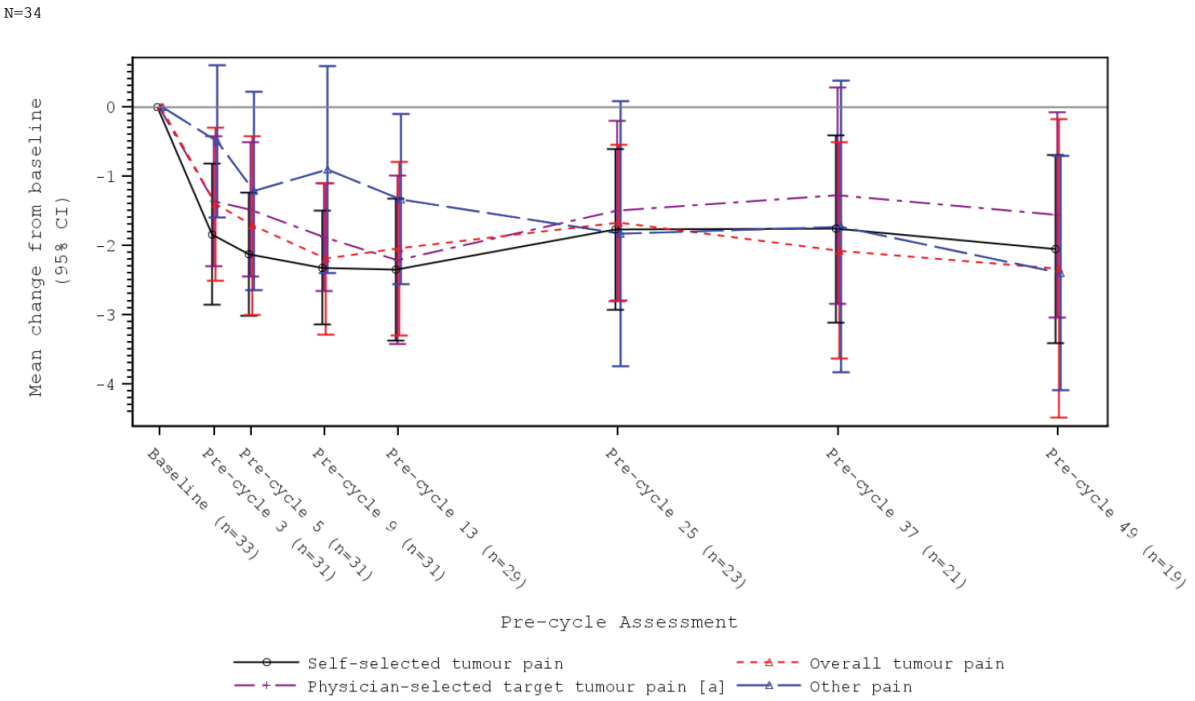

Abbildung 4-46: NRS-11-Schmerzskala – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „NRS-11-Schmerzskala – Veränderung gegenüber Baseline (Patienten, deren selbst gewählter und vom Arzt gewählte PN nicht identisch waren)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 7**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN		
Baseline	7 4,57 ± 2,507 5,00 2,0–9,0	–
Zyklus 3	7 1,14 ± 2,193 0,00 0,0–6,0	7 -3,43 ± 3,259 -3,00 -9,0–1,0
Zyklus 5	7 1,00 ± 1,155 1,00 0,0–3,0	7 -3,57 ± 2,299 -2,00 -8,0–(-2,0)
Zyklus 9	7 1,14 ± 1,464 1,00 0,0–4,0	7 -3,43 ± 2,440 -2,00 -8,0–(-1,0)
Zyklus 13	6 0,83 ± 1,602 0,00 0,0–4,0	6 -3,00 ± 1,673 -2,50 -5,0–(-1,0)
Zyklus 25	5 1,20 ± 2,168 0,00 0,0–5,0	5 -2,80 ± 2,168 -2,00 -5,0–0,0
Zyklus 37	4 2,50 ± 2,646 2,00 0,0–6,0	4 -2,00 ± 3,464 -2,00 -5,0–1,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 7**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	4 0,50 ± 0,577 0,50 0,0–1,0	4 -4,00 ± 1,414 -4,50 -5,0–(-2,0)
Zyklus 61	–	–
Schmerz eines von der Prüfärztin/ dem Prüfarzt bestimmten PN[a]		
Baseline	7 2,14 ± 1,215 2,00 1,0–4,0	–
Zyklus 3	7 1,00 ± 0,816 1,00 0,0–2,0	7 -1,14 ± 1,069 -1,00 -3,0–0,0
Zyklus 5	7 1,43 ± 2,149 0,00 0,0–5,0	7 -0,71 ± 1,496 -1,00 -3,0–1,0
Zyklus 9	7 0,57 ± 0,787 0,00 0,0–2,0	7 -1,57 ± 0,976 -2,00 -3,0–0,0
Zyklus 13	6 0,33 ± 0,816 0,00 0,0–2,0	6 -1,67 ± 1,751 -1,50 -4,0–1,0
Zyklus 25	4 0,25 ± 0,500 0,00 0,0–1,0	4 -2,00 ± 1,155 -2,00 -3,0–-1,0
Zyklus 37	4 2,25 ± 2,630 2,00 0,0–5,0	4 0,00 ± 2,944 -0,50 -3,0–4,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 7**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	4 0,25 ± 0,500 0,00 0,0–1,0	4 -2,00 ± 1,155 -2,00 -3,0–(-1,0)
Zyklus 61	–	–
Gesamttumorschmerz		
Baseline	7 3,86 ± 2,610 5,00 0,0–7,0	–
Zyklus 3	7 2,29 ± 2,138 1,00 0,0–6,0	7 -1,57 ± 3,047 0,00 -6,0–1,0
Zyklus 5	7 1,29 ± 1,976 0,00 0,0–5,0	7 -2,57 ± 3,457 -2,00 -7,0–2,0
Zyklus 9	7 1,71 ± 1,380 2,00 0,0–4,0	7 -2,14 ± 2,478 -1,00 -5,0–1,0
Zyklus 13	6 0,50 ± 0,837 0,00 0,0–2,0	6 -3,00 ± 2,757 -3,00 -7,0–0,0
Zyklus 25	4 0,75 ± 1,500 0,00 0,0–3,0	4 -2,50 ± 2,082 -2,50 -5,0–0,0
Zyklus 37	4 2,50 ± 2,380 2,50 0,0–5,0	4 -2,50 ± 3,512 -2,50 -6,0–1,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 7**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	4 0,25 ± 0,500 0,00 0,0–1,0	4 -4,75 ± 1,708 -4,50 -7,0–-3,0
Zyklus 61	–	–
Sonstige Schmerzen		
Baseline	6 4,83 ± 2,994 5,00 1,0–8,0	–
Zyklus 3	7 3,29 ± 2,215 3,00 1,0–7,0	6 -1,17 ± 4,070 -1,50 -6,0–4,0
Zyklus 5	5 2,40 ± 1,673 2,00 0,0–4,0	4 -1,75 ± 4,031 -2,00 -6,0–3,0
Zyklus 9	5 3,20 ± 0,837 3,00 2,0–4,0	4 -2,25 ± 2,872 -3,50 -4,0–2,0
Zyklus 13	3 3,67 ± 0,577 4,00 3,0–4,0	2 n. b. ± n. b. n. b. -5,0–0,0
Zyklus 25	2 n. b. ± n. b. n. b. 2,0–5,0	2 n. b. ± n. b. n. b. -6,0–1,0
Zyklus 37	3 4,33 ± 2,082 5,00 2,0–6,0	3 0,00 ± 5,292 2,00 -6,0–4,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 7**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber der Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min–Max	Min–Max
Zyklus 49	3 3,00 ± 2,646 2,00 1,0–6,0	3 -1,33 ± 2,082 -2,00 -3,0–1,0
Zyklus 61	–	–

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; s: Standardabweichung; PN: Plexiformes Neurofibrom: FAS: Full Analysis Set; n. b.: nicht berechenbar; NRS-11: Numerical Rating Scale

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (89)

In der Tabelle 4-83 sind darüber hinaus die Ergebnisse zur Selbsteinschätzung der Schmerzintensität für diejenigen Patientinnen und Patienten dargestellt, bei denen die selbst gewählte und die von der Ärztin/dem Arzt ausgewählten Ziel-PN nicht identisch waren. Separate Auswertungen für diese sieben Patienten liegen für beide Dimensionen getrennt vor. Die Schmerzintensität der von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN wurde bei Baseline mit durchschnittlich 4,57 ± 2,507 deutlich höher im Vergleich zu der von der Ärztin/dem Arzt ausgewählten PN (2,14 ± 1,215) eingestuft. Eine Abnahme der Schmerzintensität konnte für die jeweiligen definierten PN unter der Behandlung mit Selumetinib im Studienverlauf beobachtet werden. Die Reduktion der Schmerzintensität war bei den von den Patientinnen und Patienten definierten Ziel-PN mit durchschnittlich mit fast 3-4 Punkten stärker ausgeprägt als für die Ziel-PN der Ärztin/des Arztes (1-2 Punkte).

Auch in Bezug auf den Gesamttumorschmerz sowie sonstige Schmerzen konnte für die sieben Patienten eine Abnahme des Schmerzes über den Verlauf der Studie beobachtet werden. Zu Zyklus 49 zeigte sich für den Gesamttumorschmerz mit -4,75 ± 1,708 Punkten eine stärkere Abnahme im Vergleich zu den sonstigen Schmerzen (-1,33 ± 2,082 Punkte).

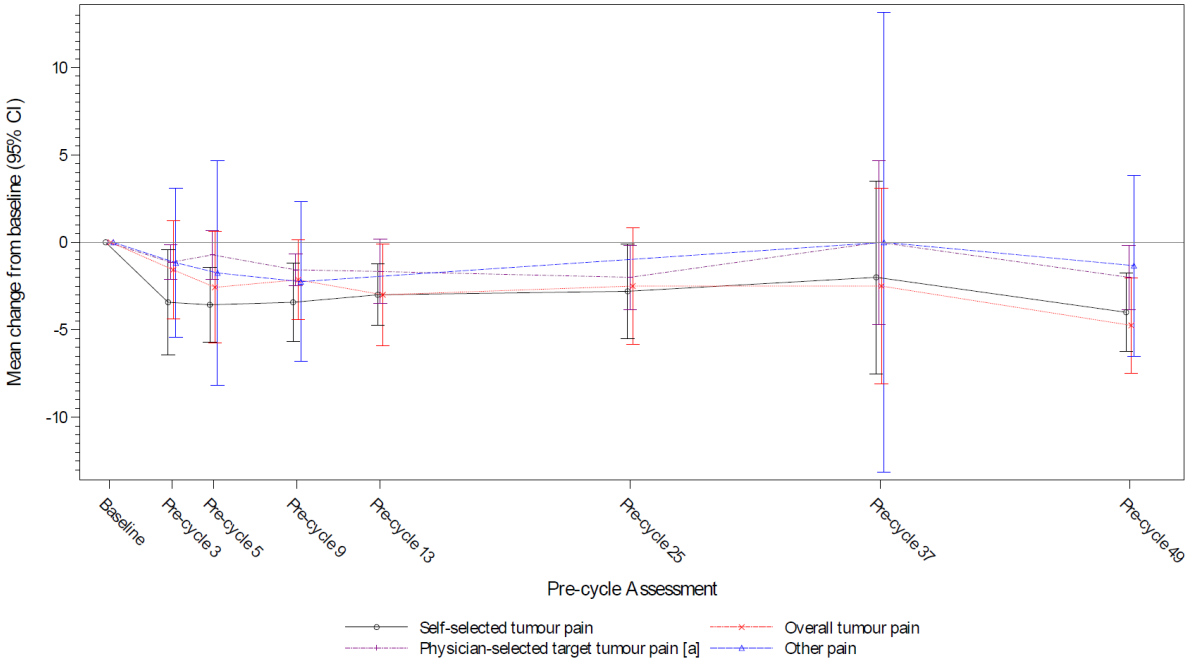

Abbildung 4-47: NRS-11-Schmerzskala – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf (Patienten, deren selbst gewählter und vom Arzt gewählte PN nicht identisch waren) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (89)

MMRM

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „NRS-11-Schmerzskala – MMRM“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN					
Zyklus 3	31	-1,62	0,320	[-2,28; -0,97]	< 0,001
Zyklus 5	31	-1,94	0,276	[-2,50; -1,37]	< 0,001
Zyklus 9	31	-2,16	0,279	[-2,73; -1,58]	< 0,001
Zyklus 13	29	-2,22	0,320	[-2,87; -1,56]	< 0,001
Zyklus 25	22	-2,29	0,397	[-3,12; -1,47]	< 0,001
Zyklus 37	21	-2,02	0,475	[-3,02; -1,03]	< 0,001
Zyklus 49	19	-2,82	0,364	[-3,58; -2,06]	< 0,001
Zyklus 61	3	–	–	–	–
Schmerz eines von der Prüfärztin/ dem Prüfarzt bestimmten PN[a]					
Zyklus 3	25	-1,18	0,270	[-1,74; -0,62]	< 0,001
Zyklus 5	25	-1,32	0,343	[-2,03; -0,61]	< 0,001
Zyklus 9	25	-1,75	0,267	[-2,31; -1,20]	< 0,001
Zyklus 13	24	-1,94	0,368	[-2,71; -1,18]	< 0,001
Zyklus 25	18	-2,17	0,463	[-3,17; -1,17]	< 0,001
Zyklus 37	18	-1,48	0,565	[-2,72; -0,25]	0,023
Zyklus 49	16	-2,43	0,478	[-3,47; -1,40]	< 0,001
Zyklus 61	0	–	–	–	–
Gesamttumorschmerz					
Zyklus 3	25	-1,26	0,309	[-1,87; -0,64]	< 0,001
Zyklus 5	24	-1,79	0,314	[-2,41; -1,17]	< 0,001
Zyklus 9	26	-2,14	0,303	[-2,74; -1,54]	< 0,001
Zyklus 13	23	-1,90	0,322	[-2,54; -1,26]	< 0,001
Zyklus 25	15	-2,07	0,411	[-2,88; -1,25]	< 0,001
Zyklus 37	14	-2,11	0,413	[-2,93; -1,29]	< 0,001
Zyklus 49	12	-2,31	0,446	[-3,20; -1,43]	< 0,001
Zyklus 61	3	–	–	–	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Sonstige Schmerzen					
Zyklus 3	22	-0,51	0,437	[-1,38; 0,36]	0,247
Zyklus 5	19	-1,24	0,478	[-2,19; -0,29]	0,011
Zyklus 9	21	-0,73	0,447	[-1,62; 0,16]	0,105
Zyklus 13	18	-1,47	0,483	[-2,42; -0,51]	0,003
Zyklus 25	12	-1,77	0,591	[-2,94; -0,60]	0,003
Zyklus 37	11	-1,75	0,621	[-2,98; -0,51]	0,006
Zyklus 49	10	-2,46	0,646	[-3,74; -1,17]	< 0,001
Zyklus 61	3	–	–	–	–

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; NRS-11: Numerical Rating Scale; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt

a: Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren bei Baseline. Patientinnen und Patienten, deren Baseline-Bewertung mit einer früheren Version des NRS-11 erfolgte, die das Item „von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmte PN (Zielläsion)“ noch nicht enthielt, wurden berücksichtigt, wenn das selbst gewählte PN mit der Zielläsion übereinstimmte.

Quelle: (86, 89)

Auch auf Basis der MMRM-Analysen konnten für die vier Schmerzdimensionen kontinuierliche und stabile Abnahmen der Schmerzintensität festgestellt werden (siehe auch Abbildung 4-48 bis Abbildung 4-51). Während für die tumorassoziierten-Schmerzkategorien statistisch signifikante Verbesserungen in der Schmerzintensität zu jedem Erhebungszeitpunkt beobachtet werden konnten, setzte diese bei den sonstigen Schmerzen erst durchweg ab Zyklus 13 ein.

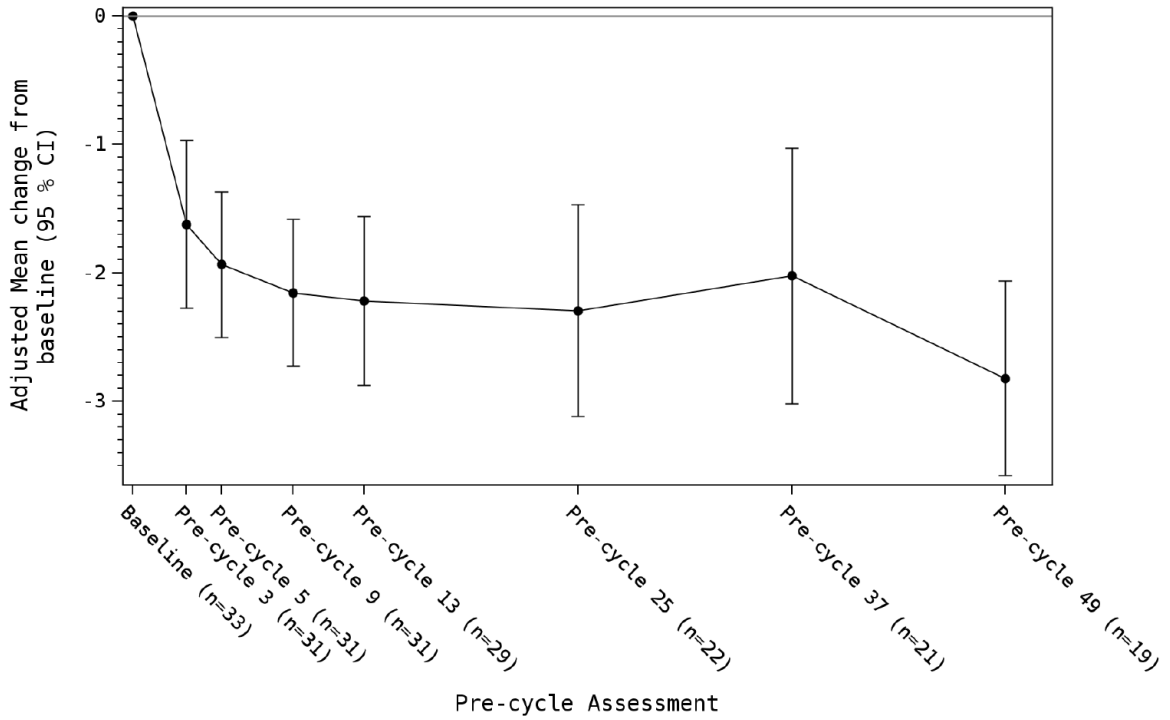

Abbildung 4-48: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (89)

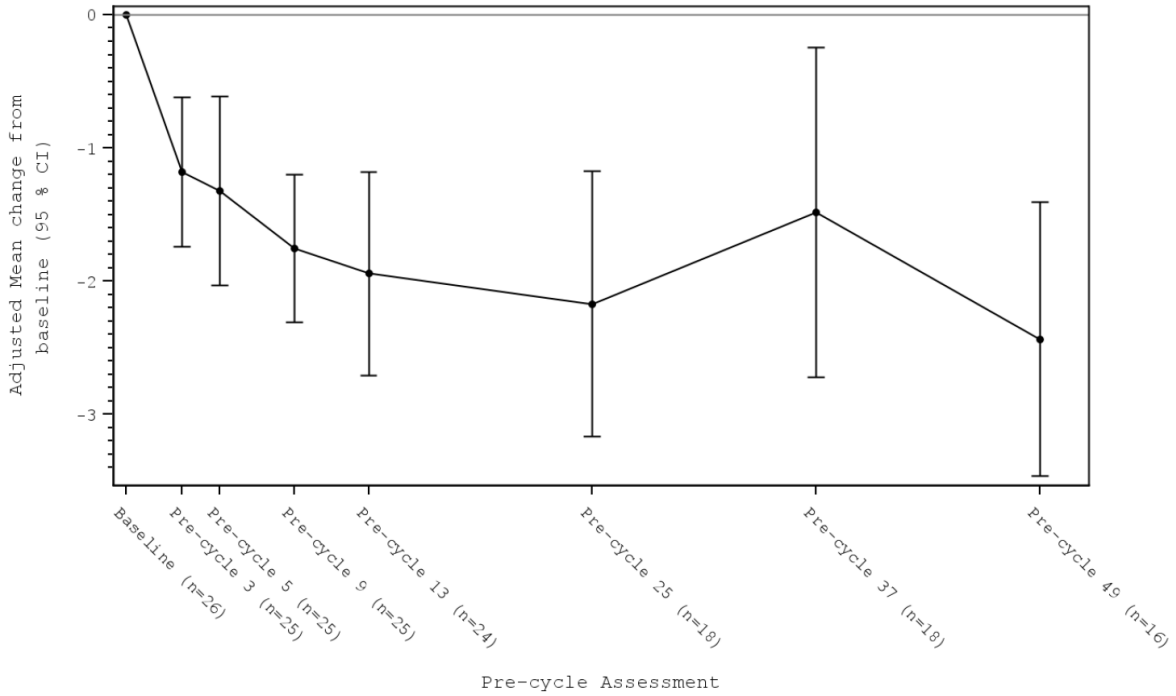

Abbildung 4-49: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Schmerz eines von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmten PN“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

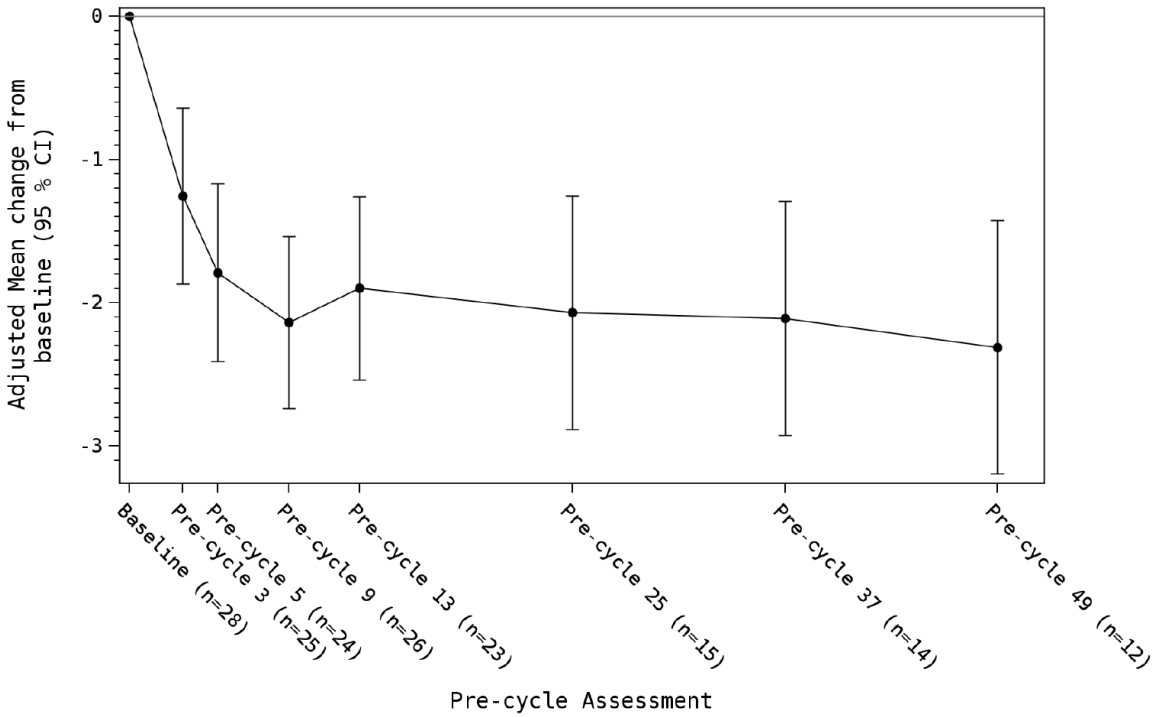

Abbildung 4-50: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Gesamttumorsschmerz“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (89)

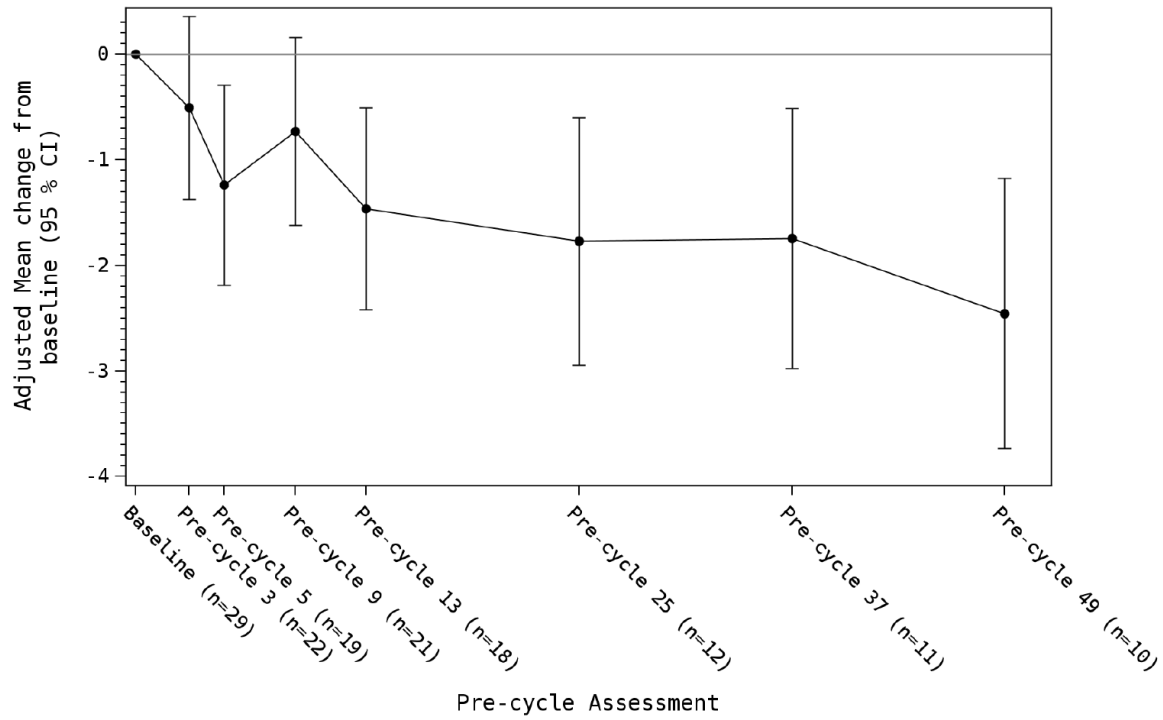

Abbildung 4-51: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Sonstige Schmerzen“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (89)

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „NRS-11-Schmerzskala (Patienten, deren selbst gewählter und vom Arzt gewählte PN nicht identisch waren) – MMRM“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 7**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN					
Zyklus 3	7	–	–	–	–
Zyklus 5	7	–	–	–	–
Zyklus 9	7	–	–	–	–
Zyklus 13	6	–	–	–	–
Zyklus 25	5	–	–	–	–
Zyklus 37	4	–	–	–	–
Zyklus 49	4	–	–	–	–
Zyklus 61	0	–	–	–	–
Schmerz eines von der Prüfärztin/ dem Prüfarzt bestimmten PN[a]					
Zyklus 3	7	–	–	–	–
Zyklus 5	7	–	–	–	–
Zyklus 9	7	–	–	–	–
Zyklus 13	6	–	–	–	–
Zyklus 25	4	–	–	–	–
Zyklus 37	4	–	–	–	–
Zyklus 49	4	–	–	–	–
Zyklus 61	0	–	–	–	–
Gesamttumorschmerz					
Zyklus 3	7	–	–	–	–
Zyklus 5	7	–	–	–	–
Zyklus 9	7	–	–	–	–
Zyklus 13	6	–	–	–	–
Zyklus 25	4	–	–	–	–
Zyklus 37	4	–	–	–	–
Zyklus 49	4	–	–	–	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 7**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Zyklus 61	0	–	–	–	–
Sonstige Schmerzen					
Zyklus 3	7	–	–	–	–
Zyklus 5	5	–	–	–	–
Zyklus 9	5	–	–	–	–
Zyklus 13	3	–	–	–	–
Zyklus 25	2	–	–	–	–
Zyklus 37	3	–	–	–	–
Zyklus 49	3	–	–	–	–
Zyklus 61	0	–	–	–	–

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; NRS-11: Numerical Rating Scale; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: (89)

Für die Patientinnen und Patienten mit unterschiedlicher PN zu der von der Ärztin/dem Arzt bestimmten Zielläsion wurden keine MMRM-Analysen durchgeführt, da diese nicht die Anforderung der erforderlichen 10 Patientinnen und Patienten erfüllte.

Responderanalysen

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „NRS-11-Schmerzskala – Responderanalysen“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 2 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 2 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN		
Zyklus 3	13/31 (41,9) [24,5; 60,9]	1/31 (3,2) [0,1; 16,7]
Zyklus 5	20/31 (64,5) [45,4; 80,8]	2/31 (6,5) [0,8; 21,4]
Zyklus 9	18/31 (58,1) [39,1; 75,5]	0/31 (0,0) [0,0; 11,2]
Zyklus 13	17/29 (58,6) [38,9; 76,5]	0/29 (0,0) [0,0; 11,9]
Zyklus 25	12/22 (54,5) [32,2; 75,6]	1/22 (4,5) [0,1; 22,8]
Zyklus 37	11/21 (52,4) [29,8; 74,3]	1/21 (4,8) [0,1; 23,8]
Zyklus 49	12/19 (63,2) [38,4; 83,7]	1/19 (5,3) [0,1; 26,0]
Gesamt	21/31 (67,7) [48,6; 83,3]	4/31 (12,9) [3,6; 29,8]
Schmerz eines von der Prüfärztin/ dem Prüfarzt bestimmten PN		
Zyklus 3	9/25 (36,0) [18,0; 57,5]	1/25 (4,0) [0,1; 20,4]
Zyklus 5	12/25 (48,0) [27,8; 68,7]	2/25 (8,0) [1,0; 26,0]
Zyklus 9	13/25 (52,0) [31,3; 72,2]	0/25 (0,0) [0,0; 13,7]
Zyklus 13	12/24 (50,0) [29,1; 70,9]	0/24 (0,0) [0,0; 14,2]
Zyklus 25	8/18 (44,4) [21,5; 69,2]	1/18 (5,6) [0,1; 27,3]
Zyklus 37	8/18 (44,4) [21,5; 69,2]	2/18 (11,1) [1,4; 34,7]
Zyklus 49	8/16 (50,0) [24,7; 75,3]	1/16 (6,3) [0,2; 30,2]
Gesamt	15/25 (60,0) [38,7; 78,9]	5/25 (20,0) [6,8; 40,7]
Gesamttumorschmerz		
Zyklus 3	10/25 (40,0) [21,1; 61,3]	2/25 (8,0) [1,0; 26,0]
Zyklus 5	11/24 (45,8) [25,6; 67,2]	3/24 (12,5) [2,7; 32,4]
Zyklus 9	12/26 (46,2) [26,6; 66,6]	0/26 (0,0) [0,0; 13,2]
Zyklus 13	11/23 (47,8) [26,8; 69,4]	1/23 (4,3) [0,1; 21,9]
Zyklus 25	7/15 (46,7) [21,3; 73,4]	0/15 (0,0) [0,0; 21,8]
Zyklus 37	6/14 (42,9) [17,7; 71,1]	0/14 (0,0) [0,0; 23,2]
Zyklus 49	7/12 (58,3) [27,7; 84,8]	1/12 (8,3) [0,2; 38,5]
Gesamt	14/26 (53,8) [33,4; 73,4]	4/26 (15,4) [4,4; 34,9]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 2 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 2 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Sonstige Schmerzen		
Zyklus 3	8/22 (36,4) [17,2; 59,3]	4/22 (18,2) [5,2; 40,3]
Zyklus 5	8/19 (42,1) [20,3; 66,5]	3/19 (15,8) [3,4; 39,6]
Zyklus 9	10/21 (47,6) [25,7; 70,2]	4/21 (19,0) [5,4; 41,9]
Zyklus 13	7/18 (38,9) [17,3; 64,3]	1/18 (5,6) [0,1; 27,3]
Zyklus 25	5/12 (41,7) [15,2; 72,3]	0/12 (0,0) [0,0; 26,5]
Zyklus 37	6/11 (54,5) [23,4; 83,3]	2/11 (18,2) [2,3; 51,8]
Zyklus 49	6/10 (60,0) [26,2; 87,8]	0/10 (0,0) [0,0; 30,8]
Gesamt	17/26 (65,4) [44,3; 82,8]	7/26 (26,9) [11,6; 47,8]

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NRS-11: Numerical Rating Scale; PN: Plexiformes Neurofibrom

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: (90)

Weiterhin wurden für den aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 der Studie **SPRINT** Responderanalysen durchgeführt, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung (≥ 2 Punkte) in der jeweiligen Schmerzkategorie zu bestimmen (siehe Tabelle 4-86).

Der Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN verbesserte sich im Studienverlauf klinisch relevant nach der Behandlung mit Selumetinib bei 67,7 % (21/31), der Schmerz eines von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmten PN bei 60,0 % (15/25), der Gesamttumorschmerz bei 53,8 % (14/26), und der sonstigen Schmerzen bei 65,4 % (17/26) der Patientinnen und Patienten.

Bei 10 Patientinnen und Patienten, welche in der Kategorie „Schmerz eines von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmten PN“ keine Verbesserung um mindestens 2 Punkte zeigten, wurde bei Baseline ein sehr geringer Schmerz mit einem Wert von 0 oder 1 festgestellt, sodass diese Patentinnen und Patienten keine Verbesserung um mindestens 2 Punkte erreichen konnten. Folglich konnte bei allen Patientinnen oder Patienten, welche bei Baseline einen Wert von mindestens 2 Punkten sowie auch mindestens eine post-Baseline-Untersuchung aufwiesen, die Schmerzlinderung um ≥ 2 Punkten erreicht werden.

Eine Verschlechterung des Schmerzes um ≥ 2 Punkte in den tumorassoziierten-Schmerz-kategorien trat nur bei 12,9-20,0 % der Patientinnen und Patienten über den Studienverlauf auf,

d.h. deutlich seltener im Vergleich zu einer klinisch relevanten Verbesserung. Hinsichtlich der Dimension sonstige Schmerzen konnte eine Verschlechterung um mindestens 2 Punkte bei 26,9 % der Patientinnen und Patienten beobachtet werden.

Abschließend lässt sich auf Basis des Endpunktes NRS-11 schlussfolgern, dass sich der Schmerz nach Behandlung mit Selumetinib in der Studie **SPRINT** auch zum aktuellen Datenschnitt in allen Schmerzkategorien klinisch relevant bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten reduzierte.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „NRS-11-Schmerzskala (Patienten, deren selbst gewählter und vom Arzt gewählte PN nicht identisch waren) – Responderanalysen“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 2 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 2 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Schmerz eines von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN		
Zyklus 3	5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 5	7/7 (100,0) [59,0; 100,0]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 9	6/7 (85,7) [42,1; 99,6]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 13	5/6 (83,3) [35,9; 99,6]	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Zyklus 25	4/5 (80,0) [28,4; 99,5]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 37	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Zyklus 49	4/4 (100,0) [39,8; 100,0]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Gesamt	7/7 (100,0) [59,0; 100,0]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Schmerz eines von der Prüfärztin/ dem Prüfarzt bestimmten PN		
Zyklus 3	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 5	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 9	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 13	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Zyklus 25	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Zyklus 37	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Zyklus 49	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Gesamt	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 2 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 2 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Gesamttumorschmerz		
Zyklus 3	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 5	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Zyklus 9	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 13	4/6 (66,7) [22,3; 95,7]	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Zyklus 25	3/4 (75,0) [19,4; 99,4]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Zyklus 37	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Zyklus 49	4/4 (100,0) [39,8; 100,0]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Gesamt	5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Sonstige Schmerzen		
Zyklus 3	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]	2/6 (33,3) [4,3; 77,7]
Zyklus 5	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Zyklus 9	3/4 (75,0) [19,4; 99,4]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Zyklus 13	1/2 (50,0) [n. b.; n. b.]	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 25	1/2 (50,0) [n. b.; n. b.]	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 37	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	2/3 (66,7) [9,4; 99,2]
Zyklus 49	2/3 (66,7) [9,4; 99,2]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Gesamt	4/6 (66,7) [22,3; 95,7]	2/6 (33,3) [4,3; 77,7]

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NRS-11: Numerical Rating Scale; PN: Plexiformes Neurofibrom

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: (90)

Bei Betrachtung der Patientinnen und Patienten, welche ein anderes Ziel-PN als der Arzt gewählt haben, konnte für das selbstbestimmte PN bei allen Patientinnen und Patienten (100,0 %) eine klinisch relevante Verbesserung des Schmerzes anhand der NRS-Skala festgestellt werden. Auch hinsichtlich der weiteren Dimensionen zeigte sich bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten (57,1-71,4 %) eine relevante Verbesserung des Schmerzes. Eine Verschlechterung des Schmerzes anhand des Schwellenwertes von mindestens 2 Punkten konnte je Dimension nur bei 1-2 Patientinnen und Patienten beobachtet werden.

Folglich zeigte sich unter der Behandlung mit Selumetinib auch für die Patientinnen und Patienten mit einer abweichend gewählten Ziel-PN als die Ärzte eine deutliche Verbesserung der Schmerzsymptomatik.

Studie D1346C00013

Der Endpunkt Schmerz anhand der NRS-11-Skala wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben (30).

Studie D1346C00011

Der Endpunkt Schmerz anhand der NRS-11-Skala wurde in der Studie **D1346C00011** nur für die Erwachsenenkohorte erhoben (84).

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

Da für den Endpunkt nur Ergebnisse zu einer relevanten Studie im AWG vorlagen, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die Zulassungsstudie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.5 Endpunkt: Zeit bis zur Schmerzlinderung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur Schmerzlinderung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Die Zeit bis zur Schmerzlinderung (TTPP) wurde basierend auf den Ergebnissen der NRS-11-Schmerzskala bestimmt und als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienmedikation bis zum Datum der ersten beobachteten Schmerzlinderung definiert. Dieser Endpunkt setzte sich aus den Komponenten Änderung der Schmerzintensität der von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmten Zielläsion und dem unveränderten oder reduzierten Schmerzmitteleinsatz zusammen. Der Einsatz von Schmerzmitteln wurde hierbei im Rahmen einer Schmerzmittelbefragung, bei welcher die Art, Dosis und Häufigkeit des Schmerzmittelgebrauchs angegeben wurde, sowie bei der Dokumentation begleitender Medikation erhoben und anhand des Stufenschemas der WHO des Schmerzmitteleinsatzes quantifiziert. Hierbei wurden die folgenden Kategorien der Schmerzbehandlung verwendet: • Stufe 0 Kein Schmerzmittel • Stufe 1 Nicht-Opioidanalgetika • Stufe 2 Niederpotente Opioidanalgetika • Stufe 3 Hochpotente Opioidanalgetika Es wurden alle Schmerzmittel innerhalb der letzten 7 Tage vor Erhebung der NRS-11-Schmerzskala zur Beurteilung der Schmerzbehandlung berücksichtigt. Wenn die Patientinnen oder Patienten innerhalb dieses Zeitraums mehr als eine Medikation mit unterschiedlicher Stufe erhielten, wurde nur die Medikation mit der höchsten Stufe verwendet. Für den Endpunkt TTPP wurden zwei Definitionen der Schmerzlinderung betrachtet und im Dossier dargestellt: 1. Bei der Definition 1 wurden nur Patientinnen und Patienten in die Analyse eingeschlossen, die bei Baseline ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zeigten. Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmitteln. 2. Bei der Definition 2 wurden auch Patientinnen und Patienten mit einem Schmerzscore auf der NRS-11-Schmerzskala < 2 Punkte bei Baseline eingeschlossen. Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmittel oder als unveränderte oder reduzierte Schmerzintensität anhand der NRS-11-Schmerzskala bei gleichzeitiger Reduktion der Schmerzmittelbehandlung um mindestens eine Stufe. <u>Zensierung</u> Patientinnen und Patienten, bei denen keine Schmerzlinderung beobachtet wurde, wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des NRS-11 zensiert. Für die Auswertung der Definition 1 wurden Patientinnen und Patienten mit einer Punktzahl von < 2 Punkten auf der NRS-11-Schmerzskala direkt zu Baseline zensiert. <u>Erhebung</u> Der Endpunkt NRS-11-Schmerzskala wurde zu Baseline, jeweils vor den Behandlungszyklen 3, 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Wochen sowie bei Behandlungsende erhoben. <u>Auswertung</u>

	Für den Endpunkt TTPP werden für die jeweiligen Definitionen jeweils die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis einschließlich Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der FAS-Population dargestellt.
D1346C00013	Der Endpunkt Zeit bis zur Schmerzlinderung auf Basis der Ergebnisse der NRS-11-Skala wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben. Ergänzend wird die Schmerzlinderung unter Selumetinib anhand der eingenommen Schmerzmedikation deskriptiv dargestellt.
D1346C00011	Der Endpunkt Schmerz anhand des NRS-11 wurde in der Studie **D1346C00011** nur in der Erwachsenenkohorte erhoben Ergänzend wird die Schmerzlinderung unter Selumetinib anhand der eingenommen Schmerzmedikation deskriptiv dargestellt.
NRS-11: Numerical Rating Scale; TTPP: Zeit bis zur Schmerzlinderung; FAS: Full Analysis Set; WHO: Weltgesundheitsorganisation Quelle: (9, 30, 85)	

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

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzlinderung“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	Nicht zutreffend			
D1346C00011	Nicht zutreffend			

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung des Schmerzes erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Zeit bis zur Schmerzlinderung erfolgte mittels der NRS-11-Skala, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Die Rücklaufquoten lagen für die Beantwortung von mindestens einer Frage bei 96,7 % (Tabelle 4-81). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Zeit bis zur Schmerzlinderung anhand der NRS-11 keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Studie SPRINT

Responderanalysen

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzlinderung“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren** **FAS** **N = 34**
Ereignisse – n/N (%)	
Schmerzlinderung – Definition 1[a]	14/34 (41,2)
Schmerzlinderung – Definition 2[b]	15/34 (44,1)
Zensierte Patientinnen und Patienten n/N (%)	
Schmerzlinderung – Definition 1[a]	12/34 (35,3)
Schmerzlinderung – Definition 2[b]	11/34 (32,4)
Mediane Zeit bis Zur Schmerzlinderung, Monate [95 %-KI[c]]	
Schmerzlinderung – Definition 1[a]	1,87 [1,74; 3,55]
Schmerzlinderung – Definition 2[b]	3,71 [1,87; n. e.]

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; NRS-11: Numerical Rating Scale

a: Definition 1: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline. Die Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl auf der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmitteln.

b: Definition 2: Patientinnen und Patienten mit < 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline. Die Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmittel oder als unveränderte oder reduzierte Schmerzintensität anhand der NRS-11-Schmerzskala bei gleichzeitiger Reduktion der Schmerzmittelbehandlung um mindestens eine Stufe.

c: Die Mediane und Konfidenzintervalle wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Quelle: (86)

Die Zeit bis zur Schmerzlinderung setzt sich aus den Komponenten einer Änderung der Schmerzintensität der von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmten Zielläsion und dem unveränderten oder reduzierten Schmerzmitteleinsatz zusammen. Die Ergebnisse sind Tabelle 4-90 zusammengefasst und in Abbildung 4-52 und Abbildung 4-53 jeweils für Definition 1 und Definition 2 graphisch dargestellt.

Insgesamt zeigten 14 von 34 Patientinnen und Patienten (41,2 %) mit einem NRS-11-Ausgangswert von ≥ 2 Punkten eine Reduktion der Schmerzintensität (Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Skala) ohne erhöhten Schmerzmitteleinsatz (Definition 1). Die mediane Zeit bis zur Schmerzlinderung auf Basis der Definition 1 betrug 1,87 Monate. Zu Baseline lag bei 10 der 26 Patientinnen und Patienten (38,5 %), welche die Version des NRS-11 mit dem Item „von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmte PN (Zielläsion)“ erhielten, die

Schmerzintensität anhand des NRS-11 < 2 Punkte. Diese Patientinnen und Patienten wurden somit zu Baseline zensiert.

Hinsichtlich der Definition 2, bei der sowohl symptomatische als auch asymptomatische (jedoch mit einem Einsatz von Schmerzmitteln von mindestens Stufe 2) Patientinnen und Patienten zu Baseline betrachtet wurden, linderten sich die Schmerzen bei 15 von 34 Patientinnen und Patienten (44,1 %). Die Schmerzlinderung für die Definition 2 trat im Median nach 3,71 Monaten ein.

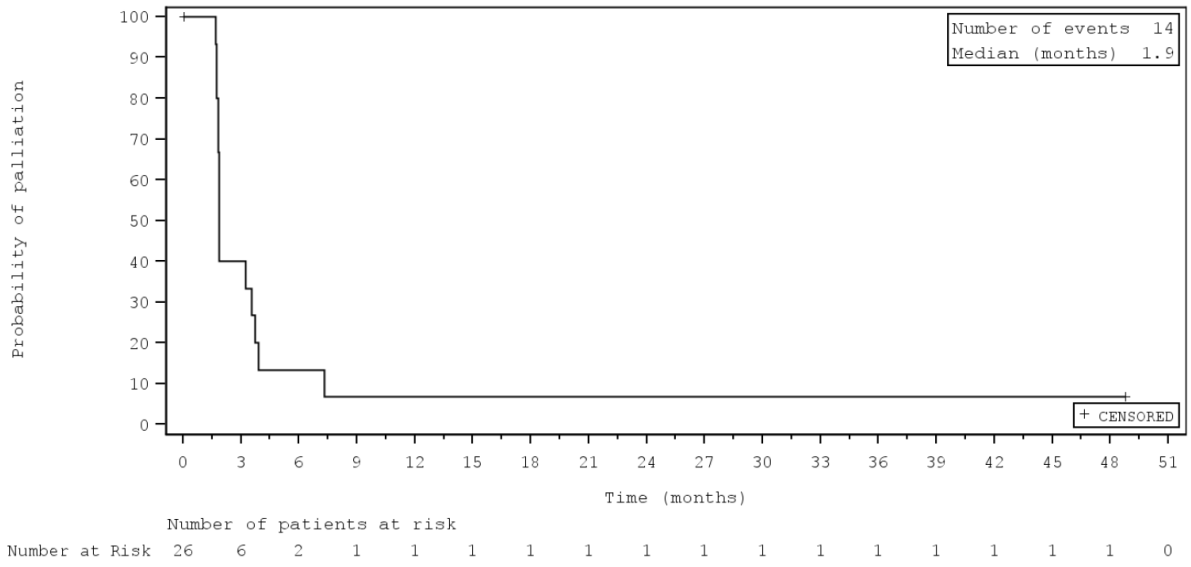

Abbildung 4-52: Zeit bis zur Schmerzlinderung: Definition 1 – Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen.

Die Schmerzlinderung war definiert als Verbesserung der Punktzahl auf der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmitteln.

Quelle: (87)

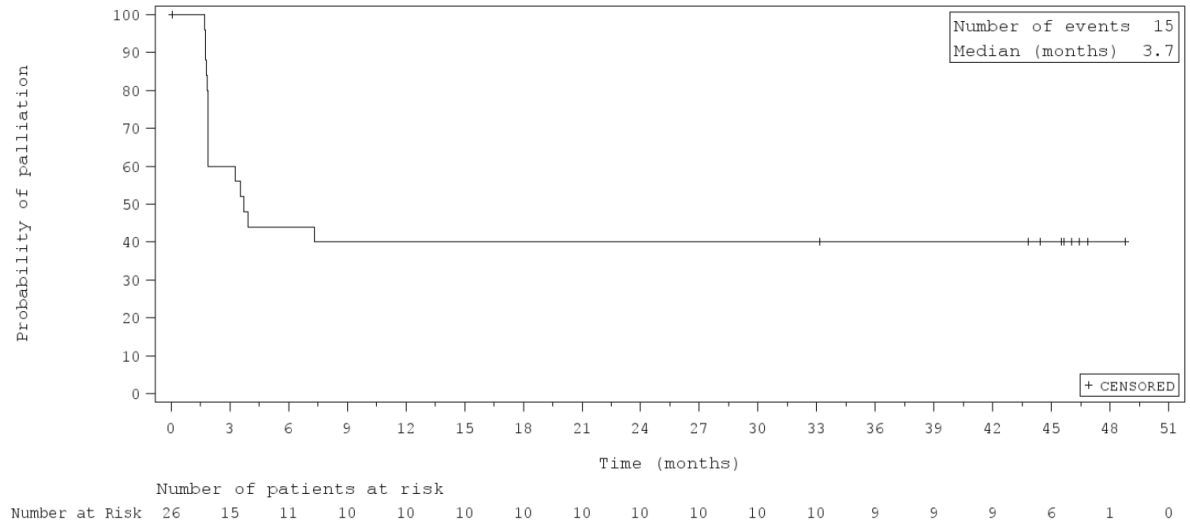

Abbildung 4-53: Zeit bis zur Schmerzlinderung: Definition 2 – Patientinnen und Patienten mit < 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen.

Die Schmerzlinderung war definiert als Verbesserung der Punktzahl der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmittel oder als unveränderte oder reduzierte Schmerzintensität anhand der NRS-11-Schmerzskala bei gleichzeitiger Reduktion der Schmerzmittelbehandlung um mindestens eine Stufe.
Quelle: (87)

Studie D1346C00013

Von den 12 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern erhielten zwei Patientinnen und Patienten Analgetika für PN-bedingte Schmerzen. Zu Baseline erhielt eine Patientin oder ein Patient ein Analgetikum für PN-bedingte Schmerzen, das vor der Verabreichung der Studienmedikation abgesetzt wurde. Die verbleibende Patientin bzw. Patient erhielt zwei verschiedene Medikamente. Während das Analgetikum für PN-bedingte Schmerzen unter der Behandlung mit Selumetinib abgesetzt wurde, konnte die Dosis des Opioids zur Linderung von PN-bedingten Schmerzen von Baseline bis Zyklus 13 reduziert werden.

Folglich beendete eine Patientin bzw. ein Patient die Einnahme von Analgetika und zeigte eine Verringerung des Opioidverbrauchs, das zur Linderung von PN-bedingten Schmerzen eingesetzt wurde. Die in dieser Studie festgestellte Schmerzlinderung war folglich nicht das Ergebnis einer erhöhten Einnahme von Analgetika, sondern durch die Behandlung mit Selumetinib bedingt (83).

Studie D1346C00011

Keiner der Patientinnen und Patienten hatte eine Woche vor der ersten Selumetinib-Dosis Schmerzmittel eingenommen. Auch über den Verlauf der Studie berichteten keine Patientinnen und Patienten über die Einnahme von Medikamenten zur Schmerzkontrolle (84).

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

Da für den Endpunkt nur Ergebnisse zu einer relevanten Studie im AWG vorlagen, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die Zulassungsstudie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.6 Endpunkt: Pain Interference Index (PII) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunkts „Pain Interference Index (PII)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Die durch den Schmerz hervorgerufene Beeinträchtigung wurde mittels des PII erhoben. Der PII ist eine validierte Skala zur Bewertung des Ausmaßes der Beeinträchtigung in den Alltagaktivitäten der Patientinnen und Patienten in den letzten 7 Tagen (47). Der PII umfasst in Bezug auf den Schmerz die nachfolgenden Items: Die Schmerzen • machen es schwierig, aufmerksam zu sein • erschweren Aktivitäten außerhalb der Schule • erschweren es, Zeit mit Freunden zu verbringen • beeinflussen die Stimmung • beeinträchtigen die Fähigkeit, körperliche Aktivitäten auszuüben • beeinträchtigen den Schlaf Die sechs Items werden auf einer 7-stufigen Likert-Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 6 = „vollkommen“ von Kindern ab 8 Jahren selbst sowie bei Kindern ab 5 Jahren durch die Eltern bewertet. Der PII wird als Mittelwert der Items berechnet, sofern mindestens die Hälfte der Items beantwortet wurde. Eine höhere Punktzahl bedeutet hierbei eine stärkere Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten der Patientinnen und Patienten. <u>Erhebung</u> Der Endpunkt PII wurde zu Baseline, jeweils vor den Behandlungszyklen 3, 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Wochen sowie bei Behandlungsende erhoben. <u>Schwellenwert</u> Für den PII wurde in der Indikation NF1 bisher keine MID validiert. Daher wurde post hoc die Relevanzschwelle von 15 % gemäß Modulvorlage verwendet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im PII um durchschnittlich 0,9 Punkte dargestellt. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch den Schmerz anhand des PII werden folgende Auswertungen dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline inkl. Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Änderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung des PII mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM. • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des PII im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um ≥ 0,9 Punkte.
D1346C00013	Der Endpunkt Schmerzbeeinträchtigung anhand des PII wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.
D1346C00011	Die durch den Schmerz hervorgerufene Beeinträchtigung wurde mittels des PII erhoben. Der PII ist eine validierte Skala zur Bewertung des Ausmaßes der Beeinträchtigung in den Alltagaktivitäten der Patientinnen und Patienten in den letzten 7 Tagen (47). Der PII umfasst in Bezug auf den Schmerz die nachfolgenden Items: Die Schmerzen

- machen es schwierig, aufmerksam zu sein
- erschweren Aktivitäten außerhalb der Schule
- erschweren es, Zeit mit Freunden zu verbringen
- beeinflussen die Stimmung
- beeinträchtigen die Fähigkeit, körperliche Aktivitäten auszuüben
- beeinträchtigen den Schlaf

Die sechs Items werden auf einer 7-stufigen Likert-Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 6 = „vollkommen“ von Kindern ab 8 Jahren selbst sowie bei Kindern ab 5 Jahren durch die Eltern bewertet. Der PII wird als Mittelwert der Items berechnet, sofern mindestens die Hälfte der Items beantwortet wurde. Eine höhere Punktzahl bedeutet hierbei eine stärkere Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten der Patientinnen und Patienten.

Erhebung

Der Endpunkt PII wurde zu Studienbeginn vor der ersten Selumetinib-Dosis und nachfolgend einmal je Zyklus bis Zyklus 4, alle zwei Zyklen bis Ende Zyklus 12, alle vier Zyklen bis zum Ende Zyklus 24 sowie danach alle 6 Zyklen unter Behandlung und bei Behandlungsende erhoben.

Auswertung

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch den Schmerz anhand des PII werden folgende Auswertungen dargestellt:

- Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline inkl. Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Änderung mit 95 %-KI.

Mittlere Veränderung des PII mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM.

FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PII: Pain Interference Index

Quelle: (9, 30, 85)

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

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Pain Interference Index (PII)“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	Nicht zutreffend			
D1346C00011	nein	ja	ja	ja

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung des Schmerzes erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Beeinträchtigung des Schmerzes erfolgte anhand des PII, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Die Erhebung der Beeinträchtigung durch Schmerzen wurde bei Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren bei Baseline selbstberichtet und bei Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren bei Baseline elternberichtet erhoben. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem waren die Rücklaufquoten sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII durchgehend über 90 % für die Beantwortung aller Fragen (siehe Tabelle 4-93 und Tabelle 4-94). Zu Zyklus 61 war die Visite nur notwendig, wenn diese klinisch indiziert war. Folglich war auch kein hoher Rücklauf zu dieser Visite erwartbar, sodass insgesamt nur zwei (selbstberichtet) bzw. drei (elternberichtet) Patientinnen und Patienten an der Beantwortung des Fragebogens teilnahmen. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Beeinträchtigung des Schmerzes anhand des PII keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Tabelle 4-93: Rücklaufquoten für den „PII – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**≥ 50 % der Fragen beantwortet, n (%)**
PII – selbstberichtet			
Baseline	34	32 (94,1)	33 (97,1)
Zyklus 3	32	30 (93,8)	31 (96,9)
Zyklus 5	32	30 (93,8)	31 (96,9)
Zyklus 9	30	27 (90,0)	29 (96,7)
Zyklus 13	30	28 (93,3)	29 (96,7)
Zyklus 25	23	23 (100,0)	23 (100,0)
Zyklus 37	20	19 (95,0)	20 (100,0)
Zyklus 49	19	18 (94,7)	18 (94,7)
Zyklus 61[a]	16	2 (12,5)	2 (12,5)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; PII: Pain Interference Index; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort

a: Die Visite zu Zyklus 61 war nur notwendig, wenn diese klinisch angezeigt war. Folglich kamen nur drei Patientinnen und Patienten zur Visite, sodass diese Angaben nur ergänzend dargestellt werden.

Quelle: (86)

Tabelle 4-94: Rücklaufquoten für den „PII – elternberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 48**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n/N* (%)**	**≥ 50 % der Fragen beantwortet, n (%)**
PII – elternberichtet			
Baseline	48	46 (95,8)	47 (97,9)
Zyklus 3	46	45 (97,8)	46 (100,0)
Zyklus 5	46	43 (93,5)	45 (97,8)
Zyklus 9	43	41 (95,3)	43 (100,0)
Zyklus 13	43	42 (97,7)	43 (100,0)
Zyklus 25	35	35 (100,0)	35 (100,0)
Zyklus 37	29	28 (96,6)	28 (96,6)
Zyklus 49	26	25 (96,2)	25 (96,2)
Zyklus 61[a]	20	3 (15,0)	3 (15,0)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PII: Pain Interference Index.

a: Die Visite zu Zyklus 61 war nur notwendig, wenn diese klinisch angezeigt war. Folglich kamen nur drei Patientinnen und Patienten zur Visite, sodass diese Angaben nur ergänzend dargestellt werden.

Quelle: (86)

Studie D1346C00011

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Beeinträchtigung des Schmerzes anhand des PII erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Beeinträchtigung des Schmerzes erfolgte anhand des PII, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Die Erhebung der Beeinträchtigung durch Schmerzen wurde bei Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren bei Studienbeginn selbstberichtet und bei Patientinnen und Patienten im Alter von 5-18 Jahren bei Studienbeginn elternberichtet erhoben. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem waren die Rücklaufquoten sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII durchgehend bei 100 % (siehe Tabelle 4-95 und Tabelle 4-96). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt der Beeinträchtigung des Schmerzes anhand des PII keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Tabelle 4-95: Rücklaufquoten für den „PII – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
D1346C00011 **Datenschnitt: 16. August 2022**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (SAF)** **N = 11**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)**
PII – selbstberichtet			
Baseline	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 1	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 2	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 3	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 4	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 6	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 8	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 10	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 12	9	9 (100,0)	9 (100,0)
Zyklus 16	6	6 (100,0)	6 (100,0)
Zyklus 20	1	1 (100,0)	1 (100,0)

BID: Zweimal täglich; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PII: Pain Interference Index; SAF: Safety Analysis Set

Quelle: (84)

Tabelle 4-96: Rücklaufquoten für den „PII – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
D1346C00011 Datenschnitt: 16. August 2022	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren (SAF) N = 15**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)**
PII – elternberichtet			
Baseline	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 1	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 2	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 3	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 4	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 6	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 8	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 10	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 12	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 16	6	6 (100,0)	6 (100,0)
Zyklus 20	1	1 (100,0)	1 (100,0)

BID: Zweimal täglich; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PII: Pain Interference Index; SAF: Safety Analysis Set

Quelle: (84)

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

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – Veränderung gegenüber Baseline – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Selbstberichtet Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Baseline	33 1,22 ± 1,499 0,67 0,0–5,5	–
Zyklus 3	31 0,81 ± 0,974 0,50 0,0–3,8	31 -0,43 ± 1,780 0,00 -5,0–3,8
Zyklus 5	31 0,75 ± 0,958 0,40 0,0–3,3	31 -0,49 ± 1,380 -0,33 -3,5–3,3
Zyklus 9	31 0,64 ± 1,029 0,17 0,0–4,2	31 -0,60 ± 1,485 -0,33 -3,8–3,6
Zyklus 13	29 0,56 ± 0,867 0,00 0,0–3,2	29 -0,62 ± 1,062 -0,33 -3,5–0,8
Zyklus 25	23 0,41 ± 1,080 0,00 0,0–5,2	23 -0,59 ± 1,164 -0,17 -4,0–0,7

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Selbstberichtet** **Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	21 0,33 ± 0,712 0,00 0,0–2,7	21 -0,73 ± 1,027 -0,33 -4,0–0,5
Zyklus 49	18 0,38 ± 0,832 0,08 0,0–3,5	18 -0,55 ± 0,913 -0,17 -3,3–0,3
Zyklus 61	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–0,0	2 n. b. ± n. b. n. b. -0,2–0,0

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; PII: Pain Interference Index; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Der PII kann berechnet werden, wenn die Hälfte der Items beantwortet wurde.

Quelle: (86)

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – Veränderung gegenüber Baseline – elternberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren (FAS) N = 48**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min–Max	Min–Max
Baseline	47 1,50 ± 1,478 1,50 0,0–4,8	–
Zyklus 3	46 0,84 ± 0,998 0,42 0,0–3,7	45 -0,70 ± 1,348 -0,33 -3,8–2,2
Zyklus 5	44 0,84 ± 1,122 0,33 0,0–4,0	43 -0,74 ± 1,567 -0,50 -3,5–4,0
Zyklus 9	46 0,85 ± 1,158 0,25 0,0–3,7	45 -0,67 ± 1,617 -0,83 -4,0–3,7
Zyklus 13	43 0,67 ± 1,150 0,17 0,0–6,0	42 -0,81 ± 1,619 -0,75 -3,7–4,3
Zyklus 25	35 0,53 ± 0,972 0,00 0,0–3,8	34 -0,73 ± 1,212 -0,33 -3,3–2,2
Zyklus 37	29 0,39 ± 0,646 0,00 0,0–2,0	28 -0,89 ± 1,134 -0,42 -3,7–0,7
Zyklus 49	25 0,41 ± 0,955 0,00 0,0–4,0	24 -0,85 ± 1,187 -0,58 -3,8–1,8

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren (FAS) N = 48**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 61	3 0,39 ± 0,674 0,00 0,0–1,2	3 -1,06 ± 2,275 0,0 -3,7–0,5

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; PII: Pain Interference Index; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Der PII kann berechnet werden, wenn die Hälfte der Items beantwortet wurde.

Quelle: (86, 91)

Die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline bei den Untersuchungen vor den jeweiligen Behandlungszyklen 3, 5, 9, 13, 25, 37, 49 und 61 sind für den selbstberichteten PII der Kinder und Jugendlichen im Alter von 8-18 Jahren bei Baseline in Tabelle 4-97 sowie für den durch die Eltern- oder Erziehungsberechtigten beurteilten PII (für Kinder und Jugendliche im Altern von 5-18 Jahren) in Tabelle 4-98 dargestellt.

Bei Baseline wurden die Beeinträchtigungen der Patientinnen und Patienten durch die empfundenen Schmerzen als sehr heterogen bewertet. Manche Patientinnen und Patienten wiesen zu Baseline keine Beeinträchtigungen auf (PII selbstberichtet und PII elternberichtet = 0), während andere Patientinnen und Patienten erhebliche Beeinträchtigungen durch die Schmerzen erfahren haben (PII selbstberichtet = 5,5 und PII elternberichtet = 4,8). So wurde bei Baseline die Beeinträchtigung durch die Schmerzen von den Kindern und Jugendlichen selbst im Durchschnitt mit einem Wert von 1,22 ± 1,499 und von den Eltern und Erziehungsberechtigten mit 1,50 ± 1,478 eingestuft. Diese Variabilität spiegelt die Versorgungsrealität wider.

Über den Studienverlauf ist unter Behandlung mit Selumetinib eine Reduktion der schmerzbedingten Beeinträchtigung anhand des selbstberichteten als auch des elternberichteten PII zu beobachten. Die prozentuale Beeinträchtigung nahm bis vor der Untersuchung des Zyklus 13 stetig ab (selbstberichtet: -0,62 ± 1,062 Punkte; elternberichtet: -0,81 ± 1,619 Punkte) und blieb im Verlauf mit Ausnahme kleinerer Schwankungen stabil. Zudem wird ab dem Zyklus 13 für den selbstberichteten bzw. Ab dem Zyklus 25 für den elternberichteten PII ein medianer absoluter PII von 0,00 erreicht, d. H., dass über die Hälfte der Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt „überhaupt nicht“ von ihren Schmerzen beeinträchtigt werden. Dies

unterstreicht die Wirksamkeit der Behandlung mit Selumetinib und den Mehrwert für die Patientinnen und Patienten in der Versorgung.

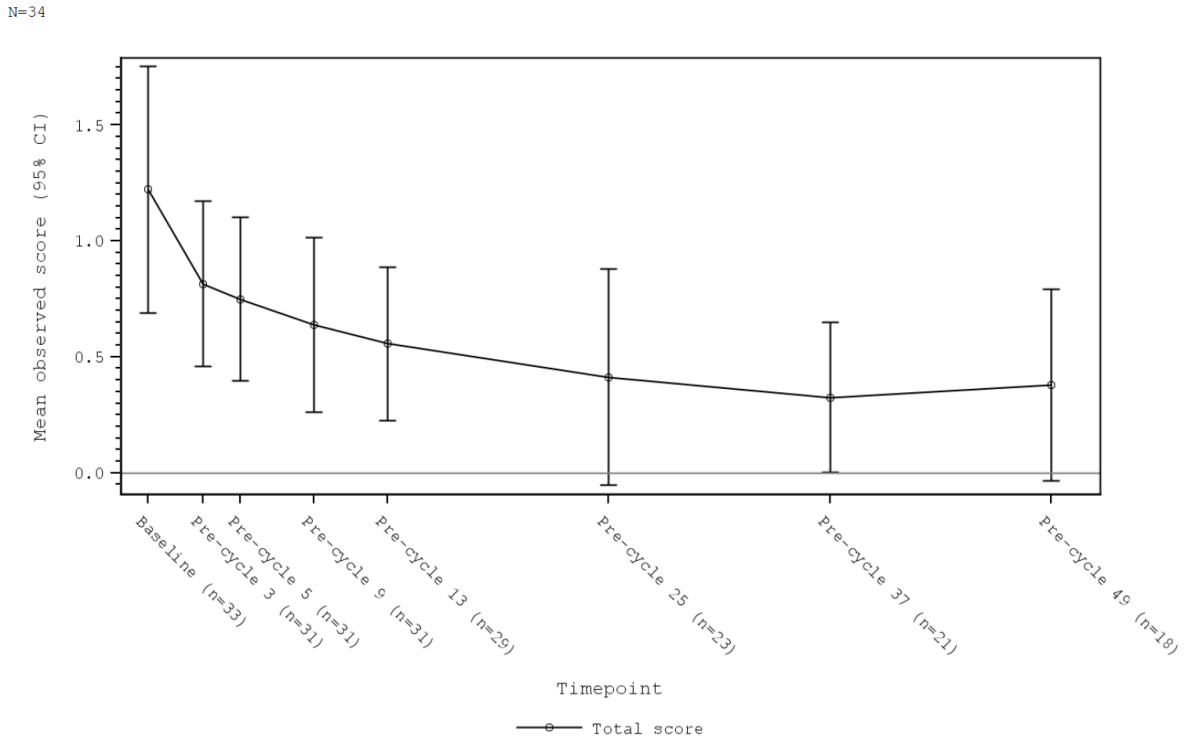

Abbildung 4-54: PII – selbstberichtetet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

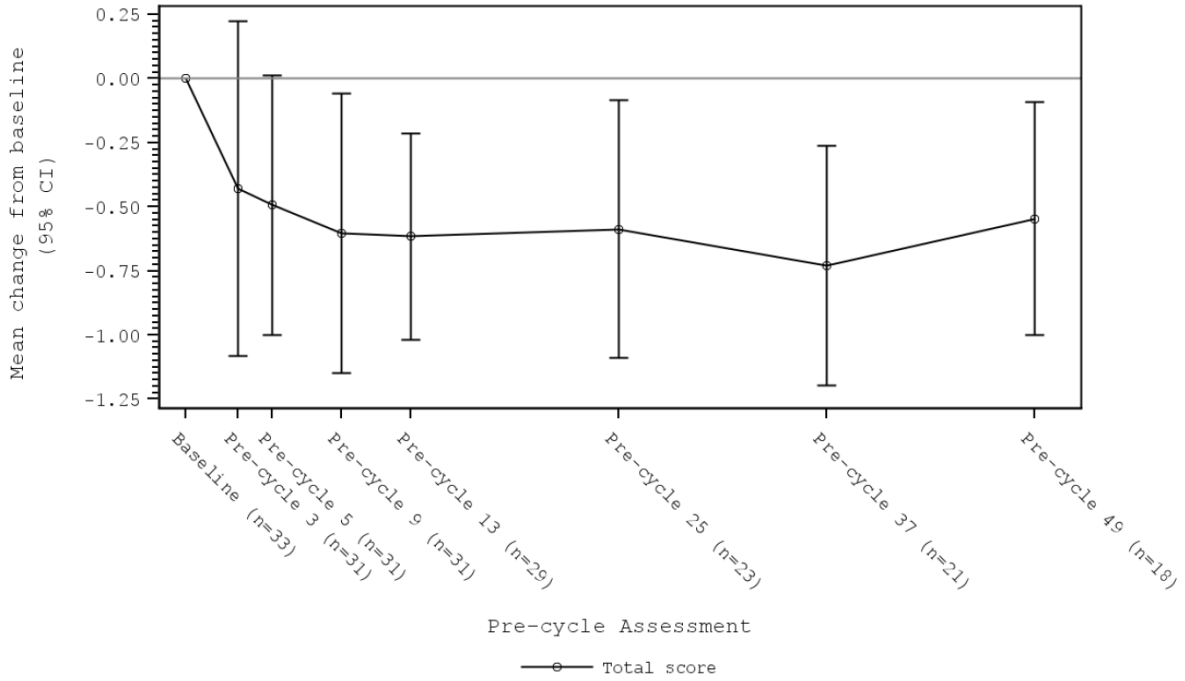

Abbildung 4-55: PII – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

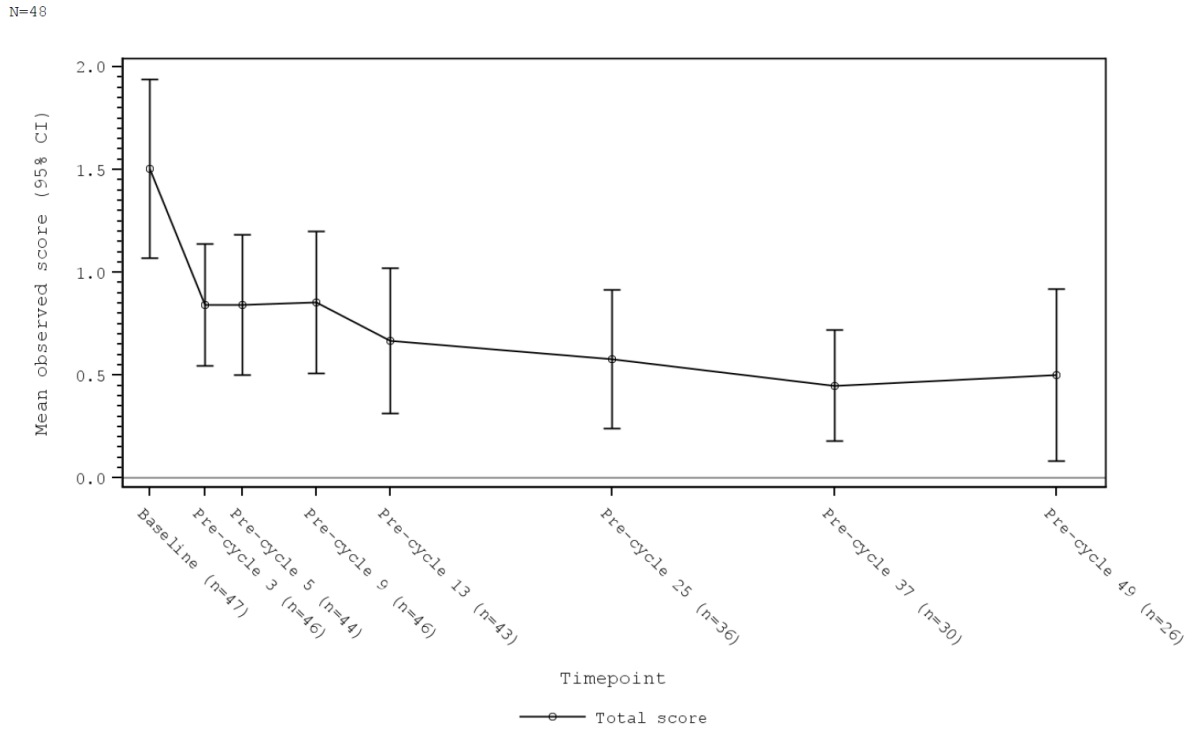

Abbildung 4-56: PII – elternberichtet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

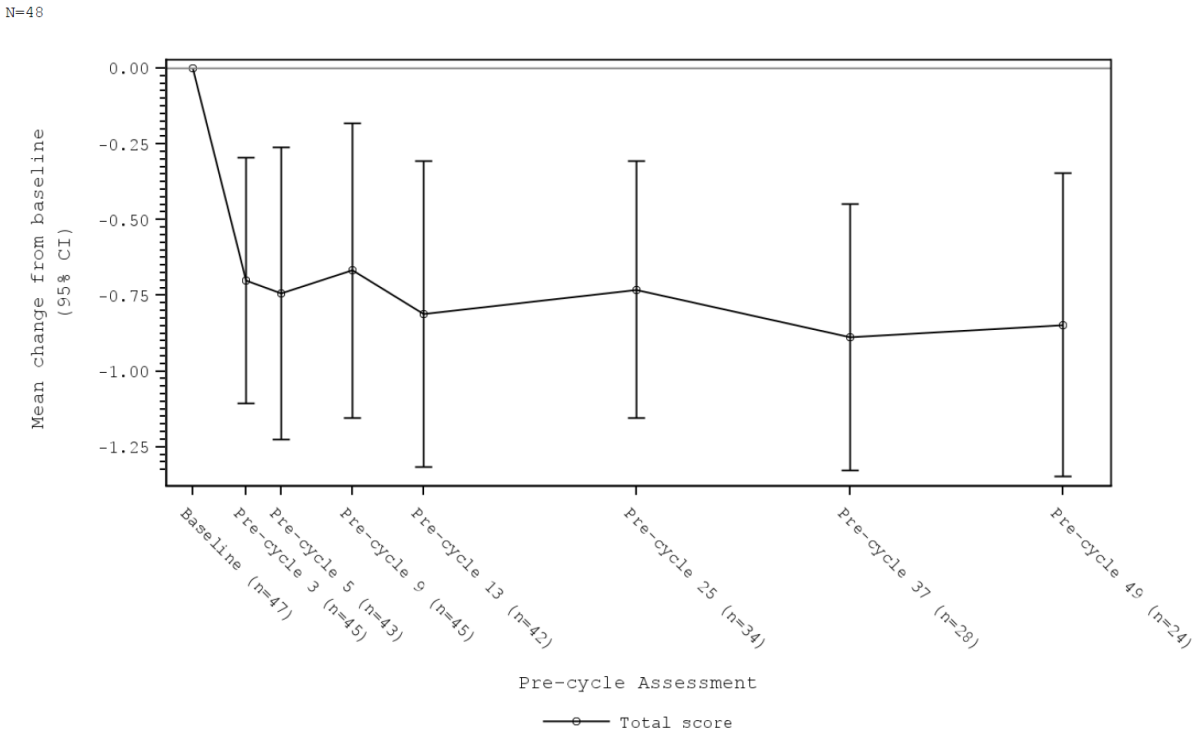

Abbildung 4-57: PII – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

MMRM-Analyse

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – MMRM – Selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren** **FAS** **N = 50**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
PII selbstberichtet					
Zyklus 3	31	-0,34	0,150	[-0,63; -0,04]	0,026
Zyklus 5	31	-0,43	0,150	[-0,72; -0,13]	0,005
Zyklus 9	31	-0,54	0,150	[-0,83; -0,24]	< 0,001
Zyklus 13	29	-0,64	0,153	[-0,94; -0,33]	< 0,001
Zyklus 25	23	-0,66	0,174	[-1,00; -0,31]	< 0,001
Zyklus 37	21	-0,79	0,182	[-1,15; -0,43]	< 0,001
Zyklus 49	18	-0,69	0,199	[-1,08; -0,30]	< 0,001
Zyklus 61	2	–	–	–	–

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PII: Pain Interference Index; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: (86)

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – MMRM – Elternberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren** **FAS** **N = 50**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
PII elternberichtet					
Zyklus 3	45	-0,63	0,140	[-0,91; -0,36]	< 0,001
Zyklus 5	43	-0,66	0,143	[-0,94; -0,38]	< 0,001
Zyklus 9	45	-0,59	0,140	[-0,87; -0,31]	< 0,001
Zyklus 13	42	-0,75	0,145	[-1,04; -0,47]	< 0,001
Zyklus 25	34	-0,82	0,162	[-1,14; -0,50]	< 0,001
Zyklus 37	28	-1,00	0,179	[-1,35; -0,65]	< 0,001
Zyklus 49	24	-1,10	0,199	[-1,49; -0,71]	< 0,001
Zyklus 61	3	–	–	–	–

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PII: Pain Interference Index; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: (86)

Diese positiven therapeutischen Effekte durch Selumetinib wurden durch die MMRM-Analyse bestätigt, in welcher sich statistisch signifikante Verbesserungen sowohl für den selbstberichteten PII als auch für den elternberichteten PII zu jedem Erhebungszeitpunkt unter der Behandlung mit Selumetinib zeigten. Die Kriterien zur Berechnung des MMRM-Modells waren zu Zyklus 61 nicht erfüllt, sodass keine Ergebnisse ausgewiesen sind. Der jeweilige Verlauf der adjustierten Mittelwerte gegenüber Baseline kann der Abbildung 4-58 und Abbildung 4-59 entnommen werden. Auch hinsichtlich der Beeinträchtigung durch den Schmerz konnten bereits zu Zyklus 3 positive und signifikante Effekte durch die Behandlung mit Selumetinib erzielt werden.

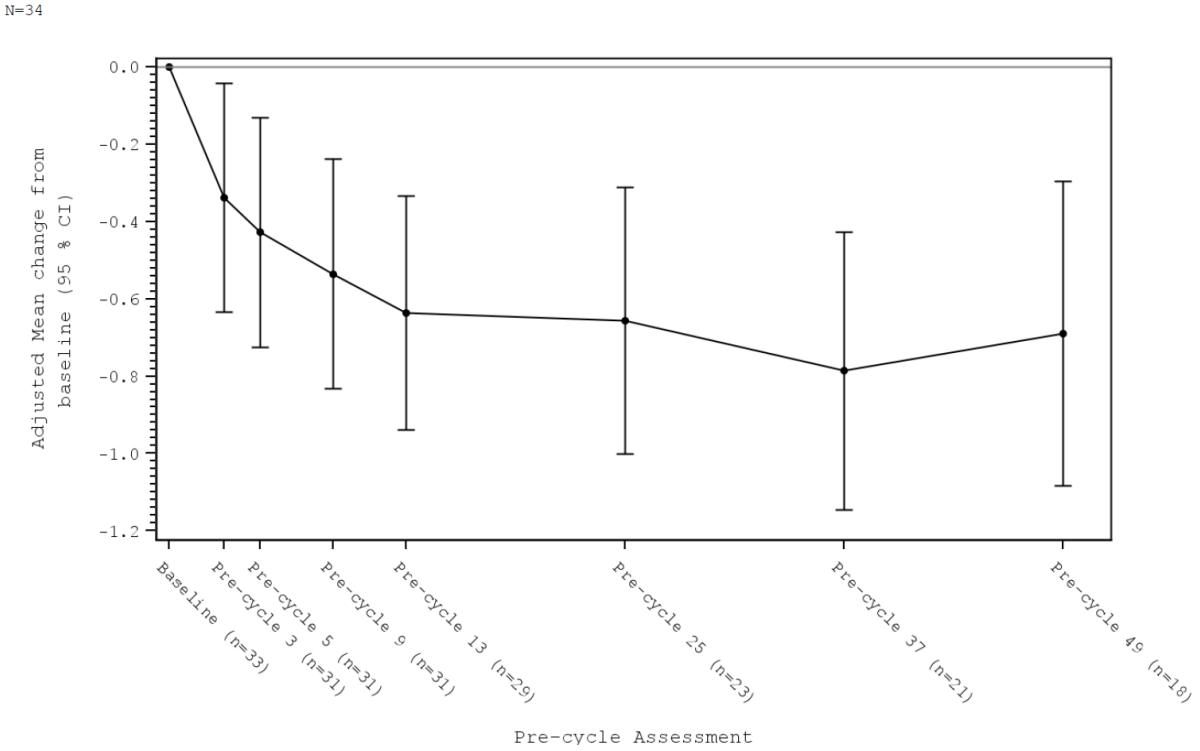

Abbildung 4-58: PII – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

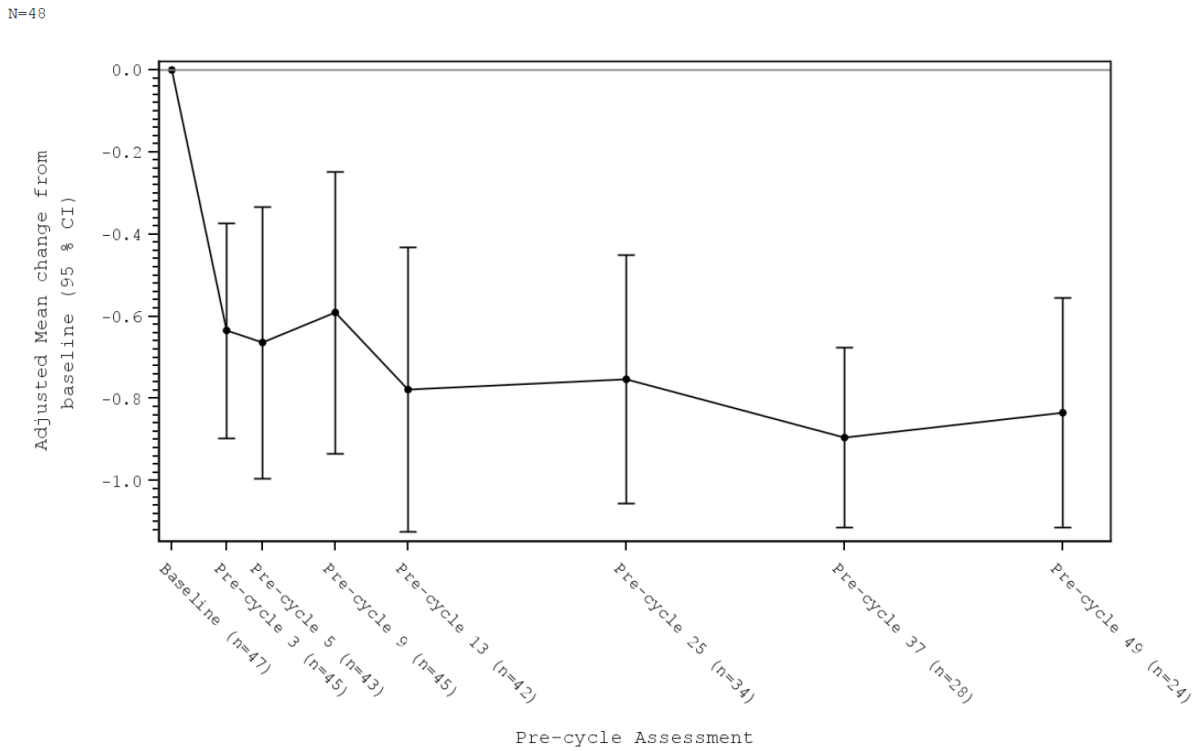

Abbildung 4-59: PII – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

Responderanalysen

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – Responderanalysen“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 0,9 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 0,9 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Selbstberichtet (8–18 Jahre)		
Zyklus 3	7/31 (22,6) [9,6; 41,1]	5/31 (16,1) [5,5; 33,7]
Zyklus 5	9/31 (29,0) [14,2; 48,0]	2/31 (6,5) [0,8; 21,4]
Zyklus 9	9/31 (29,0) [14,2; 48,0]	1/31 (3,2) [0,1; 16,7]
Zyklus 13	9/29 (31,0) [15,3; 50,8]	0/29 (0,0) [0,0; 11,9]
Zyklus 25	6/23 (26,1) [10,2; 48,4]	0/23 (0,0) [0,0; 14,8]
Zyklus 37	8/21 (38,1) [18,1; 61,6]	0/21 (0,0) [0,0; 16,1]
Zyklus 49	5/18 (27,8) [9,7; 53,5]	0/18 (0,0) [0,0; 18,5]
Zyklus 61	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt	12/31 (38,7) [21,8; 57,8]	5/31 (16,1) [5,5; 33,7]
Elternberichtet (5–18 Jahre)		
Zyklus 3	19/45 (42,2) [27,7; 57,8]	5/45 (11,1) [3,7; 24,1]
Zyklus 5	19/43 (44,2) [29,1; 60,1]	3/43 (7,0) [1,5; 19,1]
Zyklus 9	22/45 (48,9) [33,7; 64,2]	6/45 (13,3) [5,1; 26,8]
Zyklus 13	21/42 (50,0) [34,2; 65,8]	4/42 (9,5) [2,7; 22,6]
Zyklus 25	14/34 (41,2) [24,6; 59,3]	3/34 (8,8) [1,9; 23,7]
Zyklus 37	11/28 (39,3) [21,5; 59,4]	0/28 (0,0) [0,0; 12,3]
Zyklus 49	11/24 (45,8) [25,6; 67,2]	1/24 (4,2) [0,1; 21,1]
Zyklus 61	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Gesamt	25/45 (55,6) [40,0; 70,4]	9/45 (20,0) [9,6; 34,6]

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; PII: Pain Interference Index

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: (89)

Weiterhin wurden für den gegenwärtigen Datenschnitt vom 31. März 2021 der Studie **SPRINT** Responderanalysen durchgeführt, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer

klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 0,9 Punkte (entsprechend 15 % der Modulvorlage) in der Beeinträchtigung des Schmerzes zu bestimmen (siehe Tabelle 4-101).

Eine klinisch relevante Verbesserung wurde im selbstberichteten PII bei 38,7 % (12/31) und im elternberichteten PII bei 55,6 % der Patientinnen und Patienten (25/45) über den gesamten Studienverlauf erreicht. Die Ergebnisse je Visite spiegeln überwiegend ein vergleichbares Ergebnis wider. Eine Verschlechterung um mindestens 0,9 Punkte trat sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII je Visite überwiegend deutlich unter 10 % ein.

Diese Ergebnisse belegen, dass sich unter der Behandlung mit Selumetinib die schmerzbedingten Beeinträchtigungen im Alltag der Patientinnen und Patienten spürbar reduzieren.

Studie D1346C00013

Der Endpunkt Schmerzbeeinträchtigung anhand des PII wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben (30).

Studie D1346C00011

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – Veränderung gegenüber Baseline – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Selbstberichtet** **Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (SAF)** **N = 11**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Baseline	11 0,80 ± 0,927 0,67 0,0–2,8	–
Zyklus 1	11 0,48 ± 0,584 0,33 0,0–1,5	11 -0,32 ± 1,020 0,00 -2,8–1,2
Zyklus 2	11 0,45 ± 0,592 0,17 0,0–1,8	11 -0,35 ± 1,068 -0,17 -2,5–1,8
Zyklus 3	11 0,41 ± 0,616 0,00 0,0–1,5	11 -0,39 ± 0,984 -0,17 -1,8–1,5
Zyklus 4	11 0,26 ± 0,462 0,00 0,0–1,3	11 -0,55 ± 0,922 -0,67 -1,8–1,3
Zyklus 6	11 0,21 ± 0,290 0,00 0,0–0,8	11 -0,59 ± 0,848 -0,33 -2,3–0,5

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Selbstberichtet** **Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (SAF)** **N = 11**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 8	11 0,02 ± 0,050 0,00 0,0–0,2	11 -0,79 ± 0,922 -0,67 -2,8–0,0
Zyklus 10	11 0,12 ± 0,270 0,00 0,0–0,7	11 -0,68 ± 0,724 -0,67 -2,2–0,0
Zyklus 12	9 0,04 ± 0,111 0,00 0,0–0,3	9 -0,93 ± 0,878 -0,83 -2,5–0,0
Zyklus 16	6 0,00 ± 0,000 0,00 0,0–0,0	6 -1,19 ± 1,092 -1,25 -2,8–0,0
Zyklus 20	1 0,00 ± n. b. 0,00 0,0–0,0	1 -1,33 ± n. b. -1,33 -1,3–(-1,3)

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; PII: Pain Interference Index; SAF: Safety Analysis Set; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Der PII kann berechnet werden, wenn die Hälfte der Items beantwortet wurde.

Quelle: (84)

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – Veränderung gegenüber Baseline – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Elternberichtet** **Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren (SAF)** **N = 15**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Baseline	15 0,87 ± 1,008 0,17 0,0–2,7	–
Zyklus 1	15 0,06 ± 0,174 0,00 0,0–0,7	15 -0,81 ± 0,963 -0,17 -2,7–0,0
Zyklus 2	15 0,23 ± 0,495 0,00 0,0–1,5	15 -0,63 ± 0,790 -0,17 -2,3–0,0
Zyklus 3	15 0,37 ± 0,785 0,00 0,0–2,7	15 -0,50 ± 0,996 0,00 -2,3–1,5
Zyklus 4	15 0,22 ± 0,771 0,00 0,0–3,0	15 -0,64 ± 0,915 0,00 -2,3–0,3
Zyklus 6	15 0,12 ± 0,285 0,00 0,0–1,0	15 -0,74 ± 0,902 -0,17 -2,3–0,3
Zyklus 8	15 0,04 ± 0,113 0,00 0,0–0,5	15 -0,82 ± 0,963 -0,17 -2,3–0,2
Zyklus 10	15 0,07 ± 0,138 0,00 0,0–0,3	15 -0,80 ± 1,032 0,00 -2,7–0,3

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 Datenschnitt: 16. August 2022	**Elternberichtet Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren (SAF) N = 15**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min–Max	Min–Max
Zyklus 12	12	12
	0,32 ± 0,723	-0,76 ± 1,258
	0,00	-1,08
	0,0–2,2	-2,3–2,2
Zyklus 16	6	6
	0,00 ± 0,000	-1,17 ± 1,247
	0,00	-1,00
	0,0–0,0	-2,7–0,0
Zyklus 20	1	1
	0,17 ± n. b.	0,17 ± n. b.
	0,17	0,17
	0,2–0,2	0,2–0,2

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; PII: Pain Interference Index; SAF: Safety Analysis Set; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Der PII kann berechnet werden, wenn die Hälfte der Items beantwortet wurde.

Quelle: (84)

Die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline sind für den selbstberichteten PII der Kinder und Jugendlichen im Alter von 8-18 Jahren bei Studienbeginn in Tabelle 4-102 sowie für den durch die Eltern- oder Erziehungsberechtigten beurteilten PII (für Kinder und Jugendliche im Altern von 5-18 Jahren) in Tabelle 4-103 dargestellt.

Die selbstberichteten und von den Eltern angegebenen PII-Gesamtwerte nahmen mit Zyklus 1 ab und sanken bis zum Zyklus 12 weiter. Die Beeinträchtigung der täglichen Funktionen durch die Schmerzen nahmen folglich im Verlauf der Studie ab. Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für die Selbsteinschätzung betrug -0,6, -0,8 und -0,9 Punkte zu Zyklus 4, Zyklus 8 bzw. Zyklus 12. Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für den elternberichteten PII lag bei -0,6, -0,8 und -0,8 Punkte zu Zyklus 4, Zyklus 8 und Zyklus 12.

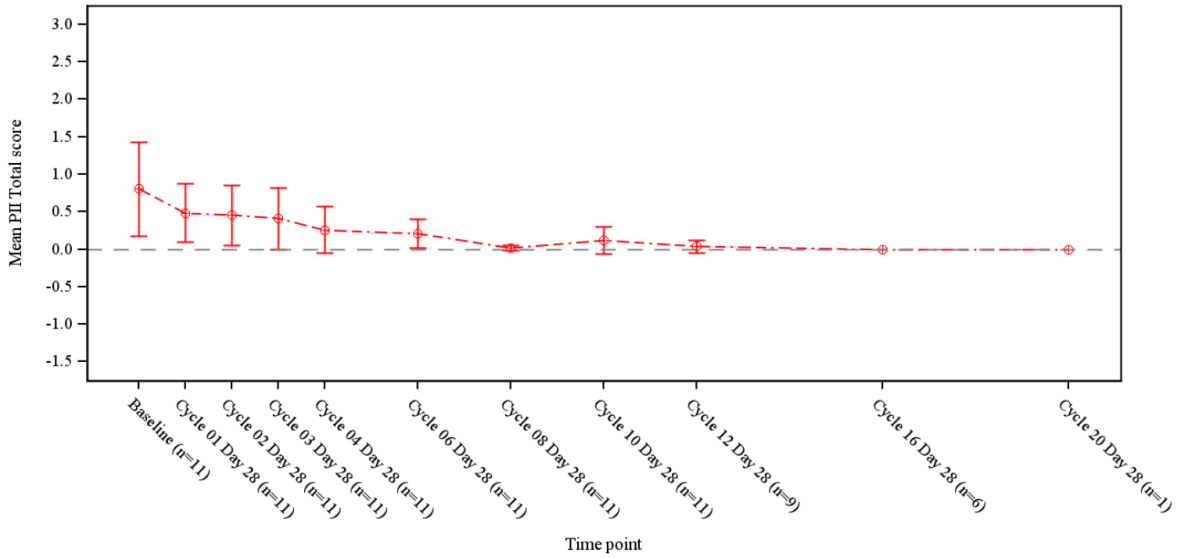

Abbildung 4-60: PII – selbstberichtetet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

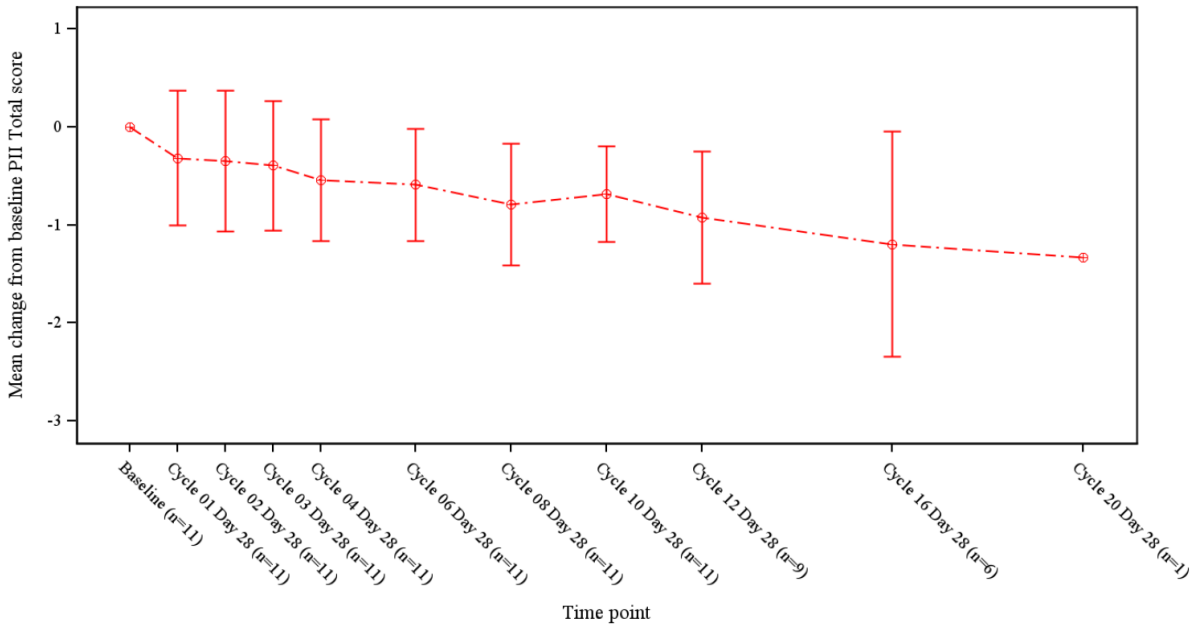

Abbildung 4-61: PII – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

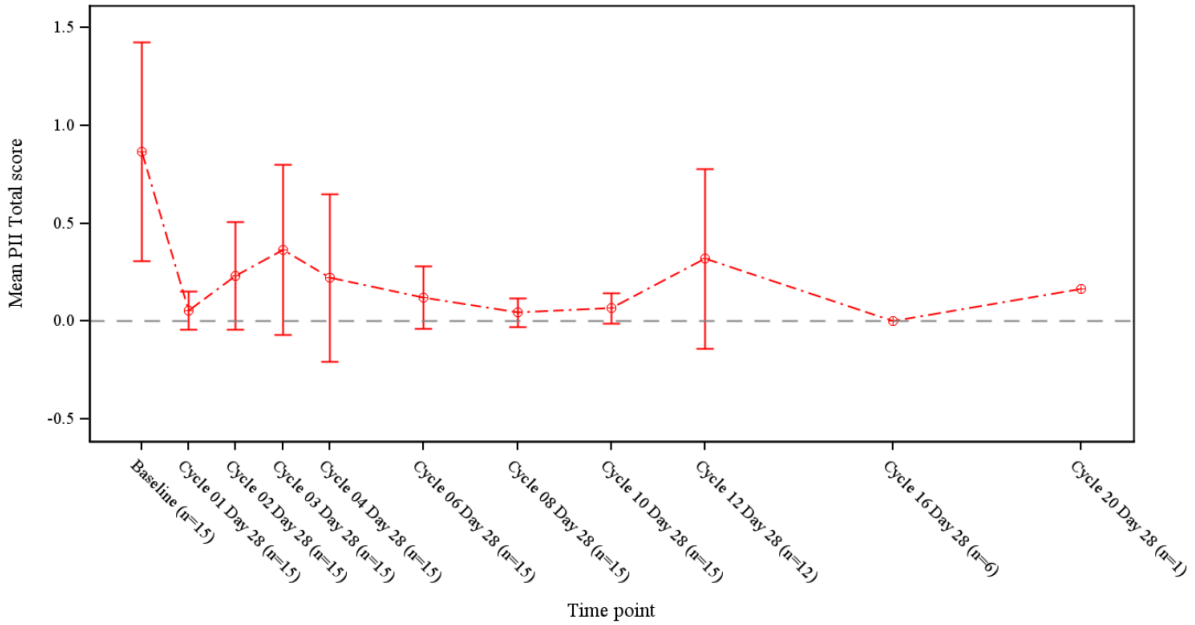

Abbildung 4-62: PII – elternberichtet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

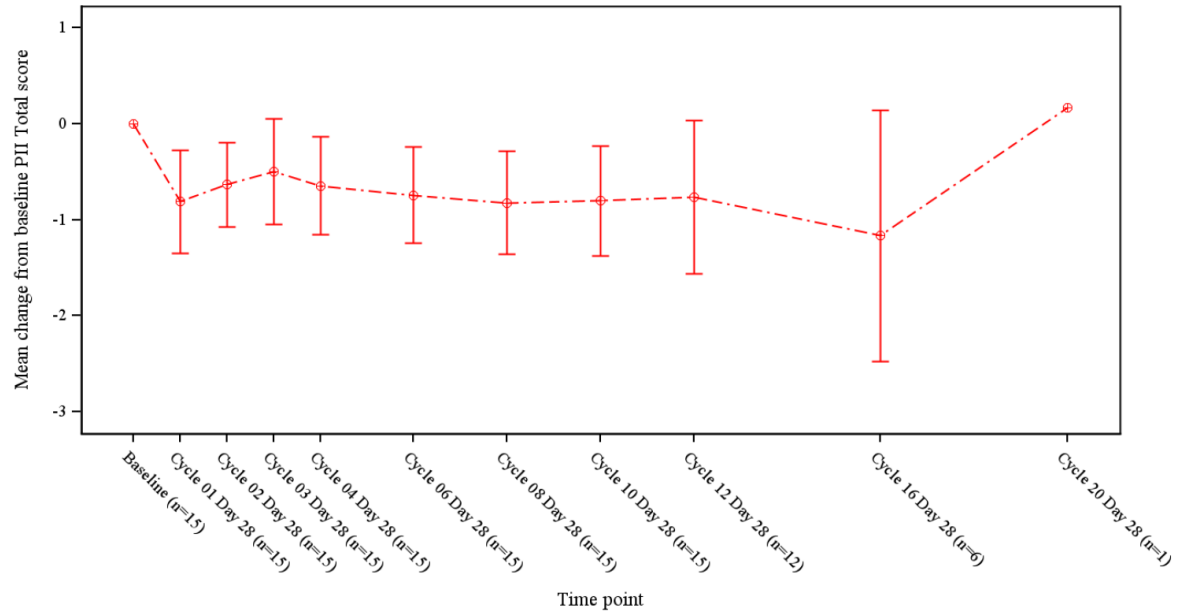

Abbildung 4-63: PII – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

MMRM-Analyse

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – MMRM – Selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**			
D1346C00011 Datenschnitt: 16. August 2022	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (SAF) N = 11**			
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**
PII selbstberichtet				
Zyklus 1	11	-0,3	0,16	[-0,7; 0,0]
Zyklus 2	11	-0,3	0,16	[-0,7; 0,0]
Zyklus 3	11	-0,4	0,17	[-0,8; 0,0]
Zyklus 4	11	-0,5	0,14	[-0,9; -0,2]
Zyklus 6	11	-0,6	0,09	[-0,8; -0,4]
Zyklus 8	11	-0,8	0,02	[-0,8; -0,7]
Zyklus 10	11	-0,7	0,11	[-0,9; -0,4]
Zyklus 12	9	–	–	–
Zyklus 16	6	–	–	–
Zyklus 20	1	–	–	–

BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PII: Pain Interference Index; SE: Standardfehler; SAF: Safety Analysis Set

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: (84)

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – MMRM – Elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**			
D1346C00011 Datenschnitt: 16. August 2022	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (SAF) N = 11**			
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**
PII elternberichtet				
Zyklus 1	15	-0,8	0,05	[-0,9; -0,7]
Zyklus 2	15	-0,7	0,13	[-0,9; -0,4]
Zyklus 3	15	-0,5	0,19	[-0,9; -0,1]
Zyklus 4	15	-0,7	0,16	[-1,0; -0,3]
Zyklus 6	15	-0,8	0,06	[-0,9; -0,6]
Zyklus 8	15	-0,8	0,03	[-0,9; -0,8]
Zyklus 10	15	-0,8	0,05	[-0,9; -0,7]
Zyklus 12	12	-0,6	0,23	[-1,1; -0,1]
Zyklus 16	6	–	–	–
Zyklus 20	1	–	–	–

BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PII: Pain Interference Index; SE: Standardfehler; SAF: Safety Analysis Set

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: (84)

Diese positiven therapeutischen Effekte durch Selumetinib wurden durch die MMRM-Analyse bestätigt, in welcher sich statistisch signifikante Verbesserungen sowohl für den selbstberichteten PII (ab Zyklus 4) als auch für den elternberichteten PII (zu jedem Erhebungszeitpunkt) unter der Behandlung mit Selumetinib zeigten. Der jeweilige Verlauf der adjustierten Mittelwerte gegenüber Studienbeginn kann der Abbildung 4-64 und Abbildung 4-65 entnommen werden.

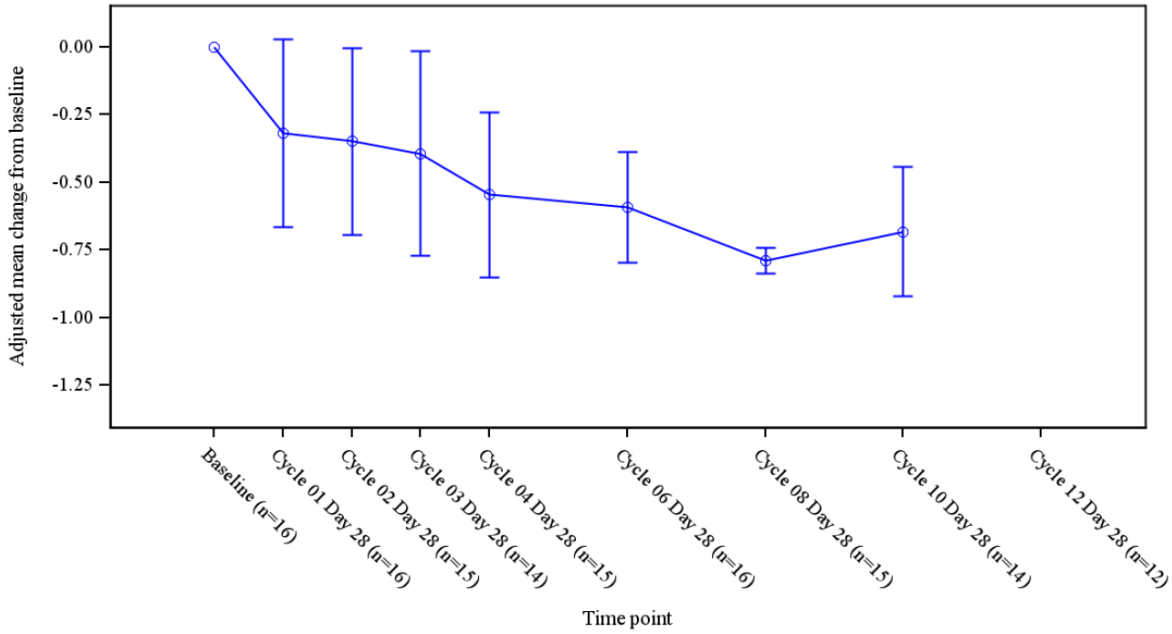

Abbildung 4-64: PII – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

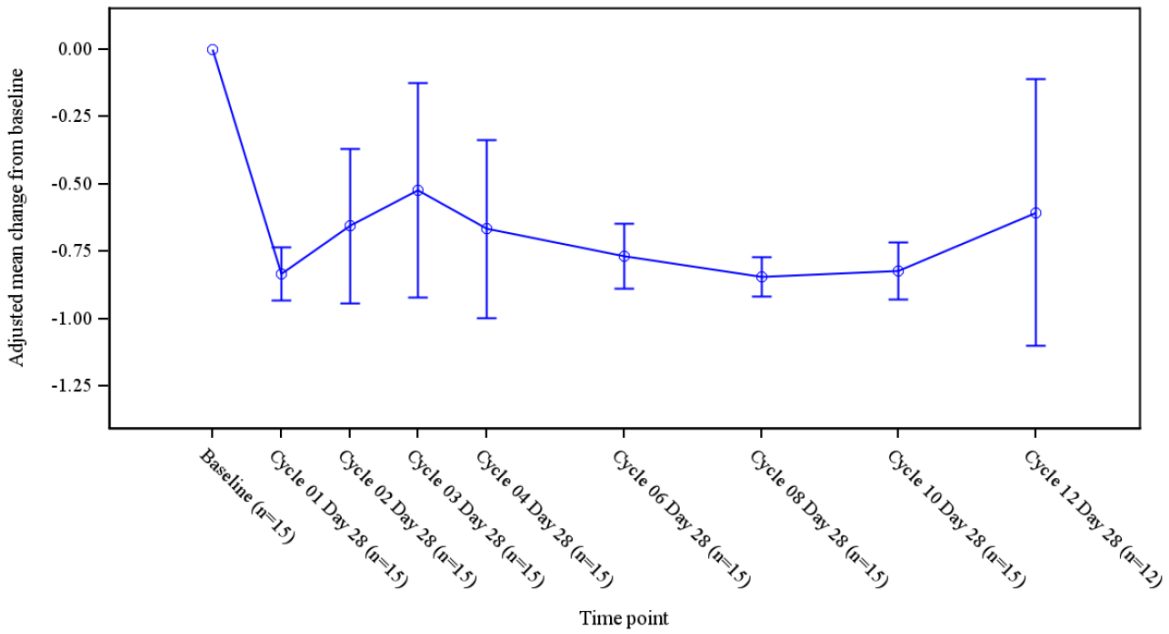

Abbildung 4-65: PII – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

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

Da die Studie **D1346C00011** nur ergänzend zu der Befristungsauflage der Studie **SPRINT** dargestellt wird, wurde im Weiteren von der Durchführung einer Meta-Analyse abgesehen.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Zulassungsstudie **SPRINT** sowie die weitere Evidenz auf Basis der Studie **D1346C00011** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.7 Endpunkt: Motorfunktion: PROMIS – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: PROMIS“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Zur patientenberichteten Erfassung der Veränderung der Motorfunktion wird der PROMIS-Fragebogen (Patient Reported Outcome Measurement Information System) für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten (Pediatric Short Form v1.0) erhoben (50). Das PROMIS-Instrument ist ein valides und reliables Instrument mit hoher Flexibilität, bei dem mehrere Fragestellungen in diesem Instrument vorhandener Itembänke flexibel miteinander verbunden werden können (50-52). Die PROMIS-Skala zur Motorfunktion bewertet die Bereiche Mobilität und Funktion der oberen Extremitäten innerhalb der letzten 7 Tage und beinhaltet Items zur Mobilität wie „Ich kann eine Treppe hinaufgehen, ohne mich an etwas festzuhalten“ und Items der oberen Extremitäten wie „Ich kann mein Hemd oder meine Hose zuknöpfen“. Die Kurzversionen (Short Form) bestehen jeweils aus acht Items unter Verwendung einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = „kann ich nicht“, 4 = „kann ich ohne Schwierigkeiten“). Die Rohwerte wurden in T-Scores (transformed scores) umgewandelt, die auf Referenzdaten aus der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung basieren (53). Beim T-Score ist 50 der Mittelwert der US-Referenzpopulation und 10 die Standardabweichung (s) dieser Population. Sowohl die Rohwerte als auch die T-Scores wurden separat ausgewertet. Höhere Werte zeigen hierbei eine bessere Motorfunktion an. Der Fragebogen wurde bei Kindern ab 8 Jahren mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion von ihnen selbst sowie der analoge Elternbericht bei Kindern ab 5 Jahren mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion von den Eltern ausgefüllt. Ob eine PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied die Prüfärztin/der Prüfarzt bei Baseline auf Basis der Lage der PN und den vorhandenen Symptomen. Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt. <u>Erhebung</u> Die Beurteilung der Motorfunktion mittels des PROMIS-Fragebogen wurde zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen 3, 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen sowie bei Behandlungsende erhoben. <u>Schwellenwert</u> Für den PROMIS wurde post hoc als Schwelle der klinischen Relevanz auf Basis der Modulvorlage eine MID festlegt, die genau 15 % der Skalenspannweite umfasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im PROMIS um durchschnittlich 4,8 Punkte im Rohwert dargestellt. Dieses Relevanzschwelle entspricht dem in der Studie eingesetzten Fragebogen und ist für alle Skalen (selbstberichtet und elternberichtet) übertragbar. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Motorfunktion: PROMIS werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline sowohl für den Rohwert als auch den T-Score mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. Graphischer Darstellung der mitteleren Änderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung der selbst- oder elternberichteten Motorfunktion erhoben mittels PROMIS mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM. • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung sowie Verschlechterung im Rohwert des PROMIS im Studienverlauf im Vergleich zu

	Baseline um ≥ 4,8 Punkte.
D1346C00013	Der Endpunkt Motorfunktion: PROMIS wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.
D1346C00011	Zur patientenberichteten Erfassung der Veränderung der Motorfunktion wird der PROMIS-Fragebogen (Patient Reported Outcome Measurement Information System) für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten (Pediatric Short Form v2.0) erhoben (50). Das PROMIS-Instrument ist ein valides und reliables Instrument mit hoher Flexibilität, bei dem Fragestellungen mehrere in diesem Instrument vorhandener Itembänke flexibel miteinander verbunden werden können (50-52). Die PROMIS-Skala zur Motorfunktion bewertet die Bereiche Mobilität und Funktion der oberen Extremitäten innerhalb der letzten 7 Tage und beinhaltet Items zur Mobilität wie „Ich kann eine Treppe hinaufgehen, ohne mich an etwas festzuhalten“ und Items der oberen Extremitäten wie „Ich kann mein Hemd oder meine Hose zuknöpfen“. Die Kurzversionen (Short Form) bestehen jeweils aus acht Items unter Verwendung einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = „kann ich nicht“, 4 = „kann ich ohne Schwierigkeiten“). Die Rohwerte wurden in T-Scores (transformed scores) umgewandelt, die auf Referenzdaten aus der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung basieren (53). Beim T-Score ist 50 der Mittelwert der US-Referenzpopulation und 10 die Standardabweichung (s) dieser Population. Sowohl die Rohwerte als auch die T-Scores wurden separat ausgewertet. Höhere Werte zeigen hierbei eine bessere Motorfunktion an. Der Fragebogen wurde bei Kindern ab 8 Jahren mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion von ihnen selbst sowie der analoge Elternbericht bei Kindern ab 5 Jahren mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion von den Eltern ausgefüllt. Ob eine PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied die Prüfärztin/der Prüfarzt bei Studienbeginn auf Basis der Lage der PN und den vorhandenen Symptomen. Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt. <u>Erhebung</u> Der Endpunkt PROMIS wurde zu Studienbeginn vor der ersten Selumetinib-Dosis und nachfolgend einmal je Zyklus bis Zyklus 4, alle zwei Zyklen bis Ende Zyklus 12, alle vier Zyklen bis zum Ende Zyklus 24 sowie danach alle 6 Zyklen unter Behandlung und bei Behandlungsende erhoben. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Motorfunktion: PROMIS werden folgende Auswertungen auf Basis der Safety-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Studienbeginn sowohl für den Rohwert als auch den T-Score mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. Graphischer Darstellung der mitteleren Änderung mit 95 %-KI. Mittlere Veränderung der selbst- oder elternberichteten Motorfunktion erhoben mittels PROMIS mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM.
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; s: Standardabweichung; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; REML: restricted maximum likelihood; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Quelle: (9, 30, 85)	

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

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	Nicht zutreffend			
D1346C00011	nein	ja	ja	ja

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Motorfunktion: PROMIS erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der selbstberichteten Motorfunktion erfolgte mittels PROMIS, welches ein valides und anerkanntes Instrument ist. Da der PROMIS objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Motorfunktion unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem wurde der komplette Fragebogen von über 75 % der Patientinnen und Patienten (mit Ausnahme des Zyklus 37 der elternberichteten Itembank Mobilität [5-7 Jahre]) und für mindestens eine Frage konsistent von ebenfalls über 75 % der Patientinnen und Patienten beantwortet (siehe Tabelle 4-108 und Tabelle 4-109). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Motorfunktion: PROMIS keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Tabelle 4-108: Rücklaufquoten für den „PROMIS – selbstberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 24**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n**
PROMIS selbstberichtet – Mobilität			
Baseline	24	16 (66,7)	23 (95,8)
Zyklus 3	23	18 (78,3)	21 (91,3)
Zyklus 5	23	21 (91,3)	22 (95,7)
Zyklus 9	21	20 (95,2)	20 (95,2)
Zyklus 13	21	20 (95,2)	20 (95,2)
Zyklus 25	14	12 (85,7)	14 (100,0)
Zyklus 37	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 49	10	9 (90,0)	10 (100,0)
PROMIS selbstberichtet – obere Extremitäten			
Baseline	24	19 (79,2)	22 (91,7)
Zyklus 3	23	18 (78,3)	21 (91,3)
Zyklus 5	23	21 (91,3)	22 (95,7)
Zyklus 9	21	20 (95,2)	20 (95,2)
Zyklus 13	21	19 (90,5)	20 (95,2)
Zyklus 25	14	14 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 37	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 49	10	10 (100,0)	10 (100,0)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

Quelle: (86)

Tabelle 4-109: Rücklaufquoten für den „PROMIS – elternberichtet (5–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren (FAS)** **N = 33**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)**
PROMIS – elternberichtet – Itembank Mobilität			
Baseline	33	25 (75,8)	32 (97,0)
Zyklus 3	32	29 (90,6)	31 (96,9)
Zyklus 5	32	29 (90,6)	31 (96,9)
Zyklus 9	29	28 (96,6)	29 (100,0)
Zyklus 13	29	29 (100,0)	29 (100,0)
Zyklus 25	21	20 (95,2)	20 (95,2)
Zyklus 37	16	13 (81,3)	15 (93,8)
Zyklus 49	13	10 (76,9)	12 (92,3)
PROMIS – elternberichtet – Itembank obere Extremitäten			
Baseline	33	27 (81,8)	31 (93,9)
Zyklus 3	32	29 (90,6)	31 (96,9)
Zyklus 5	32	30 (93,8)	31 (96,9)
Zyklus 9	29	29 (100,0)	29 (100,0)
Zyklus 13	29	29 (100,0)	29 (100,0)
Zyklus 25	21	20 (95,2)	20 (95,2)
Zyklus 37	16	15 (93,8)	15 (93,8)
Zyklus 49	13	11 (84,6)	11 (84,6)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

Quelle: (86)

Tabelle 4-110: Rücklaufquoten für den „PROMIS – elternberichtet (5–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–7 Jahren (FAS)** **N = 9**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)**
PROMIS – elternberichtet – Itembank Mobilität			
Baseline	9	7 (77,8)	8 (88,9)
Zyklus 3	9	9 (100,0)	9 (100,0)
Zyklus 5	9	8 (88,9)	8 (88,9)
Zyklus 9	8	8 (100,0)	8 (100,0)
Zyklus 13	8	8 (100,0)	8 (100,0)
Zyklus 25	7	6 (85,7)	6 (85,7)
Zyklus 37	5	3 (60,0)	4 (80,0)
Zyklus 49	3	3 (100,0)	3 (100,0)
PROMIS – elternberichtet – Itembank obere Extremitäten			
Baseline	9	7 (77,8)	8 (88,9)
Zyklus 3	9	9 (100,0)	9 (100,0)
Zyklus 5	9	8 (88,9)	8 (88,9)
Zyklus 9	8	8 (100,0)	8 (100,0)
Zyklus 13	8	8 (100,0)	8 (100,0)
Zyklus 25	7	6 (85,7)	6 (85,7)
Zyklus 37	5	4 (80,0)	4 (80,0)
Zyklus 49	3	3 (100,0)	3 (100,0)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

Quelle: (89)

Tabelle 4-111: Rücklaufquoten für den „PROMIS – elternberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID		
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 24**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)**
PROMIS – elternberichtet – Itembank Mobilität			
Baseline	24	18 (75,0)	24 (100,0)
Zyklus 3	23	20 (87,0)	22 (95,7)
Zyklus 5	23	21 (91,3)	23 (100,0)
Zyklus 9	21	20 (95,2)	21 (100,0)
Zyklus 13	21	21 (100,0)	21 (100,0)
Zyklus 25	14	14 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 37	11	10 (90,9)	11 (100,0)
Zyklus 49	10	7 (70,0)	9 (90,0)
PROMIS – elternberichtet – Itembank obere Extremitäten			
Baseline	24	20 (83,3)	23 (95,8)
Zyklus 3	23	20 (87,0)	22 (95,7)
Zyklus 5	23	22 (95,7)	23 (100,0)
Zyklus 9	21	21 (100,0)	21 (100,0)
Zyklus 13	21	21 (100,0)	21 (100,0)
Zyklus 25	14	14 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 37	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 49	10	8 (80,0)	8 (80,0)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

Quelle: (89)

Studie D1346C00011

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Motorfunktion: PROMIS erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Motorfunktion erfolgte mittels PROMIS, welches ein valides und anerkanntes Instrument ist. Da der PROMIS objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Motorfunktion unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention, die

Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem waren die Rücklaufquoten sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PROMIS durchgehend bei 100 % (siehe Tabelle 4-112 und Tabelle 4-113). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt der Motorfunktion: PROMIS keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Tabelle 4-112: Rücklaufquoten für den „PROMIS – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
D1346C00011 Datenschnitt: 16. August 2022	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (SAF) N = 11**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)**
PROMIS – selbstberichtet			
Baseline	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 1	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 2	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 3	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 4	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 6	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 8	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 10	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 12	9	9 (100,0)	9 (100,0)
Zyklus 16	6	6 (100,0)	6 (100,0)
Zyklus 20	1	1 (100,0)	1 (100,0)

BID: Zweimal täglich; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PII: Pain Interference Index; SAF: Safety Analysis Set
Quelle: (84)

Tabelle 4-113: Rücklaufquoten für den „PROMIS – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
D1346C00011 Datenschnitt: 16. August 2022	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren (SAF) N = 15**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)**
PROMIS – elternberichtet			
Baseline	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 1	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 2	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 3	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 4	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 6	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 8	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 10	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 12	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 16	6	6 (100,0)	6 (100,0)
Zyklus 20	1	1 (100,0)	1 (100,0)

BID: Zweimal täglich; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PII: Pain Interference Index; SAF: Safety Analysis Set

Quelle: (84)

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

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – Veränderung gegenüber Baseline – Selbstberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Selbstberichtet** **8–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 24**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Itembank Mobilität – T-Score		
Baseline	23 46,57 ± 6,537 45,80 32,3–58,5	–
Zyklus 3	21 46,32 ± 7,437 46,70 30,3–58,5	21 0,60 ± 6,529 0,00 -18,0–11,2
Zyklus 5	22 47,93 ± 7,131 45,75 36,9–58,5	22 1,90 ± 5,868 1,45 -14,1–14,4
Zyklus 9	22 47,17 ± 7,221 46,55 30,9–58,5	22 1,15 ± 8,160 1,50 -20,0–15,7
Zyklus 13	20 48,02 ± 6,683 48,00 38,3–58,5	20 1,82 ± 6,937 0,70 -17,9–14,4
Zyklus 25	14 50,31 ± 7,294 50,00 37,4–58,5	14 2,98 ± 8,410 2,20 -14,0–15,5

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Selbstberichtet** **8–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 24**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	12 49,14 ± 7,361 48,70 33,2–58,5	12 1,45 ± 6,449 0,00 -10,3–14,4
Zyklus 49	10 49,30 ± 10,613 51,15 26,8–58,5	10 0,91 ± 11,632 0,75 -25,5–15,7
Itembank Mobilität – Rohwert		
Baseline	23 27,4 ± 4,52 29,0 15–32	–
Zyklus 3	21 27,5 ± 4,37 28,0 15–32	21 0,4 ± 3,68 0,0 -8–9
Zyklus 5	22 28,2 ± 3,42 29,0 20–32	22 1,0 ± 2,63 1,0 -5–6
Zyklus 9	22 28,4 ± 3,95 29,0 15–32	22 1,1 ± 3,89 1,0 -9–6
Zyklus 13	20 28,7 ± 3,13 30,0 22–32	20 1,5 ± 3,41 1,5 -7–11
Zyklus 25	14 29,6 ± 3,18 30,0 20–32	14 1,1 ± 2,48 1,5 -3–6

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Selbstberichtet** **8–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 24**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	12 29,3 ± 4,09 30,5 17–32	12 0,8 ± 2,53 0,5 -4–5
Zyklus 49	10 28,1 ± 6,87 31,0 11–32	10 -0,6 ± 7,15 0,5 -20–6
Itembank obere Extremitäten – T-Score		
Baseline	22 45,95 ± 12,908 52,50 20,4–56,7	–
Zyklus 3	21 45,84 ± 12,238 48,00 18,7–56,7	21 0,40 ± 6,897 0,00 -15,8–14,1
Zyklus 5	22 45,38 ± 10,923 46,15 21,9–56,7	21 -0,02 ± 5,310 0,00 -16,5–7,9
Zyklus 9	22 44,69 ± 11,139 46,40 24,8–56,7	21 -1,32 ± 10,199 0,00 -25,8–13,5
Zyklus 13	20 47,38 ± 10,853 52,75 25,5–56,7	19 1,58 ± 6,894 0,00 -16,7–11,4
Zyklus 25	14 49,94 ± 9,857 56,70 29,6–56,7	13 3,34 ± 8,124 2,70 -18,1–14,2

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Selbstberichtet** **8–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 24**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	12 50,23 ± 9,004 56,70 30,9–56,7	11 6,52 ± 10,821 8,40 -18,1–20,2
Zyklus 49	10 50,45 ± 7,821 53,35 33,7–56,7	9 6,47 ± 10,854 8,40 -12,8–21,0
Itembank obere Extremitäten – Rohwert		
Baseline	22 26,9 ± 7,47 31,5 9–32	–
Zyklus 3	21 27,4 ± 7,19 31,0 9–32	21 0,8 ± 3,75 0,0 -8–10
Zyklus 5	22 27,2 ± 6,32 29,5 10–32	21 0,5 ± 3,34 0,0 -8–7
Zyklus 9	22 26,8 ± 6,01 30,5 13–32	21 0,0 ± 4,55 0,0 -11–11
Zyklus 13	20 27,9 ± 6,09 31,5 14–32	19 1,2 ± 3,57 0,0 -5–10
Zyklus 25	14 29,7 ± 4,23 32,0 17–32	13 2,3 ± 4,59 1,0 -5–11

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Selbstberichtet** **8–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 24**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	12 30,0 ± 3,54 32,0 20–32	11 3,6 ± 5,85 1,0 -5–13
Zyklus 49	10 30,4 ± 3,06 31,5 22–32	9 4,4 ± 6,77 1,0 -2–15

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; s: Standardabweichung

N*: Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (86)

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet (5–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **5–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Itembank Mobilität – T-Score		
Baseline	32 37,43 ± 7,323 37,85 19,8–56,5	–
Zyklus 3	31 38,75 ± 6,116 40,10 27,5–56,5	30 2,04 ± 2,944 1,75 -3,9–10,0
Zyklus 5	31 39,31 ± 8,087 39,60 17,5–56,5	30 1,75 ± 5,790 1,70 -9,7–16,0
Zyklus 9	32 39,86 ± 7,416 40,25 17,5–56,5	31 2,36 ± 5,754 2,60 -9,7–18,5
Zyklus 13	29 41,14 ± 8,958 40,10 21,1–56,5	28 3,03 ± 4,358 2,25 -3,4–15,4
Zyklus 25	20 43,02 ± 7,442 41,50 28,0–56,5	19 4,51 ± 5,225 3,20 -3,7–17,9
Zyklus 37	16 43,11 ± 7,891 41,55 31,8–56,5	15 3,82 ± 3,588 4,40 -2,4–12,2

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet 5–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	12 42,47 ± 8,571 41,85 28,4–56,5	11 4,39 ± 4,485 2,70 0,0–12,2
Itembank Mobilität – Rohwert		
Baseline	32 22,5 ± 6,71 22,5 3–32	–
Zyklus 3	31 24,3 ± 5,76 26,0 10–32	30 2,2 ± 3,13 2,5 -3–10
Zyklus 5	31 24,4 ± 7,22 26,0 0–32	30 1,8 ± 4,21 2,0 -7–9
Zyklus 9	32 25,2 ± 6,50 26,5 1–32	31 2,7 ± 4,03 3,0 -8–11
Zyklus 13	29 25,2 ± 6,52 26,0 4–32	28 2,6 ± 3,19 2,0 -3–11
Zyklus 25	20 27,3 ± 5,33 29,0 11–32	19 3,4 ± 3,59 3,0 -5–10
Zyklus 37	16 26,8 ± 4,65 28,0 17–32	15 3,0 ± 3,46 4,0 -4–7

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **5–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	12 26,1 ± 6,37 28,0 11–32	11 2,9 ± 2,63 2,0 0–9
Itembank obere Extremitäten – T-Score		
Baseline	31 38,15 ± 12,355 36,90 14,0–54,8	–
Zyklus 3	31 37,49 ± 11,597 35,10 16,6–54,8	30 -0,24 ± 6,968 0,00 -20,9–15,5
Zyklus 5	31 38,55 ± 12,000 35,10 16,6–54,8	29 0,79 ± 4,974 0,00 -13,5–10,5
Zyklus 9	32 38,35 ± 11,607 36,90 15,8–54,8	30 -0,34 ± 7,092 0,10 -25,3–8,9
Zyklus 13	29 40,58 ± 12,531 38,30 14,0–54,8	27 1,85 ± 6,545 0,90 -16,7–17,9
Zyklus 25	20 42,26 ± 11,831 41,25 18,0–54,8	18 4,49 ± 5,433 3,90 -3,3–17,9
Zyklus 37	16 42,95 ± 12,082 42,10 18,8–54,8	14 5,51 ± 6,448 5,40 -6,0–17,9

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet 5–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	11 39,14 ± 11,621 35,90 18,7–54,8	10 5,17 ± 6,317 5,25 -8,4–15,5
Itembank obere Extremitäten – Rohwert		
Baseline	31 23,7 ± 9,27 28,0 0–32	–
Zyklus 3	31 23,5 ± 8,86 27,0 1–32	30 -0,1 ± 3,67 0,0 -9–8
Zyklus 5	31 24,5 ± 8,89 28,0 1–32	29 0,9 ± 2,78 0,0 -3–11
Zyklus 9	32 24,5 ± 8,58 28,0 1–32	30 0,6 ± 5,45 0,5 -17–10
Zyklus 13	29 25,9 ± 8,57 29,0 0–32	27 1,7 ± 3,74 0,0 -4–10
Zyklus 25	20 27,2 ± 7,28 30,0 2–32	18 2,7 ± 3,36 1,5 0–10
Zyklus 37	16 27,5 ± 7,30 30,5 4–32	14 3,8 ± 4,17 3,5 -1–13

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **5–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	11 25,9 ± 8,30 28,0 3–32	10 4,1 ± 4,82 3,0 -3–12

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein

Quelle: (86)

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet (5–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **5–7 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 9**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Itembank Mobilität – T-Score		
Baseline	8 36,15 ± 5,873 36,30 27,3–44,9	–
Zyklus 3	9 38,44 ± 5,708 40,60 28,9–46,8	8 2,00 ± 3,318 1,15 -0,2–10,0
Zyklus 5	8 42,38 ± 8,945 44,00 27,7–56,5	7 5,60 ± 6,320 5,20 -3,3–16,0
Zyklus 9	9 41,48 ± 7,633 40,80 30,9–56,5	8 4,68 ± 5,744 3,45 -0,8–16,1
Zyklus 13	8 42,80 ± 7,657 42,25 30,6–56,5	7 3,96 ± 4,020 3,30 -1,4–10,6
Zyklus 25	6 38,87 ± 6,549 41,05 28,0–46,8	5 1,44 ± 4,638 0,70 -3,7–9,0
Zyklus 37	4 41,50 ± 10,715 38,75 32,0–56,5	3 1,07 ± 3,553 0,90 -2,4–4,7

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **5–7 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 9**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	3 36,63 ± 7,160 40,10 28,4–41,4	2 n. b. ± n. b. n. e. 0,9–1,1
Itembank Mobilität – Rohwert		
Baseline	8 21,9 ± 6,92 23,5 10–30	–
Zyklus 3	9 24,3 ± 6,87 28,0 12–31	8 2,0 ± 3,78 1,0 -3–10
Zyklus 5	8 26,3 ± 7,81 30,0 11–32	7 3,4 ± 4,28 4,0 -4–9
Zyklus 9	9 26,4 ± 5,64 28,0 16–32	8 4,0 ± 3,96 3,5 0–10
Zyklus 13	8 27,3 ± 5,65 29,5 15–32	7 3,7 ± 4,19 5,0 -2–11
Zyklus 25	6 24,8 ± 7,60 28,5 11–31	5 1,8 ± 5,45 1,0 -5–10
Zyklus 37	4 25,0 ± 6,78 25,5 17–32	3 1,3 ± 5,51 1,0 -4–7

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet 5–7 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 9**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	3 22,0 ± 9,64 26,0 11–29	2 n. b. ± n. b. n. e. 1–1
Itembank obere Extremitäten – T-Score		
Baseline	8 35,23 ± 12,897 32,85 14,0–54,8	–
Zyklus 3	9 36,12 ± 10,814 40,00 16,6–54,8	8 0,21 ± 4,491 0,10 -5,9–8,4
Zyklus 5	8 36,21 ± 13,468 33,45 17,6–54,8	7 2,60 ± 4,693 0,10 -2,2–9,0
Zyklus 9	9 39,22 ± 13,547 36,90 16,6–54,8	8 2,05 ± 4,053 1,40 -4,6–8,9
Zyklus 13	8 40,30 ± 14,898 41,10 14,0–54,8	7 1,67 ± 4,105 0,90 -4,4–8,9
Zyklus 25	6 35,37 ± 12,589 34,70 18,0–54,8	5 3,54 ± 5,835 4,00 -3,3–9,8
Zyklus 37	4 35,85 ± 14,997 34,90 18,8–54,8	3 2,97 ±4,257 4,80 -1,9–6,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **5–7 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 9**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	3 33,37 ± 12,734 39,80 18,7–41,6	2 n. b. ± n. b. n. e. 4,7–7,5
Itembank obere Extremitäten – Rohwert		
Baseline	8 21,5 ± 10,95 24,0 0–32	–
Zyklus 3	9 23,6 ± 10,10 29,0 1–32	8 1,1 ± 2,75 0,5 -2–6
Zyklus 5	8 22,1 ± 11,15 25,5 2–32	7 1,0 ± 2,38 1,0 -3–5
Zyklus 9	9 24,7 ± 10,31 27,0 1–32	8 2,3 ± 3,58 1,5 -3–9
Zyklus 13	8 25,0 ± 11,05 29,5 0–32	7 1,3 ± 3,35 1,0 -3–8
Zyklus 25	6 23,0 ± 11,15 26,0 2–32	5 2,4 ± 1,67 2,0 0–4
Zyklus 37	4 22,0 ± 12,75 26,0 4–32	3 2,7 ± 2,31 4,0 0–4

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **5–7 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 9**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	3 21,0 ± 15,62 29,0 3–31	2 n. b. ± n. b. n. e. 3–3

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (89)

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **8–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 24**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Itembank Mobilität – T-Score		
Baseline	24 37,86 ± 7,812 37,85 19,8–56,5	–
Zyklus 3	22 38,87 ± 6,401 39,50 27,5–56,5	22 2,05 ± 2,881 2,20 -3,9–7,7
Zyklus 5	23 38,25 ± 7,689 38,80 17,5–56,5	23 0,58 ± 5,210 0,00 -9,7–15,4
Zyklus 9	23 39,23 ± 7,404 39,60 17,5–56,5	23 1,56 ± 5,660 2,60 -9,7–18,5
Zyklus 13	21 40,51 ± 9,503 38,30 21,1–56,5	21 2,72 ± 4,516 2,20 -3,4–15,4
Zyklus 25	14 44,80 ± 7,286 42,75 32,0–56,5	14 5,61 ± 5,125 3,45 0,0–17,9
Zyklus 37	12 43,64 ± 7,235 41,95 31,8–56,5	12 4,51 ± 3,391 4,45 0,0–12,2

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet 8–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 24**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	9 44,41 ± 8,436 44,10 31,1–56,5	9 5,14 ± 4,651 3,50 0,0–12,2
Itembank Mobilität – Rohwert		
Baseline	24 22,7 ± 6,78 22,5 3–32	–
Zyklus 3	22 24,3 ± 5,42 25,0 10–32	22 2,3 ± 2,96 3,0 -3–8
Zyklus 5	23 23,7 ± 7,07 25,0 0–32	23 1,3 ± 4,16 1,0 -7–9
Zyklus 9	23 24,7 ± 6,85 26,0 1–32	23 2,2 ± 4,03 3,0 -8–11
Zyklus 13	21 24,5 ± 6,79 25,0 4–32	21 2,2 ± 2,80 2,0 -3–8
Zyklus 25	14 28,4 ± 3,91 29,5 18–32	14 3,9 ± 2,73 3,5 0–10
Zyklus 37	12 27,4 ± 3,92 28,0 18–32	12 3,4 ± 2,97 4,0 -3–7

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet 8–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 24**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	9 27,4 ± 4,93 29,0 17–32	9 3,3 ± 2,74 3,0 0–9
Itembank obere Extremitäten – T-Score		
Baseline	23 39,16 ± 12,291 38,20 18,2–54,8	–
Zyklus 3	22 38,05 ± 12,102 34,90 21,0–54,8	22 -0,40 ± 7,760 0,00 -20,9–15,5
Zyklus 5	23 39,37 ± 11,660 39,30 16,6–54,8	22 0,21 ± 5,026 0,00 -13,5–10,5
Zyklus 9	23 38,00 ± 11,076 36,90 15,8–54,8	22 -1,21 ± 7,812 0,00 -25,3–7,7
Zyklus 13	21 40,69 ± 11,920 38,30 14,0–54,8	20 1,91 ± 7,300 0,80 -16,7–17,9
Zyklus 25	14 45,21 ± 10,600 48,40 28,8–54,8	13 4,86 ± 5,472 3,80 0,0–17,9
Zyklus 37	12 45,32 ± 10,643 50,35 29,7–54,8	11 6,20 ±6,926 6,10 -6,0–17,9

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **8–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 24**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	8 41,30 ± 11,268 35,05 31,1–54,8	8 4,94 ± 7,101 5,25 -8,4–15,5
Itembank obere Extremitäten – Rohwert		
Baseline	23 24,5 ± 8,76 28,0 4–32	–
Zyklus 3	22 23,5 ± 8,56 26,0 7–32	22 -0,6 ± 3,91 0,0 -9–8
Zyklus 5	23 25,3 ± 8,09 30,0 1–32	22 0,9 ± 2,95 0,0 -3–11
Zyklus 9	23 24,5 ± 8,07 28,0 1–32	22 0,0 ± 5,94 0,0 -17–10
Zyklus 13	21 26,2 ± 7,72 29,0 0–32	20 1,9 ± 3,94 0,0 -4–10
Zyklus 25	14 29,0 ± 4,24 31,5 21–32	13 2,8 ± 3,87 1,0 0–10
Zyklus 37	12 29,3 ± 3,70 31,5 22–32	11 4,1 ± 4,59 3,0 -1–13

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **8–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 24**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	8 27,8 ± 3,81 27,0 23–32	8 4,4 ± 5,42 3,0 -3–12

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (89)

In der Studie **SPRINT** wurde die Motorfunktion mittels des Fragenbogens PROMIS anhand der Itembänke Mobilität und obere Extremitäten erhoben. Alle Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion wurden aufgefordert den Fragebogen auszufüllen. Ob eine PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied die Prüfärztin/der Prüfarzt bei Baseline auf Basis der Lage der PN und der vorhandenen Symptomatik. Der selbstberichtete PROMIS wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8-18 Jahren bei Baseline und der elternberichtete PROMIS im Alter von 5-18 Jahren erhoben. Für den elternberichteten PROMIS wurde die Auswertung nach Alter (5-7 Jahre bzw. 8-18 Jahre) differenziert.

Insgesamt haben 24 Kinder und Jugendliche im Alter von 8-18 Jahren mit einer PN-assoziierten Morbidität der Motorfunktion den Fragebogen selbst beurteilt. Bei 33 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5-18 Jahren mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion wurde der Fragebogen von den Eltern bewertet. Von diesen waren 9 Kinder und Jugendliche im Alter von 5-7 Jahren bzw. 24 Kinder und Jugendliche im Alter von 8-18 Jahren.

Die Veränderung des Mittelwertes (sowohl Rohwert als auch T-Score) sowie die mittlere Veränderung gegenüber Baseline sind in Tabelle 4-114 bis Tabelle 4-117 für die einzelnen Alterskategorien sowie Selbst- und Fremdbeurteilung aufgeführt.

Bei Studieneinschluss hatten die Patientinnen und Patienten leichte Probleme bei der Mobilität und in den oberen Extremitäten. Es wurde im selbstberichteten PROMIS für die Patientinnen und Patienten ein mittlerer T-Score von 46,57 ± 6,537 für die Itembank Mobilität und von 45,95 ± 12,908 für die Itembank obere Extremitäten zu Baseline ermittelt, also leicht schlechter als der Durchschnitt der US-Referenzpopulation (ein Wert von 50 im T-Score). Die Eltern und

Erziehungsberechtigten schätzten die Motorfunktion zu Baseline niedriger ein als die Kinder selbst. Die Eltern und Erziehungsberechtigten (Alterskategorie 5-18 Jahre) geben im Mittel ein T-Score von 37,43 ± 7,323 für die Itembank Mobilität und von 38,15 ± 12,355 für die Itembank obere Extremitäten an, also mehr als eine Standardabweichung schlechter als die US-Referenzpopulation. Auch bei getrennter Betrachtung der Alterskategorien 5-7 Jahre (T-Score Mobilität: 36,15 ± 5,873; T-Score obere Extremitäten: 35,23 ± 12,897) und 8-18 Jahre (T-Score Mobilität: 37,86 ± 7,812; T-Score obere Extremitäten: 39,16 ± 12,291) ist eine schlechtere Einstufung durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten zu beobachten.

In beiden Itembänken ist sowohl beim selbstberichteten PROMIS als auch beim elternberichteten PROMIS eine leichte Verbesserung unter der Selumetinib-Behandlung im Studienverlauf zu beobachten.

Hinsichtlich des selbstberichteten PROMIS bewerten die Kinder und Jugendlichen zu Zyklus 49 ihre Mobilität im Vergleich zu Baseline mit 0,91 ± 11,632 Punkten leicht verbessert. Eine deutliche Verbesserung ist hingegen in der Itembank der oberen Extremitäten zu verzeichnen (6,47 ± 10,854 Punkte). Für den elternberichteten PROMIS (5-18 Jahre) steigt der mittlere T-Score bis Zyklus 49 für die Itembank Mobilität um 4,39 ± 4,485 Punkte und für die Itembank obere Extremitäten um 5,17 ± 6,317 Punkte. Auch bei differenzierter Betrachtung des elternberichteten PROMIS ist im Studienverlauf eine Verbesserung unter Selumetinib zu beobachten. In der Alterskategorie der 5-7-Jährigen war eine Verbesserung der Mobilität zu Zyklus 37 um 1,07 ± 3,553 Punkte bzw. der oberen Extremitäten um 2,97 ± 4,257 festzustellen. Zu Zyklus 49 waren jeweils nur Daten zu zwei Patientinnen und Patienten verfügbar, sodass die Werte nicht berechenbar waren. Für die Alterskategorie 8-18 Jahre betrug die Verbesserung des PROMIS im Vergleich zu Baseline in Zyklus 49 für die Mobilität 5,14 ± 4,651 Punkte und 4,94 ± 7,101 Punkte für die oberen Extremitäten.

Der jeweilige Verlauf der mittleren Veränderungen gegenüber Baseline kann der Abbildung 4-66 bis Abbildung 4-73 entnommen werden.

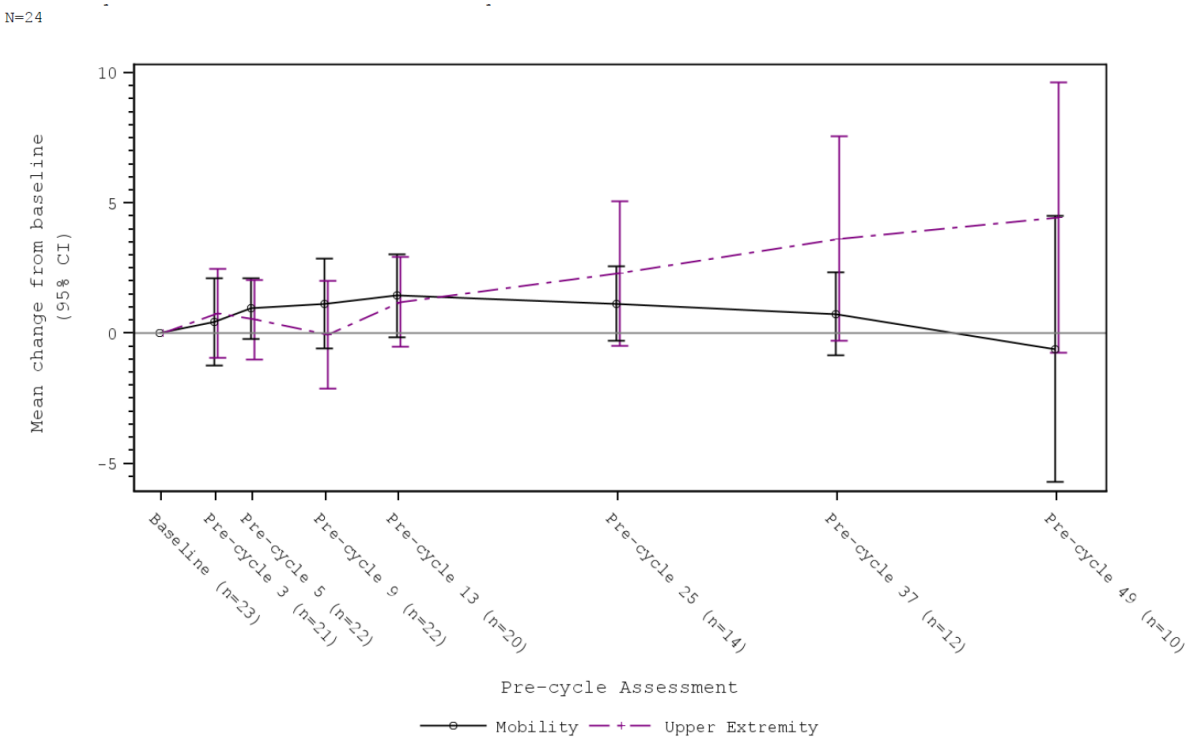

Abbildung 4-66: Selbstberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

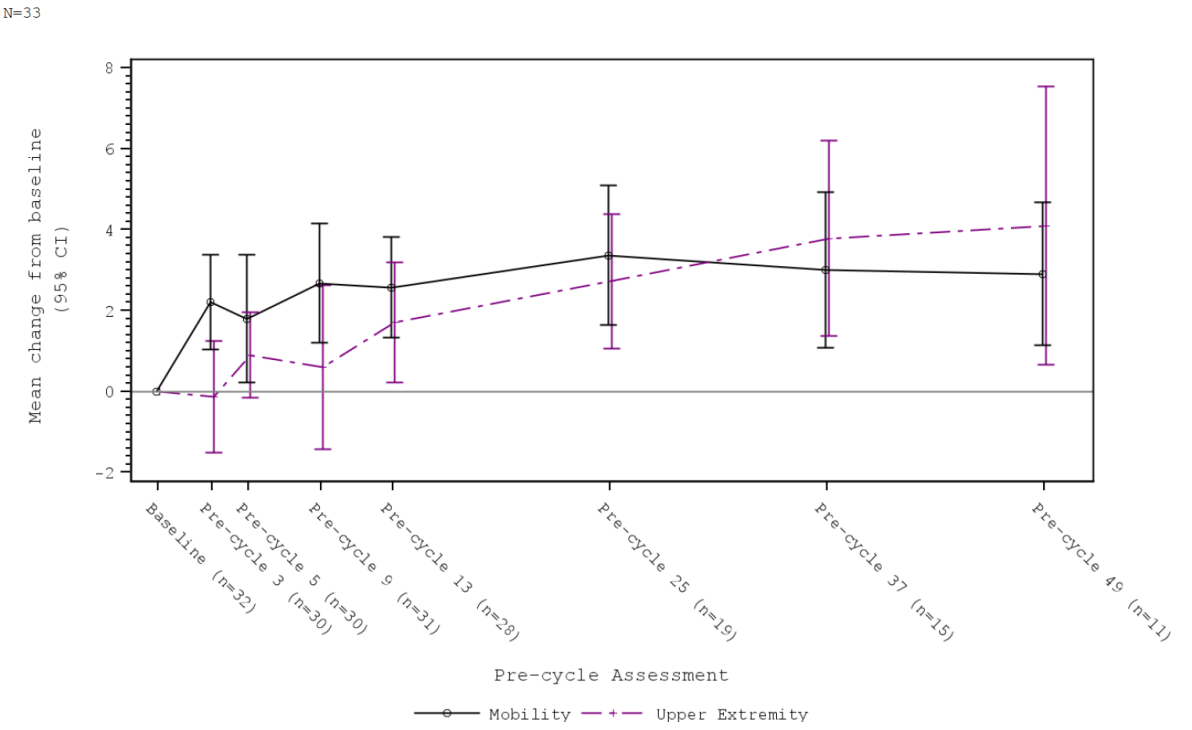

Abbildung 4-67: Elternberichteter (5–18 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

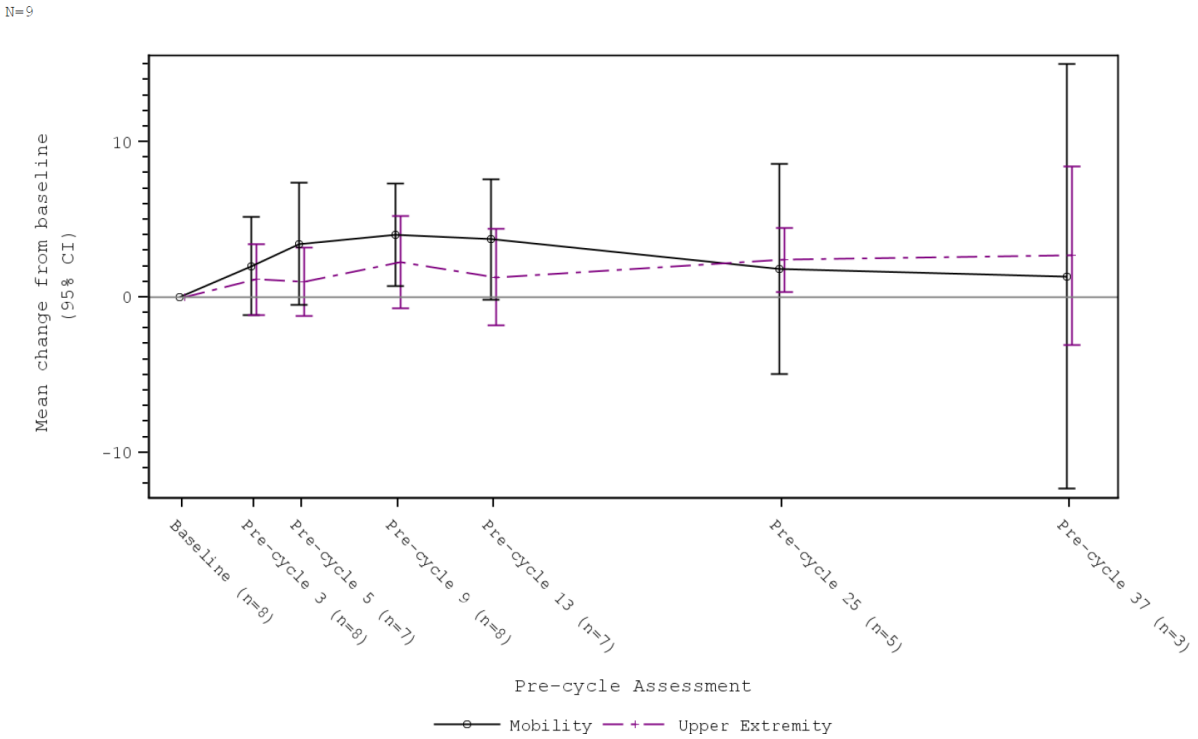

Abbildung 4-68: Elternberichteter (5–7 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (92)

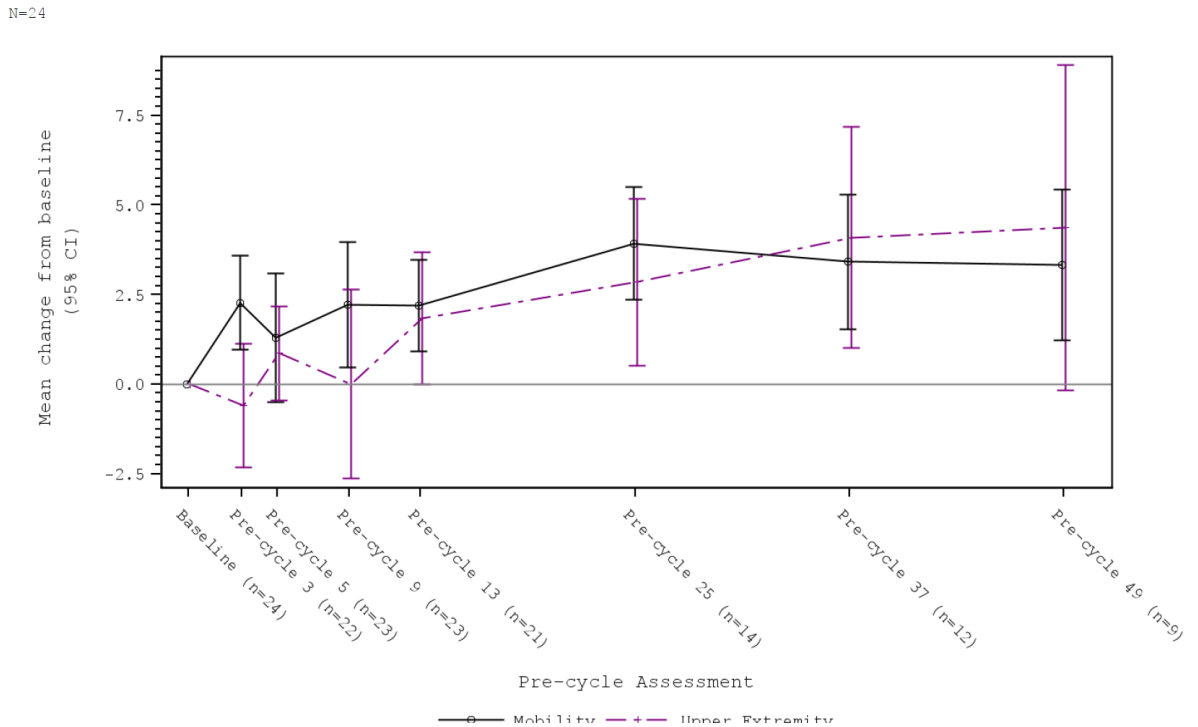

Abbildung 4-69: Elternberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (92)

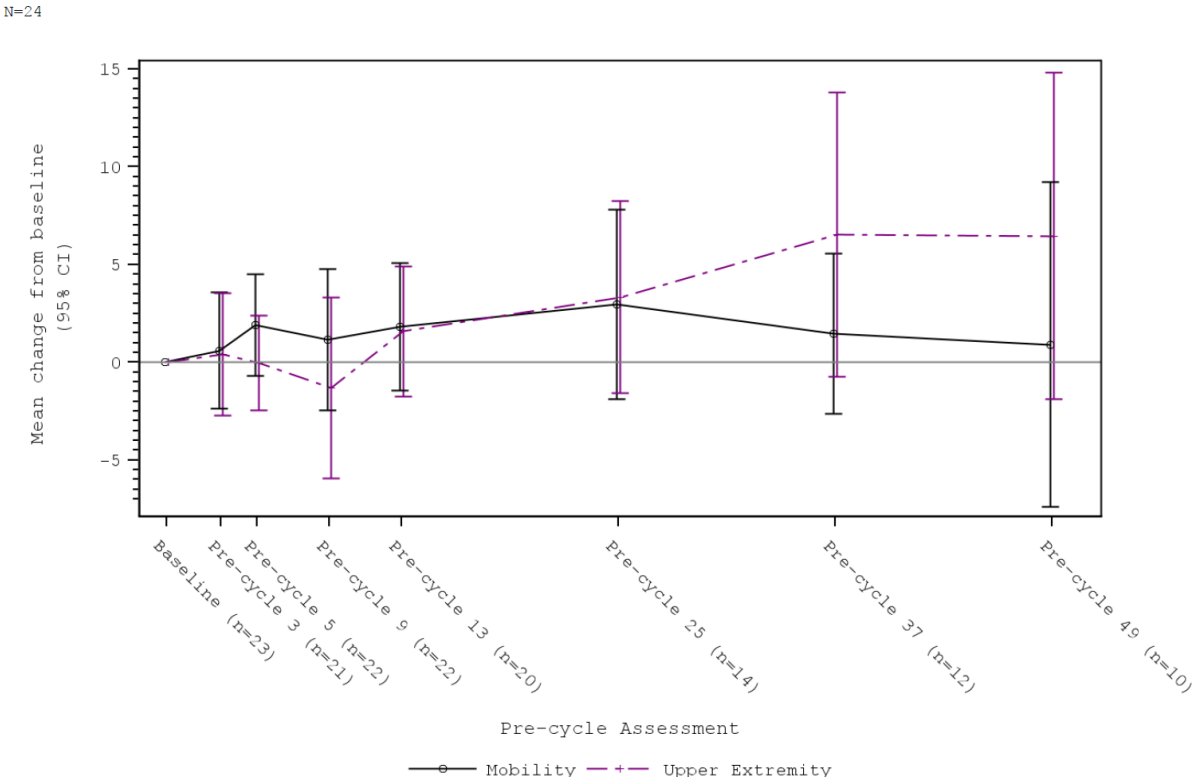

Abbildung 4-70: Selbstberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – T-Score – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

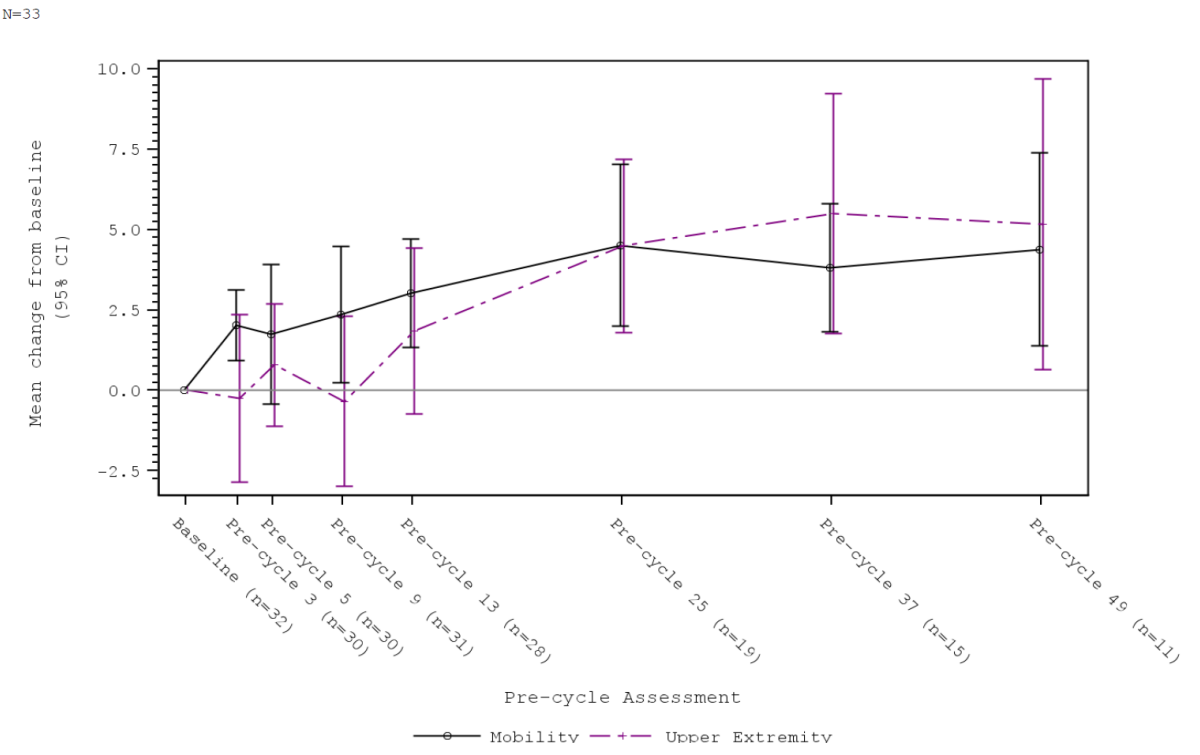

Abbildung 4-71: Elternberichteter (5–18 Jahre) PROMIS – T-Score – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

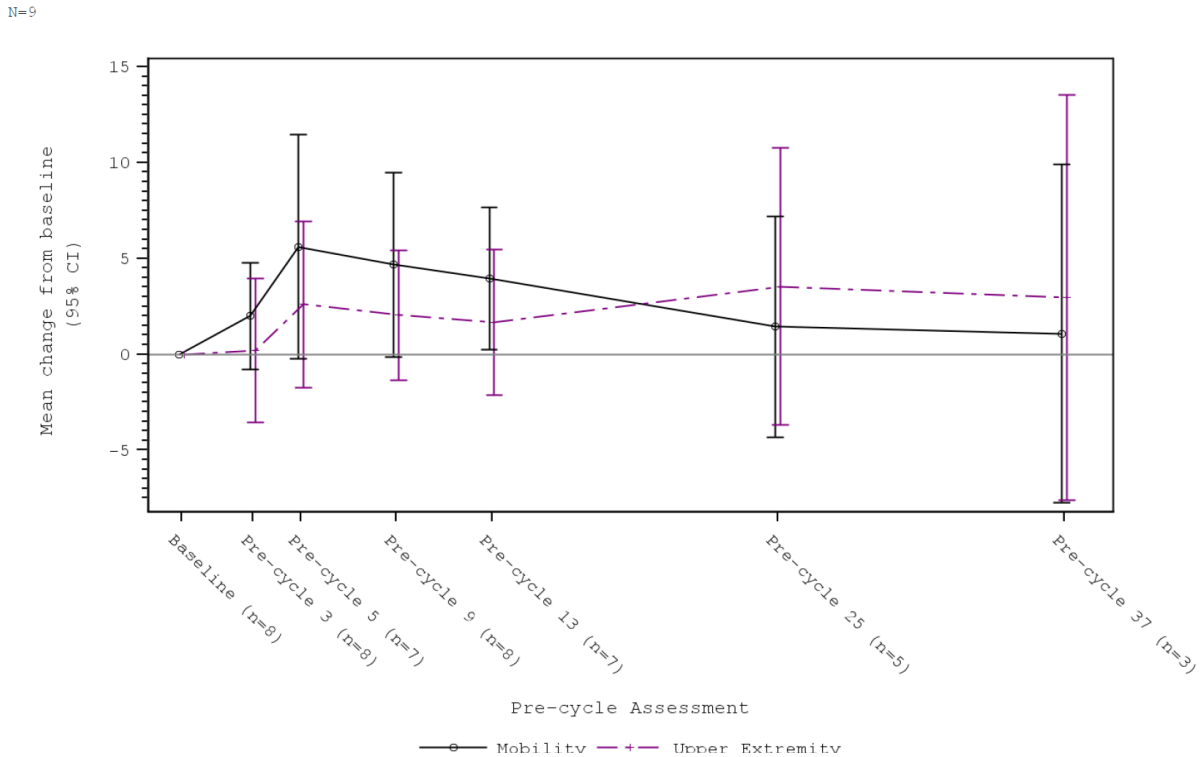

Abbildung 4-72: Elternberichteter (5–7 Jahre) PROMIS – T-Score – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (92)

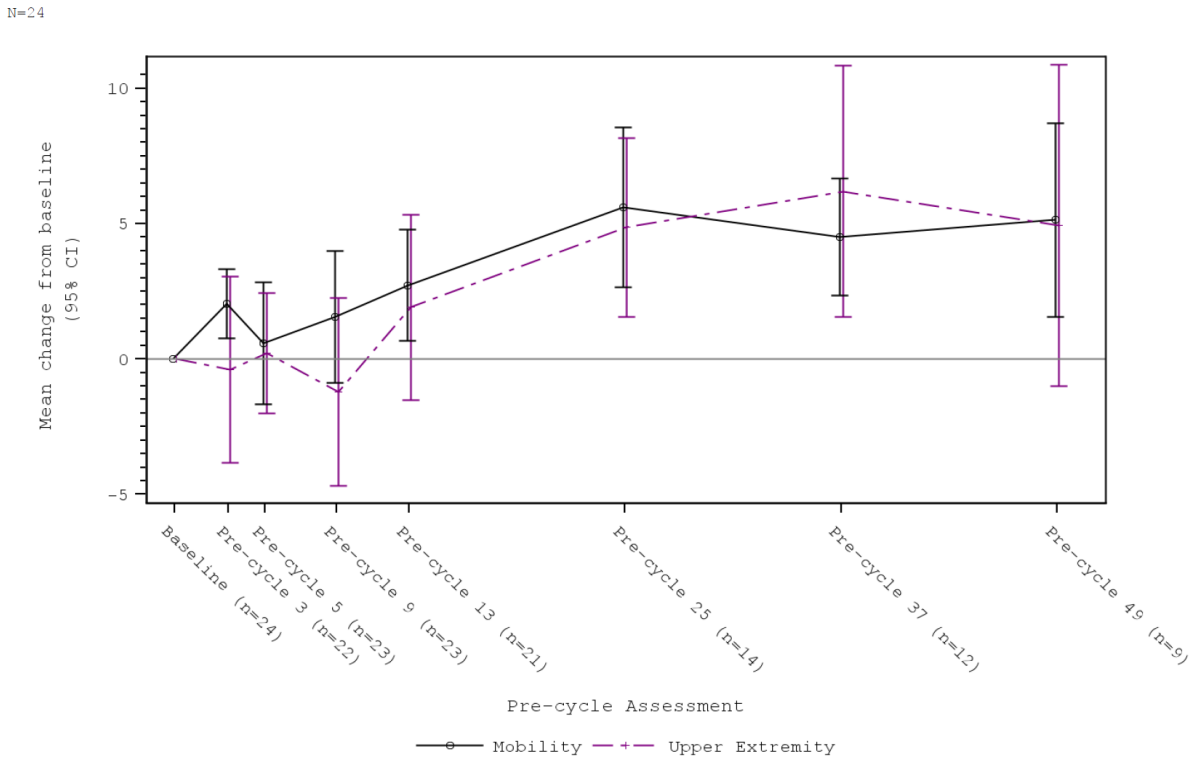

Abbildung 4-73: Elternberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – T-Score – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (92)

MMRM-Analyse

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – MMRM – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 33**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
PROMIS – selbstberichtet – Itembank Mobilität					
Zyklus 3	21	0,33	1,502	[-2,66; 3,32]	0,828
Zyklus 5	22	1,57	1,470	[-1,36; 4,49]	0,290
Zyklus 9	22	0,61	1,470	[-2,32; 3,54]	0,679
Zyklus 13	20	1,51	1,535	[-1,54; 4,57]	0,327
Zyklus 25	14	3,59	1,867	[-0,13; 7,31]	0,058
Zyklus 37	12	2,56	2,065	[-1,56; 6,67]	0,220
Zyklus 49	10	3,86	2,374	[-0,86; 8,59]	0,108
PROMIS – selbstberichtet – Itembank obere Extremitäten					
Zyklus 3	21	0,30	1,364	[-2,42; 3,02]	0,827
Zyklus 5	21	-0,12	1,364	[-2,85; 2,60]	0,928
Zyklus 9	21	-1,40	1,364	[-4,12; 1,32]	0,308
Zyklus 13	19	1,70	1,426	[-1,15; 4,54]	0,238
Zyklus 25	13	3,56	1,737	[0,10; 7,03]	0,044
Zyklus 37	11	6,53	1,915	[2,70; 10,35]	0,001
Zyklus 49	–	–	–	–	–

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Das MMRM-Modell basiert auf den transformierten Werten.

Quelle: (86)

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – MMRM – elternberichtet (5–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren (FAS)** **N = 33**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
PROMIS – elternberichtet – Itembank Mobilität					
Zyklus 3	30	1,71	0,537	[0,60; 2,81]	0,004
Zyklus 5	30	1,88	1,014	[-0,20; 3,97]	0,075
Zyklus 9	31	2,23	0,988	[0,21; 4,25]	0,032
Zyklus 13	28	2,70	0,840	[0,97; 4,43]	0,004
Zyklus 25	19	4,08	1,268	[1,44; 6,72]	0,004
Zyklus 37	15	4,01	1,103	[1,54; 6,47]	0,005
Zyklus 49	11	3,95	1,426	[0,89; 7,01]	0,015
PROMIS – elternberichtet – Itembank obere Extremitäten					
Zyklus 3	30	-0,11	1,234	[-2,65; 2,42]	0,927
Zyklus 5	29	0,90	0,942	[-1,05; 2,84]	0,351
Zyklus 9	30	-0,19	1,217	[-2,69; 2,31]	0,879
Zyklus 13	27	1,58	1,301	[-1,10; 4,27]	0,235
Zyklus 25	18	4,61	1,309	[1,88; 7,34]	0,002
Zyklus 37	14	3,88	1,572	[0,59; 7,18]	0,023
Zyklus 49	10	3,84	1,711	[0,26; 7,43]	0,037

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt

Das MMRM-Modell basiert auf den transformierten Werten.

Quelle: (86)

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – MMRM – elternberichtet (5–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–7 Jahren (FAS)** **N = 33**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
PROMIS – elternberichtet – Itembank Mobilität					
Zyklus 3	8	–	–	–	–
Zyklus 5	7	–	–	–	–
Zyklus 9	8	–	–	–	–
Zyklus 13	7	–	–	–	–
Zyklus 25	5	–	–	–	–
Zyklus 37	3	–	–	–	–
Zyklus 49	2	–	–	–	–
PROMIS – elternberichtet – Itembank obere Extremitäten					
Zyklus 3	8	–	–	–	–
Zyklus 5	7	–	–	–	–
Zyklus 9	8	–	–	–	–
Zyklus 13	7	–	–	–	–
Zyklus 25	5	–	–	–	–
Zyklus 37	3	–	–	–	–
Zyklus 49	2	–	–	–	–

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt

Das MMRM-Modell basiert auf den transformierten Werten.

Quelle: (93)

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – MMRM – elternberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 33**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
PROMIS – elternberichtet – Itembank Mobilität					
Zyklus 3	22	1,48	0,665	[0,02; 2,95]	0,048
Zyklus 5	23	0,43	0,990	[-1,63; 2,50]	0,667
Zyklus 9	23	1,40	1,102	[-0,91; 3,70]	0,220
Zyklus 13	21	2,59	0,968	[0,56; 4,61]	0,015
Zyklus 25	14	4,02	2,390	[-2,30; 10,35]	0,159
Zyklus 37	12	4,23	1,315	[0,91; 7,56]	0,022
Zyklus 49	9	–	–	–	–
PROMIS – elternberichtet – Itembank obere Extremitäten					
Zyklus 3	22	-0,45	1,550	[-3,70; 2,81]	0,777
Zyklus 5	22	0,17	1,087	[-2,11; 2,46]	0,874
Zyklus 9	22	-1,26	1,412	[-4,23; 1,72]	0,386
Zyklus 13	20	1,44	1,586	[-1,92; 4,80]	0,378
Zyklus 25	13	4,64	1,611	[1,17; 8,12]	0,013
Zyklus 37	11	4,16	1,926	[-0,11; 8,43]	0,055
Zyklus 49	8	–	–	–	–

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt

Das MMRM-Modell basiert auf den transformierten Werten.

Quelle: (93)

Die Analysen zum PROMIS auf Basis des MMRM-Modells unterstützen die Ergebnisse der durchschnittlichen Veränderung gegenüber Baseline. Für den selbstberichteten Fragebogen zeigten sich zu Zyklus 25 und 37 statistisch signifikante Verbesserungen für die Itembank der oberen Extremitäten.

Für den elternberichteten Fragebogen (5-18 Jahre) ergaben sich hinsichtlich der Itembank Mobilität durchweg signifikante Verbesserungen, während diese in Bezug auf die Itembank der

oberen Extremitäten erst ab Zyklus 25 zu beobachten waren. Eine separate Auswertung für die Alterskategorie 5-7 Jahre war nicht möglich, da das Kriterium von mindestens 10 Patientinnen und Patienten nicht für das MMRM-Modell erfüllt war. In der Alterskategorie der 8-18-Jährigen waren für den elternberichteten PROMIS signifikante Verbesserungen der Mobilität zu Zyklus 3, 13 und 37 sowie für die Itembank der oberen Extremitäten zu Zyklus 25 nachweisbar.

Die Veränderungen des adjustierten Mittelwertes im Studienverlauf sind der Abbildung 4-74 bis Abbildung 4-79 zu entnehmen.

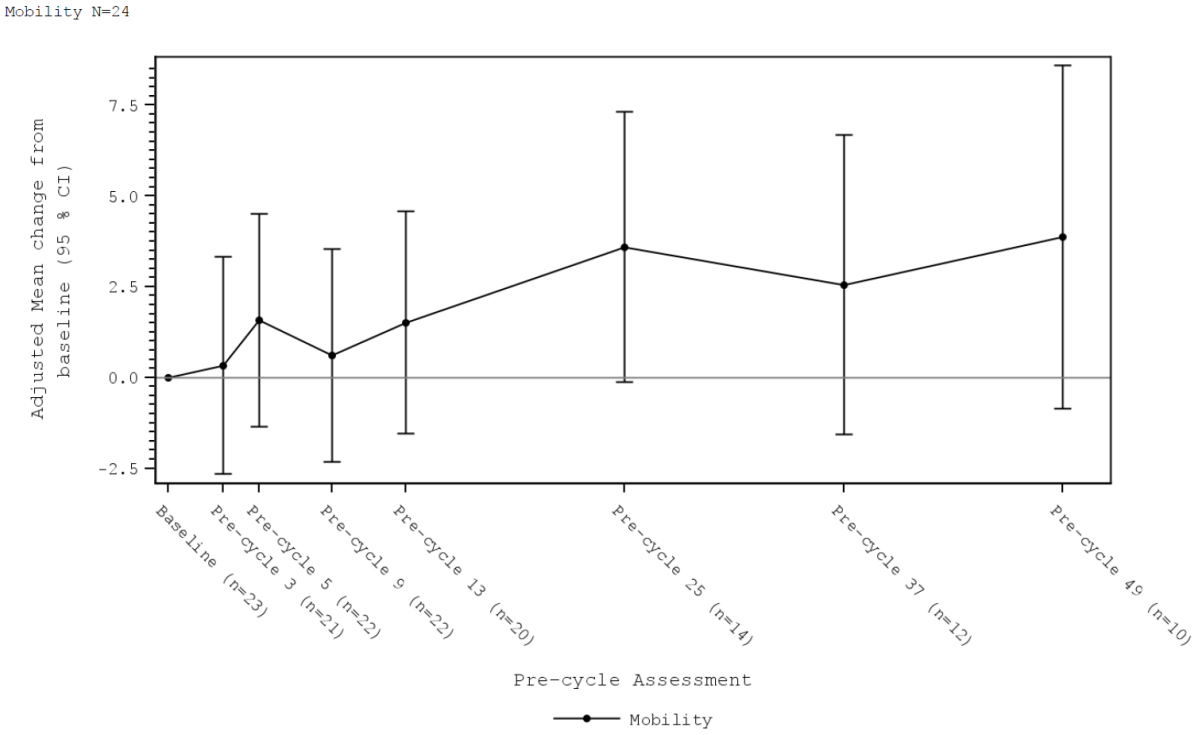

Abbildung 4-74: Selbstberichteter PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

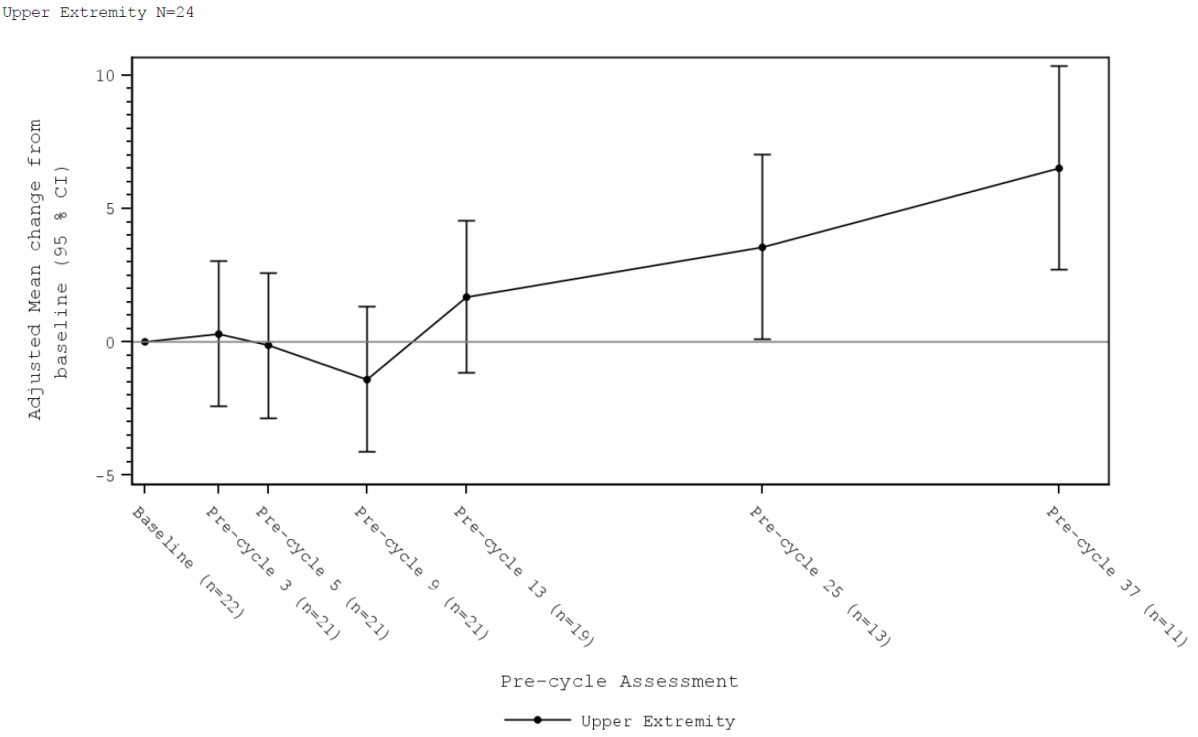

Abbildung 4-75: Selbstberichteter PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

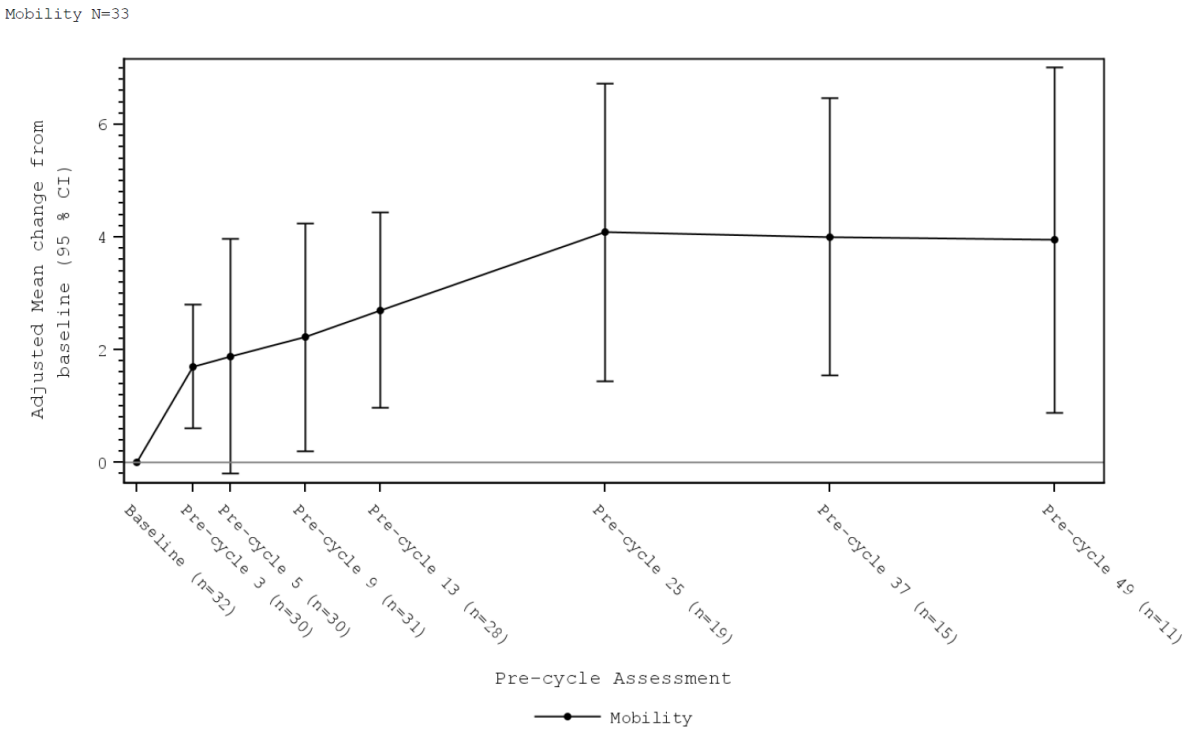

Abbildung 4-76: Elternberichteter (5 – 18 Jahre) PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

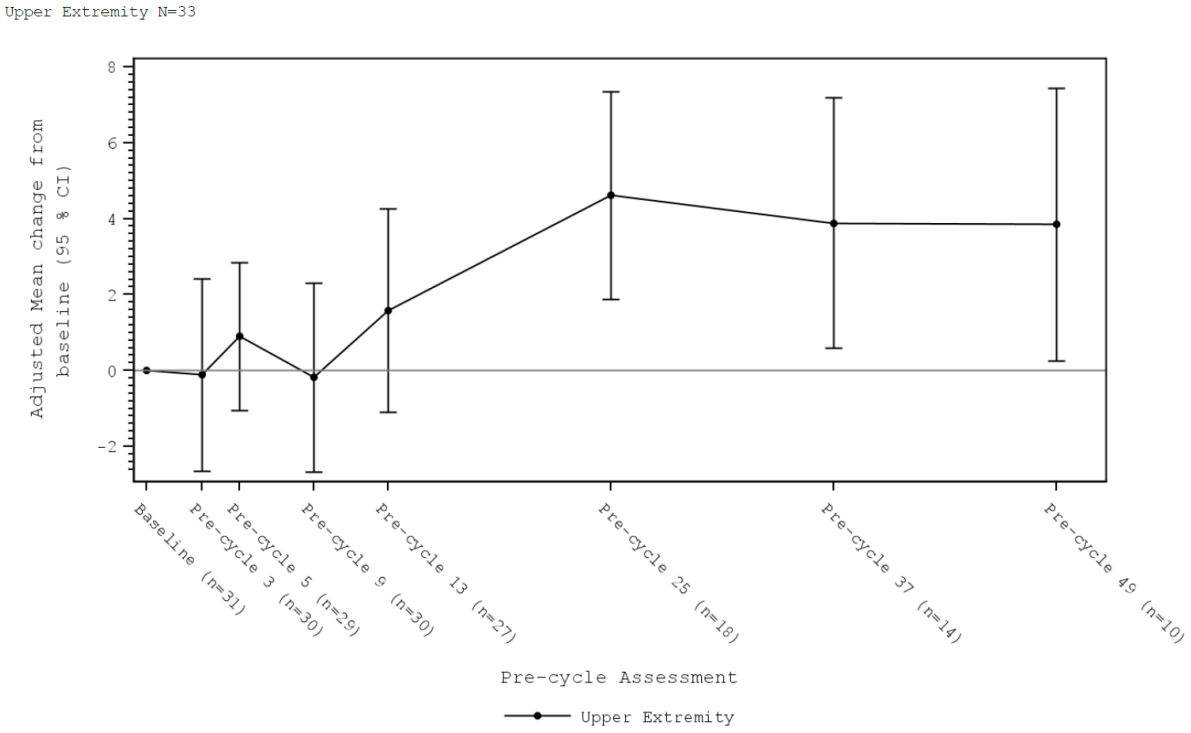

Abbildung 4-77: Elternberichteter (5 – 18 Jahre) PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

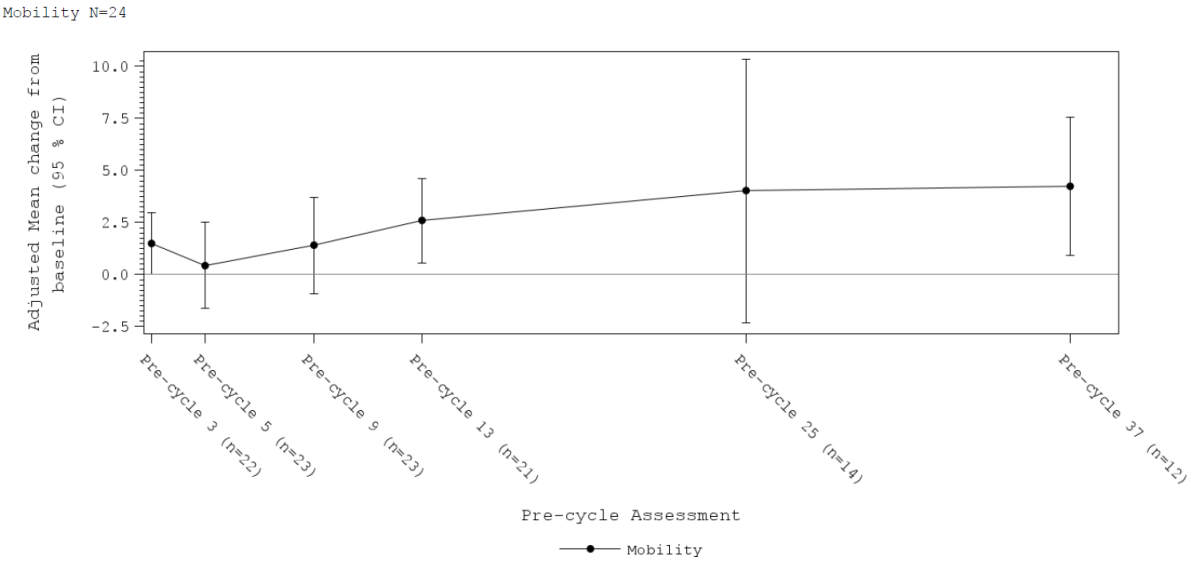

Abbildung 4-78: Elternberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (93)

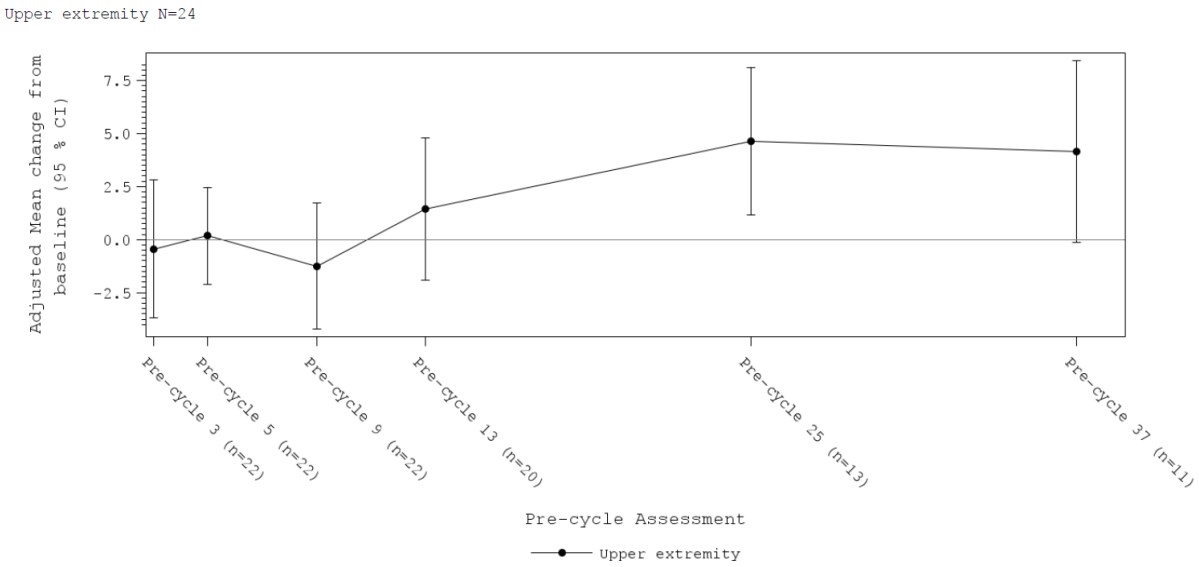

Abbildung 4-79: Elternberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (93)

Responderanalysen

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „PROMIS (Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Responderanalysen“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 4,8 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 4,8 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Itembank Mobilität		
Zyklus 3	3/21 (14,3) [3,0; 36,3]	1/21 (4,8) [0,1; 23,8]
Zyklus 5	3/22 (13,6) [2,9; 34,9]	1/22 (4,5) [0,1; 22,8]
Zyklus 9	4/22 (18,2) [5,2; 40,3]	2/22 (9,1) [1,1; 29,2]
Zyklus 13	2/20 (10,0) [1,2; 31,7]	1/20 (5,0) [0,1; 24,9]
Zyklus 25	1/14 (7,1) [0,2; 33,9]	0/14 (0,0) [0,0; 23,2]
Zyklus 37	1/12 (8,3) [0,2; 38,5]	0/12 (0,0) [0,0; 26,5]
Zyklus 49	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]
Gesamt	6/22 (27,3) [10,7; 50,2]	3/22 (13,6) [2,9; 34,9]
Itembank obere Extremitäten		
Zyklus 3	4/21 (19,0) [5,4; 41,9]	1/21 (4,8) [0,1; 23,8]
Zyklus 5	3/21 (14,3) [3,0; 36,3]	1/21 (4,8) [0,1; 23,8]
Zyklus 9	2/21 (9,5) [1,2; 30,4]	3/21 (14,3) [3,0; 36,3]
Zyklus 13	3/19 (15,8) [3,4; 39,6]	1/19 (5,3) [0,1; 26,0]
Zyklus 25	3/13 (23,1) [5,0; 53,8]	1/13 (7,7) [0,2; 36,0]
Zyklus 37	4/11 (36,4) [10,9; 69,2]	1/11 (9,1) [0,2; 41,3]
Zyklus 49	3/9 (33,3) [7,5; 70,1]	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]
Gesamt	7/21 (33,3) [14,6; 57,0]	5/21 (23,8) [8,2; 47,2]

BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: (90)

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt „PROMIS (Elternberichtet (5–7 Jahre) – Responderanalysen“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 4,8 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 4,8 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Itembank Mobilität		
Zyklus 3	1/8 (12,5) [0,3; 52,7]	0/8 (0,0) [0,0; 36,9]
Zyklus 5	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 9	4/8 (50,0) [15,7; 84,3]	0/8 (0,0) [0,0; 36,9]
Zyklus 13	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 25	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]
Zyklus 37	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Zyklus 49	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt	4/8 (50,0) [15,7; 84,3]	1/8 (12,5) [0,3; 52,7]
Itembank obere Extremitäten		
Zyklus 3	1/8 (12,5) [0,3; 52,7]	0/8 (0,0) [0,0; 36,9]
Zyklus 5	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 9	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]	0/8 (0,0) [0,0; 36,9]
Zyklus 13	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 25	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 37	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Zyklus 49	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt	3/8 (37,5) [8,5; 75,5]	0/8 (0,0) [0,0; 36,9]

BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: (90)

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „PROMIS (Elternberichtet (8–18 Jahre) – Responderanalysen“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 4,8 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 4,8 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Itembank Mobilität		
Zyklus 3	4/22 (18,2) [5,2; 40,3]	0/22 (0,0) [0,0; 15,4]
Zyklus 5	6/23 (26,1) [10,2; 48,4]	1/23 (4,3) [0,1; 21,9]
Zyklus 9	6/23 (26,1) [10,2; 48,4]	2/23 (8,7) [1,1; 28,0]
Zyklus 13	5/21 (23,8) [8,2; 47,2]	0/21 (0,0) [0,0; 16,1]
Zyklus 25	5/14 (35,7) [12,8; 64,9]	0/14 (0,0) [0,0; 23,2]
Zyklus 37	5/12 (41,7) [15,2; 72,3]	0/12 (0,0) [0,0; 26,5]
Zyklus 49	2/9 (22,2) [2,8; 60,0]	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]
Gesamt	14/23 (60,9) [38,5; 80,3]	2/23 (8,7) [1,1; 28,0]
Itembank obere Extremitäten		
Zyklus 3	1/22 (4,5) [0,1; 22,8]	3/22 (13,6) [2,9; 34,9]
Zyklus 5	2/22 (9,1) [1,1; 29,2]	0/22 (0,0) [0,0; 15,4]
Zyklus 9	3/22 (13,6) [2,9; 34,9]	3/22 (13,6) [2,9; 34,9]
Zyklus 13	5/20 (25,0) [8,7; 49,1]	0/20 (0,0) [0,0; 16,8]
Zyklus 25	3/13 (23,1) [5,0; 53,8]	0/13 (0,0) [0,0; 24,7]
Zyklus 37	4/11 (36,4) [10,9; 69,2]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 49	3/8 (37,5) [8,5; 75,5]	0/8 (0,0) [0,0; 36,9]
Gesamt	8/22 (36,4) [17,2; 59,3]	4/22 (18,2) [5,2; 40,3]

BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: (90)

Die Berechnung der Responderanalysen erfolgte auf Basis der Relevanzschwelle von mindestens 4,8 Punkten bezogen auf den Rohwert. Dieser Schwellenwert entspricht einem klinisch relevanten Unterschied von 15 % gemäß Modulvorlage.

Für den selbstberichteten PROMIS erreichten 27,3 % der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung für die Itembank Mobilität und 33,3 % für die Itembank obere Extremitäten. Eine Verschlechterung des PROMIS wurde über den Studienverlauf mit 13,6 % (Mobilität) bzw. 23,8 % (obere Extremitäten) seltener beobachtet.

Für den elternberichteten PROMIS (5-18 Jahre) erreichten 58,1 % der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung für die Itembank Mobilität und 36,7 % für die Itembank obere Extremitäten. Auch beim elternberichteten PROMIS trat eine Verschlechterung um mindestens 4,8 Punkte deutlich seltener ein (9,7 % [Mobilität] bzw. 13,3 % [obere Extremitäten]) als eine Verbesserung (92). Auch bei differenzierter Betrachtung der Alterskategorien 5-7 Jahre und 8-18 Jahre zeigten sich vergleichbare Anteile hinsichtlich einer Verbesserung.

Folglich zeigten zwischen 27,3-60,9 % der Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Motorfunktion gemäß PROMIS unter der Behandlung mit Selumetinib. Eine klinisch relevante Verschlechterung trat über den Studienverlauf mit 0,0-23,8 % deutlich seltener auf.

Studie D1346C00013

Der Endpunkt Motorfunktion: PROMIS wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben (30).

Studie D1346C00011

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – Veränderung gegenüber Baseline – Selbstberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Selbstberichtet** **8–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 11**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Itembank Mobilität – Rohwert		
Baseline	11 36,3 ± 4,29 37,0 27–40	–
Zyklus 1	11 37,6 ± 1,91 38,0 33–40	11 1,4 ± 2,98 0,0 -2–7
Zyklus 2	11 37,8 ± 2,71 39,0 31–40	11 1,5 ± 3,62 1,0 -4–9
Zyklus 3	11 38,2 ± 2,75 39,0 31–40	11 1,9 ± 2,77 2,0 -2–8
Zyklus 4	11 37,9 ± 3,21 39,0 30–40	11 1,6 ± 2,77 1,0 -1–9
Zyklus 6	11 38,2 ± 1,66 38,0 35–40	11 1,9 ± 2,95 1,0 -2–8

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Selbstberichtet** **8–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 11**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 8	11 39,2 ± 1,60 40,0 35–40	11 2,9 ± 3,51 1,0 0–9
Zyklus 10	11 38,6 ± 1,80 39,0 34–40	11 2,4 ± 3,67 1,0 -1–9
Zyklus 12	9 39,1 ± 1,54 40,0 36–40	9 3,3 ± 4,36 2,0 -1–10
Zyklus 16	6 38,3 ± 2,07 39,0 35–40	6 1,3 ± 4,50 0,0 -2–10
Zyklus 20	1 37,0 ± n. b. 37,0 37–37	1 0,0 ± n. b. 0,0 0–0
Itembank obere Extremitäten – Rohwert		
Baseline	11 36,7 ± 1,35 37,0 34–38	–
Zyklus 1	11 37,0 ± 1,00 37,0 35–38	11 0,3 ± 0,90 0,0 -1–2
Zyklus 2	11 36,9 ± 1,45 38,0 34–38	11 0,2 ± 1,25 0,0 -2–3

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Selbstberichtet** **8–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 11**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 3	11 37,4 ± 0,92 38,0 35–38	11 0,6 ± 1,12 0,0 -1–3
Zyklus 4	11 37,4 ± 0,92 38,0 35–38	11 0,6 ± 1,29 0,0 -1–3
Zyklus 6	11 37,5 ± 0,93 38,0 35–38	11 0,8 ± 1,47 0,0 -1–4
Zyklus 8	11 37,7 ± 0,65 38,0 36–38	11 1,0 ± 1,00 1,0 0–3
Zyklus 10	11 37,5 ± 1,21 38,0 35–38	11 0,7 ± 1,35 1,0 -2–3
Zyklus 12	9 37,3 ± 1,32 38,0 35–38	9 0,9 ± 1,45 1,0 -2–3
Zyklus 16	6 37,2 ± 0,98 37,5 36–38	6 0,3 ± 1,03 0,0 -1–2
Zyklus 20	1 38,0 ± n. b. 38,0 38–38	1 1,0 ± n. b. 1,0 1–1

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Selbstberichtet** **8–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 11**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min–Max	Min–Max

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; s: Standardabweichung

N*: Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (84)

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet (5–18 Jahre)“ aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Elternberichtet** **5–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 15**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Itembank Mobilität – Rohwert		
Baseline	15 37,0 ± 5,03 39,0 21–40	–
Zyklus 1	15 37,2 ± 4,43 39,0 24–40	15 0,2 ± 1,26 0,0 -2–3
Zyklus 2	15 37,5 ± 4,63 40,0 26–40	15 0,5 ± 2,97 0,0 -6–5
Zyklus 3	15 37,6 ± 3,72 39,0 27–40	15 0,6 ± 2,23 0,0 -3–6
Zyklus 4	15 37,8 ± 4,71 40,0 23–40	15 0,8 ± 2,08 0,0 -2–5
Zyklus 6	15 38,5 ± 2,90 40,0 31–40	15 1,5 ± 2,95 0,0 -1–10
Zyklus 8	15 38,2 ± 3,08 40,0 30–40	15 1,2 ± 2,68 0,0 -2–9

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Elternberichtet** **5–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 15**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 10	15 38,1 ± 3,63 40,0 29–40	15 1,1 ± 3,15 0,0 -3–8
Zyklus 12	12 38,3 ± 3,55 40,0 29–40	12 1,8 ± 4,17 0,0 -4–12
Zyklus 16	6 37,5 ± 3,89 40,0 32–40	6 2,2 ± 4,92 0,0 -1–12
Zyklus 20	1 30,0 ± n. b. 30,0 30–30	1 -3,0 ± n. b. -3,0 -3–(-3)
Itembank obere Extremitäten – Rohwert		
Baseline	15 36,2 ± 2,27 37,0 32–38	–
Zyklus 1	15 36,7 ± 1,84 38,0 32–38	15 0,5 ± 2,64 0,0 -6–4
Zyklus 2	15 36,2 ± 3,14 38,0 27–38	15 0,0 ± 3,48 0,0 -11–4
Zyklus 3	15 37,0 ± 2,00 38,0 31–38	15 0,8 ± 2,08 0,0 -4–4

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Elternberichtet** **5–18 Jahre mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 15**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 4	15 37,2 ± 2,08 38,0 30–38	15 1,0 ± 3,16 0,0 -8–5
Zyklus 6	15 37,2 ± 1,78 38,0 31–38	15 1,0 ± 3,02 0,0 -7–5
Zyklus 8	15 37,3 ± 1,05 38,0 35–38	15 1,1 ± 2,00 0,0 -2–4
Zyklus 10	15 37,5 ± 0,92 38,0 35–38	15 1,3 ± 1,91 0,0 -1–5
Zyklus 12	12 37,3 ± 1,23 38,0 35–38	12 1,2 ± 2,55 0,5 -3–5
Zyklus 16	6 36,8 ± 1,60 37,5 34–38	6 0,0 ± 2,53 0,0 -4–4
Zyklus 20	1 36,0 ± n. b. 36,0 36–36	1 -2,0 ± n. b. -2,0 -2–(-2)

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; s: Standardabweichung

N*: Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (84)

Der PROMIS besteht aus acht Items auf einer 5-Punkte-Likert-Skala mit einer Gesamtpunktzahl von 40. Bei Studienbeginn lag der mittlere Rohwert des PROMIS (selbstberichtet) bei 36,3 Punkten für die Mobilität und 36,7 Punkten für die oberen Extremitäten. Für den elternberichteten PROMIS lag der Wert für die Mobilität bei 37,0 Punkten und für die oberen Extremitäten bei 36,2 Punkten. Auf Basis des vergleichsweise hohen Ausgangswertes, bestand im Studienverlauf nur ein begrenzten Spielraum für weitere Verbesserungen hinsichtlich des PROMIS.

Im Verlauf der Studie ergab sich ein Trend zur Verbesserung der Motorfunktion in der Itembank Mobilität in Zyklus 12 (selbstberichtet) und Zyklus 16 (elternberichtet), was auf die Wirkung von Selumetinib bei der Verbesserung der Mobilitätsfunktion der Patienten hinweist. Beim selbstberichtete PROMIS betrug die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Zyklus 4, Zyklus 8 und Zyklus 12 beim Mobilitätswert 1,6, 2,9 bzw. 3,3 Punkte und beim Wert für die oberen Extremitäten 0,6, 1,0 bzw. 0,9 Punkte. Bei den von den Eltern berichteten PROMIS-Scores betrug die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Zyklus 4, Zyklus 8 und Zyklus 12 für die Mobilität 0,8, 1,2 bzw. 1,8 Punkte und für den Score für die oberen Extremitäten 1,0, 1,1 bzw. 1,2 Punkte. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit im Laufe der Zeit unter der Behandlung mit Selumetinib.

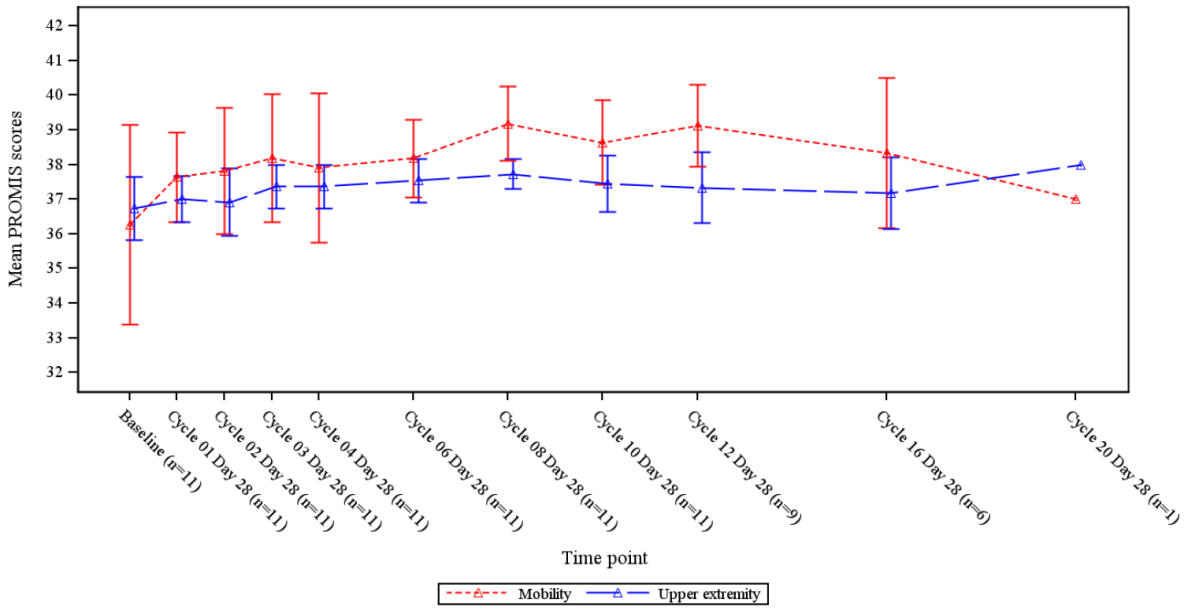

Abbildung 4-80: Selbstberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – Rohwert – Absolute Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

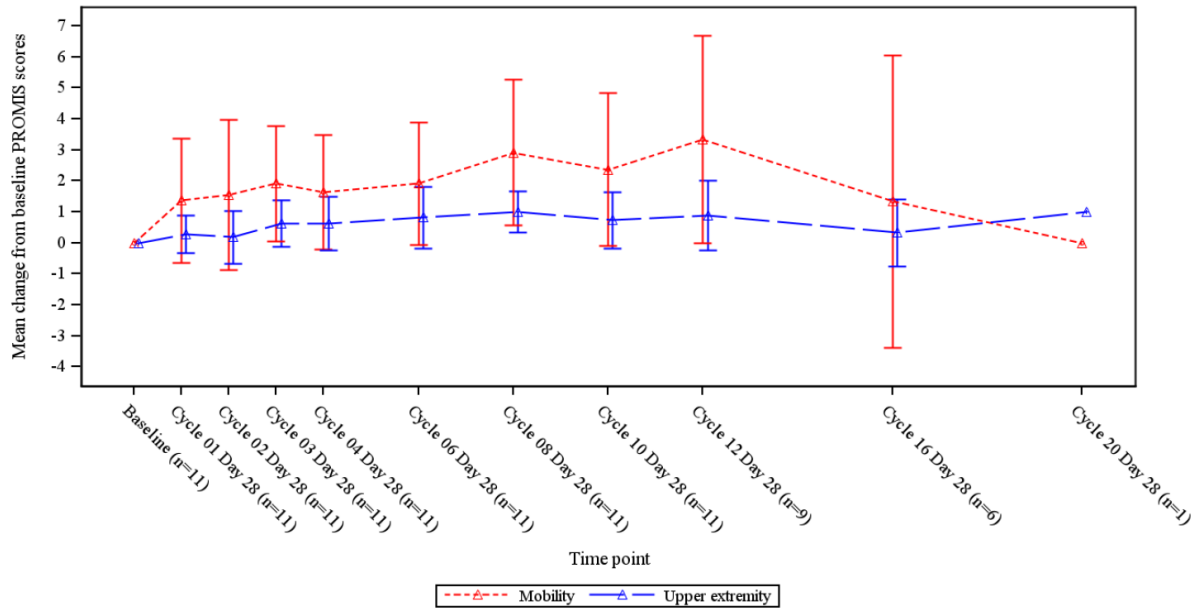

Abbildung 4-81: Selbstberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

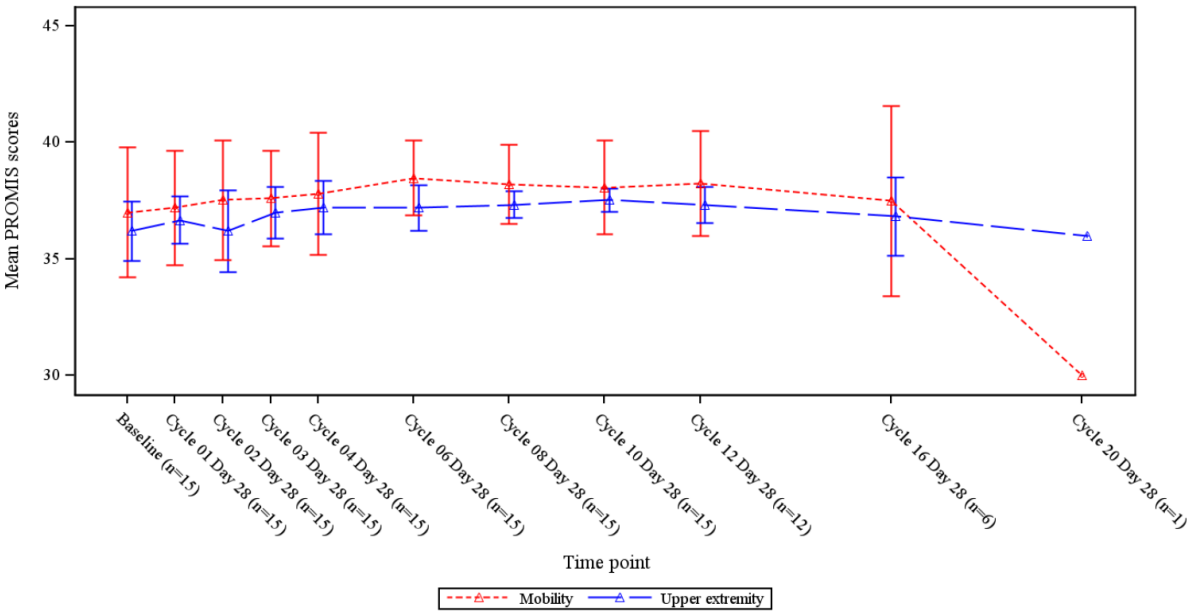

Abbildung 4-82: Elternberichteter (5–18 Jahre) PROMIS – Rohwert – Absolute Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

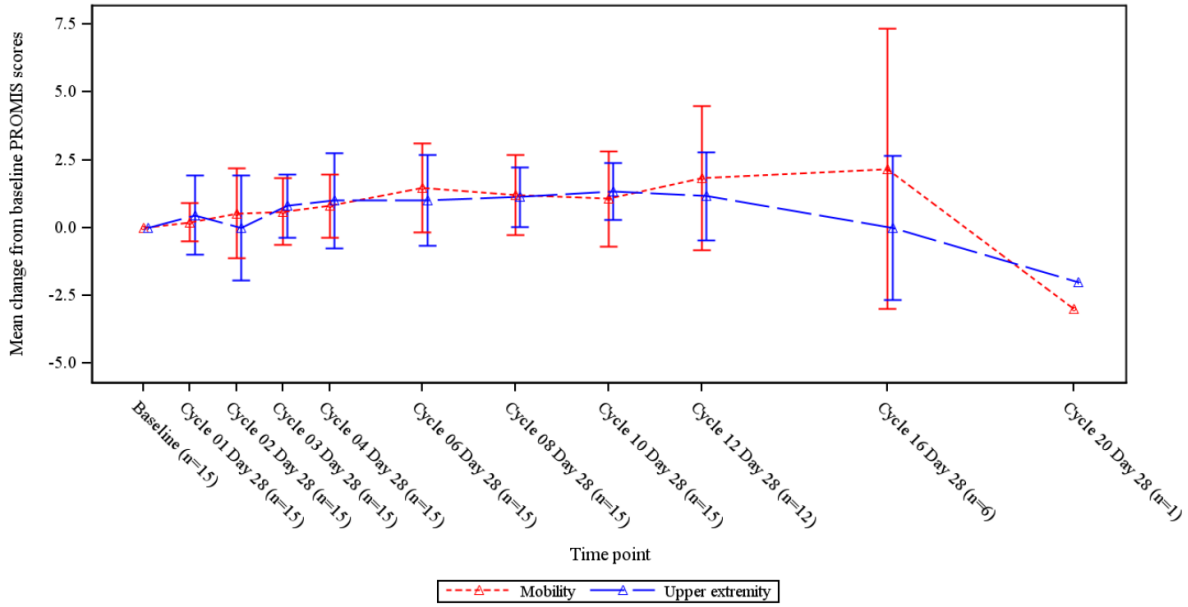

Abbildung 4-83: Elternberichteter (5–18 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

MMRM-Analyse

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – MMRM – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**			
D1346C00011 Datenschnitt: 16. August 2022	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (SAF) N = 11**			
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**
PROMIS – selbstberichtet – Itembank Mobilität				
Zyklus 1	11	1,4	0,37	[0,5; 2,2]
Zyklus 2	11	1,5	0,70	[0,0; 3,1]
Zyklus 3	11	1,9	0,61	[0,5; 3,3]
Zyklus 4	11	1,6	0,74	[0,0; 3,3]
Zyklus 6	11	1,9	0,27	[1,3; 2,5]
Zyklus 8	11	2,9	0,38	[2,1; 3,8]
Zyklus 10	11	2,4	0,47	[1,3; 3,4]
Zyklus 12	9	–	–	–
Zyklus 16	6	–	–	–
Zyklus 20	1	–	–	–
PROMIS – selbstberichtet – Itembank obere Extremitäten				
Zyklus 1	11	0,3	0,21	[-0,2; 0,7]
Zyklus 2	11	0,2	0,35	[-0,6; 1,0]
Zyklus 3	11	0,6	0,24	[0,1; 1,2]
Zyklus 4	11	0,6	0,27	[0,0; 1,3]
Zyklus 6	11	0,8	0,31	[0,0; 1,6]
Zyklus 8	11	1,0	0,16	[0,5; 1,5]
Zyklus 10	11	0,7	0,33	[0,0; 1,5]
Zyklus 12	9	–	–	–
Zyklus 16	6	–	–	–
Zyklus 20	1	–	–	–

BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SAF: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: (84)

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS – MMRM – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**			
D1346C00011 Datenschnitt: 16. August 2022	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren (SAF) N = 15**			
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**
PROMIS – elternberichtet – Itembank Mobilität				
Zyklus 1	15	0,2	0,29	[-0,5; 0,9]
Zyklus 2	15	0,5	0,70	[-0,9; 2,0]
Zyklus 3	15	0,6	0,41	[-0,3; 1,6]
Zyklus 4	15	0,8	0,51	[-0,3; 1,9]
Zyklus 6	15	1,5	0,53	[0,1; 2,8]
Zyklus 8	15	1,2	0,47	[0,0; 2,4]
Zyklus 10	15	1,1	0,65	[-0,4; 2,5]
Zyklus 12	12	1,4	0,80	[-0,4; 3,3]
Zyklus 16	6	–	–	–
Zyklus 20	1	–	–	–
PROMIS – elternberichtet – Itembank obere Extremitäten				
Zyklus 1	15	0,5	0,43	[-0,4; 1,4]
Zyklus 2	15	0,0	0,79	[-1,7; 1,7]
Zyklus 3	15	0,8	0,46	[-0,2; 1,8]
Zyklus 4	15	1,0	0,55	[-0,2; 2,2]
Zyklus 6	15	1,0	0,47	[0,0; 2,0]
Zyklus 8	15	1,1	0,28	[0,5; 1,8]
Zyklus 10	15	1,3	0,22	[0,9; 1,8]
Zyklus 12	12	1,1	0,34	[0,4; 1,9]
Zyklus 16	6	–	–	–
Zyklus 20	1	–	–	–

BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SAF: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: (84)

Die Analysen zum PROMIS auf Basis des MMRM-Modells unterstützen die Ergebnisse der durchschnittlichen Veränderung gegenüber Studienbeginn.

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

Die Veränderungen des adjustierten Mittelwertes im Studienverlauf sind der Abbildung 4-84 bis Abbildung 4-87 zu entnehmen.

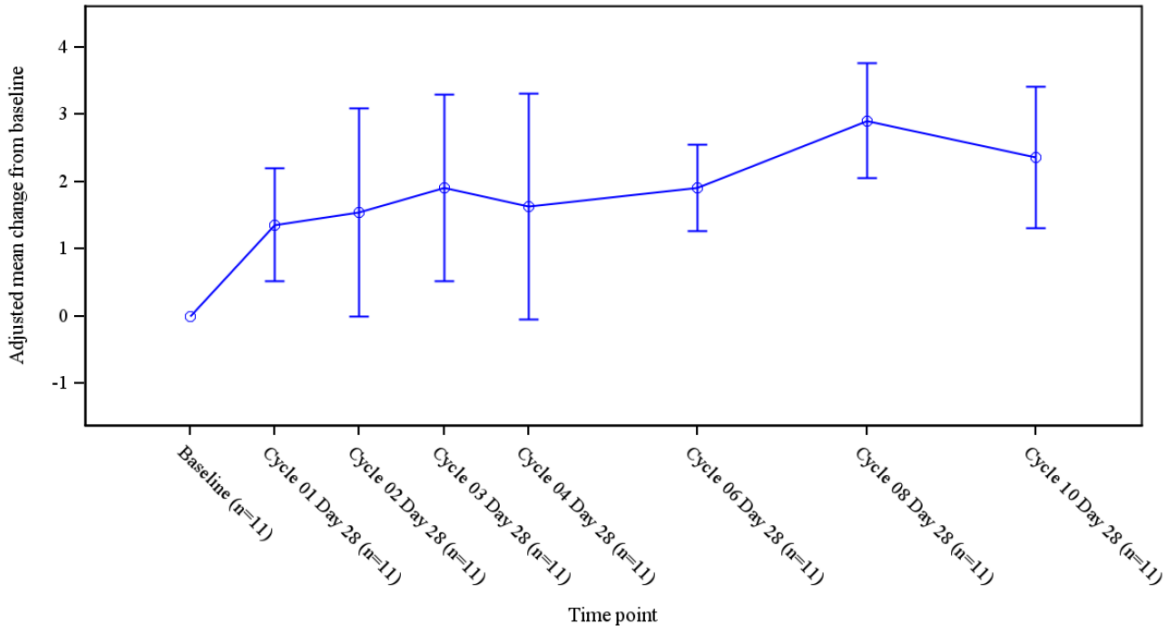

Abbildung 4-84: Selbstberichteter PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

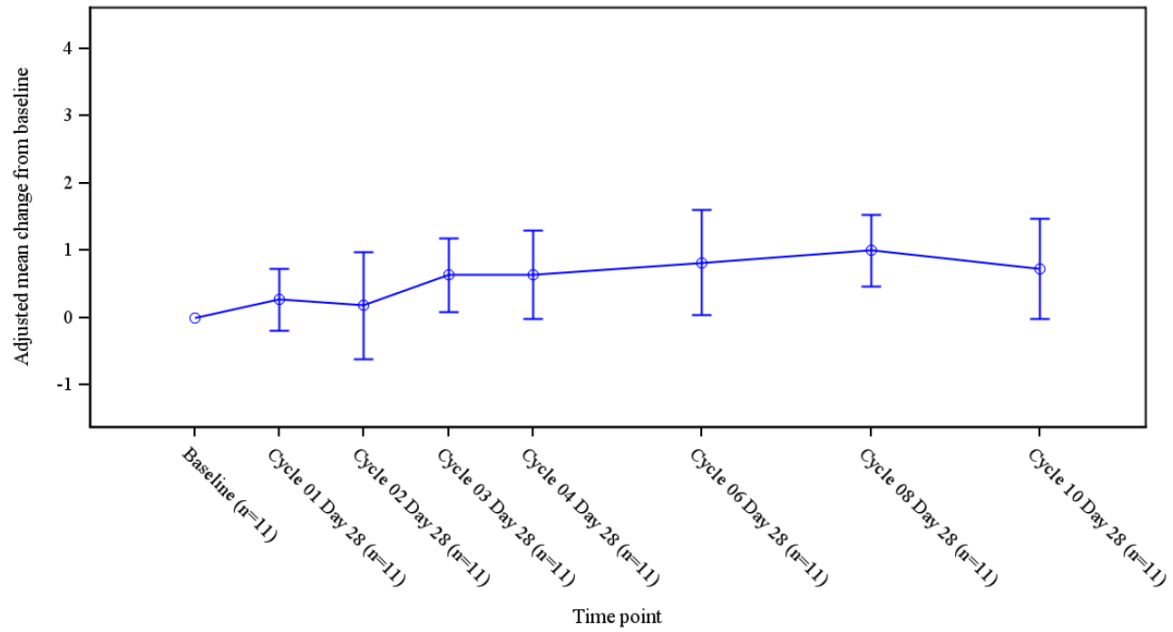

Abbildung 4-85: Selbstberichteter PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

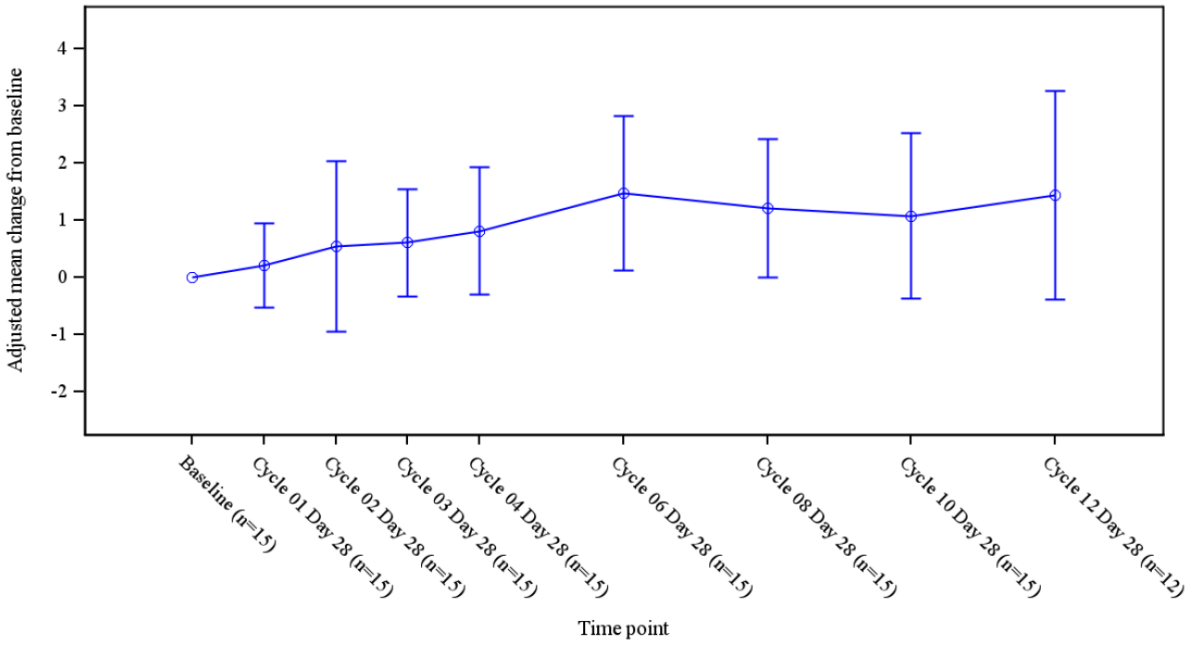

Abbildung 4-86: Elternberichteter PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

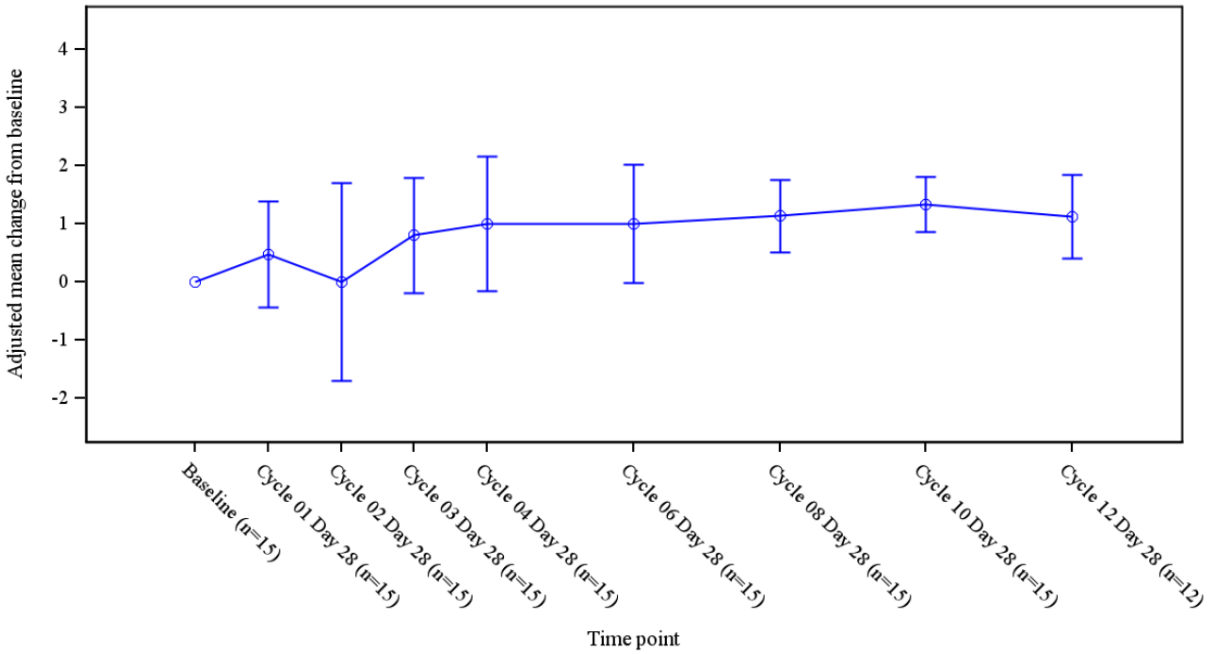

Abbildung 4-87: Elternberichteter PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

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

Da die Studie **D1346C00011** nur ergänzend zu der Befristungsauflage der Studie **SPRINT** dargestellt wird, wurde im Weiteren von der Durchführung einer Meta-Analyse abgesehen.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Zulassungsstudie **SPRINT** sowie die weitere Evidenz auf Basis der Studie **D1346C00011** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.8 Endpunkt: Motorfunktion: MMT – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-129: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: MMT“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Die Beurteilung der Motorfunktion bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität wurde in Bezug auf die Kraft für jede Muskelgruppe mittels des manuellen Muskeltests (manual muscle test, MTT), einer validen und zuverlässigen Messmethode der Muskelstärke der Extremitäten (Skala von 0 bis 5 des Medical Research Council (54)) erhoben (55). Jede durch ein PN beeinträchtigte Muskelgruppe wurde hierbei, basierend auf der anatomischen Lage des PN, einem Körperquadranten der Patientin/des Patienten zugewiesen: • Obere oder untere Extremitäten • Unilateral oder bilateral Der Gesamtscore des MMT wurde aus der durchschnittlichen Bewertung (Skala von 0 bis 5 des Medical Research Council (54)) der Muskelkraft jeder Muskelgruppe im gleichen Körperquadranten wie das PN berechnet. Die Beurteilung des MMT wurde bei Kindern und Jugendlichen mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion, also Patientinnen und Patienten mit PN, welche nach Einschätzung der Prüfärztin oder des Prüfarztes das Potenzial haben, motorische Funktionsstörungen, Schwäche oder Kompression des Rückenmarks zu verursachen, durchgeführt. Der MMT ist ein von Ärzten verwendetes Standardmaß. Die Skalenwerte konnten durch Verwendung eines ± um 0,3 Punkte auf- bzw. abgewertet werden. Die „±“-Werte haben für jede Zahl eine spezifische klinische Bedeutung. Für die Analyse im Manuskript von Gross 2020 wurden diese Werte in die so genannte Kendall-Skala umgewandelt, wie den Studienunterlagen zu entnehmen ist. Um die klinischen Definitionen und die Differenzierung der Ordinalskalen beizubehalten, wurde bei diesem Ansatz die Differenz von 0,3 als Mittel zur Angabe eines „±“ gegenüber den ganzzahligen Werten verwendet. Die einfache Verwendung von 0,5 ist nicht möglich, da jedes „±“ eine individuelle Stufe darstellt (z. B. ist 4+ nicht dasselbe wie 5 in dieser Ordinalskala). Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt. <u>Erhebung</u> Die Beurteilung der Motorfunktion mittels MMT wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen sowie bei Behandlungsende vorgenommen. <u>Schwellenwert</u> Für die Beurteilung einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Kraft mittels MMT im Vergleich zu Baseline wurde die Responseschwelle von 15 % basierend auf der Modulvorlage herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung von mindestens 0,75 Punkten dargestellt. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Motorfunktion: MMT werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Veränderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber

	Baseline mittels MMRM. • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung des MMT im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um ≥ 0,75 Punkte. Innerhalb der einzelnen Analysen werden in Abhängigkeit der Lokalisation des PN folgende Differenzierungen vorgenommen: • Durchschnittliche Muskelkraft aller Muskeln im selben Quadranten wie das PN; • Durchschnittliche Muskelkraft aller Muskeln im selben Quadranten wie das PN für alle Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten; • Durchschnittliche Muskelkraft aller Muskeln im selben Quadranten wie das PN für alle Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten; • Durchschnittliche Muskelkraft aller Muskeln im selben Quadranten wie das PN für alle Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten; • Durchschnittliche Muskelkraft aller Muskeln im selben Quadranten wie das PN für alle Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten.
D1346C00013	Der Endpunkt Motorfunktion: MMT wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.
D1346C00011	Der Endpunkt Motorfunktion: MMT wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben.
MMT: Manueller Muskeltest; PN: Plexiformes Neurofibrom Quelle: (9, 30, 85)	

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

Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorfunktion: MMT“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	Nicht zutreffend			
D1346C00011	Nicht zutreffend			

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Motorfunktion „MMT“ erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Kraft eines einzelnen Muskels oder einer Muskelgruppe erfolgte mittels MMT, welches ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da der MMT objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Muskelkraft unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Motorfunktion „MMT“ keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „MMT – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
MMT – Gesamtscore		
Baseline	31 4,34 ± 0,660 4,58 1,8–5,0	–
Zyklus 5	30 4,44 ± 0,637 4,58 2,0–5,0	30 0,11 ± 0,324 0,00 -0,3–1,4
Zyklus 9	29 4,45 ± 0,649 4,67 2,2–5,0	29 0,12 ± 0,441 0,14 -1,7–1,0
Zyklus 13	27 4,56 ± 0,616 4,77 2,1–5,0	27 0,22 ± 0,263 0,22 -0,3–0,9
Zyklus 25	20 4,57 ± 0,664 4,78 2,1–5,0	20 0,23 ± 0,327 0,25 -0,4–1,1
Zyklus 37	16 4,59 ± 0,695 4,87 2,4–5,0	16 0,30 ± 0,365 0,28 -0,3–1,2
Zyklus 49	10 4,76 ± 0,381 5,00 4,0–5,0	10 0,34 ± 0,254 0,31 0,0–0,9

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
MMT - Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten		
Baseline	12 4,30 ± 0,549 4,34 3,6–5,0	–
Zyklus 5	12 4,48 ± 0,526 4,57 3,4–5,0	12 0,18 ± 0,466 0,02 -0,3–1,4
Zyklus 9	12 4,53 ± 0,480 4,63 3,7–5,0	12 0,23 ± 0,344 0,13 -0,2–1,0
Zyklus 13	10 4,60 ± 0,337 4,65 4,0–5,0	10 0,30 ± 0,350 0,28 -0,3–0,9
Zyklus 25	7 4,68 ± 0,250 4,62 4,4–5,0	7 0,36 ± 0,479 0,35 -0,4–1,1
Zyklus 37	5 4,57 ± 0,533 4,81 3,7–5,0	5 0,25 ± 0,598 0,00 -0,3–1,2
Zyklus 49	4 4,59 ± 0,462 4,67 4,0–5,0	4 0,39 ± 0,357 0,34 0,0–0,9
MMT - Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten		
Baseline	11 4,26 ± 0,863 4,59 1,8–4,8	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	11 4,34 ± 0,818 4,58 2,0–4,9	11 0,08 ± 0,214 0,00 -0,2–0,5
Zyklus 9	11 4,46 ± 0,789 4,67 2,2–5,0	11 0,19 ± 0,201 0,21 -0,2–0,5
Zyklus 13	11 4,50 ± 0,833 4,79 2,1–5,0	11 0,24 ± 0,173 0,29 -0,1–0,5
Zyklus 25	9 4,42 ± 0,924 4,80 2,1–5,0	9 0,20 ± 0,221 0,29 -0,3–0,4
Zyklus 37	8 4,57 ± 0,899 4,96 2,4–5,0	8 0,39 ± 0,213 0,36 0,1–0,8
Zyklus 49	4 5,00 ± 0,000 5,00 5,0–5,0	4 0,31 ± 0,070 0,29 0,3–0,4
MMT - Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten		
Baseline	1 n. b. n. b. 4,7–4,7	–
Zyklus 5	1 n. b. n. b. 4,9–4,9	1 n. b. n. b. 0,2–0,2

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 9	1 n. b. n. b. 4,9–4,9	1 n. b. n. b. 0,2–0,2
Zyklus 13	1 n. b. n. b. 4,9–4,9	1 n. b. n. b. 0,2–0,2
Zyklus 25	–	–
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	–	–
MMT - Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten		
Baseline	7 4,47 ± 0,569 4,83 3,7–5,0	–
Zyklus 5	6 4,45 ± 0,583 4,44 3,9–5,0	6 0,04 ± 0,134 0,00 -0,1–0,3
Zyklus 9	5 4,17 ± 0,771 3,82 3,3–5,0	5 -0,33 ± 0,796 0,00 -1,7–0,1
Zyklus 13	5 4,51 ± 0,654 4,95 3,7–5,0	5 0,01 ± 0,170 0,00 -0,3–0,2
Zyklus 25	4 4,71 ± 0,528 4,95 3,9–5,0	4 0,08 ± 0,130 0,06 0,0–0,2

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	3 4,68 ± 0,465 4,90 4,2–5,0	3 0,18 ± 0,259 0,07 0,0–0,5
Zyklus 49	2 n. b. n. b. 4,3–5,0	2 n. b. n. b. 0,0–0,6

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; MMT: manueller Muskeltest; n. b.: nicht berechenbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (86)

In die Studie **SPRINT** wurden insgesamt 33 Kinder und Jugendliche mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion zu Baseline eingeschlossen, von welchen bei 31 Kindern und Jugendlichen Informationen zum MMT bei Baseline vorlagen.

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass sich bei den Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion die Muskelkraft unter der Behandlung mit Selumetinib leicht verbesserte. So konnte zu Zyklus 49 für den MMT Gesamtscore eine Verbesserung der Punktzahl um durchschnittlich 0,34 ± 0,254 Punkte festgestellt werden. Auch bei den Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der unteren bzw. oberen Extremitäten konnte zu Zyklus 49 eine leichte Zunahme im MMT (untere Extremitäten: 0,39 ± 0,357; obere Extremitäten: 0,31 ± 0,070) im Vergleich zu Baseline beobachtet werden. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN ist mit weniger als sechs Patientinnen oder Patienten sehr gering, sodass sich für den neuen Datenschnitt zu Zyklus 49 keine Werte berechnen ließen.

Die Verläufe der mittleren Veränderungen sind mit Ausnahme für die bilateralen PN der unteren Extremitäten in Abbildung 4-88 und Abbildung 4-89 dargestellt.

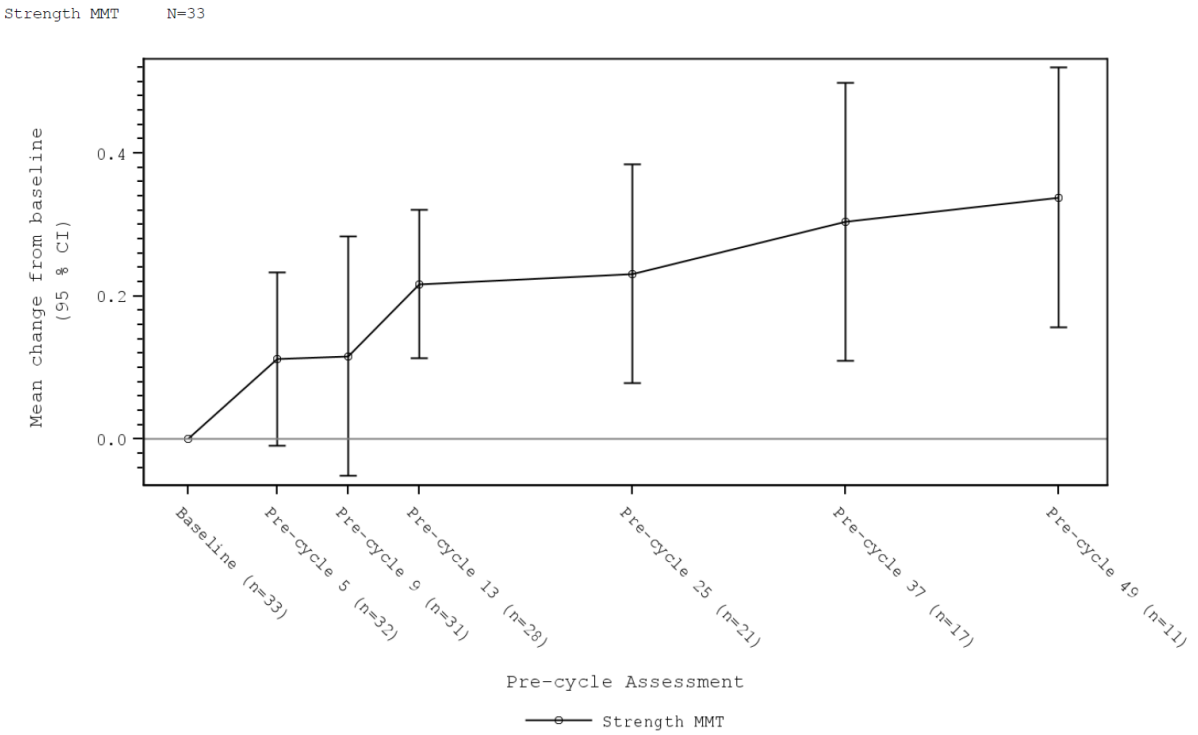

Abbildung 4-88: MMT-Gesamtscore – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

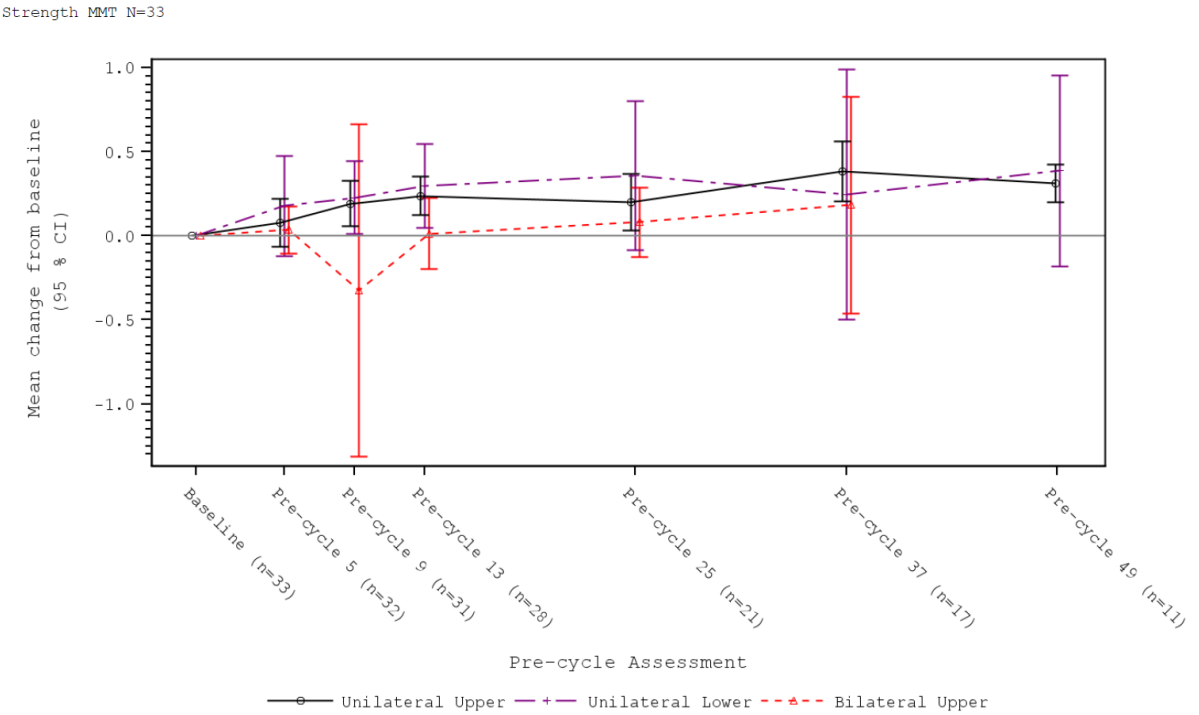

Abbildung 4-89: MMT nach Lokalisation der PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

MMRM-Analyse

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: MMT – MMRM“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 33**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
MMT – Gesamtscore					
Zyklus 5	30	0,11	0,056	[0,00; 0,23]	0,055
Zyklus 9	29	0,11	0,072	[-0,03; 0,26]	0,125
Zyklus 13	27	0,20	0,047	[0,11; 0,30]	< 0,001
Zyklus 25	20	0,22	0,060	[0,10; 0,34]	0,001
Zyklus 37	16	0,27	0,069	[0,13; 0,42]	0,001
Zyklus 49	10	0,30	0,050	[0,19; 0,40]	< 0,001
MMT – Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten					
Zyklus 5	12	0,17	0,146	[-0,20; 0,55]	0,285
Zyklus 9	12	0,23	0,113	[-0,08; 0,53]	0,109
Zyklus 13	10	0,27	0,077	[0,06; 0,47]	0,021
Zyklus 25	7	–	–	–	–
Zyklus 37	5	–	–	–	–
Zyklus 49	4	–	–	–	–
MMT – Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten					
Zyklus 5	11	0,08	0,067	[-0,08; 0,24]	0,283
Zyklus 9	11	0,19	0,061	[0,05; 0,34]	0,016
Zyklus 13	11	0,24	0,057	[0,10; 0,37]	0,004
Zyklus 25	9	–	–	–	–
Zyklus 37	8	–	–	–	–
Zyklus 49	4	–	–	–	–
MMT – Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten					
Zyklus 5	1	–	–	–	–
Zyklus 9	1	–	–	–	–
Zyklus 13	1	–	–	–	–
Zyklus 25	0	–	–	–	–
Zyklus 37	0	–	–	–	–
Zyklus 49	0	–	–	–	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
MMT – Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten					
Zyklus 5	6	–	–	–	–
Zyklus 9	5	–	–	–	–
Zyklus 13	5	–	–	–	–
Zyklus 25	4	–	–	–	–
Zyklus 37	3	–	–	–	–
Zyklus 49	2	–	–	–	–

BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MMT: manueller Muskeltest; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt

Quelle: (86)

Diese Verbesserung der Muskelkraft anhand des MMT Gesamtscores wurde im MMRM-Modell bestätigt. In dieser Analyse zeigten sich ab Zyklus 13 bis einschließlich Zyklus 49 statistisch signifikante Verbesserungen. Es ist wichtig zu beachten, dass die Auswertung zum MMRM-Modell bzw. die Werte altersadjustiert sind, sodass die Verbesserung nicht nur auf das Wachstum des Kindes zurückgeführt werden kann.

Bei der Betrachtung des MMT in Abhängigkeit der Lokalisation der PN zeigten sich für Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN sowohl der oberen (Zyklus 9 und 13) als auch der unteren (Zyklus 13) Extremitäten in der MMRM-Analyse statistisch signifikante Ergebnisse. Eine Auswertung von Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN war nicht möglich, da entsprechend den Analysekriterien weniger als 10 Patientinnen und Patienten unter bilateralen PN litten.

Die Veränderungen des adjustierten Mittelwertes im Studienverlauf sind der Abbildung 4-90 bis Abbildung 4-92 zu entnehmen.

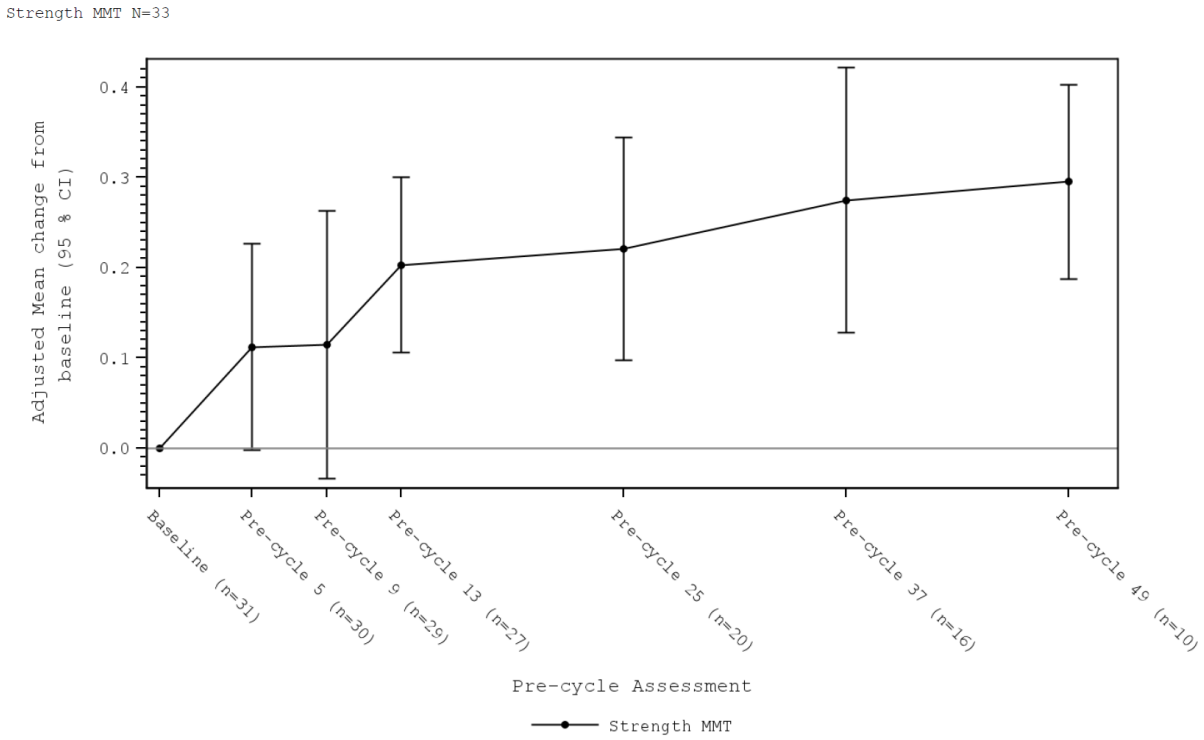

Abbildung 4-90: MMT-Gesamtscore – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

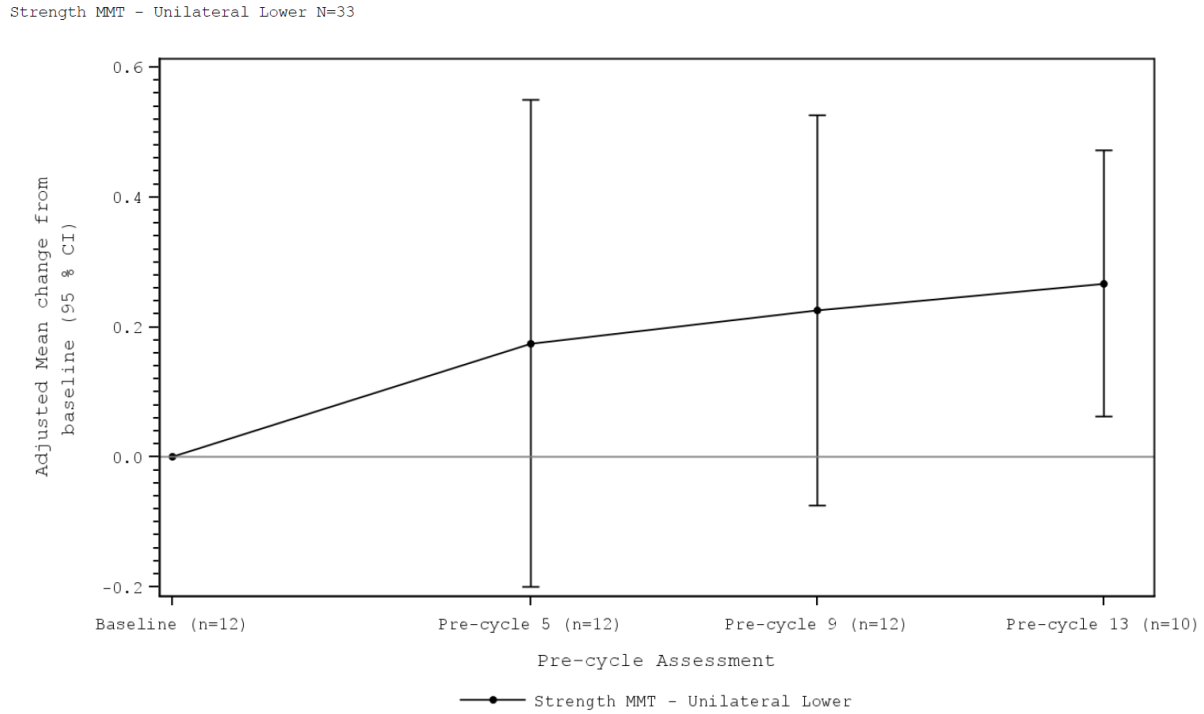

Abbildung 4-91: MMT unilaterale PN der unteren Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

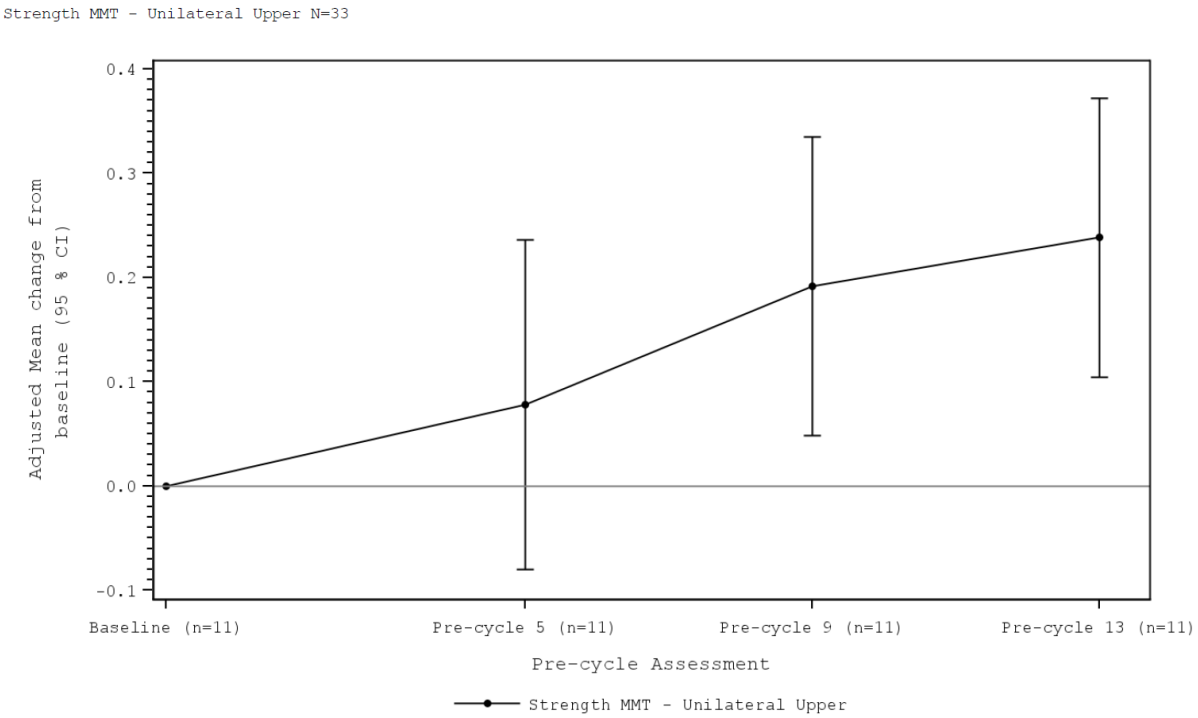

Abbildung 4-92: MMT unilaterale PN der oberen Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

Responderanalysen

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: MMT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 0,75 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 0,75 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
MMT – Gesamtscore		
Zyklus 5	1/30 (3,3) [0,1; 17,2]	0/30 (0,0) [0,0; 11,6]
Zyklus 9	1/29 (3,4) [0,1; 17,8]	1/29 (3,4) [0,1; 17,8]
Zyklus 13	1/27 (3,7) [0,1; 19,0]	0/27 (0,0) [0,0; 12,8]
Zyklus 25	1/20 (5,0) [0,1; 24,9]	0/20 (0,0) [0,0; 16,8]
Zyklus 37	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]	0/16 (0,0) [0,0; 20,6]
Zyklus 49	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	0/10 (0,0) [0,0; 30,8]
Gesamt	2/30 (6,7) [0,8; 22,1]	1/30 (3,3) [0,1; 17,2]
MMT – Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten		
Zyklus 5	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 9	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 13	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 25	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]
Zyklus 37	1/8 (12,5) [0,3; 52,7]	0/8 (0,0) [0,0; 36,9]
Zyklus 49	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Gesamt	1/11 (9,1) [0,2; 41,3]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
MMT – Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten		
Zyklus 5	1/12 (8,3) [0,2; 38,5]	0/12 (0,0) [0,0; 26,5]
Zyklus 9	1/12 (8,3) [0,2; 38,5]	0/12 (0,0) [0,0; 26,5]
Zyklus 13	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	0/10 (0,0) [0,0; 30,8]
Zyklus 25	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 37	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 49	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Gesamt	1/12 (8,3) [0,2; 38,5]	0/12 (0,0) [0,0; 26,5]
MMT – Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten		
Zyklus 5	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Zyklus 9	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]
Zyklus 13	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 25	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Zyklus 37	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,75 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 0,75 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 49	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]
MMT – Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten		
Zyklus 5	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 9	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 13	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 25	–	–
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	–	–
Gesamt	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]

BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; MMT: manueller Muskeltest; n. b.: nicht berechenbar; PN: Plexiformes Neurofibrom

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: (90)

Die leichte Verbesserung der Muskelkraft unter der Behandlung mit Selumetinib verdeutlicht sich auch anhand der durchgeführten Responderanalysen, in welchen auf den Bezug des Gesamtscores zwei Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 0,75 Punkte zeigten.

Studie D1346C00013

Der Endpunkt Motorfunktion „MMT“ wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben (30).

Studie D1346C00011

Der Endpunkt Motorfunktion „MMT“ wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben (84).

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

Da für den Endpunkt nur Ergebnisse zu einer relevanten Studie im AWG vorlagen, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die Zulassungsstudie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.9 Endpunkt: Motorfunktion: ROM – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-134: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion ROM“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Die Beurteilung der Motorfunktion bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität erfolgte auch für die Bewegungsfreiheit (range of motion, ROM) für jedes Gelenk (gemessen in Grad). Jedes durch ein PN beeinträchtigte Gelenk wurde hierbei, basierend auf der anatomischen Lage des PN, einem Körperquadranten der Patientin bzw. dem Patienten zugewiesen: • Obere oder untere Extremitäten • Unilateral oder bilateral Der ROM wurde als Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke berechnet; hierbei zeigt ein höherer ROM-Score eine höhere Bewegungsfreiheit an. Die Bewegungsfreiheit wurde bei Kindern und Jugendlichen mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion durchgeführt. Ob eine PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied die Prüfärztin/der Prüfarzt bei Baseline auf Basis der Lage der PN und den vorhandenen Symptomen. Visiten, bei denen die Anzahl der untersuchten Gelenke geringer war als bei Baseline, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt. <u>Erhebung</u> Die Beurteilung der Bewegungsfreiheit wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen sowie bei Behandlungsende vorgenommen. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Motorfunktion: ROM werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Veränderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM. Innerhalb der einzelnen Analysen werden in Abhängigkeit der Lokalisation des PN folgende Differenzierungen vorgenommen: • Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN; • Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN für alle Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten; • Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN für alle Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten; • Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN für alle Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten; • Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN für alle Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten.
D1346C00013	Der Endpunkt Motorfunktion: ROM wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.
D1346C00011	Der Endpunkt Motorfunktion: ROM wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben.

KI: Kofidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; PN: Plexiformes Neurofibrom; ROM: Bewegungsfreiheit
Quelle: (9, 30, 85)

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

Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorfunktion: ROM“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	Nicht zutreffend			
D1346C00011	Nicht zutreffend			

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Motorfunktion „ROM“ erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Die Bewegungsfreiheit wird objektiv erfasst, daher erfolgt die Beurteilung dieses Endpunkts unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Motorfunktion „ROM“ keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt „ROM – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min–Max	Min–Max
ROM – Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN		
Baseline	33 848,73 ± 426,933 800,00 345,0–1.853,0	–
Zyklus 5	28 862,50 ± 439,035 842,50 416,0–1.920,0	28 63,79 ± 100,632 25,50 -40,0–384,0
Zyklus 9	29 882,07 ± 448,335 816,00 393,0–1.892,0	29 68,34 ± 107,934 32,00 -54,0–401,0
Zyklus 13	26 882,15 ± 444,791 852,00 355,0–1.895,0	26 75,42 ± 104,041 31,00 -73,0–351,0
Zyklus 25	20 938,70 ± 478,288 852,50 356,0–1.916,0	20 80,55 ± 106,594 34,50 -10,0–351,0
Zyklus 37	17 900,35 ± 394,621 843,00 374,0–1.653,0	17 60,53 ± 160,401 29,00 -180,0–446,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	11 936,73 ± 503,496 899,00 311,0–1.804,0	11 97,73 ± 168,154 31,00 -49,0–422,0
ROM – Unilateral untere Extremität		
Baseline	12 463,58 ± 57,024 477,00 345,0–530,0	–
Zyklus 5	12 483,50 ± 38,984 490,00 416,0–542,0	12 19,92 ± 47,251 4,50 -28,0–150,0
Zyklus 9	12 478,33 ± 37,847 482,50 393,0–519,0	12 14,75 ± 34,473 12,50 -26,0–105,0
Zyklus 13	10 476,60 ± 47,517 480,00 355,0–529,0	10 21,10 ± 40,736 15,50 -36,0–125,0
Zyklus 25	7 483,00 ± 60,172 502,00 356,0–530,0	7 11,86 ± 16,537 10,00 -10,0–34,0
Zyklus 37	5 477,60 ± 60,368 505,00 374,0–526,0	5 24,60 ± 20,305 14,00 7,0–50,0
Zyklus 49	4 438,25 ± 93,354 464,00 311,0–514,0	4 -4,00 ± 50,107 -7,00 -49,0–47,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
ROM – Unilateral obere Extremität		
Baseline	11 791,55 ± 102,730 816,00 565,0 – 890,0	–
Zyklus 5	9 892,67 ± 72,490 895,00 760,0–985,0	9 73,56 ± 106,531 48,00 -40,0–309,0
Zyklus 9	9 891,89 ± 77,567 897,00 794,0–1.003,0	9 98,89 ± 127,741 45,00 -54,0–336,0
Zyklus 13	9 888,33 ± 91,820 899,00 743,0–1.006,0	9 103,11 ± 128,067 78,00 -73,0–328,0
Zyklus 25	8 893,63 ± 83,534 907,50 800,0–1.000,0	8 105,38 ± 131,409 35,50 -9,0–351,0
Zyklus 37	8 865,50 ± 115,039 879,00 665,0–1.025,0	8 77,25 ± 155,824 31,50 -135,0–320,0
Zyklus 49	4 922,75 ± 80,938 928,00 823,0–1.012,0	4 123,00 ± 181,054 87,50 -46,0–363,0
ROM – Bilateral untere Extremität		
Baseline	1 n. e. n. e. 908,0–908,0	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	1 n. e. n. e. 965,0–965,0	1 n. e. n. e. 57,0–57,0
Zyklus 9	1 n. e. n. e. 969,0–969,0	1 n. e. n. e. 61,0–61,0
Zyklus 13	1 n. e. n. e. 921,0–921,0	1 n. e. n. e. 13,0–13,0
Zyklus 25	–	–
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	–	–
ROM – Bilateral obere Extremität		
Baseline	9 1.425,56 ± 331,155 1.460,00 886,0–1.853,0	–
Zyklus 5	6 1.558,17 ± 316,048 1.587,00 1.070,0–1.920,0	6 138,00 ± 142,146 119,00 9,0–384,0
Zyklus 9	7 1.549,14 ± 284,270 1.550,00 1.054,0–1.892,0	7 122,00 ± 141,131 81,00 -2,0–401,0
Zyklus 13	6 1.542,33 ± 345,428 1.582,00 998,0–1.895,0	6 134,83 ± 112,238 111,50 42,0–351,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min–Max	Min–Max
Zyklus 25	5	5
	1.648,80 ± 266,814	137,00 ± 99,335
	1.625,00	135,00
	1.251,0–1.916,0	39,0–292,0
Zyklus 37	4	4
	1.498,50 ± 129,049	72,00 ± 277,382
	1.480,50	11,00
	1.380,0–1.653,0	-180,0–446,0
Zyklus 49	3	3
	1.620,00 ± 216,797	199,67 ± 225,567
	1.675,00	206,00
	1.381,0–1.804,0	-29,0–442,0

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; n. e.: Nicht erreicht; PN: Plexiformes Neurofibrom; ROM: Range of Motion; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (86)

Insgesamt wurden 33 Kinder und Jugendliche mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion in die Analyse des ROM eingeschlossen. Von allen Kindern und Jugendlichen lagen zu Baseline Informationen für den ROM vor.

Die Patientinnen und Patienten zeigten zu Baseline eine starke Einschränkung der Bewegungsfreiheit. Die durchschnittliche Gesamtsumme der ROM aller Gelenke im selben Quadranten wie das PN betrug zu Baseline 848,73 ± 426,933 Grad. Die Bewegungsfreiheit mit unilateralen PN der unteren Extremitäten war mit einem Mittelwert von 463,58 ± 57,024 Grad zu Baseline bei den Patientinnen und Patienten noch deutlich stärker eingeschränkt.

Unter der Behandlung mit Selumetinib zeigten sich über den Verlauf der Studie, mit Ausnahme des Zyklus 49 der unilateralen PN der unteren Extremitäten, durchweg Verbesserungen bei den Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Bewegungsfreiheit. In Bezug auf die Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN ergab sich eine Erhöhung des Grades um durchschnittlich 97,73 ± 168,154 zu Zyklus 49.

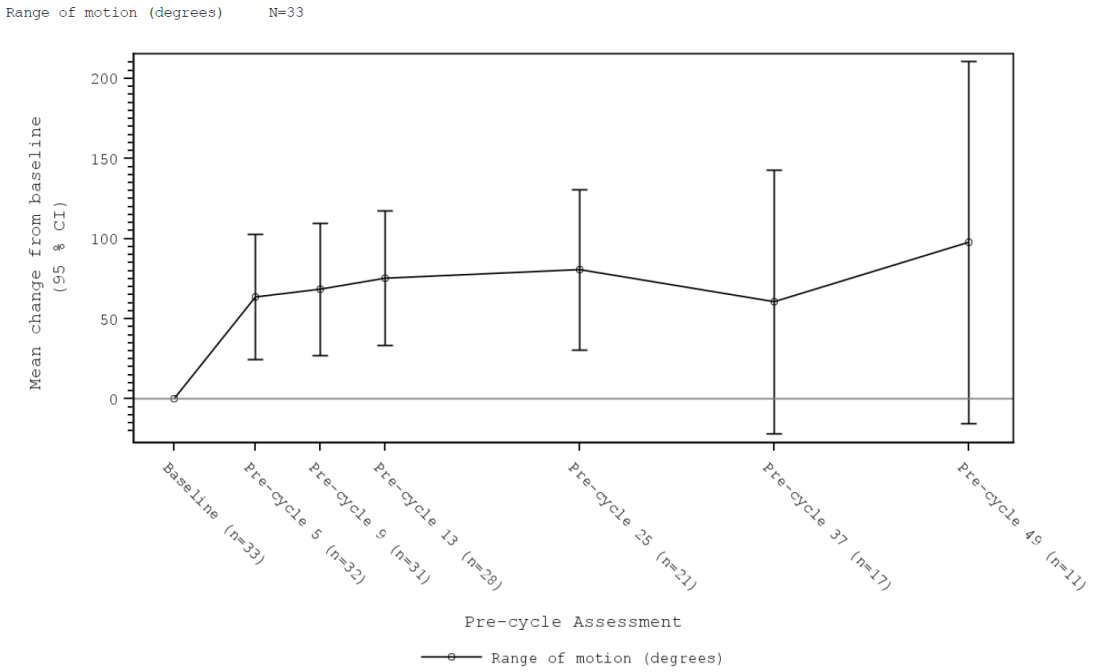

Abbildung 4-93: ROM – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

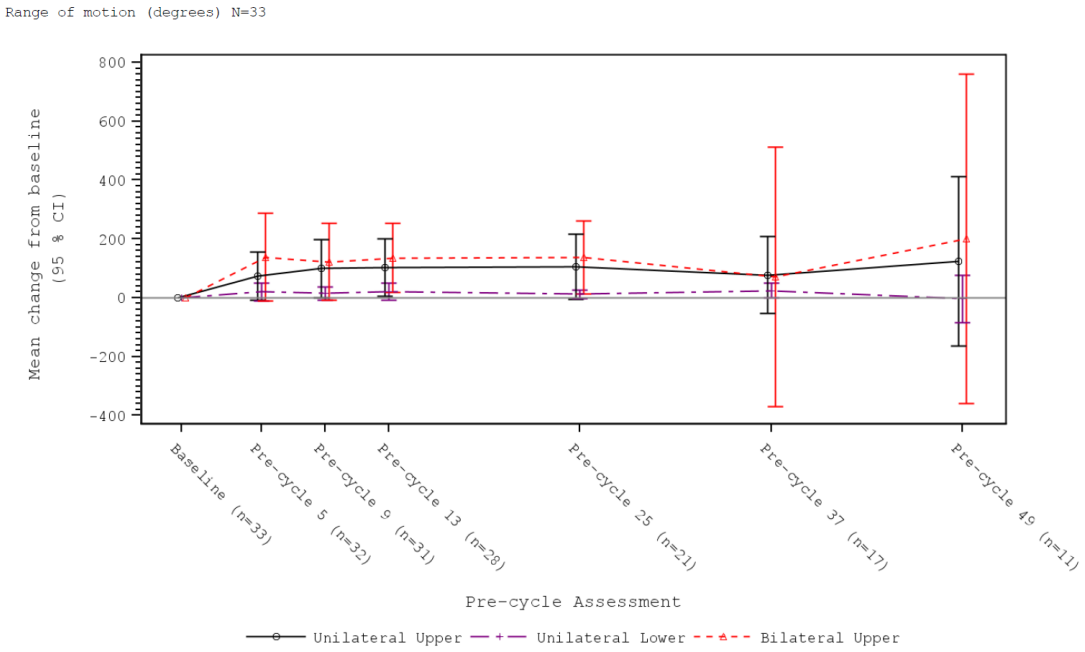

Abbildung 4-94: ROM nach Lokalisation der PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

MMRM-Analyse

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „ROM – MMRM“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten (FAS)** **N = 33**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
ROM – Gesamtsumme					
Zyklus 5	28	69,90	18,847	[31,17; 108,63]	< 0,001
Zyklus 9	29	66,57	20,053	[25,42; 107,72]	0,003
Zyklus 13	26	64,59	19,362	[24,77; 104,41]	0,003
Zyklus 25	20	69,03	18,228	[31,44; 106,63]	< 0,001
Zyklus 37	17	41,80	25,853	[-11,07; 94,67]	0,117
Zyklus 49	11	51,24	60,117	[-85,96; 188,44]	0,418
ROM – Unilateral untere Extremität					
Zyklus 5	12	21,25	10,138	[-1,69; 44,19]	0,066
Zyklus 9	12	15,74	7,387	[-1,29; 32,77]	0,066
Zyklus 13	10	20,48	10,560	[-3,36; 44,32]	0,084
Zyklus 25	7	–	–	–	–
Zyklus 37	5	–	–	–	–
Zyklus 49	4	–	–	–	–
ROM – Unilateral obere Extremität					
Zyklus 5	9	–	–	–	–
Zyklus 9	9	–	–	–	–
Zyklus 13	9	–	–	–	–
Zyklus 25	8	–	–	–	–
Zyklus 37	8	–	–	–	–
Zyklus 49	4	–	–	–	–
ROM – Bilateral untere Extremität					
Zyklus 5	12	21,25	10,138	[-1,69; 44,19]	0,066
Zyklus 9	12	15,74	7,387	[-1,29; 32,77]	0,066
Zyklus 13	10	20,48	10,560	[-3,36; 44,32]	0,084
Zyklus 25	7	–	–	–	–
Zyklus 37	5	–	–	–	–
Zyklus 49	4	–	–	–	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten (FAS) N = 33**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
ROM – Bilateral obere Extremität					
Zyklus 5	6	–	–	–	–
Zyklus 9	7	–	–	–	–
Zyklus 13	6	–	–	–	–
Zyklus 25	5	–	–	–	–
Zyklus 37	4	–	–	–	–
Zyklus 49	3	–	–	–	–

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten; PN: Plexiformes Neurofibrom; ROM: Range of Motion; SE: Standardfehler

Quelle: (86)

Diese Verbesserung der Bewegungsfreiheit wurde durch die Analyse mittels MMRM bestätigt. Während sich für die ROM Gesamtsumme bei den Zyklen 5 bis 25 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, ergab sich für die Zyklen 37 und 49 jeweils ein numerischer Trend zu einer Verbesserung. Für die ROM der unilateralen und bilateralen unteren Extremitäten konnte zu den Zyklen 5 bis 13 ebenfalls ein Trend für eine Verbesserung festgestellt werden. Hinsichtlich der nachfolgenden Zyklen sowie auch bei den ROM der unilateralen bzw. bilateralen oberen Extremitäten konnte aufgrund der geringen Patientenzahlen keine MMRM-Analyse berechnet werden.

Die Veränderungen des adjustierten Mittelwertes im Studienverlauf sind der Abbildung 4-95 und Abbildung 4-96 zu entnehmen.

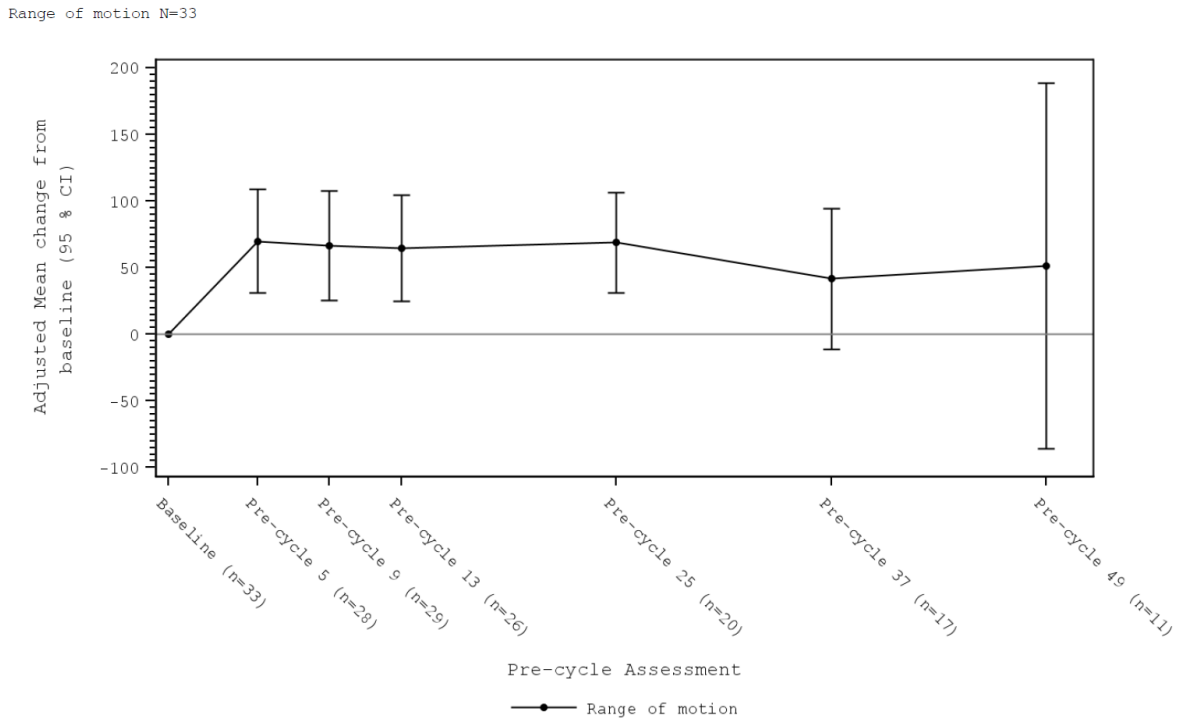

Abbildung 4-95: ROM-Gesamtsumme – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

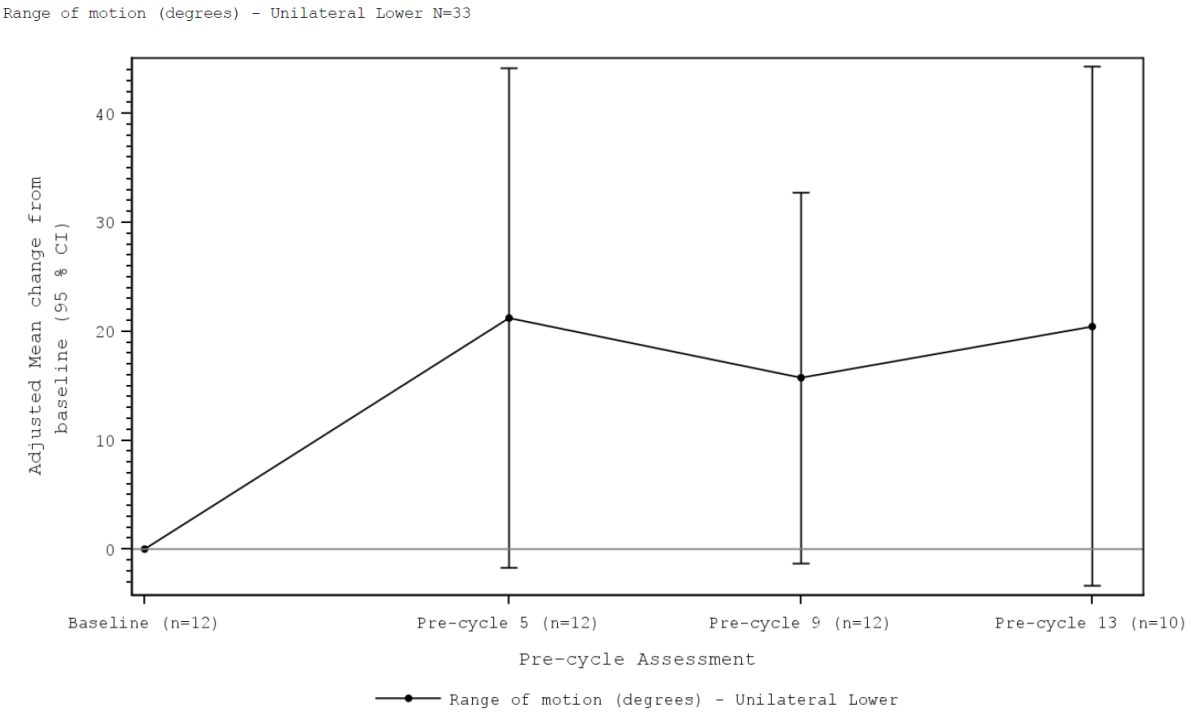

Abbildung 4-96: ROM unilaterale PN der unteren Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

Studie D1346C00013

Der Endpunkt Motorfunktion „ROM“ wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben (30).

Studie D1346C00011

Der Endpunkt Motorfunktion „ROM“ wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben (84).

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

Da für den Endpunkt nur Ergebnisse zu einer relevanten Studie im AWG vorlagen, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die Zulassungsstudie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.10 Endpunkt: Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-138: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Bei Patientinnen und Patienten ab 5 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch ein PN wurde ein Geschicklichkeitstest mittels Grooved Pegboard durchgeführt. Der Grooved Pegboard-Test ist ein Instrument, das die manuelle Geschicklichkeit und die Koordination untersucht (56). Bei diesem Test müssen 25 schlüsselartige Stifte (pegs) in Löcher mit zufällig angeordneten Schlitzen auf einer Stecktafel eingesetzt werden. Die Stifte müssen hierbei gedreht werden, damit sie in das Loch passen. Erhoben wird die Zeit bis zur Vervollständigung der Stecktafel, der Z-Score sowie die Anzahl der fallengelassenen Stifte. Der Test wurde jeweils einmal mit der dominanten Hand und einmal mit der nicht-dominaten Hand durchgeführt. Zusätzlich zu der Unterscheidung nach der Händigkeit, wurde auch jeweils die Lokalisation des PN berücksichtigt und die Ergebnisse jeweils einmal für die Hand auf der Seite der PN sowie für die Hand auf der anderen Seite getrennt betrachtet. Falls eine bilaterale PN-Beeinträchtigung vorhanden war, wurde zwischen der am meisten beeinträchtigten und der am wenigsten beeinträchtigten Hand unterschieden. Der Z-Score ist ein standardisierter Wert berechnet mittels im Handbuch angegebenen altersabhängigen Normwerten, ein negativer Z-score zeigt eine überdurchschnittliche Geschicklichkeit, ein positiver Wert eine unterdurchschnittliche Geschicklichkeit für das entsprechende Alter an. Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt. <u>Erhebung</u> Die Beurteilung des Grooved Pegboard-Test wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen sowie bei Behandlungsende vorgenommen. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte für die Zeit bis zur Vervollständigung, Z-score als auch der Anzahl fallengelassener Stifte und Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. Graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI.
D1346C00013	Der Endpunkt Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.
D1346C00011	Der Endpunkt Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben.
KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung Quelle: (9, 30, 85)	

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

Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	Nicht zutreffend			
D1346C00011	Nicht zutreffend			

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Motorfunktion „Grooved Pegboard-Test“ erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Die Erhebung des Grooved-Pegboard-Tests wurde bei Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Der Geschicklichkeitstest erfolgt mittels Grooved-Pegboard, welches ein valides und etabliertes Instrument zur Quantifizierung der Geschicklichkeit darstellt. Da der Grooved-Pegboard-Test objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Geschicklichkeit unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon

auszugehen, dass dem Endpunkt Motorfunktion „Grooved Pegboard-Test“ keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt „Grooved Pegboard-Test – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT**“ – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Grooved Pegboard – dominante Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	25 89,64 ± 34,419 86,14 41,0–164,7	–
Zyklus 5	24 87,58 ± 44,205 77,36 37,0–209,4	24 -1,12 ± 32,697 1,93 -96,7–63,0
Zyklus 9	23 93,86 ± 97,438 74,00 32,6–515,0	23 5,27 ± 83,435 -10,11 -117,0–350,4
Zyklus 13	22 100,15 ± 66,186 87,54 29,7–367,0	22 10,52 ± 54,489 -2,46 -61,3–202,4
Zyklus 25	14 92,13 ± 44,729 84,59 30,4–228,2	14 -7,26 ± 37,660 -12,00 -59,8–63,5

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 37	12 81,84 ± 16,429 80,82 65,5–126,2	12 -12,49 ± 31,100 -7,87 -84,1–22,0
Zyklus 49	7 74,61 ± 29,297 74,13 21,2–118,7	7 -23,22 ± 40,037 -28,43 -75,5–25,0
Grooved Pegboard – nicht-dominante Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	24 132,61 ± 99,776 100,07 46,0–505,9	–
Zyklus 5	23 111,22 ± 69,964 86,00 39,0–300,0	23 -22,14 ± 73,262 -7,00 -217,6–152,4
Zyklus 9	23 108,14 ± 106,296 86,00 31,4–569,0	23 -25,21 ± 58,648 -13,24 -178,4–92,2
Zyklus 13	21 121,53 ± 76,254 99,00 34,1–384,0	21 -0,25 ± 59,076 -11,67 -121,9–134,8
Zyklus 25	13 135,15 ± 141,407 86,16 39,4–584,6	13 -0,70 ± 62,390 -19,87 -95,0–107,4
Zyklus 37	11 94,94 ± 28,211 88,95 68,0–172,1	11 -12,54 ± 33,973 -3,64 -84,0–42,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 49	7 86,85 ± 39,440 76,34 25,6–146,5	7 -6,60 ± 52,110 -3,95 -79,3–67,0
Grooved Pegboard – dominante Hand – Z-score		
Baseline	25 2,29 ± 3,297 1,08 -1,0–12,4	–
Zyklus 5	24 1,59 ± 3,033 0,52 -1,1–13,8	24 -0,62 ± 2,759 0,06 -10,7–4,3
Zyklus 9	23 2,63 ± 8,987 0,36 -0,8–43,2	23 0,34 ± 7,857 -0,54 -13,0–33,7
Zyklus 13	22 2,63 ± 6,433 0,60 -0,9–28,9	22 0,28 ± 5,738 -0,35 -12,2–19,5
Zyklus 25	14 1,20 ± 1,992 0,49 -0,7–7,3	14 -1,82 ± 3,371 -1,18 -12,2–1,1
Zyklus 37	12 0,41 ± 0,762 0,35 -0,6–2,2	12 -1,94 ± 3,849 -0,33 -13,0–0,9
Zyklus 49	7 0,49 ± 2,226 0,05 -2,3–5,1	7 -2,91 ± 4,531 -2,53 -12,5–0,8

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Grooved Pegboard – nicht-dominante Hand – Z-score		
Baseline	24 4,18 ± 7,978 2,22 -0,9–39,2	–
Zyklus 5	23 2,37 ± 4,489 1,23 -0,7–20,7	23 -1,81 ± 4,564 -0,35 -18,6–4,5
Zyklus 9	23 3,13 ± 9,367 0,64 -1,0–44,9	23 -1,05 ± 3,074 -1,19 -9,4–5,7
Zyklus 13	21 3,51 ± 6,814 1,31 -0,5–28,2	21 -0,30 ± 4,207 -0,62 -11,0–10,1
Zyklus 25	13 2,92 ± 6,565 1,29 -0,4–24,3	13 -1,84 ± 4,113 -1,17 -15,0–2,0
Zyklus 37	11 0,83 ± 1,203 0,42 -0,3–3,4	11 -1,18 ± 1,411 -1,03 -3,5–1,0
Zyklus 49	7 0,44 ± 1,032 0,41 -1,4–1,9	7 -1,43 ± 1,505 -1,80 -3,2–0,9
Grooved Pegboard – dominante Hand – Anzahl der fallengelassenen Stifte		
Baseline	25 1,16 ± 1,625 1,00 0,0–6,0	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 5	24 1,33 ± 2,665 1,00 0,0–13,0	24 0,13 ± 2,213 0,00 -4,0–7,0
Zyklus 9	23 1,57 ± 2,905 0,00 0,0–11,0	23 0,35 ± 2,773 0,00 -4,0–11,0
Zyklus 13	22 0,86 ± 1,552 0,00 0,0–6,0	22 -0,23 ± 1,744 0,00 -3,0–6,0
Zyklus 25	14 0,86 ± 0,949 0,50 0,0–2,0	14 -0,71 ± 1,637 0,00 -4,0–2,0
Zyklus 37	11 1,18 ± 1,471 0,00 0,0–4,0	11 -0,55 ± 2,423 -1,00 -4,0–3,0
Zyklus 49	7 0,57 ± 0,535 1,00 0,0–1,0	7 -1,14 ± 2,116 0,00 -5,0–1,0
Grooved Pegboard – nicht-dominante Hand – Anzahl der fallengelassenen Stifte		
Baseline	24 2,46 ± 3,901 1,00 0,0–18,0	–
Zyklus 5	23 0,91 ± 1,345 1,00 0,0–6,0	23 -1,65 ± 3,575 -1,00 -16,0–1,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 9	23 1,48 ± 1,534 1,00 0,0–5,0	23 -1,09 ± 4,144 0,00 -17,0–4,0
Zyklus 13	21 1,62 ± 1,717 1,00 0,0–6,0	21 -0,62 ± 4,080 0,00 -16,0–5,0
Zyklus 25	13 1,38 ± 1,938 1,00 0,0–6,0	13 -1,62 ± 4,788 0,00 -17,0–2,0
Zyklus 37	11 1,45 ± 1,440 1,00 0,0–4,0	11 -1,64 ± 5,005 -1,00 -16,0–3,0
Zyklus 49	7 1,00 ± 1,155 1,00 0,0–3,0	7 -0,43 ± 1,813 -1,00 -3,0–3,0

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (94)

Insgesamt wurden 33 Kinder und Jugendliche im Alter von 5-18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression bei der Erhebung des Grooved Pegboard-Tests eingeschlossen.

Der mittleren benötigten Zeit zur Vollendung des Tests sowie auch der Z-Score und die Anzahl der fallengelassenen Stifte unterliegt über den Studienverlauf einer Schwankung. Die bis zu Zyklus 25 beobachtete Verbesserung im ersten Datenschnitt konnte auch zum aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 bestätigt werden. Zum neuen Datenschnitt konnten leichte bis

moderate Verbesserungen (geringere Punktwerte, kürzere Ausführungszeiten) im Zeitverlauf über einen längeren Beobachtungszeitraum festgestellt werden.

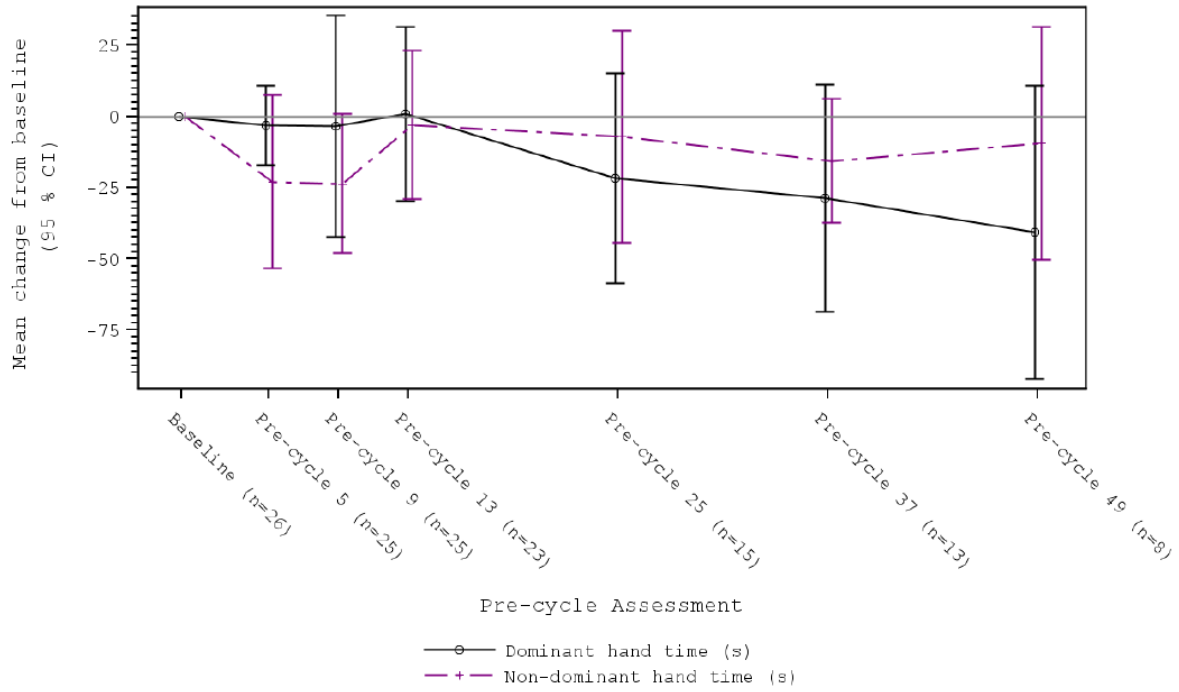

Abbildung 4-97: Grooved Pegboard-Test (benötigte Zeit in sek) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

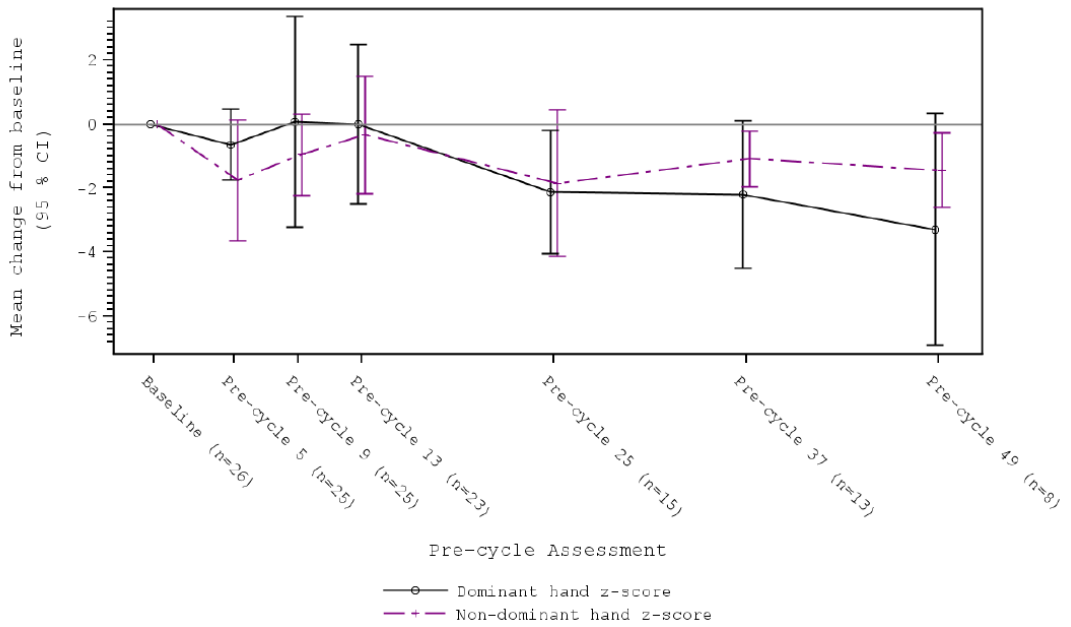

Abbildung 4-98: Grooved Pegboard-Test (Z-Score) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

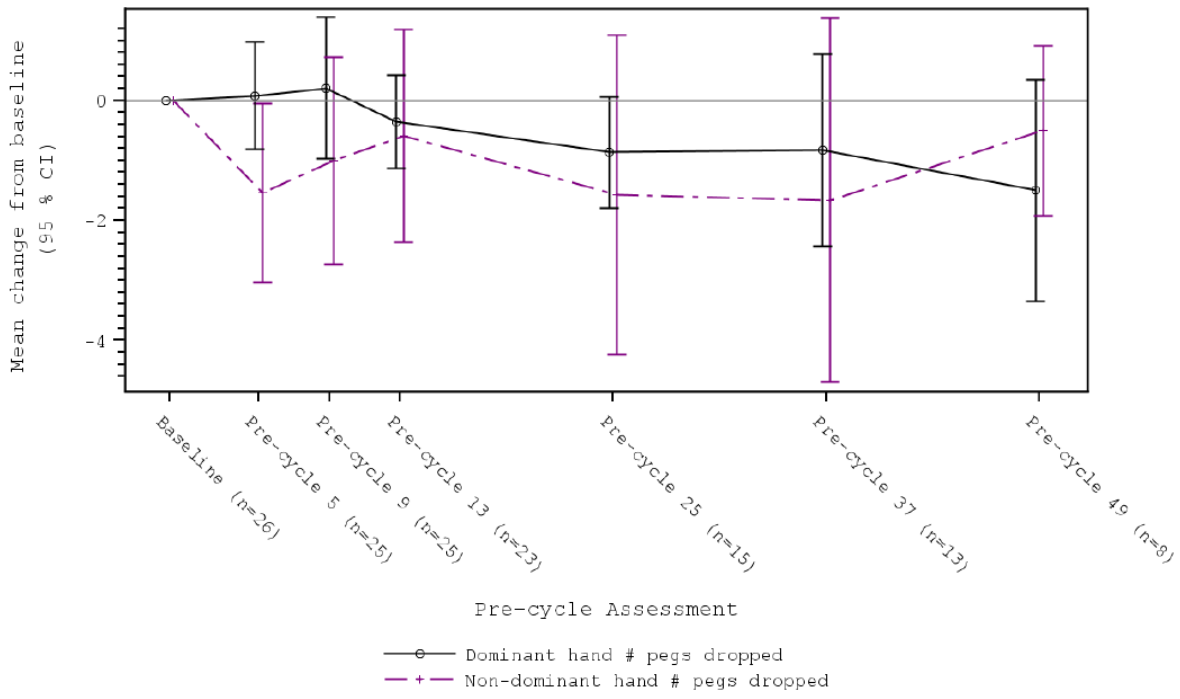

Abbildung 4-99: Grooved Pegboard-Test (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt „Grooved Pegboard-Test – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN“ – Änderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – beeinträchtigte Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	16 123,56 ± 108,572 88,84 41,0–505,9	–
Zyklus 5	16 116,50 ± 82,302 74,67 46,0–300,0	16 -7,06 ± 70,475 -6,28 -205,9–152,4
Zyklus 9	15 110,38 ± 131,055 84,19 32,6–569,0	15 -15,33 ± 42,407 -1,00 -102,0–63,1
Zyklus 13	15 123,44 ± 78,911 111,66 51,3–384,0	15 -3,00 ± 45,847 -2,69 -121,9–70,4
Zyklus 25	9 156,62 ± 166,547 100,71 39,4–584,6	9 -6,30 ± 68,623 -19,87 -95,0–107,4
Zyklus 37	8 100,73 ± 30,266 94,34 77,4–172,1	8 -19,44 ± 35,322 -6,44 -84,0–26,4
Zyklus 49	5 89,05 ± 47,425 82,50 21,2–146,5	5 -11,61 ± 44,671 -3,95 -70,1–51,3

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – nicht-beeinträchtigte Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	17 111,77 ± 66,273 92,51 41,0–300,0	–
Zyklus 5	17 96,65 ± 45,952 88,08 40,5–209,4	17 -15,12 ± 64,806 -0,01 -217,6–63,0
Zyklus 9	17 98,08 ± 110,698 74,00 32,6–515,0	17 -13,69 ± 107,113 -22,75 -178,4–350,4
Zyklus 13	16 104,34 ± 73,172 88,63 42,9–367,0	16 4,33 ± 65,713 -3,63 -111,0–202,4
Zyklus 25	10 90,38 ± 52,826 77,60 30,4–228,2	10 -12,80 ± 38,417 -19,37 -59,8–63,5
Zyklus 37	9 80,60 ± 18,664 72,27 65,5–126,2	9 -17,97 ± 31,693 -11,00 -84,1–21,8
Zyklus 49	5 65,06 ± 23,350 74,13 25,6–86,1	5 -35,94 ± 44,053 -44,40 -79,3–15,9

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – beeinträchtigte Hand – Z-score		
Baseline	16 4,06 ± 9,516 1,46 -0,9–39,2	–
Zyklus 5	16 2,76 ± 5,299 0,61 -0,7–20,7	16 -1,30 ± 4,950 -0,38 -18,6–4,5
Zyklus 9	15 3,76 ± 11,491 0,44 -1,0–44,9	15 -0,56 ± 2,190 -0,54 -3,7–5,7
Zyklus 13	15 3,12 ± 7,080 0,83 -0,3–28,2	15 -1,14 ± 2,824 -0,50 -11,0–0,6
Zyklus 25	9 3,90 ± 7,767 1,29 -0,3–24,3	9 -2,77 ± 4,755 -1,78 -15,0–0,2
Zyklus 37	8 0,99 ± 1,267 0,48 -0,1–3,4	8 -1,66 ± 1,825 -1,67 -4,0–1,0
Zyklus 49	5 1,02 ± 2,720 0,53 -2,3–5,1	5 -1,39 ± 1,646 -1,80 -3,2–0,8

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – nicht-beeinträchtigte Hand – Z-score		
Baseline	17 3,19 ± 4,310 1,78 -1,0–12,4	–
Zyklus 5	17 1,79 ± 3,319 1,33 -1,1–13,8	17 -1,40 ± 3,983 -0,10 -10,9–4,3
Zyklus 9	17 2,72 ± 10,463 0,03 -0,8–43,2	17 -0,46 ± 9,535 -1,23 -13,0–33,7
Zyklus 13	16 2,37 ± 7,151 0,30 -0,6–28,9	16 -0,26 ± 6,153 -0,47 -12,2–19,5
Zyklus 25	10 1,00 ± 2,381 0,13 -0,7–7,3	10 -2,09 ± 3,740 -1,00 -12,2–0,7
Zyklus 37	9 0,25 ± 0,803 0,13 -0,6–2,2	9 -2,16 ± 4,317 -0,39 -13,0–0,9
Zyklus 49	5 -0,19 ± 0,705 -0,15 -1,4–0,4	5 -3,60 ± 5,168 -1,88 -12,5–0,4

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – beeinträchtigte Hand – # Stifte fallengelassen		
Baseline	16 3,06 ± 4,449 1,50 0,0–18,0	–
Zyklus 5	16 2,13 ± 3,284 1,00 0,0–13,0	16 -0,94 ± 4,725 -0,50 -16,0–7,0
Zyklus 9	15 1,80 ± 2,396 1,00 0,0–9,0	15 -1,40 ± 4,657 -1,00 -17,0–3,0
Zyklus 13	15 1,33 ± 1,915 0,00 0,0–6,0	15 -1,67 ± 4,337 -1,00 -16,0–2,0
Zyklus 25	9 1,89 ± 2,205 1,00 0,0–6,0	9 -2,78 ± 5,608 -1,00 -17,0–1,0
Zyklus 37	8 2,13 ± 1,246 2,00 0,0–4,0	8 -2,50 ± 5,880 -0,50 -16,0–3,0
Zyklus 49	5 1,00 ± 0,707 1,00 0,0–2,0	5 -1,80 ± 2,168 -1,00 -5,0–0,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – nicht-beeinträchtigte Hand – # Stifte fallengelassen		
Baseline	17 1,76 ± 2,107 1,00 0,0–8,0	–
Zyklus 5	17 0,76 ± 0,903 1,00 0,0–3,0	17 -1,00 ± 2,236 0,00 -7,0–3,0
Zyklus 9	17 1,82 ± 2,767 1,00 0,0–11,0	17 0,06 ± 3,716 0,00 -7,0–11,0
Zyklus 13	16 1,31 ± 1,621 1,00 0,0–6,0	16 -0,06 ± 2,112 0,00 -3,0–6,0
Zyklus 25	10 0,90 ± 0,876 1,00 0,0–2,0	10 -0,70 ± 1,494 -0,50 -3,0–2,0
Zyklus 37	8 1,13 ± 1,642 0,00 0,0–4,0	8 -0,50 ± 2,390 -1,00 -3,0–3,0
Zyklus 49	5 0,40 ± 0,548 0,00 0,0–1,0	5 -0,80 ± 1,483 -1,00 -3,0–1,0

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (94)

Von den 33 Kinder und Jugendlichen im Alter von 5-18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression, wiesen 17 Kinder und Jugendliche ein unilaterales PN auf.

Auch zum aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 konnten leichte bis moderate Verbesserungen (geringere Punktwerte, kürzere Ausführungszeiten) im Zeitverlauf über einen längeren Beobachtungszeitraum festgestellt werden.

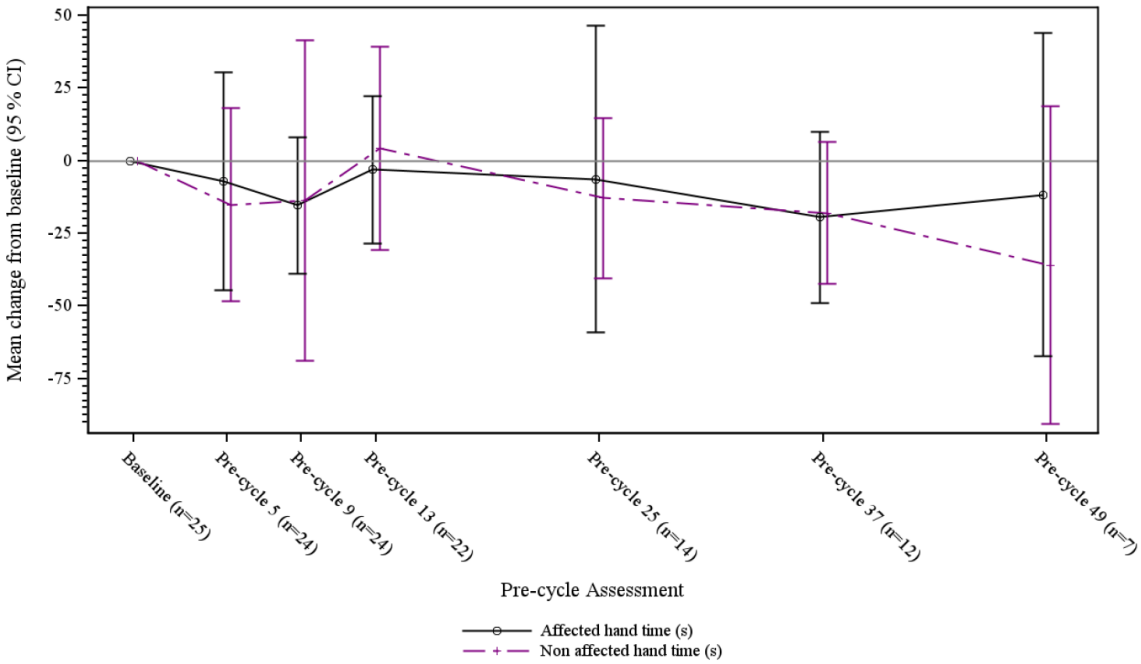

Abbildung 4-100: Grooved Pegboard-Test (benötigte Zeit in sek) – unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

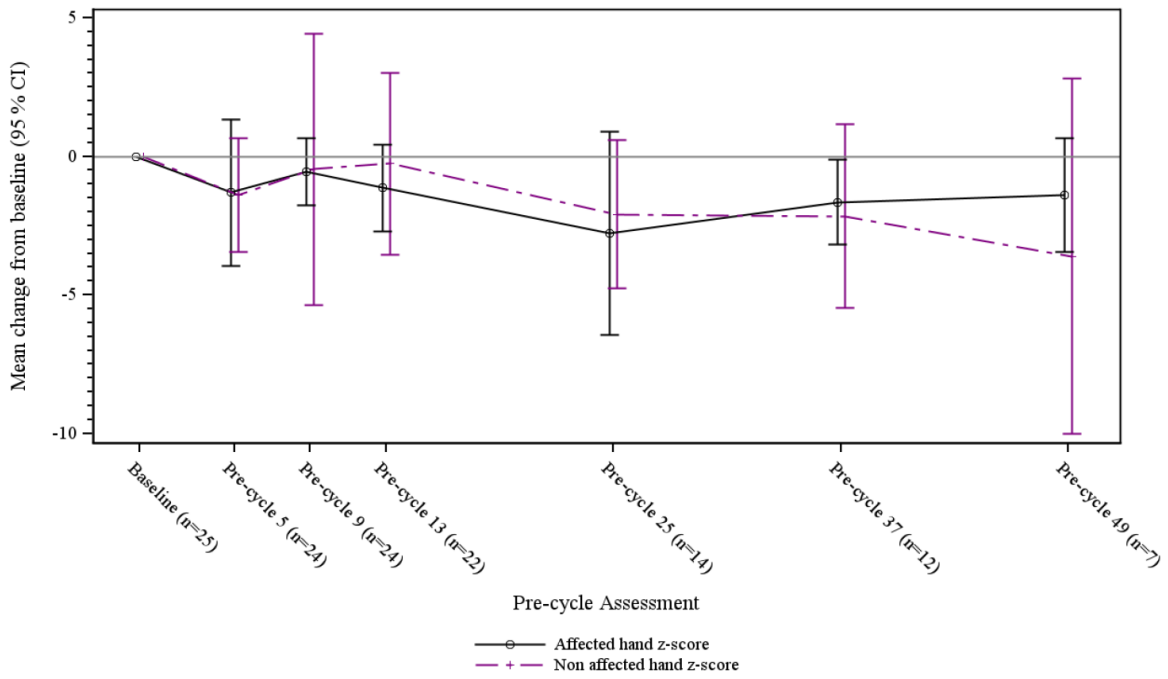

Abbildung 4-101: Grooved Pegboard-Test (Z-Score) – unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

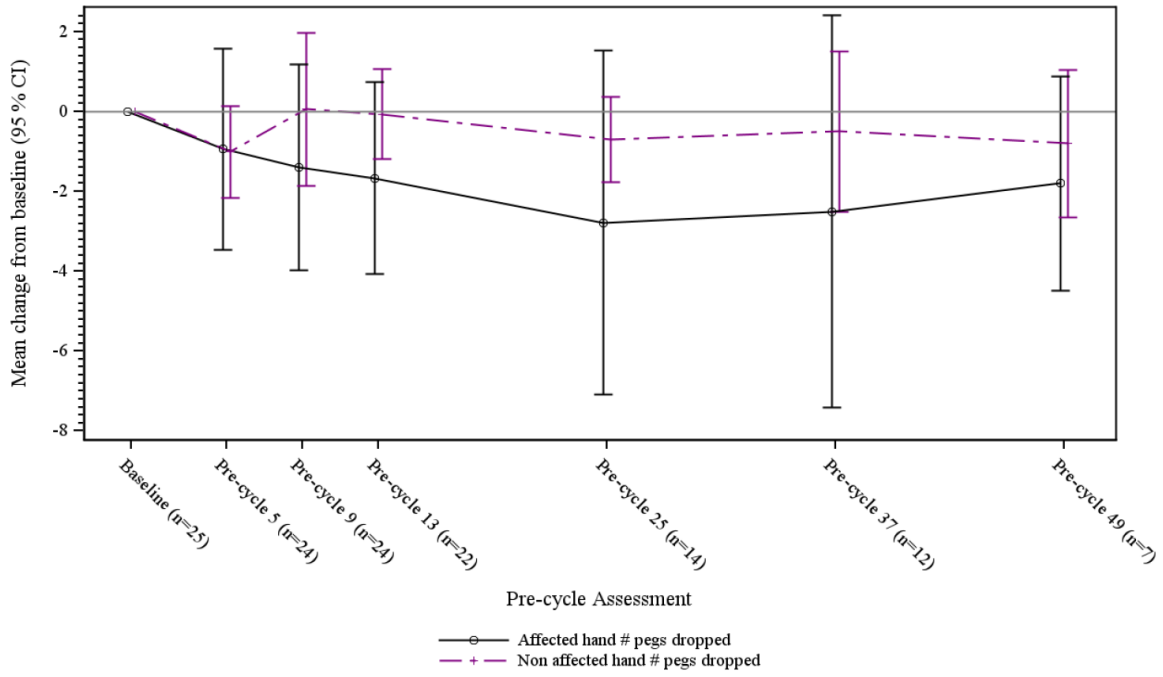

Abbildung 4-102: Grooved Pegboard-Test (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt „Grooved Pegboard-Test – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN“ – Änderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – dominante Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	8 89,74 ± 30,838 88,94 51,0–137,0	–
Zyklus 5	7 70,84 ± 21,663 78,72 37,0–101,0	7 -15,67 ± 15,260 -14,00 -36,0–3,0
Zyklus 9	7 87,03 ± 36,325 79,84 35,8–144,0	7 0,51 ± 39,301 -12,00 -33,8–84,0
Zyklus 13	6 85,10 ± 37,572 81,64 29,7–144,0	6 -3,04 ± 46,803 -18,56 -43,1–84,0
Zyklus 25	4 89,32 ± 19,164 85,14 72,0–115,0	4 4,12 ± 36,697 -7,63 -23,3–55,0
Zyklus 37	3 78,71 ± 5,814 82,00 72,0–82,1	3 3,35 ± 20,692 7,00 -18,9–22,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 72,6–85,0	2 n. b. ± n. b. n. b. -28,4–25,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	8 103,60 ± 53,018 94,20 46,0–209,8	–
Zyklus 5	7 93,87 ± 41,360 84,97 39,0–154,2	7 -8,02 ± 25,886 -2,00 -55,7–26,0
Zyklus 9	7 101,95 ± 45,675 96,38 31,4–164,0	7 0,06 ± 56,780 4,94 -98,9–92,2
Zyklus 13	6 120,62 ± 78,792 95,48 34,1–238,0	6 36,72 ± 64,581 5,67 -12,9–134,8
Zyklus 25	4 94,01 ± 38,248 80,08 65,9–150,0	4 14,41 ± 51,642 -4,45 -23,5–90,0
Zyklus 37	3 86,32 ± 17,152 88,95 68,0–102,0	3 6,44 ± 32,171 -2,00 -20,7–42,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 75,1–127,0	2 n. b. ± n. b. n. b. -34,6–67,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – dominante Hand – Z-score		
Baseline	8 2,48 ± 2,686 1,93 -0,1–6,8	–
Zyklus 5	7 0,88 ± 1,312 0,19 -0,5–3,4	7 -1,32 ± 1,538 -0,57 -3,5–0,3
Zyklus 9	7 1,80 ± 2,230 1,33 -0,5–5,7	7 -0,40 ± 2,172 -0,55 -3,3–3,4
Zyklus 13	6 2,97 ± 4,537 1,50 -0,9–11,8	6 0,41 ± 5,642 -1,28 -4,1–11,3
Zyklus 25	4 1,46 ± 0,834 1,36 0,6–2,5	4 -0,65 ± 1,784 -0,74 -2,2–1,1
Zyklus 37	3 0,70 ± 0,798 0,57 0,0–1,6	3 -0,56 ± 1,245 -0,52 -1,8–0,7
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,1–0,6	2 n. b. ± n. b. n. b. -2,7–(-0,4)
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand – Z-score		
Baseline	8 2,33 ± 2,400 2,14 -0,2–6,2	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 5	7 1,70 ± 2,416 1,30 -0,6–6,7	7 -0,38 ± 1,220 -0,18 -2,2–1,2
Zyklus 9	7 2,44 ± 3,119 1,19 -0,7–8,4	7 0,36 ± 2,376 0,44 -3,2–4,2
Zyklus 13	6 4,87 ± 6,431 2,25 -0,5–15,1	6 3,11 ± 5,115 0,92 -1,2–10,1
Zyklus 25	4 0,94 ± 1,252 0,87 -0,4–2,4	4 -0,22 ± 1,815 -0,40 -2,1–2,0
Zyklus 37	3 0,62 ± 0,960 0,42 -0,2–1,7	3 -0,68 ± 1,029 -0,18 -1,9–0,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,4–1,3	2 n. b. ± n. b. n. b. -3,1–0,9
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – dominante Hand – # Stifte fallengelassen		
Baseline	8 0,38 ± 0,518 0,00 0,0–1,0	–
Zyklus 5	7 0,43 ± 0,535 0,00 0,0–1,0	7 0,00 ± 0,816 0,00 -1,0–1,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 9	7 0,14 ± 0,378 0,00 0,0–1,0	7 -0,29 ± 0,756 0,00 -1,0–1,0
Zyklus 13	6 0,17 ± 0,408 0,00 0,0–1,0	6 -0,17 ± 0,408 0,00 -1,0–0,0
Zyklus 25	4 0,25 ± 0,500 0,00 0,0–1,0	4 0,00 ± 0,000 0,00 0,0–0,0
Zyklus 37	3 0,67 ± 1,155 0,00 0,0–2,0	3 0,33 ± 1,528 0,00 -1,0–2,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–1,0	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–0,0
Grooved Pegboard – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand – Anzahl der fallengelassenen Stifte		
Baseline	8 0,75 ± 1,389 0,00 0,0–4,0	–
Zyklus 5	7 0,43 ± 0,787 0,00 0,0–2,0	7 -0,43 ± 0,976 0,00 -2,0–1,0
Zyklus 9	7 1,57 ± 1,718 1,00 0,0–4,0	7 0,71 ± 1,604 0,00 -1,0–3,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 13	6 1,83 ± 1,722 1,50 0,0–5,0	6 1,50 ± 1,975 1,00 -1,0–5,0
Zyklus 25	4 0,75 ± 0,957 0,50 0,0–2,0	4 0,25 ± 1,258 0,00 -1,0–2,0
Zyklus 37	3 0,33 ± 0,577 0,00 0,0–1,0	3 -0,33 ± 1,155 -1,00 -1,0–1,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–3,0	2 n. b. ± n. b. n. b. -1,0–3,0

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (94)

Von den 33 Kinder und Jugendlichen im Alter von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression, wiesen 8 Kinder und Jugendliche ein bilaterales PN auf.

Zum aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 zeigten sich für die bilateralen PN eine hohe Variabilität der Werte, welche überwiegend auf dem Niveau zu Baseline liegen.

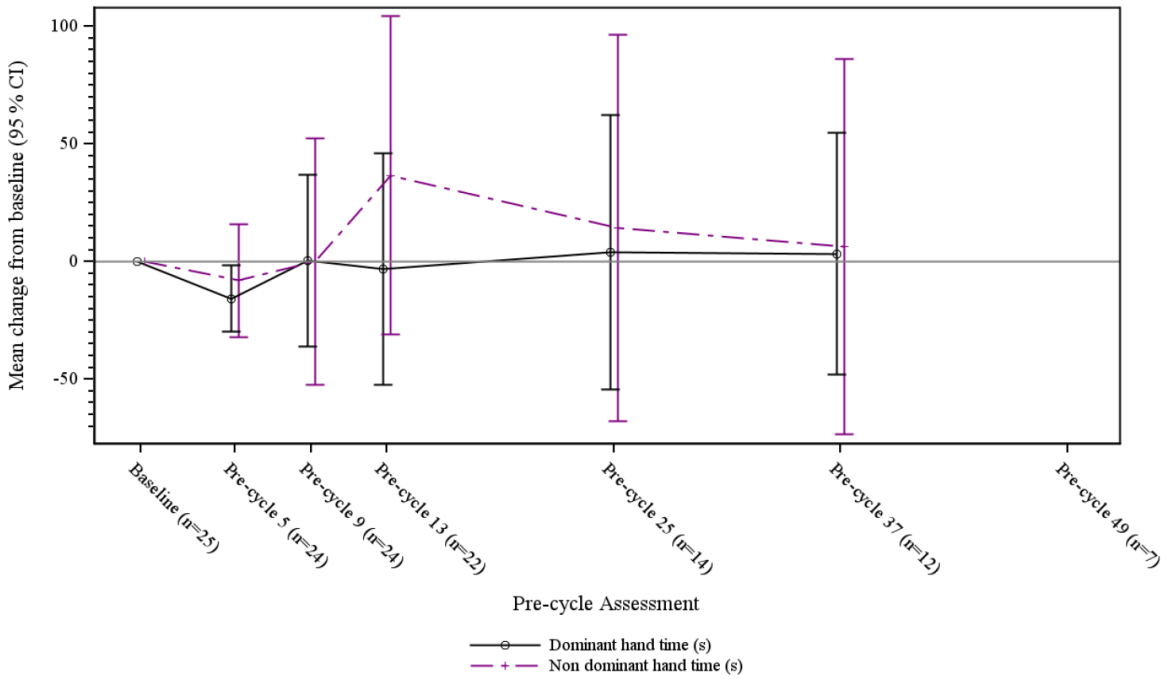

Abbildung 4-103: Grooved Pegboard-Test (benötigte Zeit in sek) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline in Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

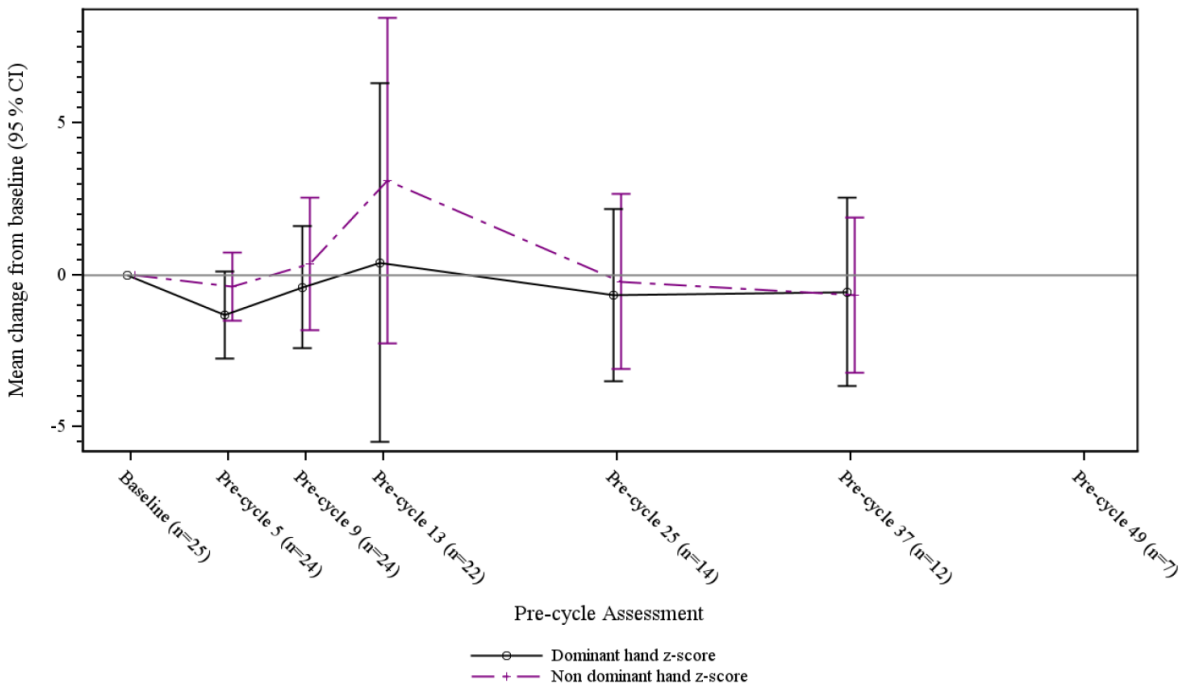

Abbildung 4-104: Grooved Pegboard-Test (Z-Score) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

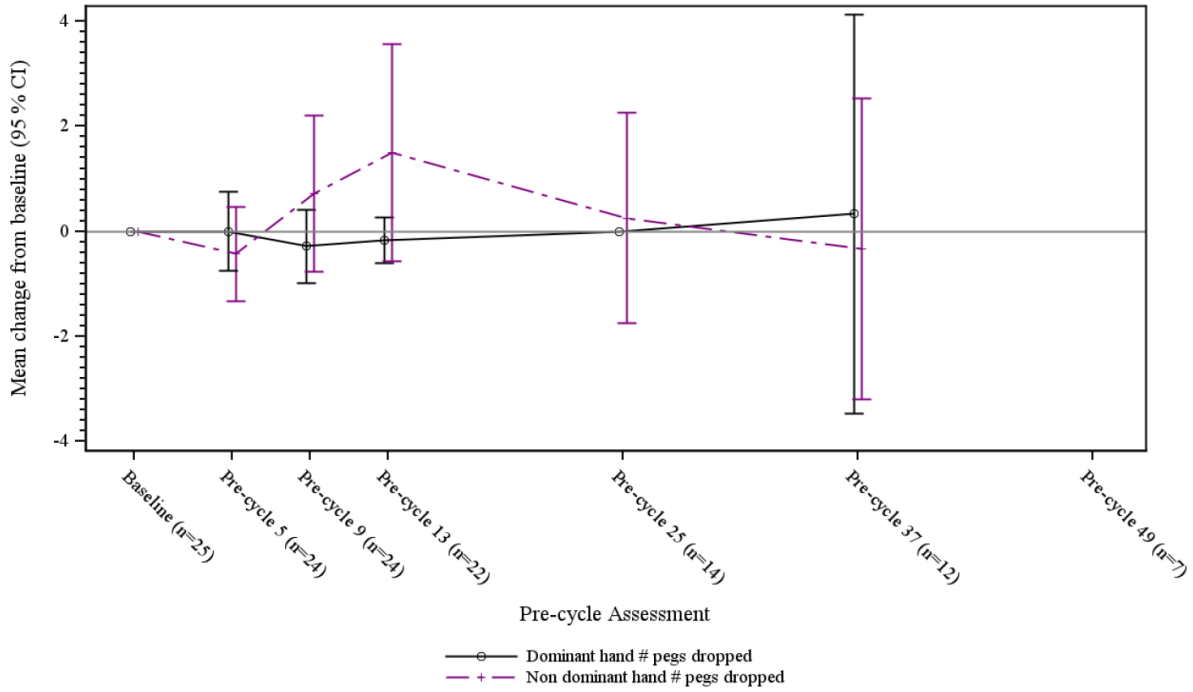

Abbildung 4-105: Grooved Pegboard-Test (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

Studie D1346C00013

Der Endpunkt Motorfunktion „Grooved Pegboard-Test“ wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben (30).

Studie D1346C00011

Der Endpunkt Motorfunktion „Grooved Pegboard-Test“ wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben (84).

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

Da für den Endpunkt nur Ergebnisse zu einer relevanten Studie im AWG vorlagen, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die Zulassungsstudie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.11 Endpunkt: Motorfunktion: Greifkraft und Schlüsselgriff – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-143: Operationalisierung des Endpunkts „Greifkraft und Schlüsselgriff“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Die Greifkraft und die Kraft des Schlüsselgriffs (grip strength and key pinch) wurde mittels Dynamometer in kg bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfähigkeit bestimmt. Ob eine PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied die Prüfärztin/ der Prüfarzt bei Baseline auf Basis der Lage der PN und den vorhandenen Symptomen. Bei unilateraler PN-Lokalisation wurde, zwischen der durch die PN beeinträchtigten und der nicht von der PN beeinträchtigten Seite unterschieden. Bei bilateraler PN-Lokalisation wurde zwischen der dominanten und der nicht-dominanten Hand unterschieden. Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt. <u>Erhebung</u> Die Beurteilung der Greifkraft und die Kraft des Schlüsselgriffs wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen sowie bei Behandlungsende vorgenommen. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Motorfunktion: Greifkraft und die Kraft des Schlüsselgriffs werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. Graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI.
D1346C00013	Der Endpunkt Motorfunktion: Greifkraft und Schlüsselgriff wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.
D1346C00011	Der Endpunkt Motorfunktion: Greifkraft und Schlüsselgriff wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben.
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung Quelle: (9, 30, 85)	

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

Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorfunktion: Greifkraft und Schlüsselgriff“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	Nicht zutreffend			
D1346C00011	Nicht zutreffend			

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Motorfunktion: Greifkraft und Schlüsselgriff erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Da die Messung der Greifkraft und der Kraft des Schlüsselgriffs mittels eines Dynamometers erfolgt, ist diese objektiv. Somit erfolgte die Beurteilung des Endpunktes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Motorfunktion: Greifkraft und Schlüsselgriff keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt „Greifkraft – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Greifkraft – linke Hand (kg)		
Baseline	13 12,86 ± 7,132 14,00 2,7–27,3	–
Zyklus 5	22 15,61 ± 13,409 12,65 0,0–62,6	10 0,90 ± 5,193 -0,53 -4,0–14,6
Zyklus 9	23 16,32 ± 9,186 17,00 0,7–33,0	11 2,43 ± 5,088 2,03 -3,3–15,6
Zyklus 13	22 17,31 ± 9,175 17,84 1,0–35,0	10 4,01 ± 5,638 3,17 -3,0–18,6
Zyklus 25	14 18,52 ± 12,185 19,00 0,8–45,7	9 4,68 ± 7,280 2,00 -3,2–22,6
Zyklus 37	7 14,83 ± 10,215 10,00 1,3–28,0	5 2,09 ± 12,994 9,17 -18,6–12,6
Zyklus 49	4 22,72 ± 11,095 23,49 9,9–34,0	3 10,09 ± 16,103 2,37 -0,7–28,6

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Greifkraft – rechte Hand (kg)		
Baseline	13 14,47 ± 8,598 10,67 4,0–34,0	–
Zyklus 5	23 13,95 ± 8,776 10,73 2,0–30,0	11 1,61 ± 5,585 1,00 -4,3–15,8
Zyklus 9	22 16,34 ± 8,621 14,00 3,2–34,0	10 1,43 ± 2,440 0,67 -2,5–6,4
Zyklus 13	22 17,66 ± 8,679 16,00 3,9–36,7	10 4,33 ± 3,746 4,00 0,0–13,8
Zyklus 25	14 19,73 ± 8,934 18,80 8,0–32,0	9 5,92 ± 7,474 4,70 -2,0–23,8
Zyklus 37	7 16,11 ± 9,929 15,33 5,0–35,0	5 4,38 ± 12,073 4,66 -15,5–15,0
Zyklus 49	4 24,89 ± 11,515 26,34 9,9–37,0	3 13,06 ± 15,412 5,37 3,0–30,8
Greifkraft – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – betroffene Hand (kg)		
Baseline	11 10,58 ± 6,146 9,50 2,7–24,3	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 5	16 11,66 ± 7,537 10,00 0,0–29,0	10 1,43 ± 5,656 -0,19 -4,0–15,8
Zyklus 9	16 14,37 ± 9,026 12,67 0,7–33,0	9 0,91 ± 2,888 0,66 -3,3–6,4
Zyklus 13	16 15,09 ± 7,959 14,67 1,0–30,7	9 3,64 ± 4,584 3,80 -3,0–13,8
Zyklus 25	11 14,83 ± 9,753 17,00 0,8–30,0	8 6,06 ± 7,886 4,35 -3,2–23,8
Zyklus 37	4 11,19 ± 7,880 12,08 1,3–19,3	4 -0,10 ± 12,109 0,98 -15,5–13,1
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 29,7–37,0	2 n. b. ± n. b. n. b. 5,4–30,8
Greifkraft – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – nicht-betroffene Hand (kg)		
Baseline	11 14,97 ± 9,565 14,67 4,0–34,0	–
Zyklus 5	15 15,87 ± 7,992 14,00 5,0–30,0	9 0,65 ± 5,670 -1,05 -4,3–14,6

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 9	17 18,20 ± 8,166 18,50 4,7–34,0	10 2,53 ± 5,060 1,34 -2,5–15,6
Zyklus 13	16 20,44 ± 8,580 18,50 8,0–35,0	9 4,74 ± 5,459 3,37 0,0–18,6
Zyklus 25	11 20,88 ± 12,461 16,67 8,0–45,7	8 4,83 ± 7,784 2,85 -2,0–22,6
Zyklus 37	4 18,49 ± 7,911 18,65 8,7–28,0	4 1,94 ± 14,098 6,90 -18,6–12,6
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 29,7–34,0	2 n. b. ± n. b. n. b. 2,4–28,6
Greifkraft – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – dominante Hand (kg)		
Baseline	2 n. b. ± n. b. n. b. 18,1–20,0	–
Zyklus 5	7 15,40 ± 10,338 16,00 2,0–29,8	1 n. b. ± n. b. n. b. 3,6–3,6
Zyklus 9	6 17,04 ± 10,129 16,71 3,2–31,3	1 n. b. ± n. b. n. b. 4,3–4,3

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 13	6 17,88 ± 11,884 17,01 3,9–36,7	1 n. b. ± n. b. n. b. 4,7–4,7
Zyklus 25	3 26,20 ± 5,871 26,33 20,3–32,0	1 n. b. ± n. b. n. b. 6,3–6,3
Zyklus 37	3 18,33 ± 14,434 10,00 10,0–35,0	1 n. b. ± n. b. n. b. 15,0–15,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 9,9–23,0	1 n. b. ± n. b. n. b. 3,0–3,0
Greifkraft – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand (kg)		
Baseline	2 n. b. ± n. b. n. b. 18,0–18,1	–
Zyklus 5	7 18,86 ± 21,685 10,88 2,0–62,6	1 n. b. ± n. b. n. b. 3,0–3,0
Zyklus 9	6 15,56 ± 9,878 15,42 2,9–30,3	1 n. b. ± n. b. n. b. 3,3–3,3
Zyklus 13	6 15,58 ± 8,199 15,73 5,4–27,3	1 n. b. ± n. b. n. b. 3,3–3,3

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 25	3 21,37 ± 1,332 21,46 20,0–22,7	1 n. b. ± n. b. n. b. 2,0–2,0
Zyklus 37	3 14,28 ± 12,124 9,85 5,0–28,0	1 n. b. ± n. b. n. b. 10,0–10,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 9,9–17,3	1 n. b. ± n. b. n. b. -0,7–(-0,7)

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein

Quelle: (94)

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlüsselgriff – Änderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Kraft des Schlüsselgriffs – linke Hand (kg)		
Baseline	13 4,78 ± 2,361 4,50 1,3–10,0	–
Zyklus 5	21 5,69 ± 2,830 4,67 1,2–12,0	10 0,57 ± 2,963 0,27 -6,0–5,5
Zyklus 9	23 5,51 ± 2,966 5,00 1,0–14,0	11 0,18 ± 2,159 0,16 -5,5–3,3
Zyklus 13	22 5,45 ± 2,478 5,19 1,0–9,3	10 0,32 ± 2,743 0,39 -6,0–5,1
Zyklus 25	14 5,64 ± 2,913 5,72 1,3–12,0	9 0,31 ± 3,213 0,67 -7,5–4,3
Zyklus 37	7 8,70 ± 8,976 6,33 2,2–28,7	5 5,14 ± 8,688 1,50 0,8–20,7
Zyklus 49	3 7,08 ± 1,418 7,80 5,5–8,0	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–2,3

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Kraft des Schlüsselgriffs – rechte Hand (kg)		
Baseline	13 5,52 ± 4,122 4,30 2,5–18,0	–
Zyklus 5	22 5,91 ± 2,343 5,75 2,3–10,0	11 0,91 ± 3,763 1,50 -9,5–4,5
Zyklus 9	22 5,77 ± 3,179 5,00 2,3–17,0	10 -0,05 ± 3,194 0,83 -9,0–2,0
Zyklus 13	22 5,70 ± 2,085 5,44 2,3–9,9	10 0,33 ± 3,651 0,78 -9,5–4,0
Zyklus 25	14 6,35 ± 2,298 6,26 2,7–9,5	9 0,70 ± 3,909 1,67 -9,0–5,2
Zyklus 37	7 9,02 ± 8,593 6,36 4,0–28,3	5 5,62 ± 8,278 2,50 1,0–20,3
Zyklus 49	3 6,96 ± 2,191 7,50 4,6–8,8	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,8–2,5
Kraft des Schlüsselgriffs – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – beeinträchtigte Hand (kg)		
Baseline	11 4,37 ± 2,615 3,50 1,3–10,0	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 5	15 5,75 ± 2,582 4,99 1,2 – 10,0	10 0,88 ± 2,856 1,42 -6,0 – 4,5
Zyklus 9	16 5,16 ± 2,985 4,50 1,0–14,0	9 -0,12 ± 2,098 0,50 -5,5–1,5
Zyklus 13	16 5,21 ± 2,222 5,08 1,0–8,5	9 0,34 ± 2,749 0,50 -6,0–4,0
Zyklus 25	11 5,03 ± 2,916 4,33 1,3–9,5	8 0,46 ± 3,581 0,87 -7,5–5,2
Zyklus 37	4 10,45 ± 12,069 5,65 2,2–28,3	4 6,19 ± 9,457 1,79 0,8–20,3
Zyklus 49	1 n. b. ± n. b. n. b. 8,8–8,8	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,8–0,8
Kraft des Schlüsselgriffs – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN – nicht-beeinträchtigte Hand (kg)		
Baseline	11 5,73 ± 4,389 4,23 2,2–18,0	–
Zyklus 5	14 7,26 ± 2,563 7,75 3,0–12,0	9 0,59 ± 4,279 0,44 -9,5–5,5

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 9	17 6,53 ± 3,487 5,00 2,8–17,0	10 -0,15 ± 3,253 0,58 -9,0–3,3
Zyklus 13	16 6,12 ± 2,205 6,20 2,8–9,3	9 -0,09 ± 3,866 0,50 -9,5–5,1
Zyklus 25	11 6,48 ± 2,767 6,17 2,7–12,0	8 0,14 ± 3,945 0,64 -9,0–4,3
Zyklus 37	4 12,02 ± 11,114 6,75 5,9–28,7	4 6,64 ± 9,400 2,44 1,0–20,7
Zyklus 49	1 n. b. ± n. b. n. b. 8,0–8,0	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–0,0
Kraft des Schlüsselgriffs – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – dominante Hand (kg)		
Baseline	2 n. b. ± n. b. n. b. 5,0–6,8	–
Zyklus 5	7 4,72 ± 1,906 4,53 2,3–7,8	1 n. b. ± n. b. n. b. 1,5–1,5
Zyklus 9	6 5,11 ± 2,317 5,44 2,3–8,0	1 n. b. ± n. b. n. b. 2,0–2,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 13	6 5,62 ± 2,685 5,44 2,3–9,9	1 n. b. ± n. b. n. b. 2,2–2,2
Zyklus 25	3 7,15 ± 0,695 7,50 6,4–7,6	1 n. b. ± n. b. n. b. 2,5–2,5
Zyklus 37	3 5,45 ± 1,271 6,00 4,0–6,4	1 n. b. ± n. b. n. b. 1,0–1,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 5,5–7,5	1 n. b. ± n. b. n. b. 2,5–2,5
Kraft des Schlüsselgriffs – Patientinnen und Patienten mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand (kg)		
Baseline	2 n. b. ± n. b. n. b. 5,4 – 5,5	–
Zyklus 5	7 4,09 ± 1,686 4,08 1,8–6,6	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,1–0,1
Zyklus 9	6 4,88 ± 2,421 4,99 1,8–7,5	1 n. b. ± n. b. n. b. 2,0–2,0
Zyklus 13	6 5,08 ± 2,429 5,10 1,8–8,0	1 n. b. ± n. b. n. b. 2,0–2,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 25	3 6,59 ± 1,010 7,00 5,4–7,3	1 n. b. ± n. b. n. b. 1,8–1,8
Zyklus 37	3 5,94 ± 1,682 6,82 4,0–7,0	1 n. b. ± n. b. n. b. 1,5–1,5
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 4,6–7,8	1 n. b. ± n. b. n. b. 2,3–2,3

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein

Quelle: (94)

Insgesamt wurden 33 Kinder und Jugendliche mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion bei Baseline in die Auswertung eingeschlossen. Für 13 Patientinnen und Patienten lagen Daten für die Messung der Greifkraft und für die Messung der Kraft des Schlüsselgriffs vor.

Die Greifkraft verbesserte sich im Studienverlauf unter Behandlung mit Selumetinib. Zu Baseline konnten die Patientinnen und Patienten mit der linken Hand mit einer mittleren Kraft von 12,86 ± 7,132 kg zugreifen. Unter der Behandlung mit Selumetinib erhöhte sich die Greifkraft um durchschnittlich 10,09 ± 16,103 kg bis zum Zyklus 49. Dies entspricht einer mittleren Verbesserung von 78 % gegenüber dem Ausgangswert. Für die rechte Hand lag die mittlere Greifkraft mit 14,47 ± 8,598 kg bei Baseline etwas höher als die Greifkraft der linken Hand. Aber auch mit der rechten Hand können die Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Selumetinib bis zum Zyklus 49 mit einer Erhöhung von 13,06 ± 15,412 kg (90 %) stärker zugreifen. Eine Zunahme der Greifkraft zeigt sich auch bei differenzierter Betrachtung nach unilateralen PN.

Die Kraft des Schlüsselgriffs blieb im Studienverlauf stabil.

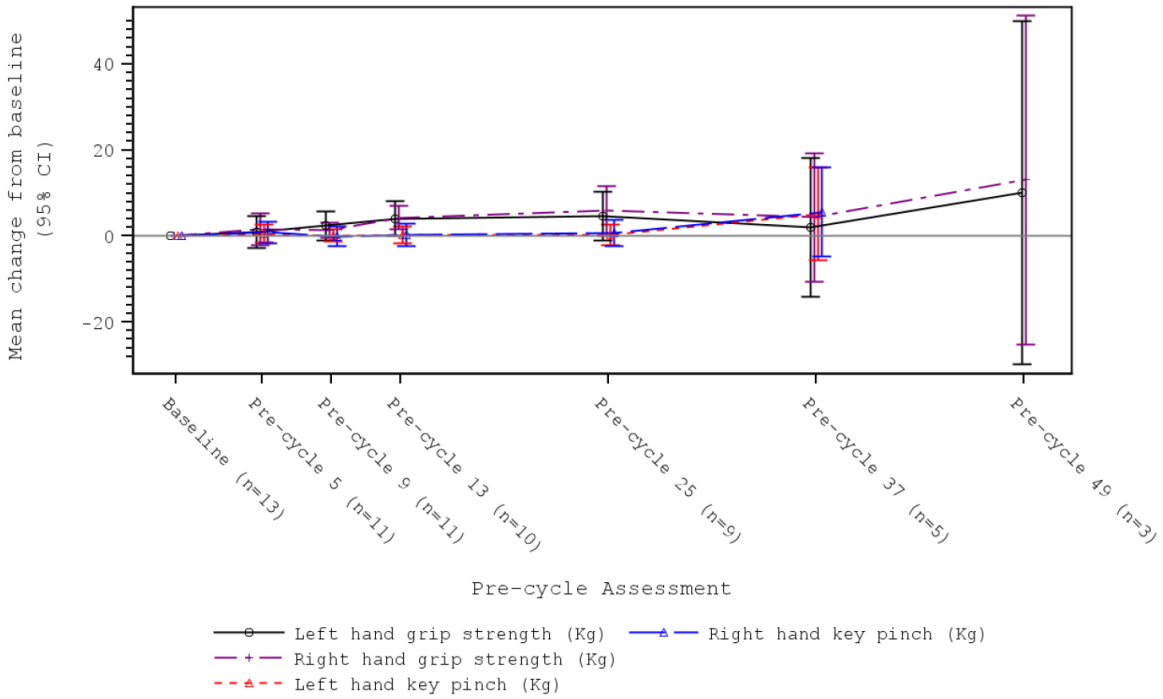

Abbildung 4-106: Motorfunktion: Greifkraft – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

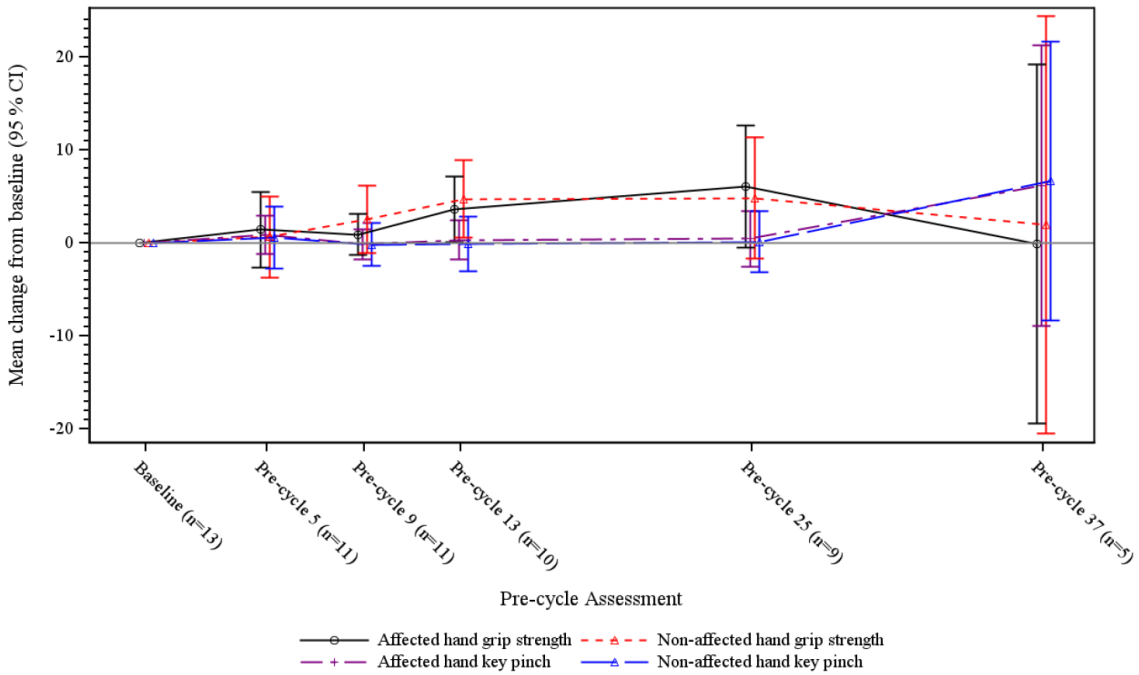

Abbildung 4-107: Motorfähigkeit: Kraft des Schlüsselgriffs – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

Studie D1346C00013

Der Endpunkt Motorfunktion „Greifkraft und Schlüsselgriff“ wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben (30).

Studie D1346C00011

Der Endpunkt Motorfunktion „Greifkraft und Schlüsselgriff“ wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben (84).

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

Da für den Endpunkt nur Ergebnisse zu einer relevanten Studie im AWG vorlagen, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die Zulassungsstudie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.12 Endpunkt: Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-147: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Die Beinlängendiskrepanz, also der Unterschied der Länge beider Beine in cm wurde bei Patientinnen und Patienten mit PN des Lenden-Kreuz-Geflechts (Plexus lumbosacralis) oder der unteren Extremität gemessen. Das Lenden-Kreuz-Geflecht ist ein Geflecht der anterioren Äste der Spinalnerven des Lenden- und Kreuzabschnitts des Rückenmarks Die Messung sollte vom vorderen oberen Darmbeinstachel bis zum Schienbeinknöchel durchgeführt werden. Die Patientinnen und Patienten sollten hierfür in Rückenlage mit gestreckten Hüften und Knien liegen. Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt. <u>Erhebung</u> Die Beurteilung der Beinlängendiskrepanz wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen sowie bei Behandlungsende vorgenommen. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittlerer Veränderung mit 95 %-KI.
D1346C00013	Der Endpunkt Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.
D1346C00011	Der Endpunkt Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben.
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung Quelle: (9, 30, 85)	

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

Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	Nicht zutreffend			
D1346C00011	Nicht zutreffend			

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Da die Messung der Beinlängendiskrepanz objektiv ist, erfolgte die Beurteilung des Endpunktes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Motorfunktion „Beinlängendiskrepanz“ keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN des Lenden-Kreuz-Geflechts oder der unteren Extremität N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Beinlängendiskrepanz (cm)		
Baseline	23 2,10 ± 1,805 1,50 0,1–8,5	–
Zyklus 5	21 2,13 ± 2,638 1,00 0,0–10,5	19 -0,05 ± 1,336 0,00 -2,8–3,5
Zyklus 9	21 1,99 ± 1,872 1,00 0,0–6,0	18 -0,14 ± 1,105 -0,25 -2,5–2,0
Zyklus 13	19 1,90 ± 1,628 1,20 0,1–5,5	18 -0,23 ± 1,000 -0,25 -3,0–1,1
Zyklus 25	14 1,54 ± 1,438 1,00 0,2–5,0	13 -0,55 ± 1,442 -0,50 -3,5–2,0
Zyklus 37	14 1,24 ± 1,508 0,75 0,0–5,5	11 -0,94 ± 1,000 -1,00 -3,0–1,0
Zyklus 49	8 1,48 ± 1,396 1,00 0,0–4,5	7 -1,01 ± 1,387 -0,50 -4,0–0,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten mit PN des Lenden-Kreuz-Geflechts oder der unteren Extremität** **N = 33**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Quelle: (94)		

Insgesamt wurden 33 Kinder und Jugendliche mit PN des Lenden-Kreuz-Geflechts oder der unteren Extremität in die Analyse eingeschlossen. Für 23 Kinder und Jugendliche lagen Angaben zur Beinlängendiskrepanz bei Baseline vor.

Bei der Untersuchung zu Baseline wiesen die Patientinnen und Patienten eine durchschnittliche Diskrepanz der Länge beider Beine von 2,10 ± 1,805 cm auf. Die Spanne reichte von 0,1 cm bis zu 8,5 cm. Zum Teil waren daher Patientinnen und Patienten mit einer sehr großen Beinlängendiskrepanz in die Studie eingeschlossen. Bis zu Zyklus 49 verkürzte sich die Beinlängendiskrepanz unter der Behandlung mit Selumetinib im Mittel um -1,01 ± 1,387 cm.

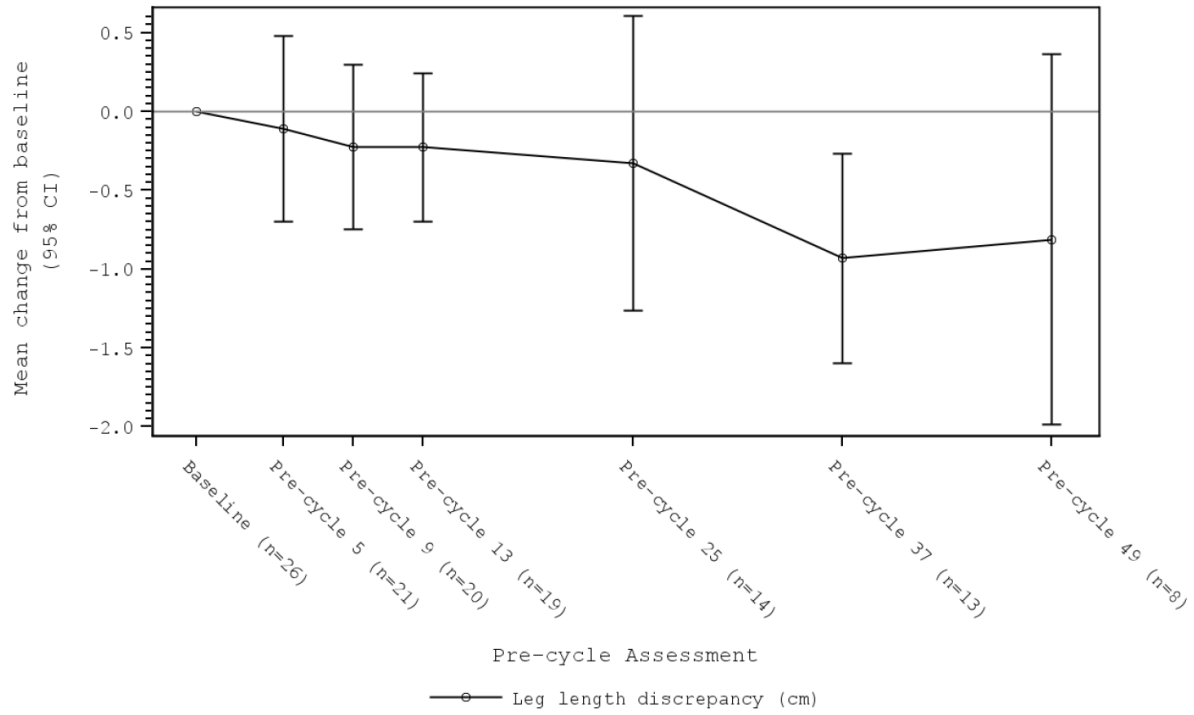

Abbildung 4-108: Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

Studie D1346C00013

Der Endpunkt Motorfunktion „Beinlängendiskrepanz“ wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben (30).

Studie D1346C00011

Der Endpunkt Motorfunktion „Beinlängendiskrepanz“ wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben (84).

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

Da für den Endpunkt nur Ergebnisse zu einer relevanten Studie im AWG vorlagen, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die Zulassungsstudie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.13 Endpunkt: Sehfähigkeit

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

Tabelle 4-150: Operationalisierung von „Sehfähigkeit“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Exophthalmus Der Exophthalmus beschreibt das krankhafte Hervortreten eines oder beider Augen aus der Augenhöhle. Das Ausmaß des Exophthalmus wurde mittels Exophthalmometrie gemessen und in mm angegeben. Sehschärfe Die Sehschärfe wurde in der **SPRINT**-Studie mittels des HOTV-Tests (eine Sehtesttafel, bei welcher die Buchstaben H, O, T und V in abnehmender Größe erkannt werden müssen**)** oder, bei Patientinnen und Patienten, die zu jung waren, um einen HOTV-Test zuverlässig durchzuführen, mittels Teller-Acuity-Sehtesttafel gemessen. Die Sehschärfe wurde beim HOTV-Test in logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) angegeben und bei den Teller-Acuity-Sehtesttafeln zunächst in Zyklen/cm aufgezeichnet und anschließend in logMAR umgerechnet Der logMAR ist dabei der Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels. Ein abnehmender logMAR-Wert entspricht also einer Verbesserung der Sehschärfe. Üblicherweise erfolgt die Darstellung der Sehschärfe und des Exophthalmus jeweils für das linke Auge und das rechte Auge einzeln. Zusätzlich wurde in der **SPRINT**-Studie jedoch auch jeweils die Auswertung für das von dem PN betroffene Auge und das nicht von dem PN betroffene Auge dargestellt. Erhebung Die Sehschärfe und das Ausmaß des Exophthalmus wurden in der **SPRINT**-Studie sowohl zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen sowie bei Behandlungsende gemessen. Trennwert Basierend auf der Empfehlung des REiNS-Komitees, wurde eine Abnahme von mehr als 0,2 logMAR als klinisch relevante Verbesserung für die Sehschärfe und eine Abnahme von mehr als 2 mm als klinisch relevante Verbesserung des Exophthalmus angesehen und somit als MID verwendet. Auswertung Für den Endpunkt Sehfähigkeit werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI. • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe und des Exophthalmus im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um ≥ 0,2 logMAR für die Sehschärfe bzw. um 2 mm für den Exophthalmus
D1346C00013	Der Endpunkt Sehfähigkeit wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.
D1346C00011	Der Endpunkt Sehfähigkeit wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben.

Studie	Operationalisierung
FAS: Full Analysis Set; HOTV: Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; PN: Plexiformes Neurofibrom; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; s: Standardabweichung Quelle: (9, 30, 85)	

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

Tabelle 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sehfähigkeit“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	Nicht zutreffend			
D1346C00011	Nicht zutreffend			

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Sehfähigkeit erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Die Sehfähigkeit wird objektiv durch Bestimmung der Sehschärfe mittel HOTV-Sehtesttafel oder Teller-Acuity-Sehtesttafel sowie der Bestimmung des Exophthalmus erfasst. Es handelt sich hierbei um valide und etablierte Standarduntersuchungen, daher erfolgt die Beurteilung dieser Endpunkte unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und

ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Sehfähigkeit keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehfähigkeit“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N=10**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Exophthalmometrie – rechtes Auge (mm)		
Baseline	9 10,6 ± 10,61 10,0 0–33	–
Zyklus 5	7 18,8 ± 8,71 16,0 9–35	7 7,2 ± 10,84 2,0 -4–23
Zyklus 9	7 18,9 ± 9,60 15,3 9–37	7 7,2 ± 10,85 0,7 -1–23
Zyklus 13	7 15,6 ± 12,10 15,3 0–37	7 4,0 ± 9,02 0,7 -2–24
Zyklus 25	7 12,4 ± 12,53 9,0 0–36	7 0,8 ± 1,48 1,0 -1–3

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N=10**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 37	6 8,5 ± 7,25 9,8 0–18	6 -5,1 ± 13,73 0,3 -33–2
Zyklus 49	5 15,6 ± 9,87 17,7 0–27	5 2,2 ± 13,98 3,7 -16–20
Exophthalmometrie – linkes Auge (mm)		
Baseline	9 9,1 ± 8,29 10,0 0 24–10,0	–
Zyklus 5	7 12,8 ± 1,94 12,7 9–15	7 3,3 ± 7,95 2,3 -10–13
Zyklus 9	7 15,0 ± 4,23 14,0 9–21	7 5,5 ± 6,70 2,3 -3–14
Zyklus 13	7 12,5 ± 6,45 15,0 0–20	7 3,0 ± 13,07 3,3 -24–15
Zyklus 25	7 11,9 ± 6,27 12,7 0–18	7 2,4 ± 6,42 2,0 -6–13
Zyklus 37	6 7,8 ± 7,20 8,5 0–16	6 -3,3 ± 5,79 -2,0 -10–4

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N=10**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 49	5 6,8 ± 9,31 0,0 0–17	5 -3,7 ± 16,82 -10,0 -24–17
Sehschärfe mittels HOTV-Sehtest – rechtes Auge		
Baseline	6 0,33 ± 0,455 0,20 0,0–1,2	–
Zyklus 5	4 0,43 ± 0,532 0,30 0,0–1,1	4 0,00 ± 0,141 -0,05 -0,1–0,2
Zyklus 9	5 0,44 ± 0,594 0,40 -0,1–1,4	5 0,04 ± 0,152 0,10 -0,2–0,2
Zyklus 13	5 0,46 ± 0,498 0,50 0,0–1,2	5 0,06 ± 0,152 0,00 -0,1–0,3
Zyklus 25	5 0,50 ± 0,552 0,50 0,0–1,4	5 0,10 ± 0,100 0,10 0,0–0,2
Zyklus 37	5 0,38 ± 0,554 0,30 -0,1 –1,3	5 -0,02 ± 0,110 -0,10 -0,1–0,1
Zyklus 49	4 0,43 ± 0,525 0,20 0,1 –1,2	4 0,00 ± 0,082 0,00 -0,1–0,1

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N=10**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Sehschärfe mittels HOTV-Sehtest – linkes Auge		
Baseline	6 0,13 ± 0,242 0,10 -0,2–0,5	–
Zyklus 5	4 0,20 ± 0,283 0,10 0,0–0,6	4 0,15 ± 0,129 0,15 0,0–0,3
Zyklus 9	4 0,13 ± 0,250 0,15 -0,2–0,4	4 0,13 ± 0,126 0,10 0,0–0,3
Zyklus 13	5 0,32 ± 0,432 0,10 0,0–1,0	5 0,26 ± 0,297 0,20 0,0–0,7
Zyklus 25	5 0,34 ± 0,410 0,30 0,0–1,0	5 0,28 ± 0,259 0,20 0,0–0,7
Zyklus 37	4 0,25 ± 0,507 0,05 -0,1 –1,0	4 0,18 ± 0,359 0,05 -0,1–0,7
Zyklus 49	3 0,33 ± 0,577 0,00 0,0 –1,0	3 0,27 ± 0,404 0,20 -0,1–0,7
Sehschärfe mittels Teller-Acuity-Sehtest – linkes Auge		
Baseline	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,7–0,7	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N=10**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 5	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,8–0,8	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,1–0,1
Zyklus 9	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,7–0,7	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–0,0
Zyklus 13	1 n. b. ± n. b. n. b. 1,1–1,1	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,4–0,4
Zyklus 25	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,5–0,5	1 n. b. ± n. b. n. b. -0,2–(-0,2)
Zyklus 37	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,7–0,7	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–0,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,5–1,0	1 n. b. ± n. b. n. b. -0,2–(-0,2)
Sehschärfe mittels Teller-Acuity-Sehtest – rechtes Auge		
Baseline	–	–
Zyklus 5	–	–
Zyklus 9	–	–
Zyklus 13	–	–
Zyklus 25	–	–
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	–	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N=10**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber der Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
BID: Zweimal täglich; HOTV: Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Quelle: (94)		

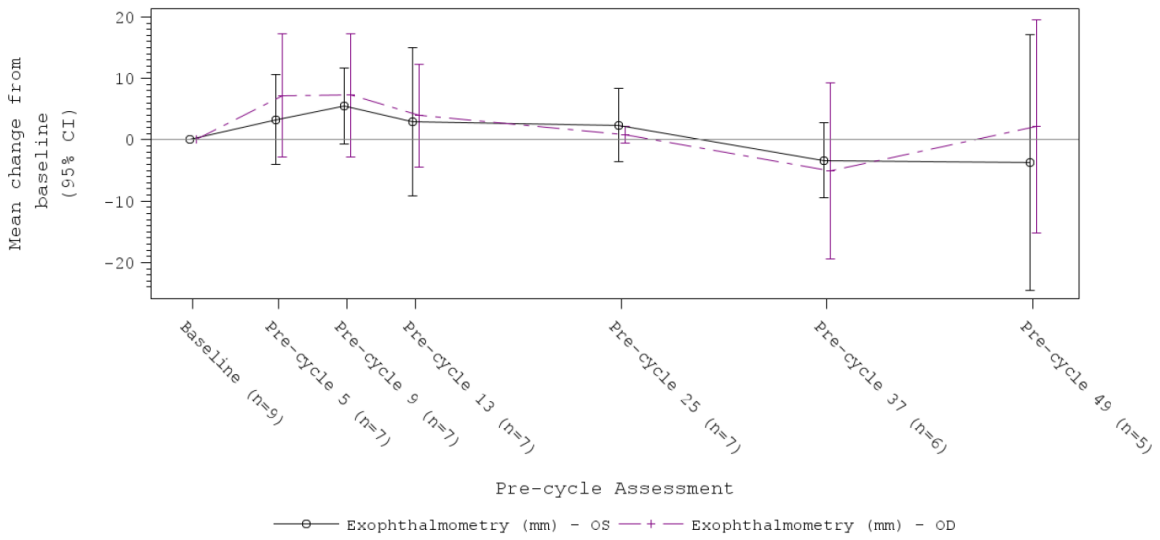

Abbildung 4-109: Exophthalmometrie – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

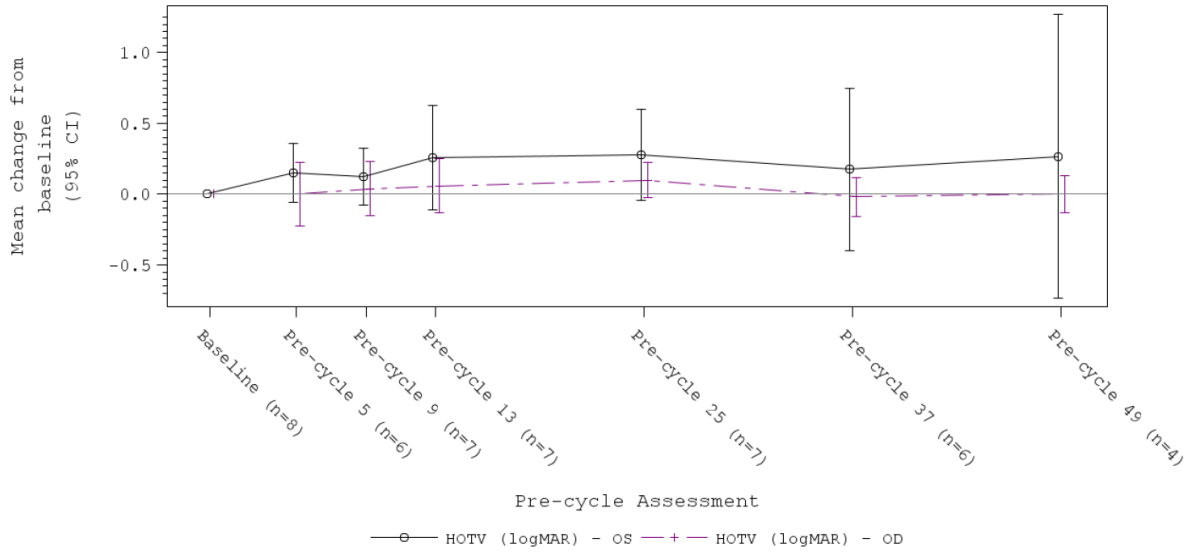

Abbildung 4-110: Sehschärfe mittels HOTV-Sehtesttafel – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehfähigkeit – nach Lokalisation der PN“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle** **N = 10**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min – Max	N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Exophthalmometrie – von PN beeinträchtigte Seite (mm)		
Baseline	8 13,7 ± 11,39 15,0 0–33	–
Zyklus 5	7 18,6 ± 8,79 14,3 9–35	7 5,1 ± 12,61 2,0 -10–23

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle** **N = 10**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 9	7 20,3 ± 8,89 21,0 9–37	7 6,9 ± 11,21 1,7 -3–23
Zyklus 13	7 14,4 ± 13,25 15,3 0–37	7 1,0 ± 13,94 1,0 -24–24
Zyklus 25	7 13,8 ± 12,56 15,3 0–36	7 0,3 ± 3,01 1,0 -6–3
Zyklus 37	6 8,2 ± 7,77 8,8 0–18	6 -7,5 ± 13,19 -1,8 -33–2
Zyklus 49	5 12,7 ± 12,09 17,0 0–27	5 -3,3 ± 18,16 -6,5 -24–20
Exophthalmometrie – nicht von PN beeinträchtigte Seite (mm)		
Baseline	9 7,5 ± 5,95 10,0 0–14	–
Zyklus 5	7 13,0 ± 2,36 12,7 9–16	7 5,4 ± 5,53 5,3 0–13
Zyklus 9	7 13,6 ± 3,55 14,0 9–20	7 5,9 ± 6,16 2,3 1–14

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle N = 10**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 13	7 13,6 ± 4,19 15,0 8–20	7 6,0 ± 6,64 3,3 -2–15
Zyklus 25	7 10,6 ± 5,73 10,7 0–18	7 2,9 ± 5,63 1,0 -3–13
Zyklus 37	6 8,1 ± 6,66 9,8 0–16	6 -0,9 ± 4,84 0,3 -10–4
Zyklus 49	5 9,7 ± 8,95 13,7 0–18	5 1,7 ± 12,42 3,7 -12–17
Sehschärfe mittels HOTV-Sehtest – von PN beeinträchtigte Seite		
Baseline	5 0,54 ± 0,378 0,40 0,3–1,2	–
Zyklus 5	3 0,77 ± 0,289 0,60 0,6–1,1	3 0,13 ± 0,208 0,20 -0,1–0,3
Zyklus 9	3 0,77 ± 0,551 0,50 0,4–1,4	3 0,13 ± 0,058 0,10 0,1–0,2
Zyklus 13	4 0,83 ± 0,330 0,80 0,5–1,2	4 0,28 ± 0,310 0,20 0,0–0,7

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle** **N = 10**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min – Max	N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 25	4 0,85 ± 0,436 0,75 0,5–1,4	4 0,30 ± 0,271 0,20 0,1–0,7
Zyklus 37	4 0,75 ± 0,480 0,70 0,3–1,3	4 0,20 ± 0,346 0,10 -0,1–0,7
Zyklus 49	3 0,83 ± 0,473 1,00 0,3–1,2	3 0,20 ± 0,436 0,00 -0,1–0,7
Sehschärfe mittels HOTV-Sehtest – nicht von PN beeinträchtigte Seite		
Baseline	7 0,01 ± 0,107 0,00 -0,2–0,1	–
Zyklus 5	5 0,04 ± 0,089 0,00 0,0–0,2	5 0,04 ± 0,114 0,00 -0,1–0,2
Zyklus 9	6 0,07 ± 0,216 0,05 -0,2–0,4	6 0,05 ± 0,164 0,05 -0,2–0,3
Zyklus 13	6 0,10 ± 0,200 0,00 0,0–0,5	6 0,08 ± 0,183 0,00 -0,1–0,4
Zyklus 25	6 0,13 ± 0,175 0,05 0,0–0,4	6 0,12 ± 0,133 0,10 0,0–0,3

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle** **N = 10**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 37	5 -0,02 ± 0,084 0,00 -0,1–0,1	5 -0,04 ± 0,089 -0,10 -0,1–0,1
Zyklus 49	4 0,05 ± 0,058 0,05 0,0–0,1	4 0,05 ± 0,129 0,05 -0,1–0,2
Sehschärfe mittels Teller-Acuity-Sehtest – von PN beeinträchtigte Seite		
Baseline	–	–
Zyklus 5	–	–
Zyklus 9	–	–
Zyklus 13	–	–
Zyklus 25	–	–
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	1 n. b. ±n. b. n. b. 1,0–1,0	1 n. b. ±n. b. n. b. n. b.–n. b.
Sehschärfe mittels Teller-Acuity-Sehtest – nicht von PN beeinträchtigte Seite		
Baseline	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,7–0,7	–
Zyklus 5	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,8–0,8	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,1–0,1
Zyklus 9	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,7–0,7	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–0,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle** **N = 10**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min – Max	N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 13	1 n. b. ± n. b. n. b. 1,1–1,1	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,4–0,4
Zyklus 25	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,5–0,5	1 n. b. ± n. b. n. b. -0,2–(-0,2)
Zyklus 37	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,7–0,7	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–0,0
Zyklus 49	3 0,23 ± 0,231 0,10 0,1–0,5	1 n. b. ± n. b. n. b. -0,2–(-0,2)
BID: Zweimal täglich; HOTV: Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Quelle: (94)		

Zehn Patientinnen und Patienten hatten zu Baseline eine PN-assoziierte Morbidität der Sehfähigkeit aufgrund eines PN der Augenhöhle. Bei fünf dieser Patientinnen und Patienten bestand jedoch keine Möglichkeit, die Sehfähigkeit gegenüber dem Ausgangswert zu verbessern, da das betroffene Auge entweder operativ entfernt worden war, die Sehfähigkeit auf Lichtwahrnehmung beschränkt war oder die Patientinnen und Patienten gar keine Lichtwahrnehmung hatten.

Für die Sehschärfe war im Studienverlauf für das von dem PN betroffene Auge eine leichte Verschlechterung zu beobachten, die Werte für das nicht-betroffene Auge blieben weitestgehend stabil. Auch für die Exophthalmometrie wurde kein eindeutiger Trend beobachtet, die gemessenen Werte waren sehr heterogen und unterlagen großen Schwankungen.

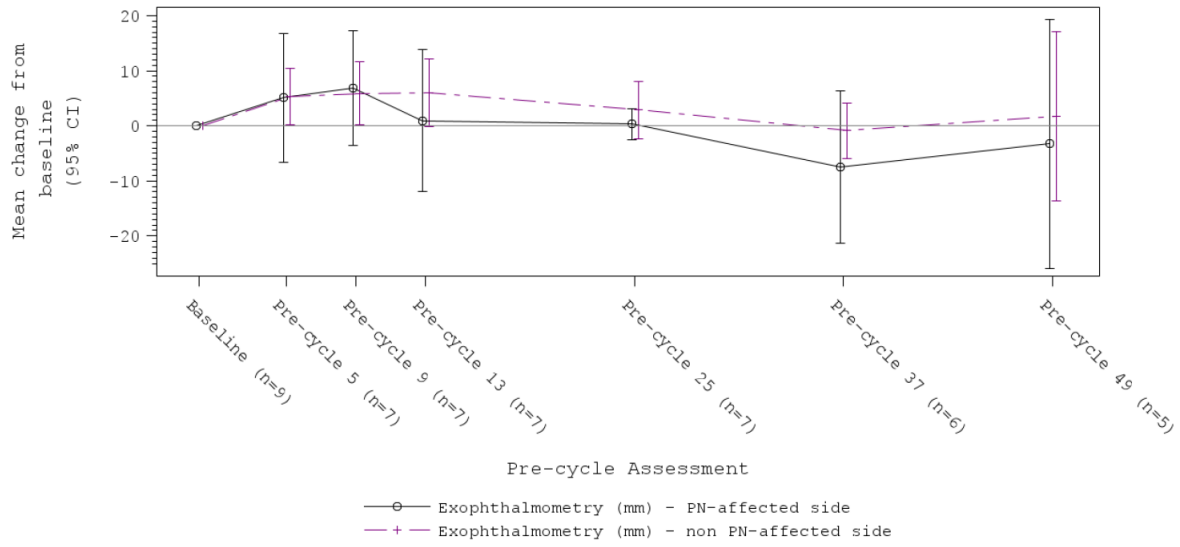

Abbildung 4-111: Exophthalmometrie nach PN-Lokalisation – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

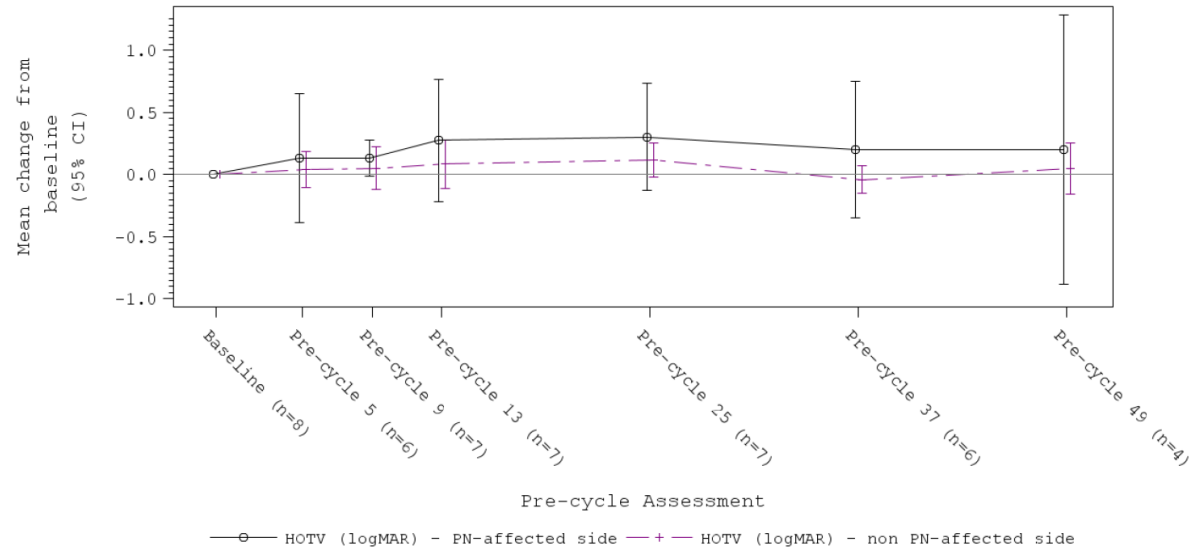

Abbildung 4-112:Sehschärfe mittels HOTV-Sehtesttafel nach Lokalisation des PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

Responderanalysen

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehfähigkeit – Exophthalmometrie (Responderanalysen)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 2 mm** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 2 mm** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Exophthalmometrie – rechtes Auge		
Zyklus 5	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]
Zyklus 9	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]
Zyklus 13	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]
Zyklus 25	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Zyklus 37	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Zyklus 49	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]	3/5 (60,0) [14,7; 94,7]
Gesamt	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	5/7 (71,4) [29,0; 96,3]
Exophthalmometrie – linkes Auge		
Zyklus 5	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
Zyklus 9	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
Zyklus 13	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
Zyklus 25	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]
Zyklus 37	3/6 (50,0) [11,8; 88,2])	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]
Zyklus 49	3/5 (60,0) [14,7; 94,7]	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]
Gesamt	5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	5/7 (71,4) [29,0; 96,3]
Exophthalmometrie – von PN beeinträchtigte Seite		
Zyklus 5	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]
Zyklus 9	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]
Zyklus 13	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]
Zyklus 25	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Zyklus 37	3/6 (50,0) [11,8; 88,2])	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Zyklus 49	3/5 (60,0) [14,7; 94,7]	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]
Gesamt	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
Exophthalmometrie – nicht von PN beeinträchtigte Seite		
Zyklus 5	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
Zyklus 9	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
Zyklus 13	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
Zyklus 25	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]
Zyklus 37	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 2 mm** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 2 mm** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 49	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]	3/5 (60,0) [14,7; 94,7]
Gesamt	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	6/7 (85,7) [42,1; 99,6]

BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: (94)

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehfähigkeit – HOTV-Test (Responderanalysen)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,2 logMAR n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 0,2 logMAR n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
HOTV-Sehtesttafel – rechtes Auge		
Zyklus 5	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Zyklus 9	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 13	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]
Zyklus 25	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 37	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 49	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Gesamt	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]
HOTV-Sehtesttafel – linkes Auge		
Zyklus 5	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Zyklus 9	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Zyklus 13	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]
Zyklus 25	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]
Zyklus 37	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Zyklus 49	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]
Gesamt	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	3/5 (60,0) [14,7; 94,7]
HOTV-Sehtesttafel – von PN beeinträchtigte Seite		
Zyklus 5	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]
Zyklus 9	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Zyklus 13	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]
Zyklus 25	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Zyklus 37	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Zyklus 49	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]
Gesamt	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]
HOTV-Sehtesttafel – nicht von PN beeinträchtigte Seite		
Zyklus 5	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 9	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]
Zyklus 13	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]
Zyklus 25	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]
Zyklus 37	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 49	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,2 logMAR n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 0,2 logMAR n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Gesamt	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]	2/6 (33,3) [4,3; 77,7]
Teller-Acuity-Sehtesttafel – rechtes Auge		
Zyklus 5	–	–
Zyklus 9	–	–
Zyklus 13	–	–
Zyklus 25	–	–
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	–	–
Gesamt	–	–
Teller-Acuity-Sehtesttafel – linkes Auge		
Zyklus 5	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 9	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 13	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 25	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 37	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 49	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
Teller-Acuity-Sehtesttafel – von PN beeinträchtigte Seite		
Zyklus 5	–	–
Zyklus 9	–	–
Zyklus 13	–	–
Zyklus 25	–	–
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	–	–
Gesamt	–	–
Teller-Acuity-Sehtesttafel – nicht von PN beeinträchtigte Seite		
Zyklus 5	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 9	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 13	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 25	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 37	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 49	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
BID: Zweimal täglich; HOTV: Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V; KI: Konfidenzintervall; PN:		

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 0,2 logMAR** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 0,2 logMAR** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Plexiformes Neurofibrom N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet. Quelle: (94)		

Hinsichtlich der Exophthalmometrie zeigte sich über den Studienverlauf eine Zunahme des Anteils an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung unter der Behandlung mit Selumetinib. Damit einhergehend nahm der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung stetig ab.

Für die Sehschärfe ergab sich überwiegend keine Verschlechterung oder Verbesserung je Visite.

Studie D1346C00013

Der Endpunkt Sehfähigkeit wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben (30).

Studie D1346C00011

Der Endpunkt Sehfähigkeit wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben (84).

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

Da für den Endpunkt nur Ergebnisse zu einer relevanten Studie im AWG vorlagen, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die Zulassungsstudie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.14 Endpunkt: Atemfunktion – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-156: Operationalisierung des Endpunkts „Atemfunktion" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind (Atemwegs-PN), können die Atemfunktion der Patientinnen und Patienten erheblich einschränken. Folglich wurde bei allen Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN die Einsekundenkapazität ($FEV_{1/0.75}$), der Atemwegswiderstands bei 20 Hz (R_{20}) und der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) erhoben. Die Einsekundenkapazität (FEV_1) wurde mittels Spirometrie, einem Routineverfahren zur Untersuchung der Lungenfunktion, bestimmt. Die FEV_1 ist das Volumen, welches sich bei maximaler Exspiration innerhalb von 1 Sekunde ausatmen lässt. Für Kinder im Vorschulalter wird hierbei jedoch das Volumen, das sich innerhalb von 0,75 Sekunden ($FEV_{0.75}$) ausatmen lässt, betrachtet. Der Atemwegswiderstand bei 20 Hz (R_{20}) wurde mittels Impulsoszillometrie erhoben. Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) wird durch einen wiederholten Kollaps der Atemwege während des Schlafs verursacht, der zu einer teilweisen Obstruktion (Hypopnoe) oder einer vollständigen Obstruktion (Apnoe) führt und durch Atemwegs-PN ausgelöst werden kann. Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) gibt die Anzahl von Schlafstörungen (Apnoe- und Hypopnoe-Ereignissen) pro Stunde im Schlaf wieder. Erhebung Die Atemfunktion mittels Messung des $FEV_{1/0.75}$, des R_{20}-Wertes und der Bestimmung des AHI wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen sowie bei Behandlungsende erhoben. Schwellenwert Auf Grundlage der Empfehlung des REiNS-Komitees für klinische Relevanzschwellen der Atemfunktion, wurde eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung des $FEV_{1/0.75}$ durch eine Zunahme bzw. Abnahme von 12 % des Wertes bei Baseline und eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung des R_{20}-Wertes durch eine Abnahme bzw. Zunahme von 20 % im Vergleich zum Ausgangswert beschrieben. Zusätzlich wird die Responseschwelle von 15 % gemäß Modulvorlage herangezogen (58). Nur bei Patientinnen und Patienten mit einem AHI > 5 zu Beginn der Studie wurde eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung anhand der von *Plotkin et al*. vorgeschlagenen MIDs bestimmt (58). Auswertung Für den Endpunkt Atemfunktion werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte, Veränderung gegenüber Baseline und prozentuale Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI. • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion und Erhöhung des R_{20}-Wertes um ≥ 20 % bzw. 15 % im Vergleich zu Baseline und Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Erhöhung und Reduktion des $FEV_{1/0.75}$ um ≥ 12 % bzw. 15 % im Vergleich zu Baseline.
D1346C00013	Der Endpunkt Atemfunktion wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.
D1346C00011	Der Endpunkt Atemfunktion wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben.
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; s: Standardabweichung Quelle: (9, 30, 85)	

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

Tabelle 4-157: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Atemfunktion“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	Nicht zutreffend			
D1346C00011	Nicht zutreffend			

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Atemfunktion erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Die Atemfunktion wird objektiv mittel $FEV_{1/0.75}$, R_{20} und dem AHI erfasst. Es handelt sich hierbei um valide und etablierte Standarduntersuchungen. Daher erfolgt die Beurteilung dieser Endpunkte unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Atemfunktion keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt „Atemfunktion – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID		
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN N = 16**		
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber der Baseline**	**Prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Einsekundenkapazität ($FEV_{1/0,75}$)			
Baseline	11 1,681 ± 1,0212 1,320 0,64–3,84	–	–
Zyklus 5	11 1,762 ± 1,0761 1,430 0,64–4,09	11 0,081 ± 0,1776 0,140 -0,27–0,25	11 4,91 ± 14,294 8,33 -25–30
Zyklus 9	11 1,817 ± 1,0799 1,420 0,57–4,09	11 0,136 ± 0,2032 0,150 -0,19–0,40	11 9,58 ± 19,654 9,30 -19–52
Zyklus 13	11 1,942 ± 1,0504 1,360 0,72–4,08	11 0,261 ± 0,2125 0,230 -0,02–0,67	11 21,52 ± 27,045 15,09 -2–97
Zyklus 25	11 2,064 ± 1,0329 1,490 0,99–4,26	11 0,383 ± 0,3669 0,330 -0,20–0,97	11 35,23 ± 42,276 18,97 -7–120
Zyklus 37	11 2,263 ± 1,0675 1,700 1,05–4,22	11 0,582 ± 0,3393 0,440 0,13–1,23	11 48,89 ± 46,086 31,78 10–166
Zyklus 49	6 2,682 ± 1,1258 2,875 1,07–4,24	6 0,595 ± 0,3971 0,450 0,17–1,25	6 36,86 ± 23,617 44,67 6–63

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN N = 16**		
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Atemwegswiderstand (R_{20})			
Baseline	10 3,866 ± 0,9964 3,760 2,54–5,81	–	–
Zyklus 5	10 4,204 ± 1,4441 3,790 2,68–7,64	10 0,338 ± 0,7609 0,495 -0,58–1,83	10 8,37 ± 17,265 15,02 -15–31
Zyklus 9	10 4,191 ± 1,3910 3,845 2,55–7,16	10 0,325 ± 0,6566 0,000 -0,39–1,35	10 7,78 ± 16,723 0,09 -9–39
Zyklus 13	10 3,787 ± 0,9154 3,560 2,54–5,17	10 -0,079 ± 0,7500 -0,195 -0,99–1,74	10 0,25 ± 23,658 -4,86 -24–62
Zyklus 25	10 3,791 ± 0,9638 3,585 2,51–5,97	10 -0,075 ± 0,5377 -0,005 -1,12–0,64	10 -0,81 ± 13,847 -0,34 -23–23
Zyklus 37	9 3,292 ± 0,7799 3,180 1,86–4,69	9 -0,560 ± 0,7602 -0,600 -1,67–0,65	9 -12,31 ± 19,310 -17,00 -34–23
Zyklus 49	5 2,914 ± 0,8669 2,810 1,88–4,28	5 -1,062 ± 0,7223 -0,860 -2,04–(-0,22)	5 -25,15 ± 12,437 -25,98 -42–(-7)
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)			
Baseline	14 1,407 ± 1,4226 0,750 0,20–4,90	–	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN N = 16**		
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber der Baseline**	**Prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	7 2,500 ± 3,4482 0,900 0,00–9,90	7 0,229 ± 3,7187 -0,500 -2,30–8,50	–
Zyklus 9	6 1,433 ± 1,4180 1,450 0,00–3,10	6 -0,550 ± 1,8469 -0,900 -2,30–2,90	–
Zyklus 13	13 1,838 ± 2,2070 1,200 0,00–8,60	13 0,354 ± 3,0165 -0,100 -3,90–8,40	–
Zyklus 25	8 1,975 ± 1,5471 2,050 0,20–4,10	8 -0,025 ± 1,3318 0,100 -2,50–1,50	–
Zyklus 37	8 2,613 ± 1,5743 2,300 0,50–5,70	8 0,663 ± 2,4207 0,100 -2,30–5,50	–
Zyklus 49	4 1,800 ± 1,4306 1,250 0,80–3,90	4 0,575 ± 1,4614 0,800 -1,40–2,10	–

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BID: Zweimal täglich; $FEV_{1/0.75}$: Einsekundenkapazität; Max: Maximum; Min: Minimum; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (86)

In die Studie **SPRINT** wurden 16 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen die Lokalisation des PN eine Morbidität der Atemwege hervorgerufen hat. Insgesamt fünf dieser Patientinnen und Patienten benötigten darüber hinaus eine Atmungsunterstützung (z. B. durch einen Luftröhrenschnitt), wodurch ihre Fähigkeit zur Durchführung von Lungenfunktionstests eingeschränkt war. Somit lagen für die Einsekundenkapazität zu Baseline Informationen von 11 Patientinnen und Patienten vor, für den Atemwegswiderstand Daten zu 10 Patientinnen und Patienten und hinsichtlich des AHI zu 14 Patientinnen und Patienten.

Die Patientinnen und Patienten wiesen bei Baseline mit durchschnittlich 1,681 l/s ± 1,0212 l/s eine unterdurchschnittliche Einsekundenkapazität für ihr Alter auf. Unter der Behandlung mit Selumetinib verbesserte sich die $FEV_{1/0,75}$ bis zum Zyklus 49 um 0,595 l/s ± 0,3971 l/s. Dies entspricht einer prozentualen Zunahme von 36,86 % ± 23,617 % zu Zyklus 49.

Für den Atemwegswiderstand zeigte sich mit Zyklus 37 eine deutliche Abnahme des Widerstandes, welcher zu Zyklus 49 in einer prozentualen Reduktion von -25,15 % ± 12,437 % zum Ausgangswert entsprach. Für den AHI ist im Studienverlauf keine eindeutige Tendenz zu beobachten. Dieser schwankt um den Ausgangswert von 1,407 Ereignisse pro Stunde ± 1,4226 Ereignisse pro Stunde.

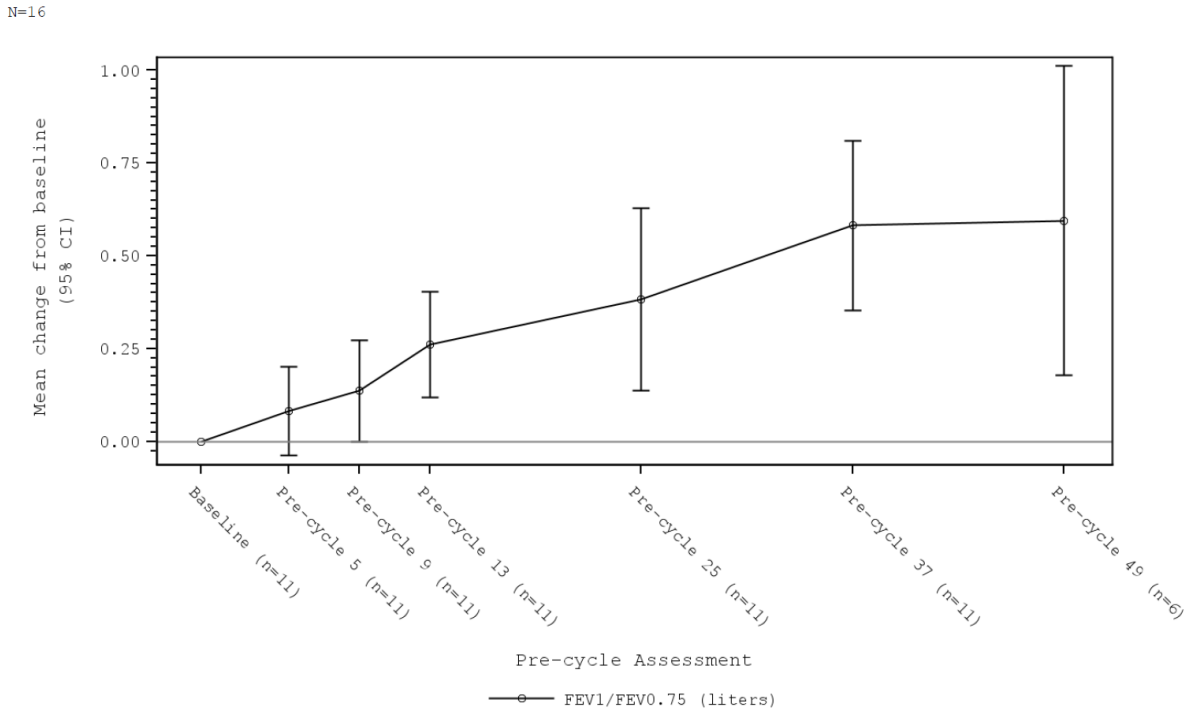

Abbildung 4-113: Einsekundenkapazität ($FEV_{1/0.75}$) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT**– weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

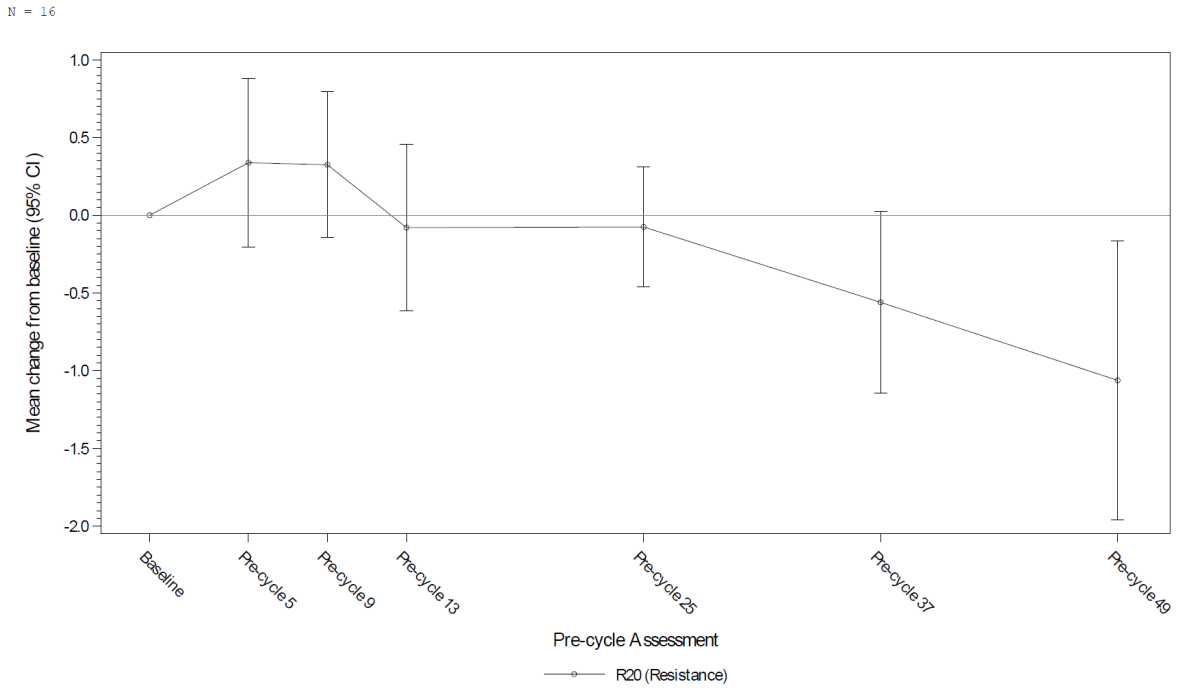

Abbildung 4-114: Atemwegwiderstand bei 20 Hz (R_{20}) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (89)

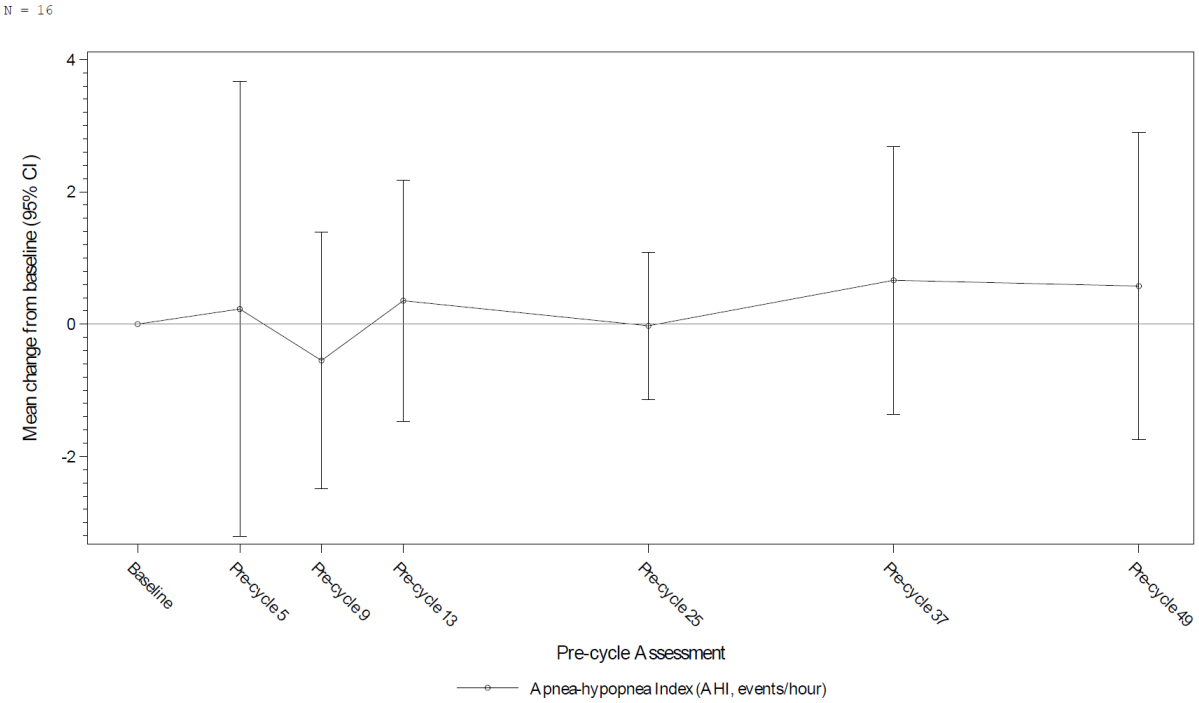

Abbildung 4-115: AHI – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (89)

Responderanalysen

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt „Atemfunktion (Einsekundenkapazität $FEV_{1/0,75}$ – 12 %)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 12 % n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung≥ 12 % n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Einsekundenkapazität $FEV_{1/0,75}$		
Zyklus 5	2/11 (18,2) [2,3; 51,8]	1/11 (9,1) [0,2; 41,3]
Zyklus 9	4/11 (36,4) [10,9; 69,2]	2/11 (18,2) [2,3; 51,8]
Zyklus 13	7/11 (63,6) [30,8; 89,1]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 25	7/11 (63,6) [30,8; 89,1]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 37	9/11 (81,8) [48,2; 97,7]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 49	4/6 (66,7) [22,3; 95,7]	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Gesamt	9/11 (81,8) [48,2; 97,7]	2/11 (18,2) [2,3; 51,8]
BID: Zweimal täglich; $FEV_{1/0.75}$: Einsekundenkapazität; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet. Quelle: (90)		

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt „Atemfunktion (Atemwegswiederstands R20 – 20 %)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 20 % n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung≥ 20 % n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Atemwegswiederstands R_{20}		
Zyklus 5	0/10 (0,0) [0,0; 30,8]	3/10 (30,0) [6,7; 65,2]
Zyklus 9	0/10 (0,0) [0,0; 30,8]	3/10 (30,0) [6,7; 65,2]
Zyklus 13	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]
Zyklus 25	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]
Zyklus 37	3/9 (33,3) [7,5; 70,1]	1/9 (11,1) [0,3; 48,2]
Zyklus 49	4/5 (80,0) [28,4; 99,5]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Gesamt	5/10 (50,0) [18,7; 81,3]	4/10 (40,0) [12,2; 73,8]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 20 %** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung≥ 20 %** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom; R_{20}: Atemwegswiderstand N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet. Quelle: (90)		

Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt „Atemfunktion (15 %)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 15 %** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 15 %** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Einsekundenkapazität $FEV_{1/0,75}$		
Zyklus 5	1/11 (9,1) [0,2; 41,3]	1/11 (9,1) [0,2; 41,3]
Zyklus 9	4/11 (36,4) [10,9; 69,2]	2/11 (18,2) [2,3; 51,8]
Zyklus 13	6/11 (54,5) [23,4; 83,3]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 25	7/11 (63,6) [30,8; 89,1]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 37	9/11 (81,8) [48,2; 97,7]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 49	4/6 (66,7) [22,3; 95,7]	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Gesamt	9/11 (81,8) [48,2; 97,7]	2/11 (18,2) [2,3; 51,8]
Atemwegswiederstands R_{20}		
Zyklus 5	5/10 (50,0) [18,7; 81,3]	0/10 (0,0) [0,0; 30,8]
Zyklus 9	3/10 (30,0) [6,7; 65,2]	0/10 (0,0) [0,0; 30,8]
Zyklus 13	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]
Zyklus 25	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]
Zyklus 37	1/9 (11,1) [0,3; 48,2]	5/9 (55,6) [21,2; 86,3]
Zyklus 49	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	4/5 (80,0) [28,4; 99,5]
Gesamt	5/10 (50,0) [18,7; 81,3]	5/10 (50,0) [18,7; 81,3]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 15 %** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 15 %** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
BID: Zweimal täglich; $FEV_{1/0.75}$: Einsekundenkapazität; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom; R_{20}: Atemwegswiderstand N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet. Quelle: (90)		

Für den $FEV_{1/0.75}$ und den Atemwegswiderstand wurden Responderanalysen durchgeführt, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung um 12 % und 15 % für die Einsekundenkapazität sowie 20 % und 15 % für den Atemwegswiderstand zu ermitteln.

Für den $FEV_{1/0,75}$ erreichten 81,8 % (9/11) der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung. Nur bei 18,2 % (2/11) der Patientinnen und Patienten zeigte sich im Studienverlauf eine Verschlechterung. Unterschiede zwischen dem a priori definierten Schwellenwert von 12 % bzw. der Responseschwelle in Höhe von 15 % gemäß Modulvorlage wurden nicht beobachtet.

In Bezug auf den Atemwegswiderstand R_{20} zeigte sich unter Berücksichtigung von beiden Schwellenwerten bei 50 % der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung. Eine Verschlechterung des Atemwegswiderstands konnte bei 40,0 % (Schwellenwert: 20 %) bzw. 50 % (Schwellenwert: 15 %) der Patientinnen und Patienten festgestellt werden.

Der AHI bei Baseline lag zudem bei allen Patientinnen und Patienten unter der Schwelle, die für entsprechend der REiNS-Kriterien für Schlafstudien sinnvoll wäre. Somit wurde für den AHI keine Responderanalyse durchgeführt.

Studie D1346C00013

Der Endpunkt Atemfunktion wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben (30).

Studie D1346C00011

Der Endpunkt Atemfunktion wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben (84).

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

Da für den Endpunkt nur Ergebnisse zu einer relevanten Studie im AWG vorlagen, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die Zulassungsstudie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.15 Endpunkt: Darm- und Blasenfunktion: DVQ – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-162: Operationalisierung des Endpunkts „Darm- und Blasenfunktion: DVQ“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Die Veränderung der Darm- und Blasenfunktion bei Patientinnen und Patienten mit einer PN-assoziierten Morbidität der Darm- oder Blasenfunktion bei Baseline wurde in der Studie **SPRINT** mittels des Dysfunctional Voiding Questionnaires (DVQ) erhoben. Der DVQ ist ein Fragebogen, der die Symptome und den Schweregrad der Darm- und Blasenfunktion (z. B. Dringlichkeit, Verstopfung, Inkontinenz, nächtliches Harnlassen) bewertet. Der Fragebogen besteht aus 14 Items, das letzte Item, welches lediglich eine generelle Rückmeldung zum Fragebogen erhob, wurde nicht in die Berechnung des Gesamtscore mit einbezogen. Ein Score von ≥ 11 (von insgesamt 52 erreichbaren Punkten) wurde als Schwelle zur Klassifizierung einer Darm- und Blasenfunktionsstörung definiert. Ein höherer Wert spiegelt eine höhere Symptomatik wider. Der Fragebogen wurde in einer selbstberichteten Version von Patientinnen und Patienten ab 8 Jahren sowie als elternberichtete Version von allen Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Symptomatik der Darm- und Blasenfunktion ausgefüllt. <u>Erhebung</u> Der DVQ wurde zu Baseline und vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen sowie bei Behandlungsende durchgeführt. <u>Schwellenwert</u> Als Signifikanzschwelle für eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde eine Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite gemäß Modulvorlage herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens 7,8 Punkte dargestellt. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt DVQ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI; • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung und Verschlechterung um ≥ 7,8 Punkte im DVQ im Vergleich zu Baseline. Die mittlere Änderung des DVQ mittels MMRM mit 95 %-KI konnte nicht berechnet werden, da bei Baseline nur 10 Patientinnen und Patienten unter einer PN-assoziierten Morbidität der Darm- oder Blasenfunktion litten, sodass basierend auf dem Rücklauf zu keiner Visite Informationen zu mindestens 10 Patientinnen und Patienten vorlagen.
D1346C00013	Der Endpunkt Darm- und Blasenfunktion wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.
D1346C00011	Der Endpunkt Darm- und Blasenfunktion wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben.
DVQ: Dysfunctional Voiding Questionnaires; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung Quelle: (9, 30, 85)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Tabelle 4-163: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Darm- und Blasenfunktion: DVQ“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	Nicht zutreffend			
D1346C00011	Nicht zutreffend			

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Darm- und Blasenfunktion mittels DVQ erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Die Darm- und Blasenfunktion wurde mittels des DVQ erhoben, einem etablierten Instrument. Die Rücklaufquoten für den selbstberichteten DVQ sind mit unter 20 % niedrig (siehe Tabelle 4-164). Die Rücklaufquote für den elternberichteten DVQ sind jedoch durchgehend hoch, alle Fragen wurden konsistent von mindestens 60 % der Eltern, mindestens eine Frage von mindestens 80 % der Eltern beantwortet (siehe Tabelle 4-165). Der DVQ wird objektiv erfasst, daher erfolgt die Beurteilung der Darm- und Blasenfunktion unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Darm- und Blasenfunktion mittels DVQ keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Tabelle 4-164: Rücklaufquoten für „DVQ – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren mit PN-assoziierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion (FAS)** **N = 10**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
DVQ – selbstberichtet			
Baseline	10	2 (20,0)	2 (20,0)
Zyklus 5	10	1 (10,0)	1 (10,0)
Zyklus 9	9	1 (11,1)	1 (11,1)
Zyklus 13	9	1 (11,1)	1 (11,1)
Zyklus 25	6	1 (16,7)	1 (16,7)
Zyklus 37	4	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49	3	0 (0,0)	0 (0,0)

BID: Zweimal täglich; DVQ: Disfunctional Voiding Questionnaire; FAS: Full Analysis Set; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort
Quelle: (86)

Tabelle 4-165: Rücklaufquoten für „DVQ – elternberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion (FAS)** **N = 10**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n/N* (%)**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
DVQ – elternberichtet			
Baseline	10	6 (60,0)	8 (80,0)
Zyklus 5	10	8 (80,0)	9 (90,0)
Zyklus 9	9	7 (77,8)	8 (88,9)
Zyklus 13	9	7 (77,8)	8 (88,9)
Zyklus 25	6	6 (66,7)	5 (83,3)
Zyklus 37	4	3 (75,0)	4 (100,0)
Zyklus 49	3	2 (66,7)	3 (100,0)

BID: Zweimal täglich; DVQ: Disfunctional Voiding Questionnaire; FAS: Full Analysis Set; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort
Quelle: (86)

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

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

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt „Darm- und Blasenfunktion: DVQ (selbstberichtet) – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren mit PN-assoziierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion** **N = 10**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
DVQ – selbstberichtet		
Baseline	2 n. b. n. b. 4–21	–
Zyklus 5	1 n. b. n. b. 12–12	1 n. b. n. b. -9–(-9)
Zyklus 9	1 n. b. n. b. 9–9	1 n. b. n. b. -12–(-12)
Zyklus 13	1 n. b. n. b. 6–6	1 n. b. n. b. -15–(-15)
Zyklus 25	1 n. b. n. b. 9–9	1 n. b. n. b. n. b.
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	–	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren mit PN-assoziierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion** **N = 10**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min–Max	Min–Max

BID: Zweimal täglich; DVQ: Disfunctional Voiding Questionnaire; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (86)

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt „Darm- und Blasenfunktion: DVQ (elternberichtet) – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion** **N = 10**	
	Absoluter Wert **N*** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
DVQ – elternberichtet		
Baseline	8 15,6 ± 5,34 17,5 5–21	–
Zyklus 5	9 12,9 ± 8,25 11,0 3–24	8 -1,5 ± 10,60 -2,5 -15–19
Zyklus 9	9 12,1 ± 7,39 12,0 2–22	8 -2,4 ± 10,07 -2,0 -17–17
Zyklus 13	8 9,5 ± 6,50 8,5 2–18	7 -5,0 ± 8,54 -3,0 -17–9
Zyklus 25	5 9,0 ± 6,78 8,0 3–20	4 -4,3 ± 4,99 -3,0 -11–0
Zyklus 37	4 9,8 ± 5,74 8,0 5–18	4 -4,5 ± 4,65 -3,5 -11–0
Zyklus 49	3 9,0 ± 5,20 12,0 3–12	3 -4,0 ± 4,36 -2,0 -9–(-1)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion** **N = 10**	
	Absoluter Wert **N*** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
BID: Zweimal täglich; DVQ: Disfunctional Voiding Questionnaire; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Quelle: (86)		

Von den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern litten 10 Patientinnen und Patienten zu Baseline an einer PN-assoziierten Morbidität der Darm- und Blasenfunktion. Zu Baseline lagen von 8 Patientinnen und Patienten Daten für den DVQ vor. Von den 10 Patientinnen und Patienten mit einer PN-assoziierten Morbidität der Darm- und Blasenfunktion waren 4 Patientinnen und Patienten mindestens 8 Jahre alt. Letztere sollten den selbstberichteten DVQ ausfüllen, für welche zu Baseline abschließend Angaben zu 2 Patientinnen und Patienten vorlagen.

Die Patientinnen und Patienten wiesen zu Baseline eine erhebliche Symptomatik der Darm- und Blasenfunktion auf. Im selbstberichteten DVQ erfüllte eine Patientin/ein Patient (50 %) das Kriterium für die Klassifizierung als Vorliegen einer Darm- und Blasenfunktionsstörung (Score von ≥ 11 von insgesamt 52 erreichbaren Punkten), im elternberichteten DVQ waren es 7/8 Patientinnen und Patienten (87,5 %).

Für den selbstberichteten DVQ lagen nur für eine Patientin/einen Patienten Daten nach Baseline vor. Für den elternberichteten DVQ verbesserte sich der Mittelwert des DVQ zu Zyklus 49 um -4,0 ± 4,36 Punkte. Dies entspricht einer Verbesserung von 25,6 % gegenüber dem Mittelwert zu Baseline.

Der graphische Verlauf der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für den elternberichteten DVQ über den Verlauf der Studie ist in Abbildung 4-116 dargestellt. Eine graphische Darstellung war für den selbstberichteten DVQ aufgrund des geringen Rücklaufs nicht möglich.

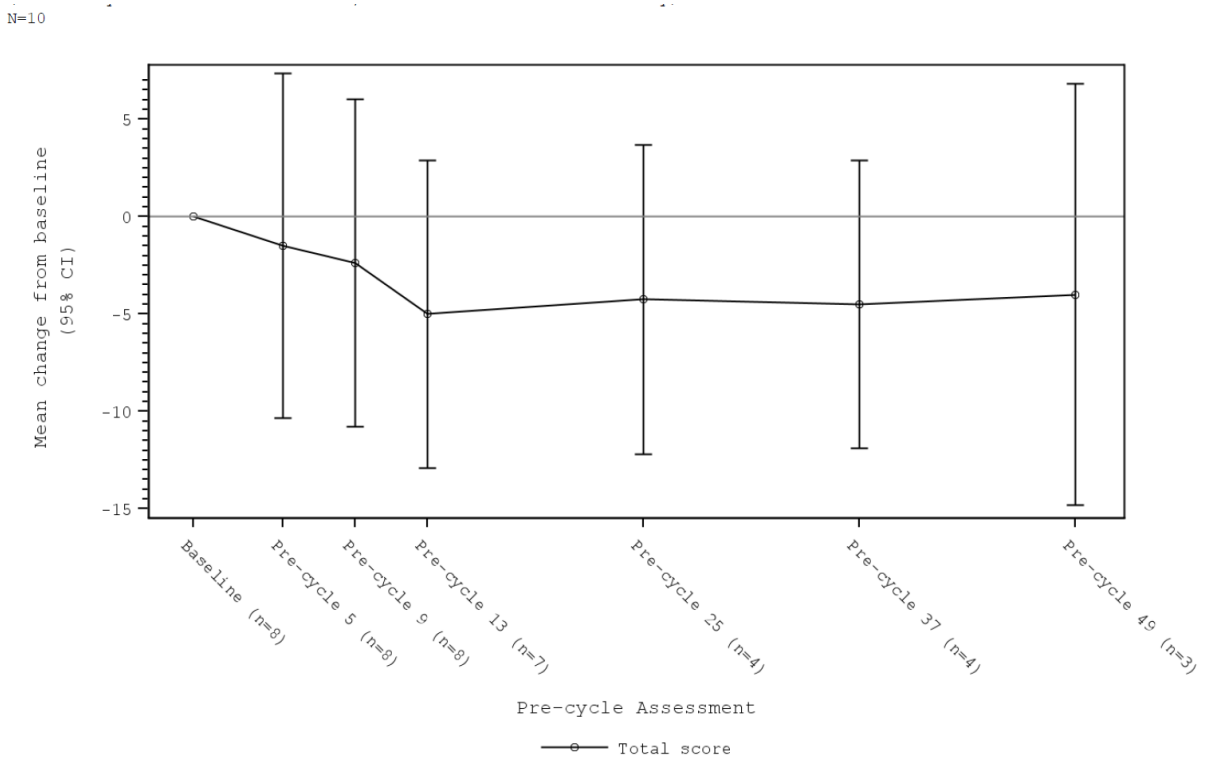

Abbildung 4-116: DVQ – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

Responderanalysen

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt „Darm- und Blasenfunktion: DVQ“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 7,8 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 7,8 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Selbstberichtet		
Zyklus 5	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 9	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 13	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Elternberichtet		
Zyklus 5	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]	1/8 (12,5) [0,3; 52,7]
Zyklus 9	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]	1/8 (12,5) [0,3; 52,7]
Zyklus 13	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Zyklus 25	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Zyklus 37	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Zyklus 49	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Gesamt	3/8 (37,5) [8,5; 75,5]	1/8 (12,5) [0,3; 52,7]

BID: Zweimal täglich; DVQ: Disfunctional Voiding Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: (89)

Die durchgeführten Responderanalysen einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 7,8 Punkte entsprechen der Relevanzschwelle von 15 % gemäß Modulvorlage.

Für den selbstberichteten DVQ erreichte die Patientin/der Patient, für die oder den Daten nach Baseline vorlagen, eine klinisch relevante Verbesserung des DVQ. Eine Verschlechterung wurde für den selbstberichteten DVQ zu keinem Zyklus sowie auch gesamt nicht festgestellt.

Für den elternberichteten DVQ erreichten mindestens jeweils 25,0 % der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um 7,8 Punkte. Insgesamt konnte eine Verbesserung um 37,5 % erzielt werden. Eine Verschlechterung im DVQ konnte lediglich zu den Zyklen 5, 9 und 13 bei einer Patientin oder einem Patienten beobachtet werden. Nach dem Zyklus 13 trat keine Verschlechterung im DVQ mehr ein.

Studie D1346C00013

Der Endpunkt Darm- und Blasenfunktion wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben (30).

Studie D1346C00011

Der Endpunkt Darm- und Blasenfunktion wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben (84).

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

Da für den Endpunkt nur Ergebnisse zu einer relevanten Studie im AWG vorlagen, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die Zulassungsstudie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.16 Endpunkt: Symptomcheckliste

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

Tabelle 4-169: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomcheckliste“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Aufgrund der Heterogenität der Symptome von Patientinnen und Patienten mit PN wurde die Symptomlast zu jedem Analysezeitpunkt abgefragt. Die Symptomcheckliste enthält 36 Symptome, welche jeweils von den Patientinnen und Patienten, oder alternativ von den Eltern auf Basis einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet wurde. Die Antwortkategorien geben an, wie sehr das jeweilige Symptom die Patientinnen und Patienten in den letzten zwei Wochen belastete. Folgende Antwortkategorien konnten gewählt werden: 1. Überhaupt nicht 2. Ein wenig 3. Etwas 4. Ziemlich viel 5. Viel <u>Erhebung</u> Die Symptomcheckliste wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen sowie bei Behandlungsende erhoben. <u>Schwellenwert</u> Als Signifikanzschwelle für eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde eine Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite gemäß Modulvorlage herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung von 0,6 Punkten dargestellt. Da die Darstellung für jedes Symptom einzeln erfolgt, entspricht dies einer Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Symptomcheckliste werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien; • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung und Verschlechterung um eine Antwortkategorie im Studienverlauf.
D1346C00013	Der Endpunkt Symptomcheckliste wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.
D1346C00011	Der Endpunkt Symptomcheckliste wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben.
FAS: Full Analysis Set; PN: Plexiform Neurofibroma Quelle: (9, 30, 85)	

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

Tabelle 4-170: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomcheckliste“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	Nicht zutreffend			
D1346C00011	Nicht zutreffend			

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Symptomcheckliste erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Die Erfassung des Vorhandenseins und des Ausmaßes der Symptome erfolgte anhand einer Symptomcheckliste. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Symptome unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem sind für die Checkliste konsistent von über 80 % der Patientinnen und Patienten Angaben zu mindestens einem Symptom vorhanden (siehe Tabelle 4-171).

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Symptomcheckliste keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Tabelle 4-171: Rücklaufquoten für „Symptomcheckliste“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**FAS** **N = 50**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n**
Baseline	50	50 (100,0)	50 (100,0)
Zyklus 3	48	47 (97,9)	48 (100,0)
Zyklus 5	48	47 (97,9)	48 (100,0)
Zyklus 9	45	45 (100,0)	45 (100,0)
Zyklus 13	45	44 (97,8)	44 (97,8)
Zyklus 25	36	34 (94,4)	35 (97,2)
Zyklus 37	30	30 (100,0)	30 (100,0)
Zyklus 49	27	27 (100,0)	27 (100,0)
Zyklus 61	21	15 (71,4)	17 (81,0)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort

a: alle Patientinnen und Patienten

Quelle: (95)

Verteilung der Antwortkategorien

Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomcheckliste“ – Antwortkategorien aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**FAS** **N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 **Überhaupt nicht** **n (%)**	**2** **Ein wenig** **n (%)**	**3** **Etwas** **n (%)**	**4** **Ziemlich viel** **n (%)**	**5** **Viel** **n (%)**
Item 1: Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl					
Baseline (N* = 50)	17 (34,0)	21 (42,0)	5 (10,0)	4 (8,0)	3 (6,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	17 (34,7)	15 (30,6)	13 (26,5)	1 (2,0)	3 (6,1)
Zyklus 5 (N* = 48)	19 (39,6)	16 (33,3)	7 (14,6)	5 (10,4)	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	18 (38,3)	17 (36,2)	10 (21,3)	2 (4,3)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	19 (43,2)	14 (31,8)	10 (22,7)	1 (2,3)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	16 (45,7)	11 (31,4)	7 (20,0)	1 (2,9)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	13 (41,9)	12 (38,7)	5 (16,1)	0 (0,0)	1 (3,2)
Zyklus 49 (N* = 27)	13 (48,1)	7 (25,9)	5 (18,5)	0 (0,0)	2 (7,4)
Zyklus 61 (N* = 17)	10 (58,8)	3 (17,6)	3 (17,6)	0 (0,0)	1 (5,9)
Item 2: Schlafprobleme					
Baseline (N* = 50)	22 (44,0)	12 (24,0)	7 (14,0)	7 (14,0)	2 (4,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	27 (55,1)	12 (24,5)	9 (18,4)	1 (2,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	32 (66,7)	7 (14,6)	4 (8,3)	5 (10,4)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	25 (53,2)	13 (27,7)	7 (14,9)	1 (2,1)	1 (2,1)
Zyklus 13 (N* = 44)	30 (68,2)	5 (11,4)	5 (11,4)	1 (2,3)	3 (6,8)
Zyklus 25 (N* = 35)	25 (71,4)	6 (17,1)	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 31)	21 (67,7)	5 (16,1)	4 (12,9)	1 (3,2)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	17 (63,0)	4 (14,8)	3 (11,1)	1 (3,7)	2 (7,4)
Zyklus 61 (N* = 17)	10 (58,8)	5 (29,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,8)
Item 3: Verringerter Appetit					
Baseline (N* = 50)	34 (68,0)	6 (12,0)	3 (6,0)	5 (10,0)	2 (4,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	36 (73,5)	7 (14,3)	4 (8,2)	2 (4,1)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	35 (72,9)	9 (18,8)	3 (6,3)	0 (0,0)	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	34 (72,3)	6 (12,8)	6 (12,8)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	34 (77,3)	4 (9,1)	3 (6,8)	2 (4,5)	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 35)	28 (80,0)	5 (14,3)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 31)	27 (87,1)	3 (9,7)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Zyklus 49 (N* = 27)	21 (77,8)	4 (14,8)	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (3,7)
Zyklus 61 (N* = 17)	12 (70,6)	4 (23,5)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)
Item 4: Erhöhter Appetit					
Baseline (N* = 50)	36 (72,0)	9 (18,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	26 (53,1)	12 (24,5)	6 (12,2)	4 (8,2)	1 (2,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	21 (43,8)	16 (33,3)	7 (14,6)	3 (6,3)	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	32 (68,1)	10 (21,3)	1 (2,1)	3 (6,4)	1 (2,1)
Zyklus 13 (N* = 44)	34 (77,3)	4 (9,1)	5 (11,4)	0 (0,0)	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 35)	24 (68,6)	7 (20,0)	1 (2,9)	3 (8,6)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	22 (71,0)	2 (6,5)	3 (9,7)	2 (6,5)	2 (6,5)
Zyklus 49 (N* = 27)	20 (74,1)	1 (3,7)	3 (11,1)	1 (3,7)	2 (7,4)
Zyklus 61 (N* = 17)	14 (82,4)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)
Item 5: Kopfschmerzen					
Baseline (N* = 50)	28 (56,0)	13 (26,0)	7 (14,0)	2 (4,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	30 (61,2)	13 (26,5)	6 (12,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	29 (60,4)	13 (27,1)	5 (10,4)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	28 (59,6)	15 (31,9)	4 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	28 (63,6)	12 (27,3)	3 (6,8)	0 (0,0)	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 35)	19 (54,3)	10 (28,6)	5 (14,3)	1 (2,9)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	14 (45,2)	14 (45,2)	3 (9,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	14 (51,9)	11 (40,7)	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	12 (70,6)	4 (23,5)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 6: Sehstörungen					
Baseline (N* = 50)	43 (86,0)	5 (10,0)	2 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	45 (91,8)	2 (4,1)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	41 (85,4)	7 (14,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	3 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	43 (97,7)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	31 (88,6)	3 (8,6)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	24 (88,9)	1 (3,7)	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Zyklus 61 (N* = 17)	14 (82,4)	2 (11,8)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 7: Vermindertes Hörvermögen					
Baseline (N* = 50)	47 (94,0)	1 (2,0)	2 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	47 (95,9)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	44 (91,7)	3 (6,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	46 (97,9)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	39 (88,6)	4 (9,1)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	28 (90,3)	1 (3,2)	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	26 (96,3)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 8: Wunden am Mund					
Baseline (N* = 50)	45 (90,0)	4 (8,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	43 (87,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	44 (91,7)	2 (4,2)	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	39 (83,0)	6 (12,8)	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	38 (86,4)	6 (13,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	32 (91,4)	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	26 (83,9)	4 (12,9)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	25 (92,6)	1 (3,7)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	14 (82,4)	3 (17,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 9: Schwierigkeiten beim Schlucken					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	2 (4,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	46 (93,9)	2 (4,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	45 (93,8)	2 (4,2)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	41 (93,2)	2 (4,5)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	33 (94,3)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 31)	30 (96,8)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	24 (88,9)	2 (7,4)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 10: Würgen					
Baseline (N* = 50)	43 (86,0)	5 (10,0)	2 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	46 (93,9)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	47 (97,9)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	46 (97,9)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	44 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 31)	31 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	26 (96,3)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 11: Schnarchen					
Baseline (N* = 50)	31 (62,0)	7 (14,0)	4 (8,0)	3 (6,0)	5 (10,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	34 (69,4)	9 (18,4)	4 (8,2)	2 (4,1)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	31 (64,6)	8 (16,7)	7 (14,6)	1 (2,1)	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	35 (74,5)	8 (17,0)	3 (6,4)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	32 (72,7)	7 (15,9)	5 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	27 (77,1)	4 (11,4)	3 (8,6)	1 (2,9)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	25 (80,6)	5 (16,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)
Zyklus 49 (N* = 27)	18 (66,7)	6 (22,2)	3 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	14 (82,4)	2 (11,8)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 12: Häufiges Aufwachen in der Nacht					
Baseline (N* = 50)	26 (52,0)	11 (22,0)	7 (14,0)	4 (8,0)	2 (4,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	32 (65,3)	10 (20,4)	5 (10,2)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	34 (70,8)	9 (18,8)	4 (8,3)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	32 (68,1)	10 (21,3)	3 (6,4)	1 (2,1)	1 (2,1)
Zyklus 13 (N* = 44)	30 (68,2)	8 (18,2)	3 (6,8)	1 (2,3)	2 (4,5)
Zyklus 25 (N* = 35)	28 (80,0)	5 (14,3)	0 (0,0)	2 (5,7)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	23 (74,2)	6 (19,4)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	23 (85,2)	1 (3,7)	1 (3,7)	1 (3,7)	1 (3,7)
Zyklus 61 (N* = 17)	15 (88,2)	2 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 13: Husten					
Baseline (N* = 50)	26 (52,0)	17 (34,0)	5 (10,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	30 (61,2)	10 (20,4)	7 (14,3)	2 (4,1)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	34 (70,8)	12 (25,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	24 (51,1)	18 (38,3)	4 (8,5)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	30 (68,2)	13 (29,5)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	23 (65,7)	10 (28,6)	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	21 (67,7)	7 (22,6)	2 (6,5)	0 (0,0)	1 (3,2)
Zyklus 49 (N* = 27)	19 (70,4)	5 (18,5)	2 (7,4)	1 (3,7)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 14: Keuchen					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	44 (89,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	44 (91,7)	3 (6,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	1 (2,3)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	27 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 15: Atemschwierigkeiten					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	5 (10,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	46 (93,9)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	43 (89,6)	5 (10,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	46 (97,9)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	40 (90,9)	4 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	33 (94,3)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	26 (96,3)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 16: Schmerzen in der Brust					
Baseline (N* = 50)	48 (96,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	44 (89,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	47 (97,9)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	3 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	41 (93,2)	2 (4,5)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	27 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 17: Herzklopfen/-flattern					
Baseline (N* = 50)	46 (92,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	46 (93,9)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	46 (95,8)	2 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	46 (97,9)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	1 (2,3)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	31 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	26 (96,3)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 18: Kurzatmigkeit bei Belastung					
Baseline (N* = 50)	36 (72,0)	8 (16,0)	5 (10,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	42 (85,7)	6 (12,2)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	36 (75,0)	12 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	38 (80,9)	7 (14,9)	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	36 (81,8)	7 (15,9)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	30 (85,7)	2 (5,7)	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	25 (80,6)	3 (9,7)	3 (9,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	21 (77,8)	4 (14,8)	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	11 (64,7)	4 (23,5)	2 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 19: Kurzatmigkeit im Ruhezustand					
Baseline (N* = 50)	47 (94,0)	3 (6,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	49 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	48 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	45 (95,7)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	43 (97,7)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	30 (96,8)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	25 (92,6)	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 20: Anschwellen der Hände/Füße					
Baseline (N* = 50)	49 (98,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	44 (89,8)	2 (4,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	2 (4,1)
Zyklus 5 (N* = 48)	42 (87,5)	3 (6,3)	2 (4,2)	0 (0,0)	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	42 (89,4)	4 (8,5)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	38 (86,4)	4 (9,1)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	30 (96,8)	0 (0,0)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	25 (92,6)	1 (3,7)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 21: Unterleibsschmerzen					
Baseline (N* = 50)	33 (66,0)	11 (22,0)	5 (10,0)	0 (0,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	30 (61,2)	10 (20,4)	6 (12,2)	1 (2,0)	2 (4,1)
Zyklus 5 (N* = 48)	32 (66,7)	8 (16,7)	5 (10,4)	3 (6,3)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	28 (59,6)	10 (21,3)	7 (14,9)	2 (4,3)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	32 (72,7)	8 (18,2)	3 (6,8)	1 (2,3)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	22 (62,9)	9 (25,7)	4 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	22 (71,0)	7 (22,6)	1 (3,2)	0 (0,0)	1 (3,2)
Zyklus 49 (N* = 27)	20 (74,1)	2 (7,4)	4 (14,8)	0 (0,0)	1 (3,7)
Zyklus 61 (N* = 16)	13 (81,3)	3 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 22: Sodbrennen					
Baseline (N* = 50)	46 (92,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	43 (87,8)	6 (12,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	45 (93,8)	2 (4,2)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	41 (93,2)	1 (2,3)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	32 (91,4)	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 31)	31 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	25 (92,6)	1 (3,7)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 23: Übelkeit					
Baseline (N* = 50)	38 (76,0)	8 (16,0)	4 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	29 (59,2)	13 (26,5)	5 (10,2)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	30 (62,5)	13 (27,1)	3 (6,3)	2 (4,2)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	32 (68,1)	9 (19,1)	4 (8,5)	2 (4,3)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	32 (72,7)	8 (18,2)	4 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	24 (68,6)	8 (22,9)	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	26 (83,9)	4 (12,9)	0 (0,0)	1 (3,2)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	21 (77,8)	3 (11,1)	2 (7,4)	1 (3,7)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 24: Erbrechen					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	6 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	36 (73,5)	8 (16,3)	5 (10,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	36 (75,0)	10 (20,8)	2 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	40 (85,1)	4 (8,5)	3 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	39 (88,6)	3 (6,8)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	29 (82,9)	5 (14,3)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	24 (88,9)	3 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 25: Diarrhö					
Baseline (N* = 50)	39 (78,0)	6 (12,0)	4 (8,0)	0 (0,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	31 (63,3)	9 (18,4)	8 (16,3)	0 (0,0)	1 (2,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	34 (70,8)	9 (18,8)	5 (10,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	30 (63,8)	10 (21,3)	7 (14,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	30 (68,2)	9 (20,5)	4 (9,1)	0 (0,0)	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 35)	27 (77,1)	8 (22,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	24 (77,4)	6 (19,4)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	22 (81,5)	3 (11,1)	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	15 (88,2)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 26: Verstopfung					
Baseline (N* = 50)	38 (76,0)	7 (14,0)	5 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	38 (77,6)	8 (16,3)	2 (4,1)	1 (2,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	36 (75,0)	12 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	38 (80,9)	7 (14,9)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	32 (72,7)	10 (22,7)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 35)	26 (74,3)	8 (22,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 31)	28 (90,3)	3 (9,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	20 (74,1)	5 (18,5)	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	15 (88,2)	2 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 27: Stuhlinkontinenz					
Baseline (N* = 50)	45 (90,0)	4 (8,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	43 (87,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	43 (89,6)	4 (8,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	40 (85,1)	6 (12,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)
Zyklus 13 (N* = 44)	39 (88,6)	4 (9,1)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	33 (94,3)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	24 (88,9)	2 (7,4)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	15 (88,2)	2 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 28: Schmerzen beim Urinieren					
Baseline (N* = 50)	46 (92,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	48 (98,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	45 (93,8)	2 (4,2)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	41 (93,2)	2 (4,5)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	32 (91,4)	1 (2,9)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	25 (92,6)	1 (3,7)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 29: Erhöhte Harnfrequenz/Drang					
Baseline (N* = 50)	40 (80,0)	5 (10,0)	5 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	41 (83,7)	7 (14,3)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	42 (87,5)	4 (8,3)	2 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	40 (85,1)	7 (14,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	26 (96,3)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 30: Schwierigkeiten beim Beginn des Urinierens					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	4 (8,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	44 (89,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	42 (87,5)	5 (10,4)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	41 (87,2)	4 (8,5)	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 34)	30 (88,2)	3 (8,8)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	24 (88,9)	2 (7,4)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 16)	14 (87,5)	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 31: Harninkontinenz					
Baseline (N* = 50)	42 (84,0)	2 (4,0)	3 (6,0)	2 (4,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 48)	45 (93,8)	2 (4,2)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	41 (87,2)	5 (10,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)
Zyklus 13 (N* = 44)	40 (90,9)	2 (4,5)	1 (2,3)	1 (2,3)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 34)	32 (94,1)	2 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	0 (0,0)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	24 (88,9)	3 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 32: Schwäche					
Baseline (N* = 50)	34 (68,0)	4 (8,0)	6 (12,0)	3 (6,0)	3 (6,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	40 (81,6)	5 (10,2)	2 (4,1)	2 (4,1)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	43 (89,6)	5 (10,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	36 (76,6)	8 (17,0)	3 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	39 (88,6)	5 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	33 (94,3)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	28 (90,3)	1 (3,2)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	21 (77,8)	3 (11,1)	1 (3,7)	2 (7,4)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	15 (88,2)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 33: Muskelschmerzen					
Baseline (N* = 50)	28 (56,0)	9 (18,0)	7 (14,0)	4 (8,0)	2 (4,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	35 (71,4)	10 (20,4)	2 (4,1)	2 (4,1)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	38 (79,2)	8 (16,7)	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	36 (76,6)	10 (21,3)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	35 (79,5)	6 (13,6)	2 (4,5)	1 (2,3)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	27 (77,1)	7 (20,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	25 (80,6)	4 (12,9)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	22 (81,5)	4 (14,8)	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	14 (82,4)	2 (11,8)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 34: Schwindel					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	5 (10,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	39 (79,6)	9 (18,4)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	42 (87,5)	6 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	40 (85,1)	6 (12,8)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	38 (86,4)	5 (11,4)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	29 (82,9)	5 (14,3)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	27 (87,1)	3 (9,7)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	24 (88,9)	2 (7,4)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	14 (82,4)	2 (11,8)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 35: Taubheit					
Baseline (N* = 50)	45 (90,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	47 (95,9)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	44 (91,7)	3 (6,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	31 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	27 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 36: Kribbeln					
Baseline (N* = 50)	41 (82,0)	5 (10,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	44 (89,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	42 (87,5)	5 (10,4)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	43 (91,5)	3 (6,4)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	33 (94,3)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	26 (96,3)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. a: alle Patientinnen und Patienten Quelle: (89)					

Die Symptomcheckliste wurde von den Patientinnen und Patienten oder stellvertretend von ihren Eltern ausgefüllt. Hierbei wurde berichtet, wie sehr jedes der Symptome in den letzten zwei Wochen ein Problem für die Patientinnen und Patienten darstellte.

Wie in diesem Anwendungsgebiet zu erwarten war, lagen bei den Patientinnen und Patienten zu Baseline unterschiedlichste Symptome vor, sodass sich eine sehr heterogene Verteilung der Antworten ergab. Am häufigsten wurden bei Baseline die Symptome Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl, Schlafprobleme, verringerter Appetit, Kopfschmerzen, Schnarchen, Husten, Schwäche und Muskelschmerzen mit den Antwortkategorien 3 (etwas betroffen von dem entsprechenden Symptom), 4 (ziemlich viel betroffen) und 5 (viel betroffen) berichtet.

Alle diese Symptome verbesserten sich deutlich unter der Behandlung mit Selumetinib. hervorzuheben sind die Symptome Schlafprobleme, verringerter Appetit, häufiges Aufwachen in der Nacht, Schwäche und Muskelschmerz, bei denen im Verlauf der Studie ein deutlicher Rückgang der Antwortkategorien „etwas“, „ziemlich viel“ oder „viel“ zu verzeichnen war.

Bei Baseline gaben 7 (14,0 %) der Patientinnen und Patienten an, „etwas“ unter Schlafproblemen zu leiden, 7 (14,0 %) „ziemlich viel“ und 2 (4,0 %) „viel“. Bis zu Beginn von Zyklus 61 gaben jedoch nur noch 2 (11,8 %) Patientinnen und Patienten an, dass dieses Symptom „viel“ auftrat. Weitere 29,4 % der Patientinnen und Patienten bewerteten die Symptomatik mit „ein wenig“ und 58,8 % wiesen überhaupt keine Schlafprobleme auf.

In Bezug auf verringerten Appetit gaben zu Baseline 3 (6,0 %) der Patientinnen und Patienten an, „etwas“, 5 (10,0 %) „ziemlich viel“ und 2 (4,0 %) „viel“ unter verringertem Appetit zu leiden. Bis zu Beginn von Zyklus 61 nannte jedoch nur noch eine Patientin/ein Patient (5,9 %), dass dieses Symptom „ziemlich viel“ auftrat und vier Patientinnen und Patienten (23,5 %) bewerteten dies als „ein wenig“.

Bei Baseline gaben 7 (14,0 %) der Patientinnen und Patienten an, „etwas“ unter häufigem Aufwachen in der Nacht zu leiden, 4 (8,0 %) „ziemlich viel“ und 2 (4,0 %) „viel“. Bis zu

Beginn von Zyklus 61 nannten nur noch zwei Patientinnen und Patienten (11,8 %), dass dieses Symptom „ein wenig“ auftrat.

Das Symptom einer Schwäche gaben zu Baseline 6 (12,0 %) der Patientinnen und Patienten mit „etwas“ und jeweils 3 (6,0 %) mit „ziemlich viel“ und „viel“ an. Bereits bis zu Beginn von Zyklus 13 wählte keiner der 44 Patientinnen und Patienten die Antwortkategorien „etwas“, „ziemlich viel“ oder „viel“. Zu Zyklus 61 bewertete eine Patientin / ein Patient die Schwäche mit der Kategorie „etwas“.

Zu Baseline gaben 7 (14,0 %) der Patientinnen und Patienten an, „etwas“ unter Muskelschmerzen zu leiden, 4 (8,0 %) „ziemlich viel“ und 2 (4,0 %) „viel“. Bis zu Beginn von Zyklus 61 nannte noch eine Patientin/ ein Patient (5,9 %), dass dieses Symptom „ziemlich viel“ bzw. bei zwei Patientinnen und Patienten (11,8 %) „ein wenig“ auftrat.

Responderanalysen

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomcheckliste“ aus der Studie **SPRINT** – Responderanalyse

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Item 1: Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl		
Zyklus 3	15/49 (30,6)	18/49 (36,7)
Zyklus 5	18/48 (37,5)	14/48 (29,2)
Zyklus 9	17/47 (36,2)	15/47 (31,9)
Zyklus 13	17/44 (38,6)	13/44 (29,5)
Zyklus 25	14/35 (40,0)	8/35 (22,9)
Zyklus 37	14/31 (45,2)	5/31 (16,1)
Zyklus 49	12/27 (44,4)	6/27 (22,2)
Zyklus 61	8/17 (47,1)	2/17 (11,8)
Gesamt	25/49 (51,0)	33/49 (67,3)
Item 2: Schlafprobleme		
Zyklus 3	20/49 (40,8)	9/49 (18,4)
Zyklus 5	18/48 (37,5)	4/48 (8,3)
Zyklus 9	19/47 (40,4)	8/47 (17,0)
Zyklus 13	17/44 (38,6)	6/44 (13,6)
Zyklus 25	17/35 (48,6)	2/35 (5,7)
Zyklus 37	15/31 (48,4)	5/31 (16,1)
Zyklus 49	12/27 (44,4)	5/27 (18,5)
Zyklus 61	10/17 (58,8)	2/17 (11,8)
Gesamt	24/49 (49,0)	25/49 (51,0)
Item 3: Verringerter Appetit		
Zyklus 3	13/49 (26,5)	8/49 (16,3)
Zyklus 5	13/48 (27,1)	6/48 (12,5)
Zyklus 9	11/47 (23,4)	7/47 (14,9)
Zyklus 13	10/44 (22,7)	6/44 (13,6)
Zyklus 25	9/35 (25,7)	4/35 (11,4)
Zyklus 37	10/31 (32,3)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	8/27 (29,6)	5/27 (18,5)
Zyklus 61	6/17 (35,3)	3/17 (17,6)
Gesamt	16/49 (32,7)	24/49 (49,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Item 4: Erhöhter Appetit		
Zyklus 3	8/49 (16,3)	16/49 (32,7)
Zyklus 5	6/48 (12,5)	21/48 (43,8)
Zyklus 9	8/47 (17,0)	7/47 (14,9)
Zyklus 13	10/44 (22,7)	10/44 (22,7)
Zyklus 25	6/35 (17,1)	8/35 (22,9)
Zyklus 37	6/31 (19,4)	8/31 (25,8)
Zyklus 49	6/27 (22,2)	7/27 (25,9)
Zyklus 61	4/17 (23,5)	2/17 (11,8)
Gesamt	13/49 (26,5)	34/49 (69,4)
Item 5: Kopfschmerzen		
Zyklus 3	14/49 (28,6)	8/49 (16,3)
Zyklus 5	15/48 (31,3)	9/48 (18,8)
Zyklus 9	16/47 (34,0)	10/47 (21,3)
Zyklus 13	16/44 (36,4)	6/44 (13,6)
Zyklus 25	10/35 (28,6)	9/35 (25,7)
Zyklus 37	8/31 (25,8)	10/31 (32,3)
Zyklus 49	8/27 (29,6)	5/27 (18,5)
Zyklus 61	6/17 (35,3)	2/17 (11,8)
Gesamt	20/49 (40,8)	27/49 (55,1)
Item 6: Sehstörungen		
Zyklus 3	5/49 (10,2)	3/49 (6,1)
Zyklus 5	6/48 (12,5)	6/48 (12,5)
Zyklus 9	5/47 (10,6)	2/47 (4,3)
Zyklus 13	5/44 (11,4)	1/44 (2,3)
Zyklus 25	3/35 (8,6)	3/35 (8,6)
Zyklus 37	4/31 (12,9)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	3/27 (11,1)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	1/17 (5,9)	3/17 (17,6)
Gesamt	6/49 (12,2)	13/49 (26,5)
Item 7: Vermindertes Hörvermögen		
Zyklus 3	3/49 (6,1)	2/49 (4,1)
Zyklus 5	3/48 (6,3)	4/48 (8,3)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Zyklus 9	3/47 (6,4)	1/47 (2,1)
Zyklus 13	3/44 (6,8)	4/44 (9,1)
Zyklus 25	3/35 (8,6)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	2/31 (6,5)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	3/27 (11,1)	1/27 (3,7)
Zyklus 61	1/17 (5,9)	1/17 (5,9)
Gesamt	3/49 (6,1)	12/49 (24,5)
Item 8: Wunden am Mund		
Zyklus 3	4/49 (8,2)	5/49 (10,2)
Zyklus 5	5/48 (10,4)	4/48 (8,3)
Zyklus 9	4/47 (8,5)	7/47 (14,9)
Zyklus 13	5/44 (11,4)	6/44 (13,6)
Zyklus 25	5/35 (14,3)	2/35 (5,7)
Zyklus 37	5/31 (16,1)	5/31 (16,1)
Zyklus 49	4/27 (14,8)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	3/17 (17,6)	2/17 (11,8)
Gesamt	5/49 (10,2)	17/49 (34,7)
Item 9: Schwierigkeiten beim Schlucken		
Zyklus 3	5/49 (10,2)	0/49 (0,0)
Zyklus 5	5/48 (10,4)	0/48 (0,0)
Zyklus 9	5/47 (10,6)	0/47 (0,0)
Zyklus 13	5/44 (11,4)	1/44 (2,3)
Zyklus 25	4/35 (11,4)	0/35 (0,0)
Zyklus 37	5/31 (16,1)	0/31 (0,0)
Zyklus 49	5/27 (18,5)	1/27 (3,7)
Zyklus 61	2/17 (11,8)	0/17 (0,0)
Gesamt	5/49 (10,2)	4/49 (8,2)
Item 10: Würgen		
Zyklus 3	6/49 (12,2)	2/49 (4,1)
Zyklus 5	7/48 (14,6)	1/48 (2,1)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	0/47 (0,0)
Zyklus 13	6/44 (13,6)	0/44 (0,0)
Zyklus 25	5/35 (14,3)	1/35 (2,9)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Zyklus 37	6/31 (19,4)	0/31 (0,0)
Zyklus 49	5/27 (18,5)	0/27 (0,0)
Zyklus 61	3/17 (17,6)	0/17 (0,0)
Gesamt	7/49 (14,3)	5/49 (10,2)
Item 11: Schnarchen		
Zyklus 3	14/49 (28,6)	6/49 (12,2)
Zyklus 5	12/48 (25,0)	5/48 (10,4)
Zyklus 9	16/47 (34,0)	4/47 (8,5)
Zyklus 13	15/44 (34,1)	3/44 (6,8)
Zyklus 25	13/35 (37,1)	3/35 (8,6)
Zyklus 37	12/31 (38,7)	1/31 (3,2)
Zyklus 49	9/27 (33,3)	3/27 (11,1)
Zyklus 61	7/17 (41,2)	1/17 (5,9)
Gesamt	18/49 (36,7)	16/49 (32,7)
Item 12: Häufiges Aufwachen in der Nacht		
Zyklus 3	16/49 (32,7)	10/49 (20,4)
Zyklus 5	16/48 (33,3)	6/48 (12,5)
Zyklus 9	17/47 (36,2)	7/47 (14,9)
Zyklus 13	17/44 (38,6)	7/44 (15,9)
Zyklus 25	16/35 (45,7)	3/35 (8,6)
Zyklus 37	14/31 (45,2)	5/31 (16,1)
Zyklus 49	13/27 (48,1)	3/27 (11,1)
Zyklus 61	10/17 (58,8)	0/17 (0,0)
Gesamt	21/49 (42,9)	25/49 (51,0)
Item 13: Husten		
Zyklus 3	18/49 (36,7)	14/49 (28,6)
Zyklus 5	20/48 (41,7)	8/48 (16,7)
Zyklus 9	11/47 (23,4)	9/47 (19,1)
Zyklus 13	17/44 (38,6)	8/44 (18,2)
Zyklus 25	12/35 (34,3)	7/35 (20,0)
Zyklus 37	12/31 (38,7)	4/31 (12,9)
Zyklus 49	8/27 (29,6)	5/27 (18,5)
Zyklus 61	9/17 (52,9)	0/17 (0,0)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte** **n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte** **n/N* (%[a])**
Gesamt	24/49 (49,0)	27/49 (55,1)
Item 14: Keuchen		
Zyklus 3	6/49 (12,2)	4/49 (8,2)
Zyklus 5	6/48 (12,5)	4/48 (8,3)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	2/47 (4,3)
Zyklus 13	5/44 (11,4)	1/44 (2,3)
Zyklus 25	3/35 (8,6)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	2/31 (6,5)	1/31 (3,2)
Zyklus 49	2/27 (7,4)	0/27 (0,0)
Zyklus 61	1/17 (5,9)	0/17 (0,0)
Gesamt	6/49 (12,2)	11/49 (22,4)
Item 15: Atemschwierigkeiten		
Zyklus 3	5/49 (10,2)	2/49 (4,1)
Zyklus 5	3/48 (6,3)	2/48 (4,2)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	1/47 (2,1)
Zyklus 13	3/44 (6,8)	1/44 (2,3)
Zyklus 25	4/35 (11,4)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	4/31 (12,9)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	3/27 (11,1)	1/27 (3,7)
Zyklus 61	1/17 (5,9)	0/17 (0,0)
Gesamt	6/49 (12,2)	11/49 (22,4)
Item 16: Schmerzen in der Brust		
Zyklus 3	2/49 (4,1)	5/49 (10,2)
Zyklus 5	2/48 (4,2)	1/48 (2,1)
Zyklus 9	1/47 (2,1)	3/47 (6,4)
Zyklus 13	1/44 (2,3)	3/44 (6,8)
Zyklus 25	1/35 (2,9)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	1/31 (3,2)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	1/27 (3,7)	0/27 (0,0)
Zyklus 61	1/17 (5,9)	0/17 (0,0)
Gesamt	2/49 (4,1)	13/49 (26,5)
Item 17: Herzklopfen/-flattern		
Zyklus 3	3/49 (6,1)	1/49 (2,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Zyklus 5	3/48 (6,3)	1/48 (2,1)
Zyklus 9	3/47 (6,4)	1/47 (2,1)
Zyklus 13	3/44 (6,8)	2/44 (4,5)
Zyklus 25	2/35 (5,7)	0/35 (0,0)
Zyklus 37	3/31 (9,7)	0/31 (0,0)
Zyklus 49	2/27 (7,4)	0/27 (0,0)
Zyklus 61	2/17 (11,8)	1/17 (5,9)
Gesamt	4/49 (8,2)	8/49 (16,3)
Item 18: Kurzatmigkeit bei Belastung		
Zyklus 3	12/49 (24,5)	3/49 (6,1)
Zyklus 5	10/48 (20,8)	4/48 (8,3)
Zyklus 9	10/47 (21,3)	5/47 (10,6)
Zyklus 13	9/44 (20,5)	3/44 (6,8)
Zyklus 25	8/35 (22,9)	2/35 (5,7)
Zyklus 37	6/31 (19,4)	3/31 (9,7)
Zyklus 49	5/27 (18,5)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	3/17 (17,6)	4/17 (23,5)
Gesamt	14/49 (28,6)	17/49 (34,7)
Item 19: Kurzatmigkeit im Ruhezustand		
Zyklus 3	3/49 (6,1)	0/49 (0,0)
Zyklus 5	3/48 (6,3)	0/48 (0,0)
Zyklus 9	3/47 (6,4)	2/47 (4,3)
Zyklus 13	2/44 (4,5)	0/44 (0,0)
Zyklus 25	2/35 (5,7)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	1/31 (3,2)	1/31 (3,2)
Zyklus 49	1/27 (3,7)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	0/17 (0,0)	0/17 (0,0)
Gesamt	3/49 (6,1)	8/49 (16,3)
Item 20: Anschwellen der Hände/Füße		
Zyklus 3	1/49 (2,0)	4/49 (8,2)
Zyklus 5	1/48 (2,1)	5/48 (10,4)
Zyklus 9	1/47 (2,1)	4/47 (8,5)
Zyklus 13	0/44 (0,0)	6/44 (13,6)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte** **n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte** **n/N* (%[a])**
Zyklus 25	0/35 (0,0)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	0/31 (0,0)	1/31 (3,2)
Zyklus 49	0/27 (0,0)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	0/17 (0,0)	1/17 (5,9)
Gesamt	1/49 (2,0)	16/49 (32,7)
Item 21: Unterleibsschmerzen		
Zyklus 3	7/49 (14,3)	14/49 (28,6)
Zyklus 5	6/48 (12,5)	7/48 (14,6)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	10/47 (21,3)
Zyklus 13	10/44 (22,7)	10/44 (22,7)
Zyklus 25	8/35 (22,9)	9/35 (25,7)
Zyklus 37	4/31 (12,9)	4/31 (12,9)
Zyklus 49	5/27 (18,5)	5/27 (18,5)
Zyklus 61	3/16 (18,8)	2/16 (12,5)
Gesamt	15/49 (30,6)	26/49 (53,1)
Item 22: Sodbrennen		
Zyklus 3	3/49 (6,1)	3/49 (6,1)
Zyklus 5	3/48 (6,3)	2/48 (4,2)
Zyklus 9	2/47 (4,3)	1/47 (2,1)
Zyklus 13	2/44 (4,5)	2/44 (4,5)
Zyklus 25	1/35 (2,9)	3/35 (8,6)
Zyklus 37	3/31 (9,7)	0/31 (0,0)
Zyklus 49	2/27 (7,4)	1/27 (3,7)
Zyklus 61	2/17 (11,8)	0/17 (0,0)
Gesamt	4/49 (8,2)	11/49 (22,4)
Item 23: Übelkeit		
Zyklus 3	7/49 (14,3)	17/49 (34,7)
Zyklus 5	5/48 (10,4)	14/48 (29,2)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	13/47 (27,7)
Zyklus 13	8/44 (18,2)	10/44 (22,7)
Zyklus 25	2/35 (5,7)	7/35 (20,0)
Zyklus 37	5/31 (16,1)	4/31 (12,9)
Zyklus 49	5/27 (18,5)	5/27 (18,5)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte** **n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte** **n/N* (%[a])**
Zyklus 61	4/17 (23,5)	0/17 (0,0)
Gesamt	12/49 (24,5)	30/49 (61,2)
Item 24: Erbrechen		
Zyklus 3	4/49 (8,2)	12/49 (24,5)
Zyklus 5	4/48 (8,3)	11/48 (22,9)
Zyklus 9	2/47 (4,3)	6/47 (12,8)
Zyklus 13	3/44 (6,8)	5/44 (11,4)
Zyklus 25	2/35 (5,7)	5/35 (14,3)
Zyklus 37	3/31 (9,7)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	2/27 (7,4)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	1/17 (5,9)	0/17 (0,0)
Gesamt	6/49 (12,2)	23/49 (46,9)
Item 25: Diarrhö		
Zyklus 3	6/49 (12,2)	12/49 (24,5)
Zyklus 5	5/48 (10,4)	8/48 (16,7)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	13/47 (27,7)
Zyklus 13	5/44 (11,4)	10/44 (22,7)
Zyklus 25	7/35 (20,0)	5/35 (14,3)
Zyklus 37	8/31 (25,8)	4/31 (12,9)
Zyklus 49	8/27 (29,6)	4/27 (14,8)
Zyklus 61	5/17 (29,4)	0/17 (0,0)
Gesamt	11/49 (22,4)	29/49 (59,2)
Item 26: Verstopfung		
Zyklus 3	7/49 (14,3)	7/49 (14,3)
Zyklus 5	7/48 (14,6)	5/48 (10,4)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	3/47 (6,4)
Zyklus 13	5/44 (11,4)	6/44 (13,6)
Zyklus 25	3/35 (8,6)	3/35 (8,6)
Zyklus 37	6/31 (19,4)	0/31 (0,0)
Zyklus 49	5/27 (18,5)	3/27 (11,1)
Zyklus 61	3/17 (17,6)	0/17 (0,0)
Gesamt	11/49 (22,4)	24/49 (49,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Item 27: Stuhlinkontinenz		
Zyklus 3	4/49 (8,2)	5/49 (10,2)
Zyklus 5	2/48 (4,2)	1/48 (2,1)
Zyklus 9	3/47 (6,4)	4/47 (8,5)
Zyklus 13	4/44 (9,1)	3/44 (6,8)
Zyklus 25	4/35 (11,4)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	4/31 (12,9)	1/31 (3,2)
Zyklus 49	3/27 (11,1)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	3/17 (17,6)	2/17 (11,8)
Gesamt	5/49 (10,2)	15/49 (30,6)
Item 28: Schmerzen beim Urinieren		
Zyklus 3	4/49 (8,2)	1/49 (2,0)
Zyklus 5	3/48 (6,3)	2/48 (4,2)
Zyklus 9	3/47 (6,4)	3/47 (6,4)
Zyklus 13	4/44 (9,1)	3/44 (6,8)
Zyklus 25	1/35 (2,9)	3/35 (8,6)
Zyklus 37	1/31 (3,2)	1/31 (3,2)
Zyklus 49	1/27 (3,7)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	0/17 (0,0)	0/17 (0,0)
Gesamt	4/49 (8,2)	5/49 (10,2)
Item 29: Erhöhte Harnfrequenz/Drang		
Zyklus 3	8/49 (16,3)	5/49 (10,2)
Zyklus 5	7/48 (14,6)	5/48 (10,4)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	3/47 (6,4)
Zyklus 13	6/44 (13,6)	2/44 (4,5)
Zyklus 25	5/35 (14,3)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	5/31 (16,1)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	4/27 (14,8)	0/27 (0,0)
Zyklus 61	2/17 (11,8)	0/17 (0,0)
Gesamt	9/49 (18,4)	13/49 (26,5)
Item 30: Schwierigkeiten beim Beginn des Urinierens		
Zyklus 3	4/49 (8,2)	2/49 (4,1)
Zyklus 5	4/48 (8,3)	2/48 (4,2)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Zyklus 9	2/47 (4,3)	3/47 (6,4)
Zyklus 13	3/44 (6,8)	2/44 (4,5)
Zyklus 25	2/34 (5,9)	4/34 (11,8)
Zyklus 37	2/31 (6,5)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	2/27 (7,4)	3/27 (11,1)
Zyklus 61	1/16 (6,3)	2/16 (12,5)
Gesamt	6/49 (12,2)	8/49 (16,3)
Item 31: Harninkontinenz		
Zyklus 3	7/48 (14,6)	1/48 (2,1)
Zyklus 5	7/47 (14,9)	1/47 (2,1)
Zyklus 9	7/47 (14,9)	4/47 (8,5)
Zyklus 13	6/44 (13,6)	2/44 (4,5)
Zyklus 25	3/34 (8,8)	1/34 (2,9)
Zyklus 37	1/31 (3,2)	1/31 (3,2)
Zyklus 49	2/27 (7,4)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	0/17 (0,0)	0/17 (0,0)
Gesamt	8/49 (16,3)	6/49 (12,2)
Item 32: Schwäche		
Zyklus 3	14/49 (28,6)	2/49 (4,1)
Zyklus 5	16/48 (33,3)	2/48 (4,2)
Zyklus 9	14/47 (29,8)	5/47 (10,6)
Zyklus 13	15/44 (34,1)	2/44 (4,5)
Zyklus 25	11/35 (31,4)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	10/31 (32,3)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	8/27 (29,6)	3/27 (11,1)
Zyklus 61	6/17 (35,3)	1/17 (5,9)
Gesamt	16/49 (32,7)	17/49 (34,7)
Item 33: Muskelschmerzen		
Zyklus 3	19/49 (38,8)	5/49 (10,2)
Zyklus 5	20/48 (41,7)	3/48 (6,3)
Zyklus 9	18/47 (38,3)	3/47 (6,4)
Zyklus 13	16/44 (36,4)	4/44 (9,1)
Zyklus 25	12/35 (34,3)	1/35 (2,9)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Zyklus 37	12/31 (38,7)	3/31 (9,7)
Zyklus 49	9/27 (33,3)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	8/17 (47,1)	1/17 (5,9)
Gesamt	21/49 (42,9)	20/49 (40,8)
Item 34: Schwindel		
Zyklus 3	2/49 (4,1)	7/49 (14,3)
Zyklus 5	3/48 (6,3)	4/48 (8,3)
Zyklus 9	2/47 (4,3)	4/47 (8,5)
Zyklus 13	4/44 (9,1)	5/44 (11,4)
Zyklus 25	2/35 (5,7)	6/35 (17,1)
Zyklus 37	1/31 (3,2)	3/31 (9,7)
Zyklus 49	1/27 (3,7)	3/27 (11,1)
Zyklus 61	0/17 (0,0)	2/17 (11,8)
Gesamt	4/49 (8,2)	16/49 (32,7)
Item 35: Taubheit		
Zyklus 3	5/49 (10,2)	0/49 (0,0)
Zyklus 5	3/48 (6,3)	1/48 (2,1)
Zyklus 9	5/47 (10,6)	1/47 (2,1)
Zyklus 13	3/44 (6,8)	0/44 (0,0)
Zyklus 25	2/35 (5,7)	0/35 (0,0)
Zyklus 37	3/31 (9,7)	0/31 (0,0)
Zyklus 49	3/27 (11,1)	0/27 (0,0)
Zyklus 61	2/17 (11,8)	1/17 (5,9)
Gesamt	5/49 (10,2)	6/49 (12,2)
Item 36: Kribbeln		
Zyklus 3	8/49 (16,3)	2/49 (4,1)
Zyklus 5	6/48 (12,5)	2/48 (4,2)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	2/47 (4,3)
Zyklus 13	6/44 (13,6)	0/44 (0,0)
Zyklus 25	4/35 (11,4)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	4/31 (12,9)	1/31 (3,2)
Zyklus 49	4/27 (14,8)	0/27 (0,0)
Zyklus 61	4/17 (23,5)	1/17 (5,9)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Gesamt	9/49 (18,4)	12/49 (24,5)

BID: Zweimal täglich

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt

Quelle: (89)

Es wurden Responderanalysen durchgeführt, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 0,6 Punkte für jedes Symptom zu bestimmen. Hierbei ist zu beachten, dass zu Baseline aufgrund der heterogenen Symptomausprägung nicht alle Patienten und Patientinnen unter jedem Symptom litten, sodass sich ein Teil der Patientinnen und Patienten nicht um diese klinisch relevante Schwelle verbessern konnte.

Ungefähr die Hälfte der Patientinnen und Patienten wies insgesamt eine Verbesserung um eine Antwortkategorie in Item 1: Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl (51,0 %); Item 2: Schlafprobleme (49,0 %) und Item 13: Husten (49,0 %) auf. Mehr als 30 % der Patientinnen und Patienten zeigten gesamthaft eine Verbesserung um eine Antwortkategorie in Item 3: Verringerter Appetit (32,7 %); Item 5: Kopfschmerzen (40,8 %); Item 11: Schnarchen (36,7 %); Item 12: Häufiges Aufwachen in der Nacht (42,9 %); Item 21: Unterleibsschmerzen (30,6 %); Item 32: Schwäche (32,7 %) und dem Item 33: Muskelschmerzen (42,9 %).

Eine Verschlechterung um eine Antwortkategorie lag bei mehr als 50 % der Patientinnen und Patienten in dem Item 1: Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl (67,3 %); Item 2: Schlafprobleme (51,0 %); Item 4: Erhöhter Appetit (69,4 %); Item 5: Kopfschmerzen (55,1 %); Item 12: Häufiges Aufwachen in der Nacht (51,0 %); Item 13: Husten (55,1 %); Item 21: Unterleibsschmerzen (53,1 %); Item 23: Übelkeit (61,2 %), und dem Item 25: Diarrhö (59,2 %) vor. Bei Betrachtung je Zyklus liegen die Anteile der Patientinnen und Patienten allerdings zumeist deutlich darunter.

Studie D1346C00013

Der Endpunkt Symptomcheckliste wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben (30).

Studie D1346C00011

Der Endpunkt Symptomcheckliste wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben (84).

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

Da für den Endpunkt nur Ergebnisse zu einer relevanten Studie im AWG vorlagen, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die Zulassungsstudie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.17 Endpunkt: Ausdauer: 6MWT

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

Tabelle 4-174: Operationalisierung des Endpunkts „Ausdauer: 6MWT“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Symptomübergreifend wurde für alle Patientinnen und Patienten ab 5 Jahren, welche PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege aufwiesen, sowie für Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion, die Ausdauer mittels des 6-Minuten Gehtest (6 minute walking test, 6MWT) untersucht. Der 6MWT ist ein valides und reliables Instrument, welches in einer Vielzahl von Indikationen als Studienendpunkt Anwendung findet. Hierbei wurde sowohl die zurückgelegte Strecke in Metern, der erreichte prozentuale Anteil der auf Alter, Geschlecht und BMI bezogenen Normaldistanz, und die maximal erreichte Geschwindigkeit betrachtet. Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt. <u>Erhebung</u> Der 6MWT wurde sowohl zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen sowie am Behandlungsende durchgeführt. <u>Schwellenwert</u> Als klinisch relevante Veränderung wurde der in der Literatur empfohlene und im SAP präspezifizierte Wert von ≥ 30 m als MID verwendet (59). <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Ausdauer: 6MWT werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung der zurückgelegten Strecke mittels MMRM mit 95 %-KI und nominaler p-Wert. Grafische Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM. • Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung in der zurückgelegten Strecke im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um 30 m. Hierbei wurde der 6MWT bei folgenden Patientengruppen einzeln betrachtet: • Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarks-kompression oder PN der Atemwege • Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rücken-markskompression • Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege • Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motor-funktion - Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten - Patientinnen und Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten - Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten - Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten

Studie	Operationalisierung
D1346C00013	Der Endpunkt Ausdauer: 6MWT wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben.
D1346C00011	Der Endpunkt Ausdauer: 6MWT wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben.
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung Quelle: (9, 30, 85)	

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

Tabelle 4-175: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ausdauer: 6MWT“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	Nicht zutreffend			
D1346C00011	Nicht zutreffend			

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Ausdauer mittels 6MWT erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Bei dem 6MWT handelt es sich um ein valides und etabliertes Instrument, daher erfolgt die Beurteilung dieses Endpunkts unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben.

Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Ausdauer „6MWT“ keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt „Ausdauer: 6MWT (Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege)“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
6MWT: Zurückgelegte Strecke (m)		
Baseline	32 492,70 ± 162,134 454,00 135,0–850,0	–
Zyklus 5	31 486,14 ± 128,136 461,00 186,6–860,0	31 2,12 ± 101,286 0,00 -389,0–236,2
Zyklus 9	31 501,96 ± 120,077 491,00 263,0–845,0	31 17,94 ± 88,844 9,00 -145,0–297,2
Zyklus 13	29 473,88 ± 144,784 475,00 101,0–861,0	28 3,71 ± 117,513 4,50 -296,0–281,9

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege** **N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 25	23 508,44 ± 168,146 548,00 45,5–805,0	22 24,23 ± 124,399 14,50 -317,0–265,2
Zyklus 37	20 501,63 ± 141,604 500,00 82,9–761,0	19 26,63 ± 97,083 46,00 -121,0–186,0
Zyklus 49	12 538,99 ± 92,240 567,00 356,0–654,0	12 17,60 ± 148,017 15,50 -218,0–339,9
Normaldistanz zurückgelegt (%)		
Baseline	30 74,68 ± 18,962 75,76 20,5–114,4	–
Zyklus 5	28 75,51 ± 15,902 78,03 28,2–97,5	28 2,37 ± 11,997 -1,15 -21,9–35,4
Zyklus 9	29 75,53 ± 14,522 77,10 36,6–102,4	29 2,22 ± 13,583 0,70 -18,0–44,0
Zyklus 13	27 72,76 ± 16,752 74,20 30,8–107,2	27 -0,47 ± 16,584 -2,04 -32,6–40,7
Zyklus 25	21 80,05 ± 13,202 81,10 54,4–109,7	19 3,11 ± 14,732 2,20 -19,6–36,6

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 37	19 77,39 ± 12,984 79,00 46,5–100,8	17 1,45 ± 12,218 2,33 -17,3–25,7
Zyklus 49	10 83,08 ± 13,098 88,60 63,1–104,4	9 1,23 ± 12,830 0,70 -21,5–17,9
Erreichte Geschwindigkeit (m/min)		
Baseline	32 82,12 ± 27,022 75,67 22,5–141,7	–
Zyklus 5	31 81,02 ± 21,356 76,83 31,1–143,3	31 0,35 ± 16,881 0,00 -64,8–39,4
Zyklus 9	31 83,66 ± 20,013 81,83 43,8–140,8	31 2,99 ± 14,807 1,50 -24,2–49,5
Zyklus 13	29 78,98 ± 24,131 79,17 16,8–143,5	28 0,62 ± 19,585 0,75 -49,3–47,0
Zyklus 25	23 84,74 ± 28,024 91,33 7,6–134,2	22 4,04 ± 20,734 2,42 -52,8–44,2
Zyklus 37	20 83,61 ± 23,600 83,33 13,8–126,8	19 4,44 ± 16,180 7,66 -20,2–31,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege N = 34**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Zyklus 49	12	12
	89,83 ± 15,374	2,93 ± 24,670
	94,50	2,59
	59,3–109,0	-36,3–56,6
6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein Quelle: (94)		

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt „Ausdauer: 6MWT (Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression)“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression N = 28**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
6MWT: Zurückgelegte Strecke (m)		
Baseline	27	–
	480,83 ± 160,408	
	454,00	
	135,0–836,0	
Zyklus 5	26	26
	488,36 ± 138,525	18,33 ± 76,826
	480,15	14,00
	186,6–860,0	-117,0–236,2

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression N = 28**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 9	26 494,53 ± 120,000 493,00 263,0–845,0	26 24,50 ± 90,427 7,00 -117,0–297,2
Zyklus 13	23 487,98 ± 130,478 475,00 203,9–861,0	23 20,42 ± 102,830 9,80 -162,0–281,9
Zyklus 25	17 532,92 ± 96,946 555,00 363,0–770,0	17 42,82 ± 100,988 19,00 -135,0–265,2
Zyklus 37	14 487,34 ± 80,442 495,50 327,7–604,0	14 11,65 ± 94,346 -3,00 -121,0–182,2
Zyklus 49	8 536,99 ± 80,634 543,00 394,4–654,0	8 46,66 ± 149,611 20,70 -173,0–339,9
Normaldistanz zurückgelegt (%)		
Baseline	26 73,48 ± 19,884 71,40 20,5–114,4	–
Zyklus 5	25 74,87 ± 16,530 78,26 28,2–97,5	25 3,03 ± 12,547 1,70 -21,9–35,4
Zyklus 9	25 75,10 ± 14,399 77,10 36,6–92,1	25 3,26 ± 14,022 0,70 -18,0–44,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression** **N = 28**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 13	23 73,85 ± 16,293 75,40 30,8–107,2	23 2,23 ± 15,712 0,00 -23,1–40,7
Zyklus 25	17 80,65 ± 14,351 81,60 54,4–109,7	16 4,60 ± 14,849 2,30 -19,6–36,6
Zyklus 37	14 75,26 ± 12,465 79,70 46,5–93,9	13 1,04 ± 12,906 2,33 -17,3–25,7
Zyklus 49	7 83,54 ± 13,337 88,60 63,1–104,4	7 0,56 ± 13,506 0,70 -21,5–17,9
Erreichte Geschwindigkeit (m/min)		
Baseline	27 80,14 ± 26,734 75,67 22,5–139,3	–
Zyklus 5	26 81,39 ± 23,087 80,03 31,1–143,3	26 3,06 ± 12,804 2,33 -19,5–39,4
Zyklus 9	26 82,42 ± 20,000 82,17 43,8–140,8	26 4,08 ± 15,071 1,17 -19,5–49,5
Zyklus 13	23 81,33 ± 21,747 79,17 34,0–143,5	23 3,40 ± 17,138 1,63 -27,0–47,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression N = 28**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
Zyklus 25	17	17
	88,82 ± 16,157	7,14 ± 16,831
	91,67	3,17
	60,5–128,3	-22,5–44,2
Zyklus 37	14	14
	81,22 ± 13,408	1,94 ± 15,724
	82,58	-0,50
	54,6–100,7	-20,2–30,4
Zyklus 49	8	8
	89,50 ± 13,440	7,78 ± 24,934
	90,50	3,45
	65,7–109,0	-28,8–56,6

6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein

Quelle: (94)

Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt „Ausdauer: 6MWT (Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege)“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege N = 16**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min – Max	Min – Max
6MWT: Zurückgelegte Strecke (m)		
Baseline	14	–
	492,85 ± 183,172	
	461,50	
	135,0–850,0	

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege N = 16**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 5	14 484,48 ± 115,045 472,00 186,6–675,0	14 -8,37 ± 132,726 -4,00 -389,0–236,2
Zyklus 9	14 511,29 ± 116,986 500,00 263,0–705,0	14 18,44 ± 113,972 14,50 -145,0–297,2
Zyklus 13	14 444,62 ± 156,603 500,00 101,0–584,0	13 -18,40 ± 151,048 -11,00 -296,0–281,9
Zyklus 25	14 488,83 ± 201,419 549,00 45,5–805,0	13 2,56 ± 147,890 1,00 -317,0–265,2
Zyklus 37	14 513,87 ± 166,427 560,50 82,9–761,0	13 26,64 ± 98,187 46,00 -121,0–186,0
Zyklus 49	8 558,97 ± 93,425 585,50 356,0–654,0	8 8,61 ± 176,564 15,50 -218,0–339,9
Normaldistanz zurückgelegt (%)		
Baseline	12 72,12 ± 24,565 77,73 20,5–99,8	–
Zyklus 5	11 75,89 ± 19,064 81,00 28,2–95,6	11 4,31 ± 12,274 -1,65 -5,2–35,4

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege N = 16**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 9	12 74,30 ± 17,229 75,30 36,6–102,4	12 2,18 ± 17,008 -0,50 -14,0–44,0
Zyklus 13	12 68,11 ± 19,493 74,80 30,8–91,5	12 -4,00 ± 20,620 -4,37 -32,6–40,7
Zyklus 25	12 79,23 ± 14,806 79,85 54,4–109,7	10 0,17 ± 17,686 -0,66 -19,6–36,6
Zyklus 37	13 78,22 ± 14,961 79,00 46,5–100,8	11 2,10 ± 11,185 4,30 -16,1–18,5
Zyklus 49	6 86,23 ± 13,598 89,30 64,3–104,4	5 0,38 ± 15,299 0,70 -21,5–15,5
Erreichte Geschwindigkeit (m/min)		
Baseline	14 82,14 ± 30,529 76,92 22,5–141,7	–
Zyklus 5	14 80,75 ± 19,175 78,67 31,1–112,5	14 -1,39 ± 22,121 -0,67 -64,8–39,4
Zyklus 9	14 85,21 ± 19,498 83,33 43,8–117,5	14 3,07 ± 18,995 2,42 -24,2–49,5

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege N = 16**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
Zyklus 13	14 74,10 ± 26,101 83,33 16,8–97,3	13 -3,07 ± 25,174 -1,83 -49,3–47,0
Zyklus 25	14 81,47 ± 33,570 91,50 7,6–134,2	13 0,43 ± 24,649 0,17 -52,8–44,2
Zyklus 37	14 85,64 ± 27,738 93,42 13,8–126,8	13 4,44 ± 16,365 7,66 -20,2–31,0
Zyklus 49	8 93,16 ± 15,572 97,59 59,3–109,0	8 1,43 ± 29,428 2,59 -36,3–56,6

6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein

Quelle: (94)

Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: 6MWT (Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion)“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
6MWT: Zurückgelegte Strecke (m)		
Baseline	27 499,81 ± 163,806 454,00 135,0–836,0	–
Zyklus 5	26 504,12 ± 145,939 483,00 186,6–860,0	26 14,39 ± 75,070 5,00 -117,0–236,2
Zyklus 9	26 507,07 ± 126,724 502,50 263,0–845,0	26 17,34 ± 90,142 1,50 -117,0–297,2
Zyklus 13	24 471,86 ± 158,741 475,50 101,0–861,0	23 -1,85 ± 110,837 -3,00 -174,0–281,9
Zyklus 25	18 495,20 ± 177,216 553,00 45,5–770,0	17 1,43 ± 130,170 1,00 -317,0–265,2
Zyklus 37	14 461,69 ± 134,773 494,00 82,9–604,0	13 -2,55 ± 83,090 -7,00 -121,0–144,8
Zyklus 49	9 521,13 ± 94,684 532,00 356,0–654,0	9 -13,75 ± 166,938 2,00 -258,0–339,9

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN der oberen Extremitäten		
Baseline	8 511,61 ± 164,326 531,50 182,9–758,0	–
Zyklus 5	8 553,89 ± 103,124 556,50 419,1–762,0	8 42,28 ± 92,420 26,50 -54,0–236,2
Zyklus 9	8 564,13 ± 85,828 563,50 453,0–728,0	8 52,52 ± 112,642 18,50 -60,0–297,2
Zyklus 13	7 532,83 ± 60,983 525,00 464,8–619,0	7 24,85 ± 138,390 -19,00 -139,0–281,9
Zyklus 25	7 549,29 ± 105,861 597,00 363,0–644,0	7 39,74 ± 130,853 19,00 -119,0–265,2
Zyklus 37	6 500,45 ± 100,535 525,00 327,7–604,0	6 32,31 ± 82,058 23,50 -87,0–144,8
Zyklus 49	4 566,93 ± 69,747 556,87 500,0–654,0	4 36,46 ± 244,618 32,00 -258,0–339,9

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patientinnen und Patienten mit unilateraler PN der unteren Extremitäten		
Baseline	12 469,13 ± 108,480 448,00 319,0–684,0	–
Zyklus 5	12 467,76 ± 118,530 435,00 311,0–660,0	12 -1,37 ± 76,220 -6,00 -117,0–129,5
Zyklus 9	12 477,37 ± 97,047 493,00 311,0–603,0	12 8,23 ± 72,558 -13,75 -89,0–129,0
Zyklus 13	10 484,95 ± 106,204 455,00 354,0–644,0	10 14,99 ± 87,509 2,50 -119,0–152,4
Zyklus 25	6 520,83 ± 59,971 526,50 453,0–584,0	6 49,67 ± 60,550 38,50 -11,0–131,0
Zyklus 37	4 477,13 ± 64,216 480,25 398,0–550,0	4 -20,63 ± 81,063 -41,00 -95,0–94,5
Zyklus 49	3 511,47 ± 102,637 554,00 394,4–586,0	3 -3,53 ± 35,029 2,00 -41,0–28,4

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten		
Baseline	6 557,79 ± 261,181 586,00 135,0–836,0	–
Zyklus 5	5 517,12 ± 257,987 434,00 186,6–860,0	5 0,12 ± 37,325 -8,00 -37,0–51,6
Zyklus 9	5 495,20 ± 227,657 402,00 263,0–845,0	5 -21,80 ± 96,564 -40,00 -117,0–128,0
Zyklus 13	6 384,98 ± 276,183 300,50 101,0–861,0	5 -75,22 ± 113,532 -134,00 -174,0–68,9
Zyklus 25	5 388,72 ± 303,131 433,10 45,5–770,0	4 -137,98 ± 126,584 -100,50 -317,0–(-33,9)
Zyklus 37	4 388,10 ± 217,250 442,75 82,9–584,0	3 -48,17 ± 85,519 -69,50 -121,0–46,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 356,0–532,0	2 n. b. ± n. b. n. b. -173,0–(-86,0)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min – Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min – Max
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten		
Baseline	1 n. b. ± n. b. n. b. 425,5–425,5	–
Zyklus 5	1 n. b. ± n. b. n. b. 477,3–477,3	1 n. b. ± n. b. n. b. 51,8–51,8
Zyklus 9	1 n. b. ± n. b. n. b. 466,3–466,3	1 n. b. ± n. b. n. b. 40,8–40,8
Zyklus 13	1 n. b. ± n. b. n. b. 435,3–435,3	1 n. b. ± n. b. n. b. 9,8–9,8
Zyklus 25	–	–
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	–	–

6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; PN: Plexiformes Neurofibrom; s: Standardabweichung
N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein
Quelle: (94)

Für alle Patientengruppen, für die der 6MWT einzeln betrachtet wurde, also Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege und Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion, betrug die zurückgelegte Strecke nur ~ 75 % der Normaldistanz und somit ~ 75 % des altersspezifischen Richtwerts. Die Patientinnen und Patienten waren also leicht eingeschränkt in ihrer Gehfähigkeit bzw. Ausdauer.

Im Studienverlauf sind Schwankungen in der zurückgelegten Strecke zu erkennen. Jedoch liegen für die Patientengruppen keine eindeutigen Tendenzen vor.

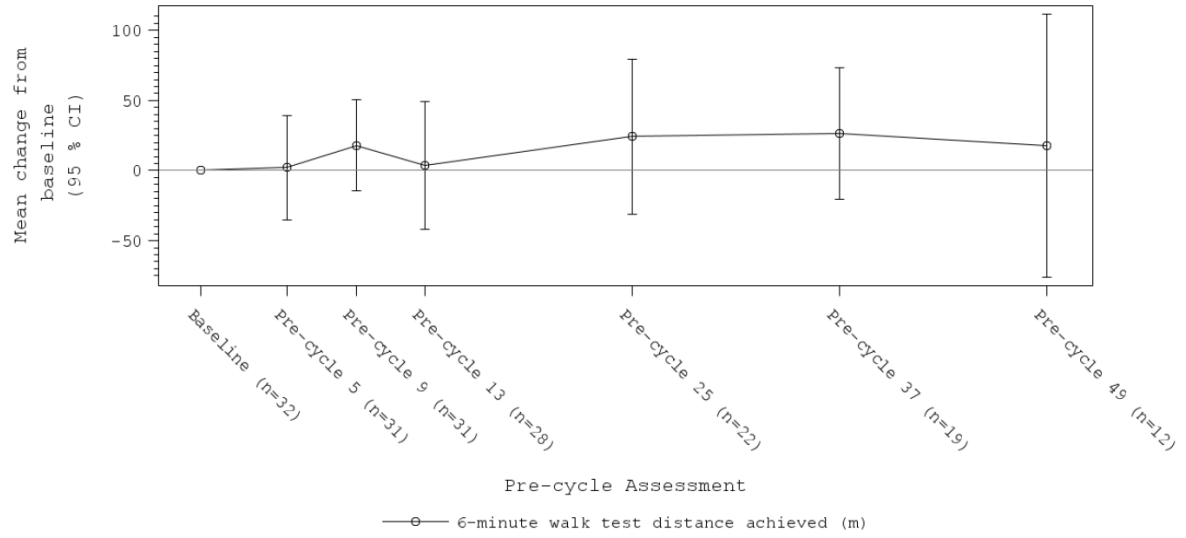

Abbildung 4-117: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

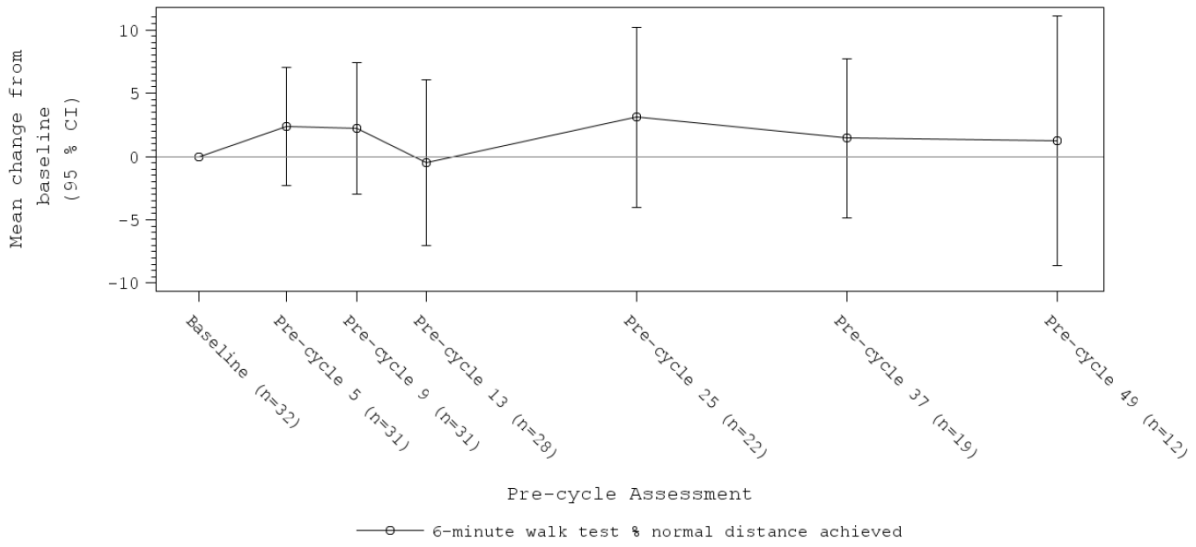

Abbildung 4-118: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

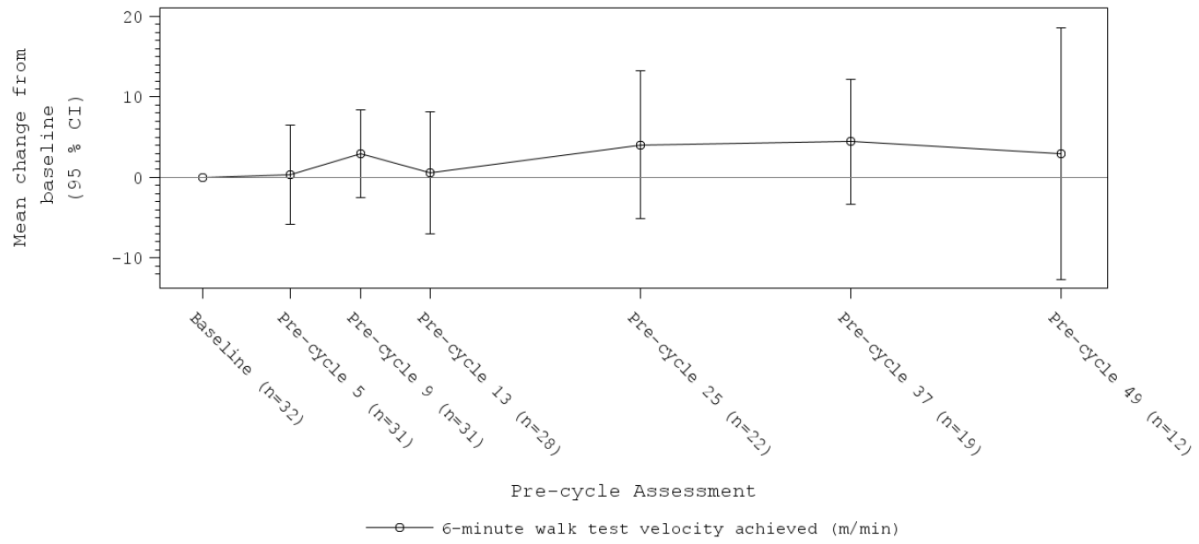

Abbildung 4-119: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

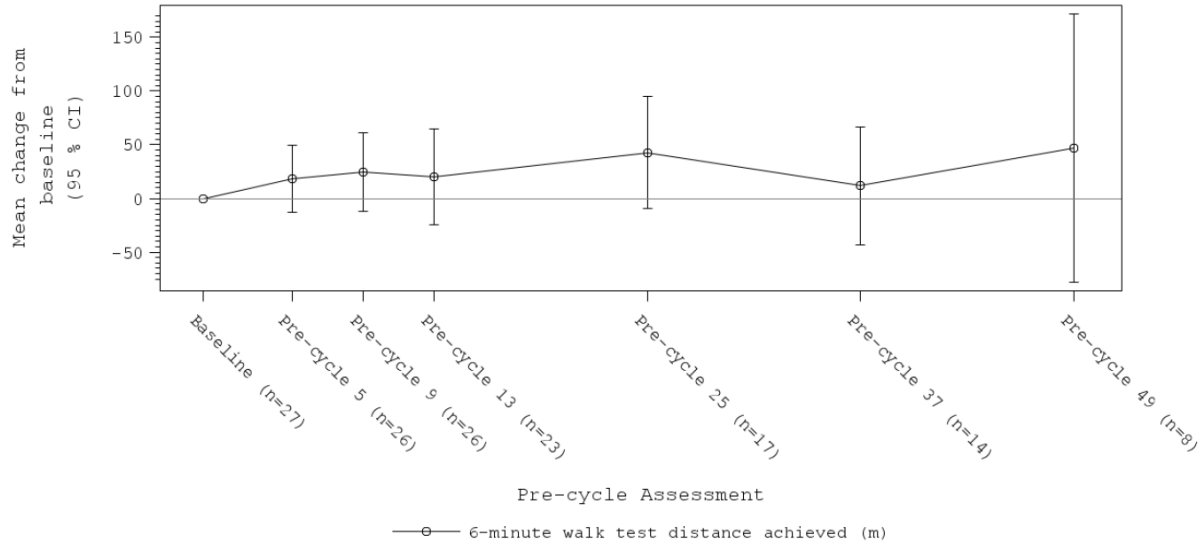

Abbildung 4-120:6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

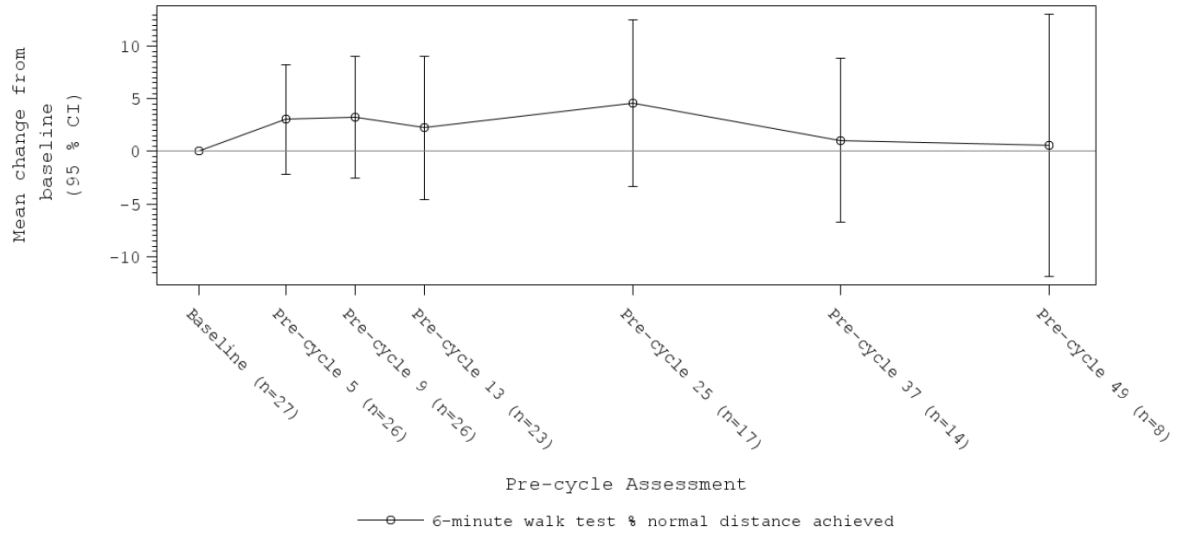

Abbildung 4-121: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

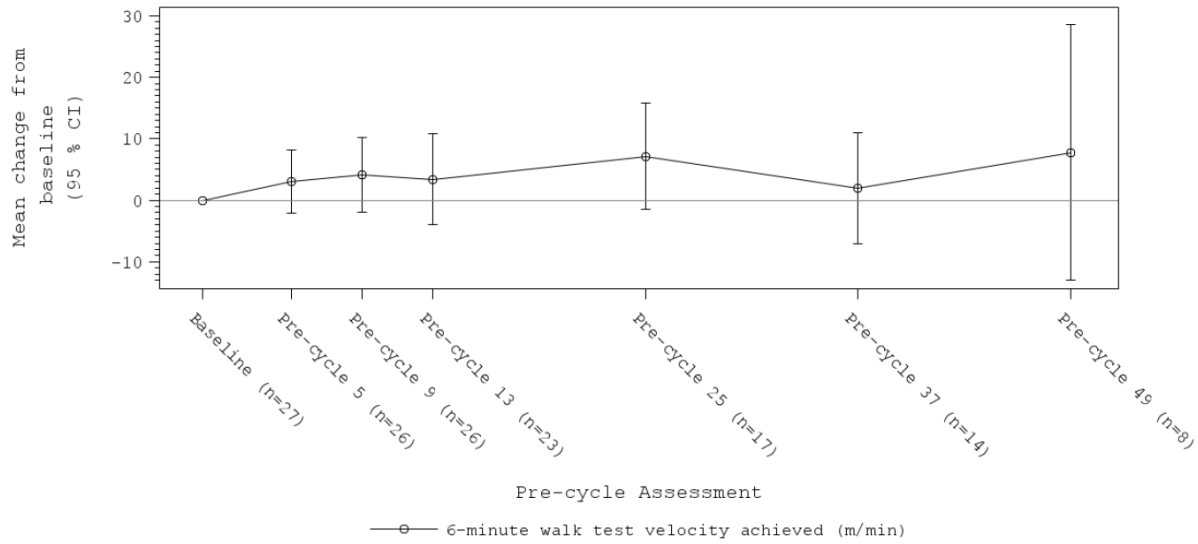

Abbildung 4-122: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

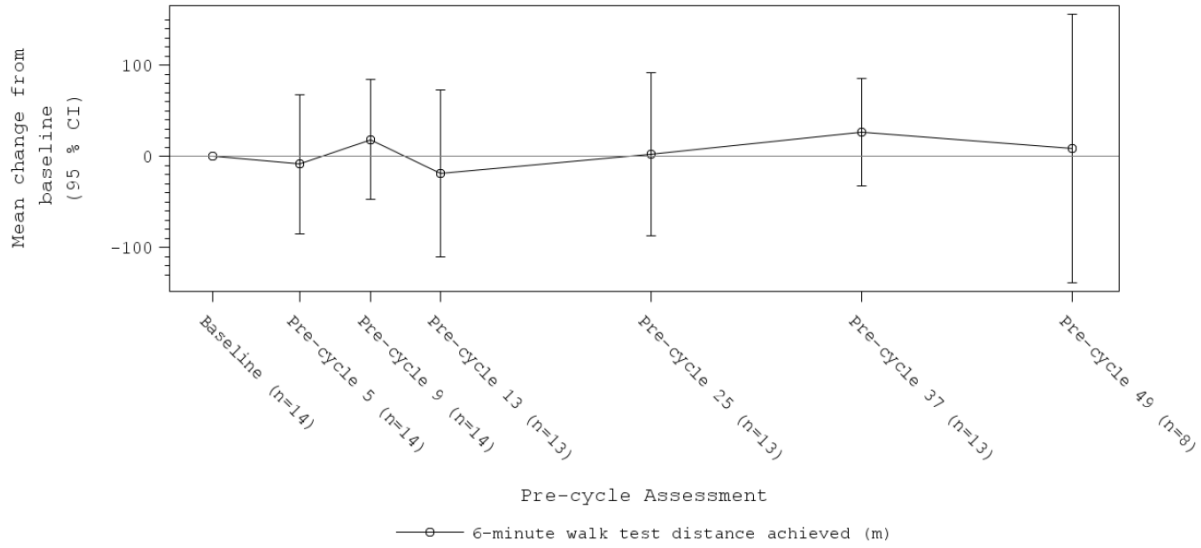

Abbildung 4-123: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

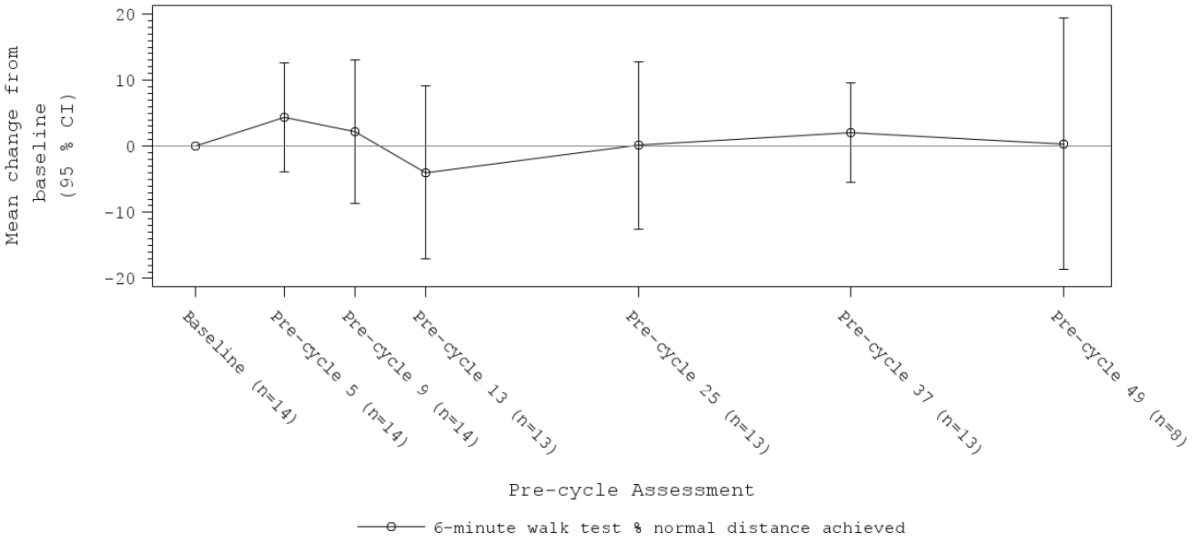

Abbildung 4-124: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

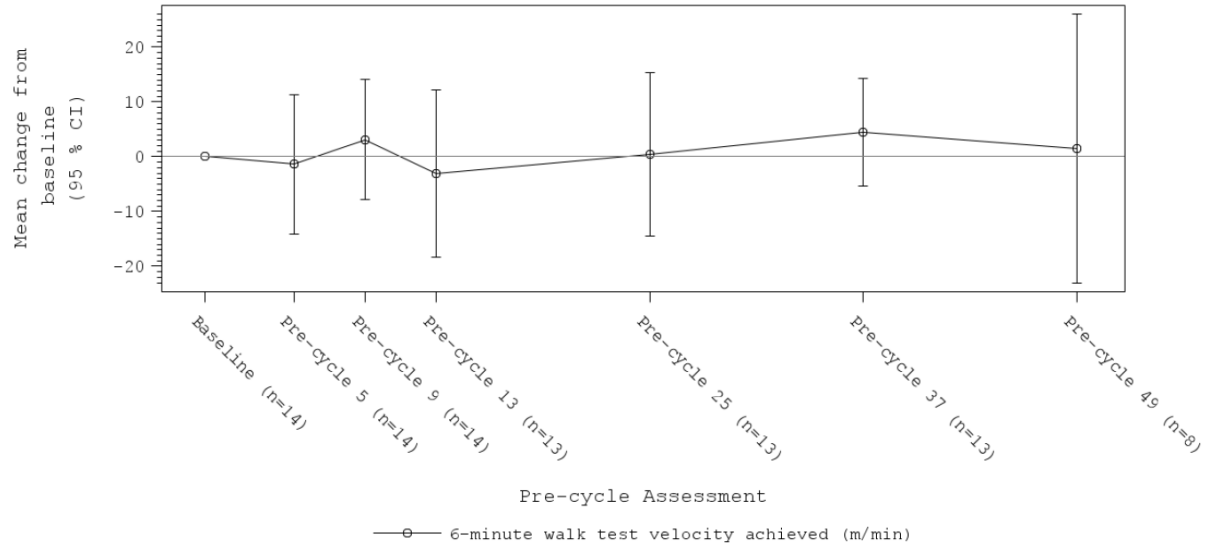

Abbildung 4-125: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

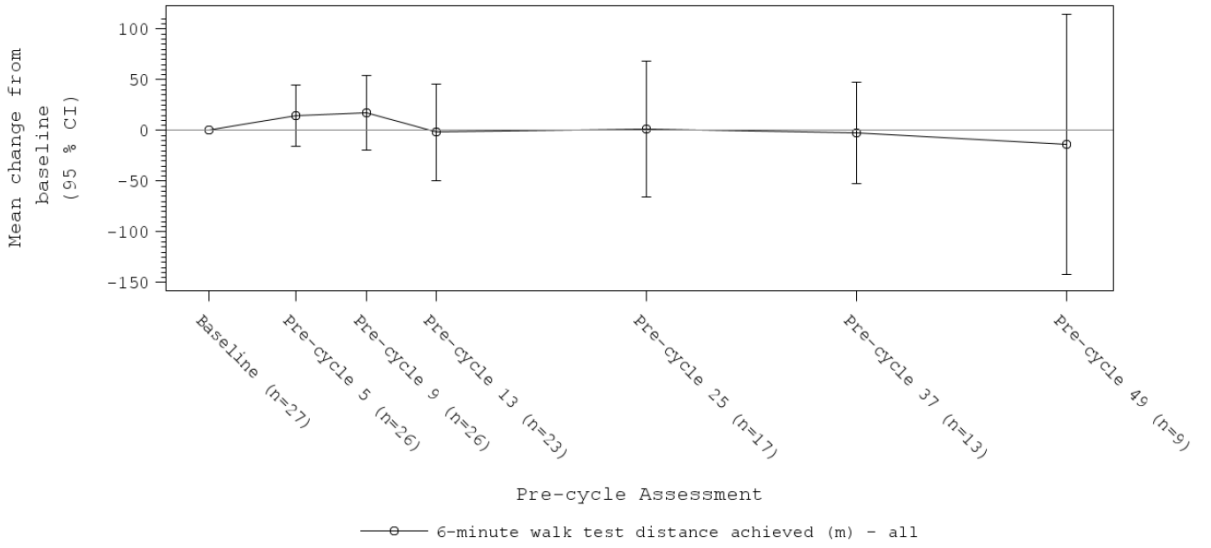

Abbildung 4-126: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

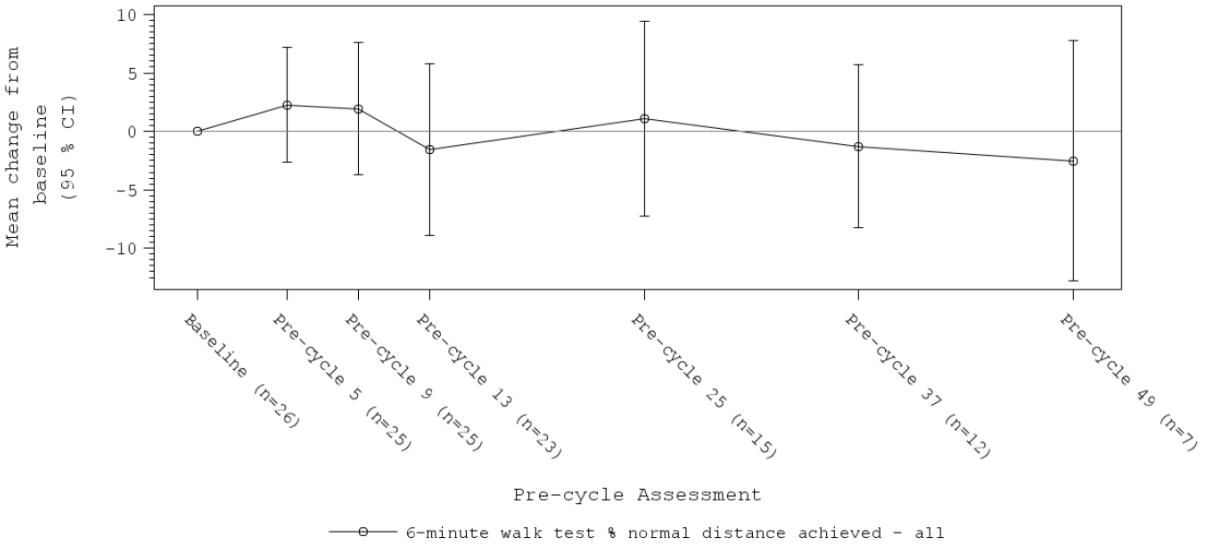

Abbildung 4-127: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

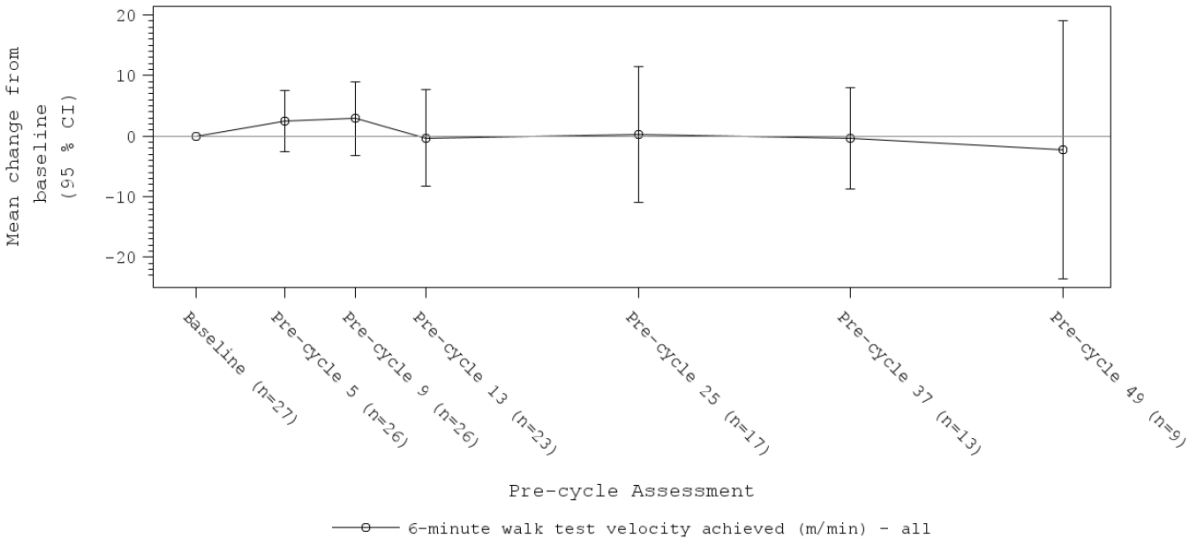

Abbildung 4-128: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

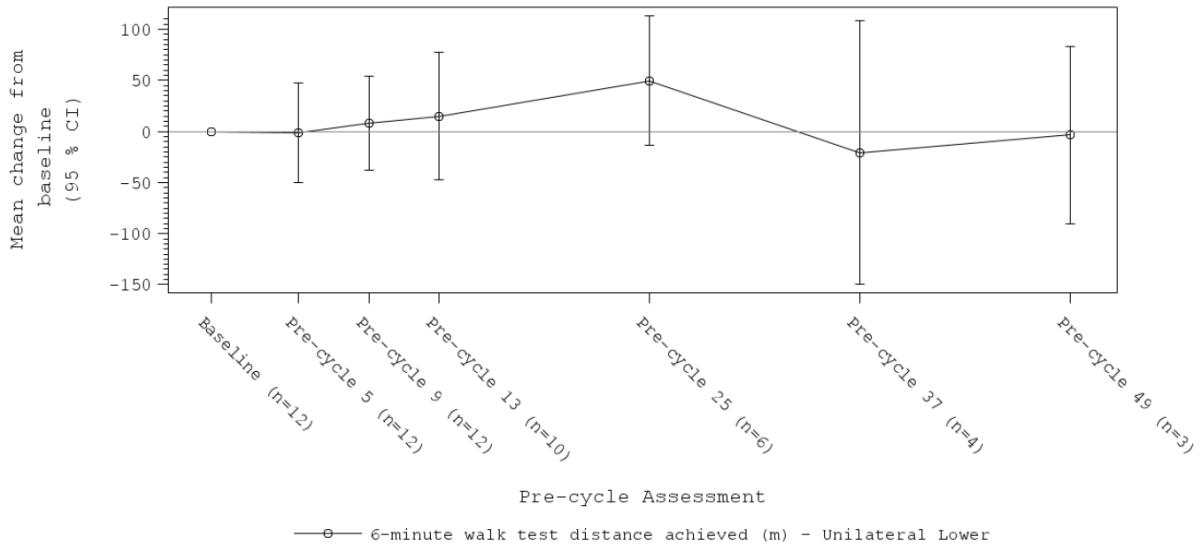

Abbildung 4-129: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion und unilateralen PN der unteren Extremitäten – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

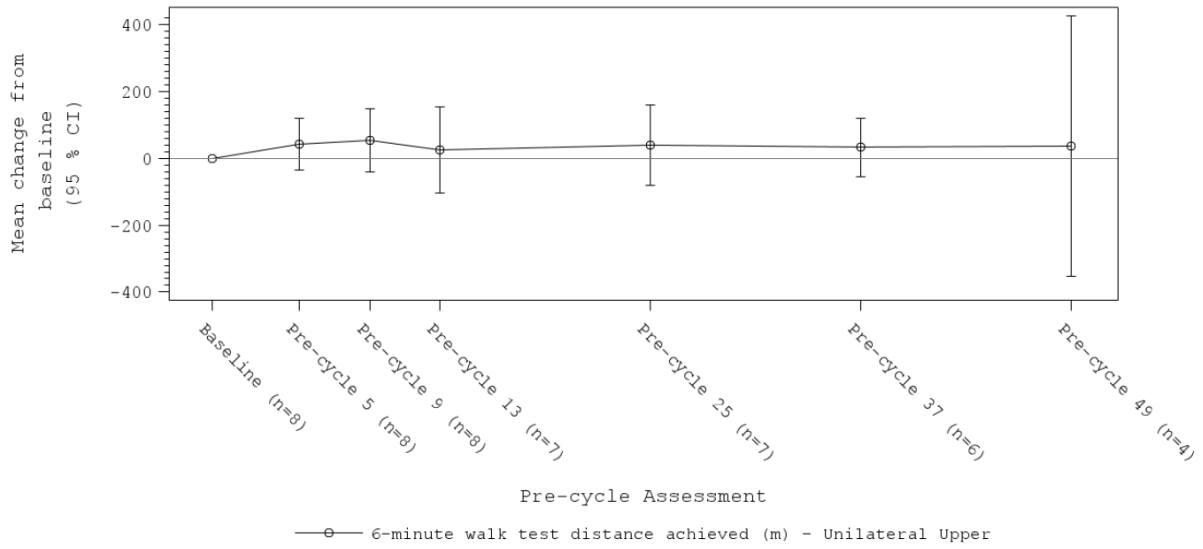

Abbildung 4-130: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion und unilateralen PN der oberen Extremitäten – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

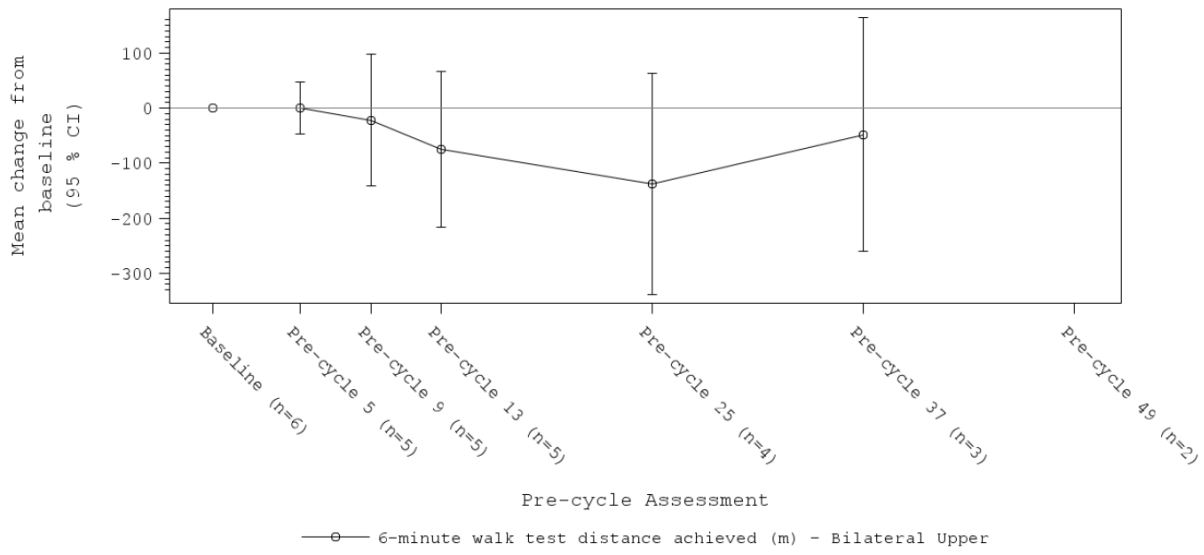

Abbildung 4-131: 6MWT – Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion und bilateralen PN der oberen Extremitäten – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (94)

MMRM-Analyse

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt „6MWT (Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege) – MMRM“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege** **N = 34**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
6MWT – zurückgelegte Strecke (m)					
Zyklus 5	31	0,42	15,649	[-31,87; 32,72]	0,979
Zyklus 9	31	16,30	11,719	[-7,78; 40,38]	0,176
Zyklus 13	28	-0,34	16,527	[-34,15; 33,47]	0,984
Zyklus 25	22	22,64	21,378	[-21,37; 66,65]	0,300
Zyklus 37	19	34,26	14,856	[2,89; 65,64]	0,034
Zyklus 49	12	20,36	22,659	[-27,11; 67,83]	0,380

6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt

Quelle: (94)

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt „6MWT (Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression) – MMRM“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression** **N = 28**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
6MWT – zurückgelegte Strecke (m)					
Zyklus 5	26	17,28	12,995	[-9,67; 44,23]	0,197
Zyklus 9	26	22,93	13,158	[-4,26; 50,12]	0,094
Zyklus 13	23	16,23	16,002	[-16,92; 49,38]	0,321
Zyklus 25	17	43,11	13,595	[14,69; 71,52]	0,005
Zyklus 37	14	15,38	14,594	[-15,80; 46,56]	0,309
Zyklus 49	8	–	–	–	–

6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt

Quelle: (94)

Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt „6MWT (Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren mit PN der Atemwege) – MMRM“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren mit PN Atemwege N = 16**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
6MWT – zurückgelegte Strecke (m) – MMRM[b]					
Zyklus 5	14	-13,96	27,183	[-73,74; 45,81]	0,618
Zyklus 9	14	13,61	19,531	[-29,06; 56,27]	0,500
Zyklus 13	13	-27,36	28,229	[-88,94; 34,23]	0,352
Zyklus 25	13	1,91	38,975	[-83,25; 87,06]	0,962
Zyklus 37	13	32,09	16,781	[-4,55; 68,74]	0,080
Zyklus 49	8	–	–	–	–

6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt

Quelle: (94)

Mit Ausnahme des Zyklus 37 bei Patientinnen und Patienten im Alter von 5-18 Jahren mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege sowie des Zyklus 25 bei Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression, zeigten sich keine signifikanten Effekte anhand des MMRM-Modells.

Responderanalysen

Tabelle 4-183: Ergebnisse für „Ausdauer: 6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege“ – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
6MWT – zurückgelegte Strecke		
Zyklus 5	8/31 (25,8) [11,9; 44,6]	8/31 (25,8) [11,9; 44,6]
Zyklus 9	12/31 (38,7) [21,8; 57,8]	8/31 (25,8) [11,9; 44,6]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 13	10/28 (35,7) [18,6; 55,9]	10/28 (35,7) [18,6; 55,9]
Zyklus 25	10/22 (45,5) [24,4; 67,8]	7/22 (31,8) [13,9; 54,9]
Zyklus 37	10/19 (52,6) [28,9; 75,6]	7/19 (36,8) [16,3; 61,6]
Zyklus 49	4/12 (33,3) [9,9; 65,1]	4/12 (33,3) [9,9; 65,1]
Gesamt	20/31 (64,5) [45,4; 80,8]	17/31 (54,8) [36,0; 72,7]

6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: (94)

Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt „Ausdauer: 6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression“ – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
6MWT – zurückgelegte Strecke		
Zyklus 5	8/26 (30,8) [14,3; 51,8]	7/26 (26,9) [11,6; 47,8]
Zyklus 9	11/26 (42,3) [23,4; 63,1]	6/26 (23,1) [9,0; 43,6]
Zyklus 13	9/23 (39,1) [19,7; 61,5]	8/23 (34,8) [16,4; 57,3]
Zyklus 25	8/17 (47,1) [23,0; 72,2]	4/17 (23,5) [6,8; 49,9]
Zyklus 37	6/14 (42,9) [17,7; 71,1]	6/14 (42,9) [17,7; 71,1]
Zyklus 49	3/8 (37,5) [8,5; 75,5]	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]
Gesamt	16/26 (61,5) [40,6; 79,8]	14/26 (53,8) [33,4; 73,4]

6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: (94)

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt „Ausdauer: 6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege“ – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 30 m** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 30 m** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
6MWT – zurückgelegte Strecke		
Zyklus 5	3/14 (21,4) [4,7; 50,8]	5/14 (35,7) [12,8; 64,9]
Zyklus 9	5/14 (35,7) [12,8; 64,9]	5/14 (35,7) [12,8; 64,9]
Zyklus 13	4/13 (30,8) [9,1; 61,4]	5/13 (38,5) [13,9; 68,4]
Zyklus 25	5/13 (38,5) [13,9; 68,4]	6/13 (46,2) [19,2; 74,9]
Zyklus 37	7/13 (53,8) [25,1; 80,8]	4/13 (30,8) [9,1; 61,4]
Zyklus 49	3/8 (37,5) [8,5; 75,5]	3/8 (37,5) [8,5; 75,5]
Gesamt	10/14 (71,4) [41,9; 91,6]	9/14 (64,3) [35,1; 87,2]

6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: (94)

Tabelle 4-186: Ergebnisse aus der Studie **SPRINT** für „6MWT bei Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierter Morbidität der Motorfunktion " – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 30 m** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 30 m** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
6MWT – zurückgelegte Strecke		
Zyklus 5	7/26 (26,9) [11,6; 47,8]	7/26 (26,9) [11,6; 47,8]
Zyklus 9	10/26 (38,5) [20,2; 59,4]	8/26 (30,8) [14,3; 51,8]
Zyklus 13	7/23 (30,4) [13,2; 52,9]	10/23 (43,5) [23,2; 65,5]
Zyklus 25	6/17 (35,3) [14,2; 61,7]	6/17 (35,3) [14,2; 61,7]
Zyklus 37	5/13 (38,5) [13,9; 68,4]	6/13 (46,2) [19,2; 74,9]
Zyklus 49	2/9 (22,2) [2,8; 60,0]	4/9 (44,4) [13,7; 78,8]
Gesamt	15/26 (57,7) [36,9; 76,6]	16/26 (61,5) [40,6; 79,8]
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patientinnen und Patienten mit unilaterale PN der oberen Extremitäten		
Zyklus 5	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]
Zyklus 9	4/8 (50,0) [15,7; 84,3]	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]
Zyklus 13	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]
Zyklus 25	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]
Zyklus 37	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]
Zyklus 49	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Gesamt	6/8 (75,0) [34,9; 96,8]	6/8 (75,0) [34,9; 96,8]
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patientinnen und Patienten mit unilaterale PN der unteren Extremitäten		
Zyklus 5	3/12 (25,0) [5,5; 57,2]	3/12 (25,0) [5,5; 57,2]
Zyklus 9	4/12 (33,3) [9,9; 65,1]	3/12 (25,0) [5,5; 57,2]
Zyklus 13	4/10 (40,0) [12,2; 73,8]	4/10 (40,0) [12,2; 73,8]
Zyklus 25	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Zyklus 37	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]	3/4 (75,0) [19,4; 99,4]
Zyklus 49	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]
Gesamt	6/12 (50,0) [21,1; 78,9]	6/12 (50,0) [21,1; 78,9]
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten		
Zyklus 5	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]
Zyklus 9	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]	3/5 (60,0) [14,7; 94,7]
Zyklus 13	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]	3/5 (60,0) [14,7; 94,7]
Zyklus 25	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	4/4 (100,0) [39,8; 100,0]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 37	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	2/3 (66,7) [9,4; 99,2]
Zyklus 49	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]	2/2 (100,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]	4/5 (80,0) [28,4; 99,5]
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patientinnen und Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten		
Zyklus 5	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 9	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 13	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 25	–	–
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	–	–
Gesamt	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]

6MWT: 6-Minute Walk Test; BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; PN: Plexiformes Neurofibrom

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: (94)

Anhand der Responderanalysen kann eine klinisch relevante Verbesserung von 30 m bei 64,5 % (20/31) der Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege gezeigt werden. Das Ergebnis des 6MWT verbessert sich bei 61,5 % (16/26) der Patientinnen und Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression, bei 71,4 % (10/14) der Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege und bei 57,7 % (15/26) der Patientinnen und Patienten mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion. Durch die Behandlung mit Selumetinib kann daher die Gehfähigkeit und Ausdauer bei den Patientinnen und Patienten verbessert werden.

Studie D1346C00013

Der Endpunkt Ausdauer: 6 MWT wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben (30).

Studie D1346C00011

Der Endpunkt Ausdauer: 6 MWT wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben (84).

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

Da für den Endpunkt nur Ergebnisse zu einer relevanten Studie im AWG vorlagen, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die Zulassungsstudie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.18 Endpunkt: *Global Impression of Change* (GIC) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-187: Operationalisierung des Endpunkts „*Global Impression of Change* (GIC)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Um die Heterogenität bzw. Variabilität der Symptomatik von Patientinnen und Patienten mit PN abzubilden, wurde symptomübergreifend der allgemeine Gesundheitszustand anhand des Global Impression of Change (GIC) erhoben. Der GIC ist ein valides und etabliertes Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes, mit welchem Rückschlusse auf den Behandlungserfolg vorgenommen werden können (60). Der GIC gibt die Einschätzung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes ab Beginn der Behandlung wieder. Die Beurteilung der Behandlung erfolgt dabei anhand von sieben Kategorien zur Veränderung gegenüber Baseline: 1. Sehr viel besser 2. Viel besser 3. Wenig besser 4. Keine Veränderung 5. Wenig schlechter 6. Viel schlechter 7. Sehr viel schlechter Eine Beurteilung der Veränderung erfolgt in den Dimensionen Tumorschmerz, Gesamtschmerz und PN-bedingte Symptome. Der selbstberichtete GIC wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8–18 Jahren zu Baseline und der elternberichtete GIC für Kinder und Jugendliche im Alter von 5–18 Jahren bei Baseline erhoben. <u>Erhebung</u> Der GIC wurde zur Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen sowie bei Behandlungsende erhoben. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt GIC werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien sowie graphische Darstellung. • Responderanalysen: o Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Erreichen der Antwortkategorien „sehr viel besser“ oder „viel besser“ im Studienverlauf; o Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Erreichen der Antwortkategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“ im Studienverlauf.
D1346C00013	Der klinische Gesamteindruck wurde mittels *Clinical Global Impression of Change* (CGIC) für alle Patientinnen und Patienten erhoben. Der Prüfarzt führte eine umfassende Bewertung der Veränderungen PN-bezogener Morbiditäten (Symptome und/oder Komplikationen) durch, wie z. B. Sehkraftverlust, motorische Störungen im Gesicht, Hörverlust, Schluckbeschwerden, Sprachstörungen, Atemwegsobstruktion, Beeinträchtigung der Atmung, Blasen- und Darmstörungen, motorische Schwäche, eingeschränkte Bewegungsfähigkeit, sensorische Defizite, PN-bezogene Entstellungen, Schmerzen und relevante Befunde, einschließlich bildgebender Untersuchungen und körperlicher Untersuchungen. Die Beurteilung der Behandlung erfolgt dabei anhand von sieben Kategorien zur Veränderung gegenüber Baseline: 1. Viel besser

Studie	Operationalisierung
	2. Moderat besser 3. Ein wenig besser 4. Keine Veränderung 5. Ein wenig schlechter 6. Moderat schlechter 7. Viel schlechter <u>Erhebung</u> Der CGIC wurde zu Baseline und jeweils vor dem 5., 9., 13., 17., 21., und 25. Behandlungszyklus sowie im Anschluss nach jedem weiteren 6. Behandlungszyklus einschließlich Behandlungsende erhoben. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt GIC werden folgende Auswertungen auf Basis der *Safety*-Population dargestellt: • Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien sowie graphische Darstellung. • Responderanalysen: o Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Erreichen der Antwortkategorien „Viel besser“ oder „Moderat besser“ im Studienverlauf; o Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Erreichen der Antwortkategorien „Moderat schlechter“ oder „Viel schlechter“ im Studienverlauf.
D1346C00011	Der Endpunkt Global Impression of Change (GIC) wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben.
FAS: Full Analysis Set Quelle: (9, 30, 85)	

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

Tabelle 4-188: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Global Impression of Change (GIC)“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	nein	ja	ja	ja
D1346C00011	Nicht zutreffend.			

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung des GIC erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Der GIC wird objektiv erfasst, somit erfolgt die Beurteilung der Veränderung des Gesundheitszustandes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem sind für den GIC mit Ausnahme für Zyklus 49 von über 70 % der Patientinnen und Patienten bzw. der Eltern vollständige Angaben vorhanden. Von über 88 % der Patientinnen und Patienten für den selbstberichteten sowie den elternberichteten GIC wurde mindestens eine der Fragen beantwortet (siehe Tabelle 4-189 bis Tabelle 4-191).

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt GIC keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Tabelle 4-189: Rücklaufquoten für „Global Impression of Change (GIC) – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
GIC – selbstberichtet			
Zyklus 3	32	23 (71,9)	30 (93,8)
Zyklus 5	32	29 (90,6)	30 (93,8)
Zyklus 9	30	28 (93,3)	28 (93,3)
Zyklus 13	30	29 (96,7)	29 (96,7)
Zyklus 25	23	23 (100,0)	23 (100,0)
Zyklus 37	20	19 (95,0)	20 (100,0)
Zyklus 49	19	5 (26,3)	5 (26,3)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID		
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; GIC: Global Impression of Change; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort Quelle: (86)			

Tabelle 4-190: Rücklaufquoten für „Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (5–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID		
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten im Alter von 5–7 Jahren (FAS)** **N = 14**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n/N* (%)**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
GIC – elternberichtet			
Zyklus 3	14	11 (78,6)	14 (100,0)
Zyklus 5	14	13 (92,9)	13 (92,9)
Zyklus 9	13	13 (100,0)	13 (100,0)
Zyklus 13	13	13 (100,0)	13 (100,0)
Zyklus 25	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 37	9	8 (88,9)	8 (88,9)
Zyklus 49	7	4 (57,1)	5 (71,4)
BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; GIC: Global Impression of Change; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort Quelle: (93)			

Tabelle 4-191: Rücklaufquoten für „Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID		
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n/N* (%)**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
GIC – elternberichtet			
Zyklus 3	32	23 (71,9)	30 (93,8)
Zyklus 5	32	30 (93,8)	31 (96,9)
Zyklus 9	30	29 (96,7)	29 (96,7)
Zyklus 13	30	30 (100,0)	30 (100,0)
Zyklus 25	23	23 (100,0)	23 (100,0)
Zyklus 37	20	19 (95,0)	19 (95,0)
Zyklus 49	19	5 (26,3)	6 (31,6)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; GIC: Global Impression of Change; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort

Quelle: (93)

Studie D1346C00013

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung des CGIC erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die *Safety*-Population entspricht dem FAS sowie auch der ITT-Population, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Der CGIC wird objektiv erfasst, somit erfolgt die Beurteilung der Veränderung des Gesundheitszustandes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt CGIC keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Studie SPRINT

Verteilung der Antwortkategorien

Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt „Global Impression of Change (GIC) – selbstberichtet“ – Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**						
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Selbstberichtet Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**						
Antwort-kategorien	**Sehr viel besser** n /N* (%)	**Viel besser** n/N* (%)	**Besser** n/N* (%)	**Keine Veränderung** n/N* (%)	**Schlechter** n/N*(%)	**Viel schlechter** n/N* (%)	**Sehr viel schlechter** n/N* (%)
Item 1: Tumorschmerz							
Zyklus 3	7/26 (26,9)	5/26 (19,2)	6/26 (23,1)	7/26 (26,9)	1/26 (3,8)	0/26 (0,0)	0/26 (0,0)
Zyklus 5	6/30 (20,0)	8/30 (26,7)	5/30 (16,7)	10/30 (33,3)	1/30 (3,3)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)
Zyklus 9	13/30 (43,3)	3/30 (10,0)	4/30 (13,3)	9/30 (30,0)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)	1/30 (3,3)
Zyklus 13	10/29 (34,5)	5/29 (17,2)	7/29 (24,1)	6/29 (20,7)	1/29 (3,4)	0/29 (0,0)	0/29 (0,0)
Zyklus 25	11/23 (47,8)	5/23 (21,7)	1/23 (4,3)	6/23 (26,1)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)
Zyklus 37	7/20 (35,0)	4/20 (20,0)	3/20 (15,0)	6/20 (30,0)	0/20 (0,0)	0/20 (0,0)	0/20 (0,0)
Zyklus 49	2/5 (40,0)	1/5 (20,0)	1/5 (20,0)	1/5 (20,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz							
Zyklus 3	6/30 (20,0)	3/30 (10,0)	6/30 (20,0)	12/30 (40,0)	3/30 (10,0)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)
Zyklus 5	6/30 (20,0)	6/30 (20,0)	4/30 (13,3)	12/30 (40,0)	1/30 (3,3)	1/30 (3,3)	0/30 (0,0)
Zyklus 9	4/30 (13,3)	6/30 (20,0)	9/30 (30,0)	8/30 (26,7)	3/30 (10,0)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)
Zyklus 13	6/29 (20,7)	6/29 (20,7)	5/29 (17,2)	12/29 (41,4)	0/29 (0,0)	0/29 (0,0)	0/29 (0,0)
Zyklus 25	6/23 (26,1)	3/23 (13,0)	6/23 (26,1)	8/23 (34,8)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**						
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Selbstberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**						
Antwort-kategorien	**Sehr viel besser** n /N* (%)	**Viel besser** n/N* (%)	**Besser** n/N* (%)	**Keine Veränderung** n/N* (%)	**Schlechter** n/N*(%)	**Viel schlechter** n/N* (%)	**Sehr viel schlechter** n/N* (%)
Zyklus 37	5/21 (23,8)	4/21 (19,0)	2/21 (9,5)	8/21 (38,1)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)
Zyklus 49	1/5 (20,0)	1/5 (20,0)	1/5 (20,0)	2/5 (40,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität							
Zyklus 3	4/23 (17,4)	5/23 (21,7)	7/23 (30,4)	6/23 (26,1)	1/23 (4,3)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)
Zyklus 5	7/29 (24,1)	7/29 (24,1)	8/29 (27,6)	7/29 (24,1)	0/29 (0,0)	0/29 (0,0)	0/29 (0,0)
Zyklus 9	8/30 (26,7)	5/30 (16,7)	8/30 (26,7)	9/30 (30,0)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)
Zyklus 13	10/29 (34,5)	7/29 (24,1)	4/29 (13,8)	7/29 (24,1)	1/29 (3,4)	0/29 (0,0)	0/29 (0,0)
Zyklus 25	8/23 (34,8)	8/23 (34,8)	3/23 (13,0)	4/23 (17,4)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)
Zyklus 37	9/21 (42,9)	5/21 (23,8)	4/21 (19,0)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)
Zyklus 49	2/5 (40,0)	1/5 (20,0)	0/5 (0,0)	2/5 (40,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (86)

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt „Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (5–7 Jahre)“ – Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**						
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patientinnen und Patienten im Alter von 5–7 Jahren (FAS) N = 14**						
Antwort-kategorien	**Sehr viel besser** n /N* (%)	**Viel besser** n/N* (%)	**Besser** n/N* (%)	**Keine Veränderung** n/N* (%)	**Schlechter** n/N*(%)	**Viel schlechter** n/N* (%)	**Sehr viel schlechter** n/N* (%)
Item 1: Tumorschmerz							
Zyklus 3	0/7 (0,0)	1/7 (14,3)	2/7 (28,6)	2/7 (28,6)	1/7 (14,3)	1/7 (14,3)	0/7 (0,0)
Zyklus 5	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)
Zyklus 9	2/9 (22,2)	1/9 (11,1)	2/9 (22,2)	4/9 (44,4)	0/9 (0,0)	0/9 (0,0)	0/9 (0,0)
Zyklus 13	2/9 (22,2)	1/9 (11,1)	1/9 (11,1)	5/9 (55,6)	0/9 (0,0)	0/9 (0,0)	0/9 (0,0)
Zyklus 25	1/8 (12,5)	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)
Zyklus 37	0/5 (0,0)	1/5 (20,0)	1/5 (20,0)	3/6 (60,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)
Zyklus 49	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz							
Zyklus 3	0/14 (0,0)	2/14 (14,3)	4/14 (28,6)	7/14 (50,0)	0/14 (0,0)	1/14 (7,1)	0/14 (0,0)
Zyklus 5	2/13 (15,4)	2/13 (15,4)	2/13 (15,4)	5/13 (38,5)	2/13 (15,4)	0/13 (0,0)	0/13 (0,0)
Zyklus 9	4/14 (28,6)	0/14 (0,0)	5/14 (35,7)	4/14 (28,6)	1/14 (7,1)	0/14 (0,0)	0/14 (0,0)
Zyklus 13	3/13 (23,1)	2/13 (15,4)	2/13 (15,4)	5/13 (38,5)	0/13 (0,0)	1/13 (7,7)	0/13 (0,0)
Zyklus 25	3/12 (25,0)	3/12 (25,0)	1/12 (8,3)	4/12 (33,3)	1/12 (8,3)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)
Zyklus 37	2/8 (25,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	4/8 (50,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)
Zyklus 49	1/5 (20,0)	1/5 (20,0)	0/5 (0,0)	2/5 (40,0)	1/5 (20,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**						
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patientinnen und Patienten im Alter von 5–7 Jahren (FAS) N = 14**						
Antwort-kategorien	**Sehr viel besser** n /N* (%)	**Viel besser** n/N* (%)	**Besser** n/N* (%)	**Keine Veränderung** n/N* (%)	**Schlechter** n/N*(%)	**Viel schlechter** n/N* (%)	**Sehr viel schlechter** n/N* (%)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität							
Zyklus 3	0/11 (0,0)	2/11 (18,2)	4/11 (36,4)	3/11 (27,3)	2/11 (18,2)	0/11 (0,0)	0/11 (0,0)
Zyklus 5	0/13 (0,0)	3/13 (23,1)	8/13 (61,5)	1/13 (7,7)	1/13 (7,7)	0/13 (0,0)	0/13 (0,0)
Zyklus 9	3/14 (21,4)	6/14 (42,9)	5/14 (35,7)	0/14 (0,0)	0/14 (0,0)	0/14 (0,0)	0/14 (0,0)
Zyklus 13	6/13 (46,2)	3/13 (23,1)	1/13 (7,7)	2/13 (15,4)	1/13 (7,7)	0/13 (0,0)	0/13 (0,0)
Zyklus 25	4/12 (33,3)	4/12 (33,3)	3/12 (25,0)	0/12 (0,0)	1/12 (8,3)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)
Zyklus 37	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)
Zyklus 49	1/4 (25,0)	0/4 (0,0)	1/4 (25,0)	1/4 (25,0)	1/4 (25,0)	0/4 (0,0)	0/4 (0,0)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein

Quelle: (93)

Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt „Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (8–18 Jahre)“ – Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**						
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**						
Antwort-kategorien	**Sehr viel besser** n /N* (%)	**Viel besser** n/N* (%)	**Besser** n/N* (%)	**Keine Veränderung** n/N* (%)	**Schlechter** n/N*(%)	**Viel schlechter** n/N* (%)	**Sehr viel schlechter** n/N* (%)
Item 1: Tumorschmerz							
Zyklus 3	2/26 (7,7)	6/26 (23,1)	5/26 (19,2)	13/26 (50,0)	0/26 (0,0)	0/26 (0,0)	0/26 (0,0)
Zyklus 5	5/31 (16,1)	7/31 (22,6)	5/31 (16,1)	14/31 (45,2)	0/31 (0,0)	0/31 (0,0)	0/31 (0,0)
Zyklus 9	11/31 (35,5)	7/31 (22,6)	5/31 (16,1)	8/31 (25,8)	0/31 (0,0)	0/31 (0,0)	0/31 (0,0)
Zyklus 13	11/30 (36,7)	8/30 (26,7)	2/30 (6,7)	9/30 (30,0)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)
Zyklus 25	8/23 (34,8)	5/23 (21,7)	2/23 (8,7)	8/23 (34,8)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)
Zyklus 37	7/20 (35,0)	5/20 (25,0)	3/20 (15,0)	5/20 (25,0)	0/20 (0,0)	0/20 (0,0)	0/20 (0,0)
Zyklus 49	2/6 (33,3)	3/6 (50,0)	0/6 (0,0)	1/6 (16,7)	0/6 (0,0)	0/6 (0,0)	0/6 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz							
Zyklus 3	2/30 (6,7)	6/30 (20,0)	8/30 (26,7)	14/30 (46,7)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)
Zyklus 5	4/31 (12,9)	9/31 (29,0)	6/31 (19,4)	11/31 (35,5)	1/31 (3,2)	0/31 (0,0)	0/31 (0,0)
Zyklus 9	4/31 (12,9)	13/31 (41,9)	2/31 (6,5)	11/31 (35,5)	1/31 (3,2)	0/31 (0,0)	0/31 (0,0)
Zyklus 13	7/30 (23,3)	10/30 (33,3)	4/30 (13,3)	8/30 (26,7)	1/30 (3,3)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)
Zyklus 25	7/23 (30,4)	5/23 (21,7)	4/23 (17,4)	7/23 (30,4)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)
Zyklus 37	5/20 (25,0)	6/20 (30,0)	3/20 (15,0)	6/20 (20,0)	0/20 (0,0)	0/20 (0,0)	0/20 (0,0)
Zyklus 49	2/6 (33,3)	2/6 (33,3)	0/6 (0,0)	1/6 (16,7)	0/6 (0,0)	1/6 (16,7)	0/6 (0,0)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**						
SPRINT Phase II, Stratum I **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Elternberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**						
Antwort-kategorien	**Sehr viel besser** n /N* (%)	**Viel besser** n/N* (%)	**Besser** n/N* (%)	**Keine Veränderung** n/N* (%)	**Schlechter** n/N*(%)	**Viel schlechter** n/N* (%)	**Sehr viel schlechter** n/N* (%)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität							
Zyklus 3	0/23 (0,0)	4/23 (17,4)	8/23 (34,8)	10/23 (43,5)	1/23 (4,3)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)
Zyklus 5	4/30 (13,3)	8/30 (26,7)	9/30 (30,0)	8/30 (26,7)	1/30 (3,3)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)
Zyklus 9	6/31 (19,4)	13/31 (41,9)	5/31 (16,1)	7/31 (22,6)	0/31 (0,0)	0/31 (0,0)	0/31 (0,0)
Zyklus 13	9/30 (30,0)	13/30 (43,3)	5/30 (16,7)	3/30 (10,0)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)
Zyklus 25	9/23 (39,1)	7/23 (30,4)	4/23 (17,4)	3/23 (13,0)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)
Zyklus 37	4/20 (20,0)	13/20 (65,0)	2/20 (10,0)	0/20 (0,0)	1/20 (5,0)	0/20 (0,0)	0/20 (0,0)
Zyklus 49	0/5 (0,0)	2/5 (40,0)	2/5 (40,0)	1/5 (20,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (93)

In die Beurteilung des selbstberichteten GIC wurden 34 Patientinnen und Patienten eingeschlossen sowie insgesamt 48 Patientinnen und Patienten hinsichtlich des elternberichteten GIC. Von diesen waren 14 Patientinnen und Patienten im Alter von 5-7 Jahren und 34 Patientinnen und Patienten im Alter von 8-18 Jahren.

Bereits zum Zyklus 3 gaben für den selbstberichteten GIC 6/26 (23,1 %) der Patientinnen und Patienten an, dass der Tumorschmerz unter der Behandlung mit Selumetinib „besser" wurde. 19,2 % (5/26) sowie 26,9 % (7/26) der Patientinnen und Patienten bewerteten den Tumorschmerz bereits als „viel besser" bzw. „sehr viel besser". Die Anteilswerte in der Kategorie „sehr viel besser" nahmen über die nachfolgenden Zyklen zu. Zum Zyklus 49 gaben jeweils 20 % (1/5) der Patientinnen und Patienten an, dass der Tumorschmerz „besser" sowie „viel besser" wurde. Die Angabe „sehr viel besser" wurde zu Zyklus 49 sogar von 40,0 % (2/5) der Patientinnen und Patienten angegeben.

In Bezug auf den Gesamtschmerz zeigten sich vor Zyklus 3 bei 20,0 % („besser"), 10,0 % („viel besser") und 20,0 % („sehr viel besser") Verbesserungen im selbstberichteten GIC unmittelbar unter Behandlung mit Selumetinib. Die Anteilswerte blieben über die nachfolgenden Zyklen überwiegend stabil. Bei Bewertung vor Zyklus 49 wurde der Gesamtschmerz im selbstberichteten GIC unter der Behandlung mit Selumetinib jeweils von 20,0 % als „besser", „viel besser" und „sehr viel besser" bewertet.

Auch für die Tumor-assoziierte Morbidität ergaben sich unmittelbar unter Behandlung mit Selumetinib (vor Zyklus 3) Verbesserungen in Bezug auf den selbstberichteten GIC („besser": 30,4 %, „viel besser": 21,7 % und „sehr viel besser": 17,4 %). Die Anteilswerte in der Kategorie „sehr viel besser" nahmen über die nachfolgenden Zyklen zu. Vor Zyklus 49 gab für den selbstberichteten GIC 20,0 % der Patientinnen und Patienten an, dass die Tumor-assoziierte Morbidität nach der Behandlung mit Selumetinib „viel besser" wurde sowie 2/5 (40,0 %) der Patientinnen und Patienten, dass sie „sehr viel besser" wurde.

Für den elternberichteten GIC sind ebenfalls überwiegend Verbesserung im GIC über den Verlauf der Studie zu beobachten.

Bereits zum Zyklus 3 gaben für den GIC in der Altersgruppe 5-7 Jahren 2/7 (28,6 %) der Eltern an, dass der Tumorschmerz nach der Behandlung mit Selumetinib „besser" und 1/7 (14,3 %), dass er sogar „viel besser" wurde. In der Altersgruppe 8-18 Jahren schätzten 5/26 (19,2 %) der Eltern eine Verbesserung des Tumorschmerzes als „besser", 6/26 (23,1 %) als „viel besser" und 2/26 (7,7 %) als „sehr viel besser" ein.

Eine Verbesserung des Tumorschmerzes wurde zu Zyklus 49 von 3/6 (50,0 %) der Eltern (Alterskategorie 8-18 Jahren) in der Antwortkategorie „viel besser" und 2/6 (33,3 %) in der Antwortkategorie „sehr viel besser" berichtet.

Auch hinsichtlich des Gesamtschmerzes wurde von Eltern sowohl in der Altersgruppe 5-7 Jahren, sowie bei Patientinnen und Patienten von 8-18 Jahren eine Verbesserung bereits zum Zyklus 3 berichtet. Die Antwortkategorie „besser" wurde von 4/14 (28,6 %; 5-7 Jahre) und 8/30

(26,7 %; 8-18 Jahre), die Kategorie „viel besser“ 2/14 (14,3 %; 5-7 Jahre) und 6/30 (20,0 %; 8-18 Jahre) sowie die Kategorie „sehr viel besser“ 2/30 (6,7 %; 8-18 Jahre) zum Zyklus 3 der Eltern angegeben. Zum Zyklus 49 berichteten 1/5 (20,0 %; 5-7 Jahre) und 2/6 (33,3 %; 8-18 Jahren) der Eltern, dass der Gesamtschmerz „sehr viel besser“ wurde.

Bereits zum Zyklus 3 konnte in der Alterskategorie 5-7 Jahren bezüglich der Tumor-assoziierten Morbidität GIC-elternberichtet eine Verbesserung festgestellt werden (Antwortkategorie „besser“ 4/11 [36,4 %], viel besser 2/11 [18,2 %]). Zum Zyklus 49 schätzten jeweils 1/4 (25,0 %) der Eltern die Verbesserung als „besser“ bzw. „sehr viel besser“ ein.

In der Alterskategorie 8-18 Jahre gaben hinsichtlich der Tumor-assoziierten Morbidität zum Zyklus 3 für den elternberichteten GIC 8/23 (34,8 %) der Eltern an, dass sie nach der Behandlung mit Selumetinib „besser“ und 4/23 (17,4 %) der Eltern, dass sie „viel besser“ wurde. Zum Zyklus 49 gaben für den elternberichteten GIC jeweils 2/5 (40,0 %) der Eltern an, dass die Tumor-assoziierte Morbidität „besser“ bzw. „viel besser“ wurde.

Sowohl im elternberichteten als auch im selbstberichteten GIC geben demnach viele der Patientinnen und Patienten bzw. deren Eltern an, unter der Behandlung mit Selumetinib eine Verbesserung zu erfahren, häufig bereits zum Zyklus 3.

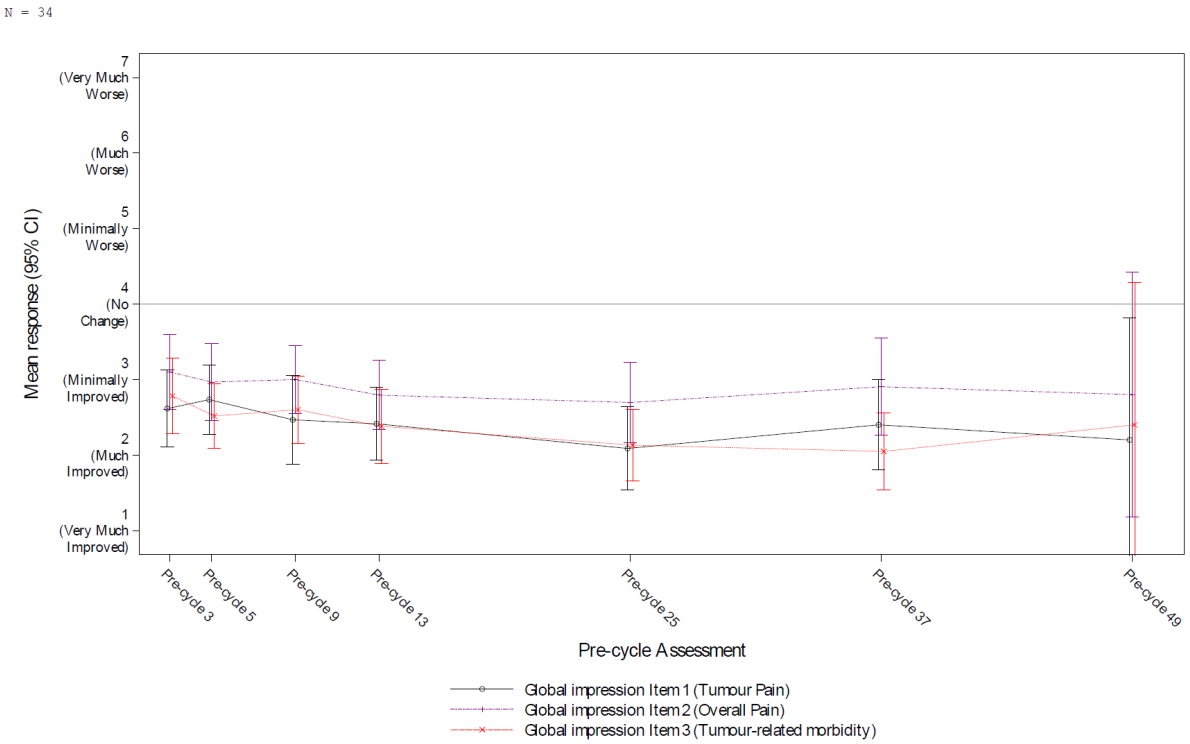

Abbildung 4-132: Global Impression of Change (GIC) – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

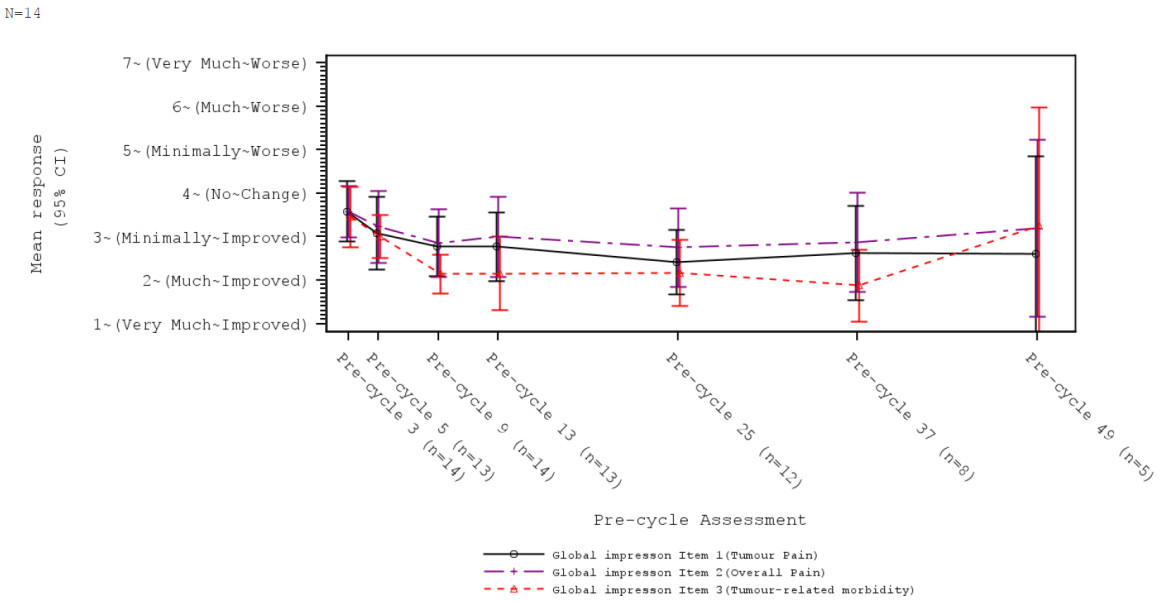

Abbildung 4-133: Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (5–7 Jahre) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (92)

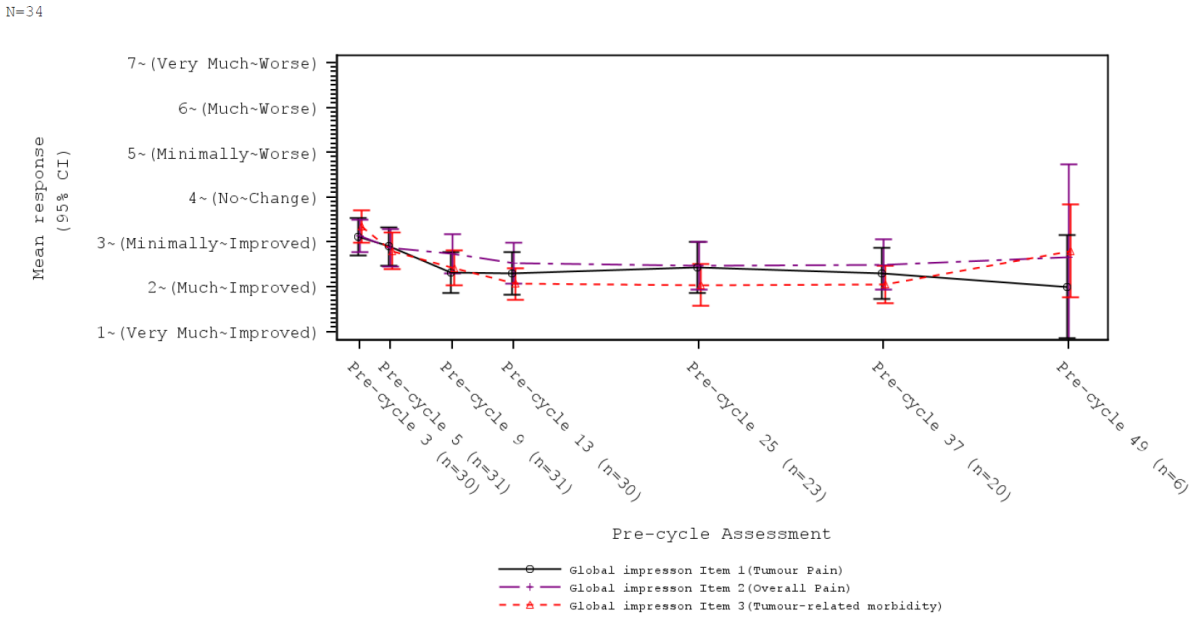

Abbildung 4-134: Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (8–18 Jahre) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (92)

Responderanalysen

Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt „Global Impression of Change (GIC) – selbstberichtet (8–18 Jahre)“ – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung[a]** **n/N* (%)**	**Verschlechterung[b]** **n/N (%)**
Selbstberichtet		
Zyklus 3		
Item 1: Tumorschmerz	12/26 (46,2)	0/26 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	9/30 (30,0)	0/30 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	9/23 (39,1)	0/23 (0,0)
Zyklus 5		
Item 1: Tumorschmerz	14/30 (46,7)	0/30 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	12/30 (40,0)	1/30 (3,3)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	14/29 (48,3)	0/29 (0,0)
Zyklus 9		
Item 1: Tumorschmerz	16/30 (53,3)	1/30 (3,3)
Item 2: Gesamtschmerz	10/30 (33,3)	0/30 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	13/30 (43,3)	0/30 (0,0)
Zyklus 13		
Item 1: Tumorschmerz	15/29 (51,7)	0/29 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	12/29 (41,4)	0/29 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	17/29 (58,6)	0/29 (0,0)
Zyklus 25		
Item 1: Tumorschmerz	16/23 (69,6)	0/23 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	9/23 (39,1)	0/23 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	16/23 (69,6)	0/23 (0,0)
Zyklus 37		
Item 1: Tumorschmerz	11/20 (55,0)	0/20 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	9/21 (42,9)	0/21 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	14/21 (66,7)	0/21 (0,0)
Zyklus 49		
Item 1: Tumorschmerz	3/5 (60,0)	0/5 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	2/5 (40,0)	0/5 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	3/5 (60,0)	0/5 (0,0)
Gesamt		
Item 1: Tumorschmerz	25/31 (80,6)	1/31 (3,2)
Item 2: Gesamtschmerz	23/31 (74,2)	1/31 (3,2)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	27/31 (87,1)	0/31 (0,0)

BID: Zweimal täglich; GIC: Global Impression of Change
a: Erreichen der Kategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“
b: Erreichen der Kategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“
Quelle: (89, 93)

Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt „Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (5–7 Jahre)“ – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung[a]** **n/N* (%)**	**Verschlechterung[b]** **n/N (%)**
Elternberichtet (5–7 Jahre)		
Zyklus 3		
Item 1: Tumorschmerz	1/12 (8,3)	1/12 (8,3)
Item 2: Gesamtschmerz	2/14 (14,3)	1/14 (7,1)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	2/11 (18,2)	0/11 (0,0)
Zyklus 5		
Item 1: Tumorschmerz	4/13 (30,8)	0/13 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	4/13 (30,8)	0/13 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	3/13 (23,1)	0/13 (0,0)
Zyklus 9		
Item 1: Tumorschmerz	5/14 (35,7)	0/14 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	4/14 (28,6)	0/14 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	9/14 (64,3)	0/14 (0,0)
Zyklus 13		
Item 1: Tumorschmerz	6/13 (46,2)	0/13 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	5/13 (38,5)	1/13 (7,7)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	9/13 (69,2)	0/13 (0,0)
Zyklus 25		
Item 1: Tumorschmerz	8/13 (61,5)	0/13 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	6/13 (46,2)	0/13 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	9/13 (69,2)	0/13 (0,0)
Zyklus 37		
Item 1: Tumorschmerz	5/9 (55,6)	0/9 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	4/9 (44,4)	0/9 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	6/9 (66,7)	0/9 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung[a] n/N* (%)**	**Verschlechterung[b] n/N (%)**
Zyklus 49		
Item 1: Tumorschmerz	4/6 (66,7)	0/6 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	3/6 (50,0)	0/6 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	2/5 (40,0)	0/5 (0,0)
Gesamt		
Item 1: Tumorschmerz	11/15 (73,3)	1/15 (6,7)
Item 2: Gesamtschmerz	10/15 (66,7)	2/15 (13,3)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	13/15 (86,7)	0/15 (0,0)
BID: Zweimal täglich; GIC: Global Impression of Change a: Erreichen der Kategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“ b: Erreichen der Kategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“ Quelle: (93)		

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt „Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (8–18 Jahre)“ – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung[a] n/N* (%)**	**Verschlechterung[b] n/N (%)**
Elternberichtet (8–18 Jahre)		
Zyklus 3		
Item 1: Tumorschmerz	8/26 (30,8)	0/26 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	8/30 (26,7)	0/30 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	4/23 (17,4)	0/23 (0,0)
Zyklus 5		
Item 1: Tumorschmerz	12/31 (38,7)	0/31 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	13/31 (41,9)	0/31 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	12/30 (40,0)	0/30 (0,0)
Zyklus 9		
Item 1: Tumorschmerz	18/31 (58,1)	0/31 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	17/31 (54,8)	0/31 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	19/31 (61,3)	0/31 (0,0)
Zyklus 13		
Item 1: Tumorschmerz	19/30 (63,3)	0/30 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	17/30 (56,7)	0/30 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	22/30 (73,3)	0/30 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung[a]** **n/N* (%)**	**Verschlechterung[b]** **n/N (%)**
Zyklus 25		
Item 1: Tumorschmerz	13/23 (56,5)	0/23 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	12/23 (52,2)	0/23 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	16/23 (69,6)	0/23 (0,0)
Zyklus 37		
Item 1: Tumorschmerz	12/20 (60,0)	0/20 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	11/20 (55,0)	0/20 (0,0)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	17/20 (85,0)	0/20 (0,0)
Zyklus 49		
Item 1: Tumorschmerz	5/6 (83,3)	0/6 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	4/6 (66,7)	1/6 (16,7)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	2/5 (40,0)	0/5 (0,0)
Gesamt		
Item 1: Tumorschmerz	24/32 (75,0)	0/32 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	23/32 (71,9)	1/32 (3,1)
Item 3: Tumor-assoziierte Morbidität	26/32 (81,3)	0/32 (0,0)

BID: Zweimal täglich; GIC: Global Impression of Change
a: Erreichen der Kategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“
b: Erreichen der Kategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“
Quelle: (93)

Im Rahmen der Responderanalysen wurden die Kategorien „viel besser“ und „sehr viel besser“ als eine Verbesserung sowie die Kategorien „viel schlechter“ und „sehr viel schlechter“ als eine Verschlechterung gewertet.

Für den selbstberichteten GIC zeigten sich fast ausschließlich Verbesserungen des Tumorschmerzes, des Gesamtschmerzes sowie der Tumor-assoziierten Morbidität im Verlauf der Studie unter der Behandlung mit Selumetinib. Während 80,6 % der Patientinnen und Patienten eine solche Verbesserung für den Tumorschmerz, 74,2 % für den Gesamtschmerz und sogar 87,1 % für die Tumor-assoziierte Morbidität berichteten, betrug der Anteil mit einer Verschlechterung des Tumorschmerzes und Gesamtschmerzes nur 3,2 %.

Auch für die differenzierten Auswertungen der elternberichteten GIC zeigten sich überwiegend Verbesserung unter der Behandlung mit Selumetinib in der Studie **SPRINT**. In der Alterskategorie 5-7 Jahre zeigten 73,3 % (Tumorschmerz), 66,7 % (Gesamtschmerz) und 86,7 % (Tumor-assoziierte Morbidität) der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung im entsprechenden Item. Eine Verschlechterung konnte hingegen nur bei 6,7 % (1/15) der Patientinnen und Patienten für das Item Tumorschmerz sowie 13,3 % (2/15) für das Item

Gesamtschmerz festgestellt werden. Für die Alterskategorie 8-18 Jahre berichteten 75,0 % der Eltern für die Patientinnen und Patienten eine solche Verbesserung für den Tumorschmerz, 71,9 % für den Gesamtschmerz und sogar 81,3 % für die Tumor-assoziierte Morbidität. Lediglich ein Elternteil gab eine Verschlechterung für den Gesamtschmerz über den Studienverlauf an.

Zusammenfassend empfanden sowohl die Patientinnen und Patienten bei Selbstberichtung als auch auf Basis der elternberichteten Items des GIC deutliche Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes unter der Behandlung mit Selumetinib.

Studie D1346C00013

Verteilung der Antwortkategorien

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt „Clinical Global Impression of Change (CGIC)“ – Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien aus der Studie **D1346C00013**– weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**						
D1346C00013 Datenschnitt: 08. Dezember 2021	***Safety*-Population N = 12**						
Antwort-kategorien	**Viel besser** n /N* (%)	**Moderat besser** n/N* (%)	**Ein wenig besser** n/N* (%)	**Keine Veränderung** n/N* (%)	**Ein wenig schlechter** n/N*(%)	**Moderat schlechter** n/N* (%)	**Viel schlechter** n/N* (%)
CGIC							
Zyklus 5	3/12 (25,0)	2/12 (16,7)	6/12 (50,0)	1/12 (8,3)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)
Zyklus 9	2/12 (16,7)	3/12 (25,0)	3/12 (25,0)	4/12 (33,3)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)
Zyklus 13	2/12 (16,7)	3/12 (25,0)	3/12 (25,0)	4/12 (33,3)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)

BID: Zweimal täglich; CGIC: Clinical Global Impression of Change

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: (83)

Zur Beurteilung des CGIC führten die Prüfärzte eine umfassende Bewertung der Veränderungen gegenüber Baseline für PN-bedingte Morbiditäten (Symptome und/oder Komplikationen) sowie relevante Befunde, einschließlich radiologischer und körperlicher Befunde, bei allen 12 Patientinnen und Patienten durch.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen die Prüfärzte eine Verbesserung („viel besser/moderat besser/ein wenig besser“) hinsichtlich der PN-bezogenen Morbiditäten (Symptom und/oder Komplikationen) im Vergleich zu Baseline feststellten, stiegt konstant an.

Zu Zyklus 13 zeigten 16,7 % der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung in der Kategorie „viel besser“ und 25,0 % der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung in der Kategorie „moderat besser“. Bei keiner Patientin/keinem Patienten wurde zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie eine Verschlechterung des CGIC festgestellt.

Responderanalysen

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt „Clinical Global Impression of Change (CGIC)" – Responderanalysen aus der Studie **D1346C00013**– weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00013 **Datenschnitt: 08. Dezember 2021**	**Verbesserung[a]** **n/N* (%)**	**Verschlechterung[b]** **n/N (%)**
Zyklus 5	5/12 (41,7)	0/12 (0,0)
Zyklus 9	5/12 (41,7)	0/12 (0,0)
Zyklus 13	5/12 (41,7)	0/12 (0,0)
BID: Zweimal täglich; CGIC: Clinical Global Impression of Change a: Erreichen der Kategorien „moderat besser" oder „viel besser" b: Erreichen der Kategorien „moderat schlechter" oder „viel schlechter" Quelle: (83)		

Im Rahmen der Responderanalysen wurden die Kategorien „moderat besser" und „viel besser" als eine Verbesserung sowie die Kategorien „moderat schlechter" und „viel schlechter" als eine Verschlechterung gewertet.

Zum jeweiligen Zyklus konnten ausschließlich Verbesserungen für den CGIC bei den Patientinnen und Patienten beobachtet werden. Der Anteil betrug jeweils 41,7 % (5/12). Keine Patientin bzw. kein Patient erlitt eine Verschlechterung in Bezug auf die PN-bedingten Morbiditäten anhand des CGIC.

Studie D1346C00011

Der Endpunkt GIC wurde in der Studie **D1346C00011** nicht erhoben (84).

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

Da für den Endpunkt nicht die identischen Instrumente verwendet wurden, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist die Zulassungsstudie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.3 Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.3.1 Endpunkt: PedsQL – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-200: Operationalisierung des Endpunkts „PedsQL“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory, Version 4.0) ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren (61). Es handelt sich um eine standardisierte pädiatrische Lebensqualitätsskala, die sowohl generische als auch krankheitsspezifische Module enthält. Sie besteht aus einer 23-teiligen Kernskala der globalen Lebensqualität und ist aus vier multidimensionalen Unterskalen aufgebaut: • physische Funktion • emotionale Funktion • soziale Funktion • schulische Funktion Der Fragebogen liegt in einer Version zum Selbstreport durch die Kinder ab 8 Jahren und in einer Version zur Berichtung durch die Eltern vor. Der selbstberichtete PedsQL wurde in der Studie **SPRINT** von Kindern ab 8 Jahren durchgeführt, der elternberichtete PedsQL für Kinder ab 2 Jahren. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion: „nie“ bis 4 = schlechteste Funktion: „immer“); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen hierbei eine höhere Lebensqualität an. Der Skalenwert der Unterskalen wurde berechnet als Summe der Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items, um auch fehlende Daten zu berücksichtigen. Wenn jedoch mehr als 50 % der Items in einer Skala fehlten, wurde der Skalenwert nicht berechnet. Die Werte der einzelnen Skalen wurden zusätzlich nicht-transformiert (aber dennoch invers) angegeben. Der Gesamtwert wurde ebenfalls berechnet als die Summe aller Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen. <u>Erhebung</u> Der PedsQL wurde zu Baseline, vor Beginn den Behandlungszyklen 5, 9, 13 und nachfolgend alle 12 Zyklen sowie bei Behandlungsende erhoben. <u>Schwellenwert</u> Als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung des PedsQL im Vergleich zu Baseline wurde basierend auf der Modulvorlage eine MID von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung und Verschlechterung von mindestens 15 Punkten auf der transformierten Skala dargestellt. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt PedsQL werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline des Gesamtscore sowie der einzelnen Unterskalen (physische Funktion emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion) mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung des PedsQL-Gesamtscores mittels MMRM mit 95 %-KI und nominaler p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM.

	• Responderanalysen: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung und Verschlechtlerung des PedsQL im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um 15 Punkte auf der transformierten Skala
D1346C00013	Der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory, Version 4.0) ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren (61). Es handelt sich um eine standardisierte pädiatrische Lebensqualitätsskala, die sowohl generische als auch krankheitsspezifische Module enthält. Sie besteht aus einer 23-teiligen Kernskala der globalen Lebensqualität und ist aus vier multidimensionalen Unterskalen aufgebaut: • physische Funktion • emotionale Funktion • soziale Funktion • schulische Funktion Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion: „nie“ bis 4 = schlechteste Funktion: „immer“); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen hierbei eine höhere Lebensqualität an. Der PedsQL Version 4 wurde in altersspezifischen Versionen entwickelt. In dieser Studie wurden die selbstberichteten Versionen für Patientinnen und Patienten im Alter von 5–7 Jahren, 8–12 Jahren und 13–18 Jahren eingesetzt. Die Patientinnen und Patienten haben während der gesamten Studie dieselbe Version verwendet, mit der sie bei Baseline begonnen haben. Unter anderem wurden auch die entsprechenden Elternberichteten Versionen einbezogen. Bei Patientinnen und Patienten im Alter von 3–4 Jahren wird nur die elternberichtete Version herangezogen. In der Studie **D1346C00013** wurde weiterhin die Akutversione des PedsQL berücksichtigt, für welchen in etwa 5–10 Minuten zum Ausfüllen benötigt werden. <u>Erhebung</u> Der PedsQL wurde zu Baseline und jeweils zum 3., 5., 7., 9., 11., 13., 17., 21., und 25. Behandlungszyklus sowie im Anschluss nach jedem weiteren 6. Behandlungszyklus einschließlich Behandlungsende erhoben. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt PedsQL wird folgende Auswertungen auf Basis der Safety-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline des Gesamtscore sowie der einzelnen Unterskalen (physische Funktion emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion) mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI.
D1346C00011	Der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory, Version 4.0) ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren (61). Es handelt sich um eine standardisierte pädiatrische Lebensqualitätsskala, die sowohl generische als auch krankheitsspezifische Module enthält. Sie besteht aus einer 23-teiligen Kernskala der globalen Lebensqualität und ist aus vier multidimensionalen Unterskalen aufgebaut: • physische Funktion • emotionale Funktion • soziale Funktion • schulische Funktion Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion: „nie“ bis 4 = schlechteste Funktion: „immer“); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen hierbei eine höhere Lebensqualität an. Der PedsQL Version 4 wurde in altersspezifischen Versionen entwickelt. In dieser Studie wurden die selbstberichteten Versionen für Patientinnen und Patienten im Alter von 5–7 Jahren, 8–12 Jahren und 13–18 Jahren eingesetzt. Die Patientinnen und Patienten haben während der gesamten Studie dieselbe Version verwendet, mit der sie bei Studienbeginn begonnen haben.

	Unter anderem wurden auch die entsprechenden Elternberichteten Versionen einbezogen. Bei Patientinnen und Patienten im Alter von 3–4 Jahren wird nur die elternberichtete Version herangezogen. In der Studie **D1346C00011** wurde weiterhin die Akutversione des PedsQL berücksichtigt, für welchen in etwa 5–10 Minuten zum Ausfüllen benötigt werden. Erhebung Der Endpunkt PedsQL wurde zu Studienbeginn vor der ersten Selumetinib-Dosis und nachfolgend einmal je Zyklus bis Zyklus 4, alle zwei Zyklen bis Ende Zyklus 12, alle vier Zyklen bis zum Ende Zyklus 24 sowie danach alle 6 Zyklen unter Behandlung und bei Behandlungsende erhoben. Auswertung Für den Endpunkt PedsQL wird folgende Auswertungen auf Basis der Safety-Population dargestellt: Absolute Werte und Veränderung gegenüber Studienbeginn des Gesamtscore sowie der einzelnen Unterskalen (physische Funktion emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion) mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI.
KI: Konfidenzintervall; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; s: Standardabweichung Quelle: (9, 30, 85)	

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

Tabelle 4-201: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PedsQL“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	nein	ja	ja	ja
D1346C00011	nein	ja	ja	ja

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

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für

einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung des PedsQL erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Der PedsQL ist ein valider und etablierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. Da er objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Lebensqualität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem sind zu jedem Zeitpunkt (mit Ausnahme von Zyklus 3 und 5) alle Fragen für den selbstberichteten PedsQL von über 70,0 % der Patientinnen und Patienten beantwortet worden. Mindestens eine Frage wurde für den selbstberichteten PedsQL von über 95,0 % beantwortet (siehe Tabelle 4-202). Für den elternberichteten PedsQL sind ebenso hohe Rücklaufquoten zu den einzelnen Visiten (z. B. überwiegend über 90 % für die Beantwortung von mindestens einer Frage) zu beobachten (siehe Tabelle 4-203 und Tabelle 4-204).

Tabelle 4-204Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt PedsQL keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Tabelle 4-202: Rücklaufquoten für „PedsQL – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)[b]**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
PedsQL – selbstberichtet			
Baseline	34	27 (79,4)	33 (97,1)
Zyklus 3	32	21 (65,6)	31 (96,9)
Zyklus 5	32	20 (62,5)	31 (96,9)
Zyklus 9	30	23 (76,7)	29 (96,7)
Zyklus 13	30	24 (80,0)	29 (96,7)
Zyklus 25	23	19 (82,6)	23 (100,0)
Zyklus 37	20	14 (70,0)	19 (95,0)
Zyklus 49	19	15 (78,9)	19 (100,0)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

a: Patientinnen und Patienten, die in der vergangenen Woche nicht in der Schule waren (z. B. in den Sommerferien), wurden angewiesen, die Items des Unterskala Schulische Funktionsskala nicht auszufüllen.

Quelle: (86)

Tabelle 4-203: Rücklaufquoten für „PedsQL – elternberichtet (3–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS) N = 16[a]**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n/N* (%)[b]**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
PedsQL – elternberichtet (2–7 Jahre)			
Baseline	16	13 (81,3)	16 (100,0)
Zyklus 3	16	14 (87,5)	16 (100,0)
Zyklus 5	16	9 (56,3)	15 (93,8)
Zyklus 9	15	12 (80,0)	15 (100,0)
Zyklus 13	15	12 (80,0)	15 (100,0)
Zyklus 25	13	10 (76,9)	13 (100,0)
Zyklus 37	10	8 (80,0)	9 (90,0)
Zyklus 49	8	7 (87,5)	7 (87,5)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

a: Patientinnen und Patienten, die in der vergangenen Woche nicht in der Schule waren (z. B. in den Sommerferien), wurden angewiesen, die Items des Unterskala Schulische Funktionsskala nicht auszufüllen.

Quelle: (93)

Tabelle 4-204: Rücklaufquoten für „PedsQL – elternberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n/N* (%)[b]**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
PedsQL – elternberichtet (8–18 Jahre)			
Baseline	34	28 (82,4)	34 (100,0)
Zyklus 3	32	25 (78,1)	32 (100,0)
Zyklus 5	32	22 (68,8)	32 (100,0)
Zyklus 9	30	24 (80,0)	30 (100,0)
Zyklus 13	30	26 (86,7)	30 (100,0)
Zyklus 25	23	19 (82,6)	23 (100,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID		
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n/N* (%)[b]**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
Zyklus 37	20	14 (70,0)	19 (95,0)
Zyklus 49	19	15 (78,9)	18 (94,7)

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

a: Patientinnen und Patienten, die in der vergangenen Woche nicht in der Schule waren (z. B. in den Sommerferien), wurden angewiesen, die Items des Unterskala Schulische Funktionsskala nicht auszufüllen.

Quelle: (93)

Studie D1346C00013

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung des PedsQL erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die *Safety*-Population entspricht dem FAS sowie auch der ITT-Population, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Der PedsQL ist ein valider und etablierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. Da er objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Lebensqualität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Insgesamt lag die Rücklaufquote bei 100,0 %, basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten/Eltern von denen erwartet wurde, dass sie den PedsQL ausfüllen (siehe Tabelle 4-205 und Tabelle 4-206) (83).

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt PedsQL keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Tabelle 4-205: Rücklaufquoten für „PedsQL – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
D1346C00013 Datenschnitt: 08. Dezember 2021	***Safety*-Population N = 12**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)[b]**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
PedsQL – selbstberichtet			
Baseline	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 3	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 5	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 7	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 9	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 13	12	12 (100,0)	12 (100,0)

BID: Zweimal täglich; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory
Quelle: (83)

Tabelle 4-206: Rücklaufquoten für „PedsQL – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
D1346C00013 Datenschnitt: 08. Dezember 2021	***Safety*-Population N = 12**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)[b]**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
PedsQL – elternberichtet			
Baseline	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 3	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 5	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 7	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 9	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 13	12	12 (100,0)	12 (100,0)

BID: Zweimal täglich; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory
Quelle: (83)

Studie D1346C00011

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung des PedsQL erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Der PedsQL ist ein valider und etablierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. Da er objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Lebensqualität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Insgesamt lag die Rücklaufquote bei 100,0 %, basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten/Eltern von denen erwartet wurde, dass sie den PedsQL ausfüllen (siehe Tabelle 4-207 und Tabelle 4-208). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt PedsQL keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Tabelle 4-207: Rücklaufquoten für den „PedsQL – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
D1346C00011 Datenschnitt: 16. August 2022	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren (SAF) N = 11**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)**
PedsQL – selbstberichtet			
Baseline	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 1	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 2	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 3	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 4	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 6	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 8	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 10	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 12	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 16	6	6 (100,0)	6 (100,0)
Zyklus 20	1	1 (100,0)	1 (100,0)

BID: Zweimal täglich; SAF: Safety Analysis Set; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory
Quelle: (84)

Tabelle 4-208: Rücklaufquoten für den „PedsQL – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
D1346C00011 Datenschnitt: 16. August 2022	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren (SAF) N = 15**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)**
PedsQL – elternberichtet			
Baseline	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 1	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 2	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 3	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 4	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 6	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 8	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 10	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 12	13	13 (100,0)	13 (100,0)
Zyklus 16	6	6 (100,0)	6 (100,0)
Zyklus 20	1	1 (100,0)	1 (100,0)

BID: Zweimal täglich; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N*: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SAF: Safety Analysis Set
Quelle: (84)

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

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-209: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL (selbstberichtet) – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Selbstberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Gesamtscore		
Baseline	33 73,91 ± 20,667 81,82 13,0–96,7	–
Zyklus 3	31 79,75 ± 13,670 81,52 48,9–97,8	31 6,94 ± 15,111 5,43 -20,1–57,8
Zyklus 5	31 77,82 ± 16,129 83,33 42,4–97,8	31 5,01 ± 15,277 4,35 -43,5–37,0
Zyklus 9	31 78,43 ± 16,477 82,61 32,6–97,2	31 5,62 ± 15,592 3,26 -19,9–42,4
Zyklus 13	29 79,56 ± 18,672 84,78 30,4–100,0	29 6,71 ± 17,303 7,61 -24,2–53,3

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Selbstberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 25	23 84,76 ± 14,374 83,70 34,8–100,0	23 7,47 ± 16,293 6,22 -15,2–43,5
Zyklus 37	20 86,92 ± 12,001 91,49 51,1–100,0	20 10,09 ± 14,008 7,07 -9,8–38,0
Zyklus 49	19 87,80 ± 12,819 93,48 50,0–100,0	19 8,46 ± 16,478 4,35 -18,5–46,0
Physische Funktionsskala		
Baseline	33 75,45 ± 23,010 84,38 15,6–100,0	–
Zyklus 3	31 78,00 ± 19,185 81,25 12,5–100,0	31 3,73 ± 15,233 3,13 -25,0–40,6
Zyklus 5	31 76,58 ± 20,418 81,25 21,9–100,0	31 2,32 ± 18,230 6,25 -56,3–34,4
Zyklus 9	31 76,84 ± 18,823 84,38 28,1–100,0	31 2,58 ± 18,289 3,13 -37,5–65,6
Zyklus 13	29 80,93 ± 20,852 90,63 21,9–100,0	29 6,71 ± 20,806 6,25 -46,9–68,8

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Selbstberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 25	23 85,46 ± 14,524 90,63 53,1–100,0	23 7,34 ± 22,956 3,13 -31,3–59,4
Zyklus 37	20 88,73 ± 13,754 95,09 62,5–100,0	20 10,76 ± 20,313 6,25 -18,8–56,3
Zyklus 49	19 87,27 ± 13,626 90,63 59,4–100,0	19 7,33 ± 21,457 0,00 -15,6–68,8
Emotionale Funktionsskala		
Baseline	33 75,91 ± 22,792 85,00 5,0–100,0	–
Zyklus 3	31 85,65 ± 15,096 90,00 45,0–100,0	31 10,48 ± 21,148 5,00 -25,0–75,0
Zyklus 5	31 80,16 ± 17,582 85,00 40,0–100,0	31 5,00 ± 21,602 0,00 -45,0–65,0
Zyklus 9	31 83,71 ± 17,271 85,00 40,0–100,0	31 8,55 ± 21,455 5,00 -35,0–65,0
Zyklus 13	29 83,28 ± 19,470 90,00 45,0–100,0	29 7,41 ± 26,647 10,00 -35,0–95,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Selbstberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 25	23 85,65 ± 20,299 95,00 25,0–100,0	23 6,30 ± 22,321 10,00 -45,0–65,0
Zyklus 37	20 89,75 ± 14,643 97,50 50,0–100,0	20 10,50 ± 17,984 7,50 -30,0–55,0
Zyklus 49	19 90,00 ± 17,873 95,00 35,0–100,0	19 9,21 ± 20,225 5,00 -35,0–55,0
Soziale Funktionsskala		
Baseline	33 75,91 ± 23,401 80,00 0,0–100,0	–
Zyklus 3	30 80,83 ± 17,424 85,00 30,0–100,0	30 6,17 ± 20,328 5,00 -35,0–65,0
Zyklus 5	31 80,97 ± 20,059 85,00 30,0–100,0	31 5,97 ± 15,461 5,00 -35,0–35,0
Zyklus 9	31 79,03 ± 20,713 85,00 25,0–100,0	31 4,03 ± 17,001 5,00 -30,0–35,0
Zyklus 13	29 80,52 ± 25,332 90,00 15,0–100,0	29 5,17 ± 22,815 5,00 -45,0–65,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Selbstberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 25	23 87,39 ± 16,505 90,00 35,0–100,0	23 5,65 ± 15,689 5,00 -25,0–40,0
Zyklus 37	20 86,50 ± 16,067 92,50 45,0–100,0	20 4,50 ± 17,083 5,00 -30,0–55,0
Zyklus 49	19 91,32 ± 13,107 100,00 55,0–100,0	19 5,79 ± 14,838 5,00 -20,0–35,0
Schulische Funktionsskala[a]		
Baseline	28 66,25 ± 27,475 75,00 10,0–100,0	–
Zyklus 3	24 73,75 ± 18,252 77,50 35,0–100,0	20 7,25 ± 17,953 2,50 -20,0–45,0
Zyklus 5	21 75,00 ± 21,852 80,00 25,0–100,0	17 5,88 ± 20,709 0,00 -30,0–50,0
Zyklus 9	26 72,69 ± 19,454 80,00 5,0–95,0	23 8,04 ± 22,800 0,00 -40,0–70,0
Zyklus 13	25 70,60 ± 25,549 70,00 0,0–100,0	23 5,00 ± 16,583 5,00 -25,0–45,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Selbstberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 25	19 79,21 ± 23,703 90,00 0,0–100,0	16 6,25 ± 18,394 5,00 -20,0–50,0
Zyklus 37	15 78,00 ± 17,505 80,00 30,0–100,0	13 8,85 ± 12,935 15,00 -15,0–25,0
Zyklus 49	16 81,88 ± 17,405 90,00 30,0–100,0	13 6,15 ± 17,930 10,00 -25,0–35,0

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; PN: Plexiformes Neurofibrom; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein

a: Patientinnen und Patienten, die in der vergangenen Woche nicht in der Schule waren (z. B. in den Sommerferien), wurden angewiesen, die Items des Unterskala Schulische Funktionsskala nicht auszufüllen.

Quelle: (86, 96)

Tabelle 4-210: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – elternberichtet (3–7 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS)** **N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Gesamtscore		
Baseline	16 61,03 ± 18,214 63,04 20,7–84,8	–
Zyklus 3	16 68,26 ± 19,450 65,22 39,1–100,0	16 7,23 ± 16,196 7,61 -21,7–36,1
Zyklus 5	15 68,48 ± 21,284 70,65 25,0–94,4	15 8,17 ± 15,734 9,66 -19,6–45,9
Zyklus 9	16 70,84 ± 18,362 69,44 34,8–95,7	16 9,81 ± 19,993 8,93 -23,9–58,7
Zyklus 13	15 76,42 ± 12,800 77,17 53,3–94,6	15 14,29 ± 18,195 16,30 -14,1–57,6
Zyklus 25	13 71,43 ± 17,648 66,30 34,8–94,6	13 10,02 ± 26,678 14,13 -29,0–68,5
Zyklus 37	9 70,49 ± 15,017 69,57 45,7–95,7	9 11,62 ± 18,097 15,94 -20,3–35,9

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patientinnen und Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS) N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	7 72,83 ± 14,798 65,22 57,6–96,7	7 15,92 ± 27,525 25,00 -25,7–44,6
Physische Funktionsskala		
Baseline	16 57,23 ± 27,141 53,13 21,9–100,0	–
Zyklus 3	16 69,14 ± 23,905 75,00 18,8–100,0	16 11,91 ± 21,567 10,94 -25,0–43,8
Zyklus 5	15 69,38 ± 28,377 75,00 21,9–100,0	15 11,88 ± 20,121 12,50 -28,1–43,8
Zyklus 9	16 69,73 ± 24,386 70,31 25,0–100,0	16 12,50 ± 25,026 9,38 -21,9–71,9
Zyklus 13	15 75,63 ± 20,017 78,13 18,8–100,0	15 18,13 ± 26,783 12,50 -25,0–65,6
Zyklus 25	13 71,39 ± 30,321 81,25 0,0–100,0	13 15,38 ± 36,027 6,25 -31,3–71,9
Zyklus 37	9 70,14 ± 22,432 68,75 34,4–96,9	9 18,06 ± 24,396 18,75 -25,0–50,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patientinnen und Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS) N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	7 72,77 ± 28,851 75,00 15,6–100,0	7 19,20 ± 37,257 9,38 -25,0–65,6
Emotionale Funktionsskala		
Baseline	16 62,19 ± 22,874 62,50 15,0–100,0	–
Zyklus 3	16 72,50 ± 22,657 67,50 30,0–100,0	16 10,31 ± 19,788 12,50 -35,0–50,0
Zyklus 5	15 70,00 ± 23,528 75,00 30,0–100,0	15 8,67 ± 18,270 5,00 -25,0–50,0
Zyklus 9	16 80,31 ± 21,013 87,50 35,0–100,0	16 18,13 ± 23,656 15,00 -30,0–75,0
Zyklus 13	15 81,00 ± 13,390 80,00 55,0–100,0	15 17,00 ± 18,303 15,00 -10,0–60,0
Zyklus 25	13 74,62 ± 19,415 75,00 40,0–100,0	13 12,69 ± 22,418 0,00 -10,0–70,0
Zyklus 37	9 79,44 ± 16,094 80,00 55,0–100,0	9 16,67 ± 22,638 20,00 -5,0–60,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patientinnen und Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS) N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	7 80,00 ± 21,213 90,00 45,0–100,0	7 16,43 ± 21,547 10,00 -5,0–45,0
Soziale Funktionsskala		
Baseline	16 63,13 ± 23,372 65,00 10,0–100,0	–
Zyklus 3	16 66,88 ± 24,213 65,00 30,0–100,0	16 3,75 ± 21,331 5,00 -40,0–30,0
Zyklus 5	15 66,67 ± 22,573 70,00 15,0–100,0	15 4,67 ± 15,055 0,00 -20,0–35,0
Zyklus 9	16 66,88 ± 24,690 72,50 25,0–100,0	16 3,75 ± 26,300 0,00 -40,0–65,0
Zyklus 13	15 77,33 ± 18,791 80,00 50,0–100,0	15 12,33 ± 23,212 5,00 -20,0–70,0
Zyklus 25	13 69,62 ± 20,152 70,00 35,0–100,0	13 5,38 ± 33,755 -5,00 -40,0–85,0
Zyklus 37	9 65,56 ± 20,983 60,00 35,0–100,0	9 5,00 ± 24,495 5,00 -30,0–45,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patientinnen und Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS) N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	7 75,00 ± 15,000 75,00 50,0–95,0	7 21,43,00 ± 37,049 35,00 -50,0–60,0
Schulische Funktionsskala[a]		
Baseline	15 64,00 ± 21,956 70,00 8,3–90,0	–
Zyklus 3	15 63,00 ± 22,345 55,00 30,0–100,0	14 -6,55 ± 18,679 -5,00 -30,0–33,3
Zyklus 5	11 66,21 ± 21,668 70,00 30,0–100,0	10 4,83 ± 25,343 7,50 -40,0–41,7
Zyklus 9	15 66,00 ± 20,986 65,00 33,3–100,0	14 3,21 ± 18,974 10,00 -40,0–25,0
Zyklus 13	14 69,88 ± 18,333 70,00 33,3–95,0	13 5,64 ± 15,628 5,00 -25,0–30,0
Zyklus 25	10 66,00 ± 21,448 67,50 25,0–100,0	10 -2,67 ± 27,869 7,50 -41,7–45,0
Zyklus 37	8 65,00 ± 23,604 62,50 40,0–100,0	7 -0,95 ± 27,502 0,00 -45,0–40,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS)** **N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	7 63,57 ± 23,401 65,00 35,0–100,0	6 0,56 ± 32,790 2,50 -35,0–35,0

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; PN: Plexiformes Neurofibrom; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein

a: Patientinnen und Patienten, die in der vergangenen Woche nicht in der Schule waren (z. B. in den Sommerferien), wurden angewiesen, die Items des Unterskala Schulische Funktionsskala nicht auszufüllen.

Quelle: (93)

Tabelle 4-211: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – elternberichtet (8–18 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Gesamtscore		
Baseline	34 60,68 ± 19,431 60,33 27,2–98,9	–
Zyklus 3	31 68,86 ± 13,631 69,57 42,4–97,2	31 9,22 ± 13,356 9,18 -17,4–43,7
Zyklus 5	32 68,87 ± 15,412 70,65 30,6–94,6	32 9,32 ± 12,795 9,78 -15,6–45,7
Zyklus 9	32 69,41 ± 17,351 70,65 39,1–98,9	32 9,86 ± 14,183 10,87 -20,7–37,5
Zyklus 13	30 71,79 ± 16,495 75,00 39,1–98,9	30 12,30 ± 15,421 8,82 -10,9–43,2
Zyklus 25	23 77,08 ± 15,895 78,26 38,0–100,0	23 15,50 ± 17,444 17,39 -22,8–53,3
Zyklus 37	20 76,44 ± 14,970 78,56 39,1–98,9	20 15,26 ± 15,676 15,02 -5,4–59,7

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	18 77,82 ± 19,677 83,15 31,5–98,9	18 16,77 ± 19,308 11,75 -6,8–62,8
Physische Funktionsskala		
Baseline	34 62,13 ± 24,855 62,50 9,4–100,0	–
Zyklus 3	31 68,85 ± 20,830 71,88 18,8–100,0	31 8,67 ± 15,619 6,25 -31,3–43,8
Zyklus 5	32 65,63 ± 20,407 67,19 21,9–93,8	32 5,47 ± 17,463 4,69 -25,0–75,0
Zyklus 9	32 69,87 ± 24,045 75,00 12,5–100,0	32 9,71 ± 22,162 12,50 -71,9–43,8
Zyklus 13	30 71,98 ± 21,782 76,56 18,8–100,0	30 11,67 ± 15,699 9,38 -12,5–46,9
Zyklus 25	23 82,74 ± 16,070 87,50 50,0–100,0	23 19,16 ± 17,885 18,75 -21,9–71,9
Zyklus 37	20 78,91 ± 15,963 79,69 50,0–100,0	20 16,41 ± 15,898 15,63 -18,8–56,3

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	18 80,90 ± 23,210 90,63 28,1–100,0	18 18,06 ± 25,059 10,94 -21,9–68,8
Emotionale Funktionsskala		
Baseline	34 66,18 ± 20,782 67,50 25,0–100,0	–
Zyklus 3	32 77,19 ± 15,551 77,50 50,0–100,0	32 11,72 ± 18,431 10,00 -20,0–50,0
Zyklus 5	32 77,50 ± 17,689 75,00 35,0–100,0	32 12,03 ± 18,266 15,00 -35,0–40,0
Zyklus 9	32 76,72 ± 19,411 77,50 25,0–100,0	32 11,25 ± 21,813 12,50 -40,0–50,0
Zyklus 13	30 82,83 ± 16,593 85,00 40,0–100,0	30 17,67 ± 22,733 15,00 -25,0–70,0
Zyklus 25	23 83,48 ± 18,856 90,00 45,0–100,0	23 17,39 ± 25,534 15,00 -25,0–55,0
Zyklus 37	20 81,75 ± 16,406 85,00 45,0–100,0	20 16,75 ± 23,015 12,50 -15,0–60,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	18 82,50 ± 19,648 87,50 40,0–100,0	18 18,89 ± 21,663 15,00 -15,0–65,0
Soziale Funktionsskala		
Baseline	34 55,37 ± 24,773 50,00 15,0–100,0	–
Zyklus 3	31 65,65 ± 20,361 65,00 15,0–100,0	31 10,24 ± 15,973 15,00 -30,0–35,0
Zyklus 5	32 68,91 ± 21,914 75,00 15,0–100,0	32 14,45 ± 22,448 15,00 -25,0–80,0
Zyklus 9	32 65,63 ± 24,388 70,00 20,0–100,0	32 11,17 ± 18,740 10,00 -20,0–55,0
Zyklus 13	30 65,83 ± 25,226 60,00 20,0–100,0	30 11,42 ± 22,550 5,00 -30,0–65,0
Zyklus 25	23 68,91 ± 24,493 70,00 25,0–100,0	23 11,63 ± 23,301 10,00 -45,0–60,0
Zyklus 37	20 69,63 ± 23,707 72,50 10,0–100,0	20 11,50 ± 23,472 5,00 -25,0–70,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	18 74,44 ± 29,048 85,00 10,0–100,0	18 15,83 ± 28,812 12,50 -30,0–70,0
Schulische Funktionsskala[b]		
Baseline	29 59,14 ± 22,403 65,00 15,0–95,0	–
Zyklus 3	25 62,40 ± 17,507 60,00 25,0–95,0	20 5,75 ± 23,802 5,00 -40,0–60,0
Zyklus 5	22 65,23 ± 16,653 65,00 40,0–100,0	17 5,29 ± 17,895 10,00 -30,0–35,0
Zyklus 9	27 63,52 ± 21,295 60,00 15,0–100,0	23 6,30 ± 17,137 10,00 -45,0–30,0
Zyklus 13	26 65,58 ± 21,509 72,50 20,0–100,0	24 6,25 ± 21,682 2,50 -45,0–45,0
Zyklus 25	19 69,21 ± 22,315 70,00 20,0–100,0	16 8,75 ± 24,866 5,00 -40,0–60,0
Zyklus 37	16 70,94 ± 23,110 70,00 20,0–100,0	13 7,31 ± 17,632 10,00 -30,0–25,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	15 70,33 ± 22,715 75,00 20,0–100,0	11 6,82 ± 11,241 10,00 -15,0–20,0

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; PN: Plexiformes Neurofibrom; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein

a: Patientinnen und Patienten, die in der vergangenen Woche nicht in der Schule waren (z. B. in den Sommerferien), wurden angewiesen, die Items des Unterskala Schulische Funktionsskala nicht auszufüllen.

Quelle: (93)

Insgesamt 34 Patientinnen und Patienten konnten aufgrund ihres Alters für den selbstberichteten PedsQL in die Analyse eingeschlossen werden; 50 Patientinnen und Patienten für die Analyse des elternberichteten PedsQL.

Bei Baseline war die Verteilung der Gesamtscores sehr heterogen. Für den selbstberichteten PedsQL betrug der mittlere T-Score 73,91 ± 20,667; die Spanne betrug 13,0-96,7. Einige der Kinder hatten somit bei Studieneinschluss eine sehr geringe Lebensqualität. Unter Behandlung mit Selumetinib verbesserte sich der Gesamtscore bis Zyklus 49 um 8,46 ± 16,478 Punkte.

Auch für den elternberichteten PedsQL war die Verteilung der Werte in den Altersgruppen 3-7 Jahre und 8-18 Jahre sehr heterogen, zudem bewerteten die Eltern die Lebensqualität im Durchschnitt etwas niedriger. Der mittlere T-Score bei Baseline betrug 61,03 ± 18,214 [3-7 Jahre] und 60,68 ± 19,431 [8-18 Jahre]; die Spanne betrug 20,7-84,8 (3-7 Jahre) und 27,2-98,9 (8-18 Jahre). Unter Behandlung mit Selumetinib verbesserte sich der Gesamtscore bis Zyklus 49 um 15,92 ± 27,525 Punkte (3-7 Jahre) und um 16,77± 19,308 Punkte (8-18 Jahre).

Die Lebensqualität erhöhte sich insgesamt für die Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Selumetinib.

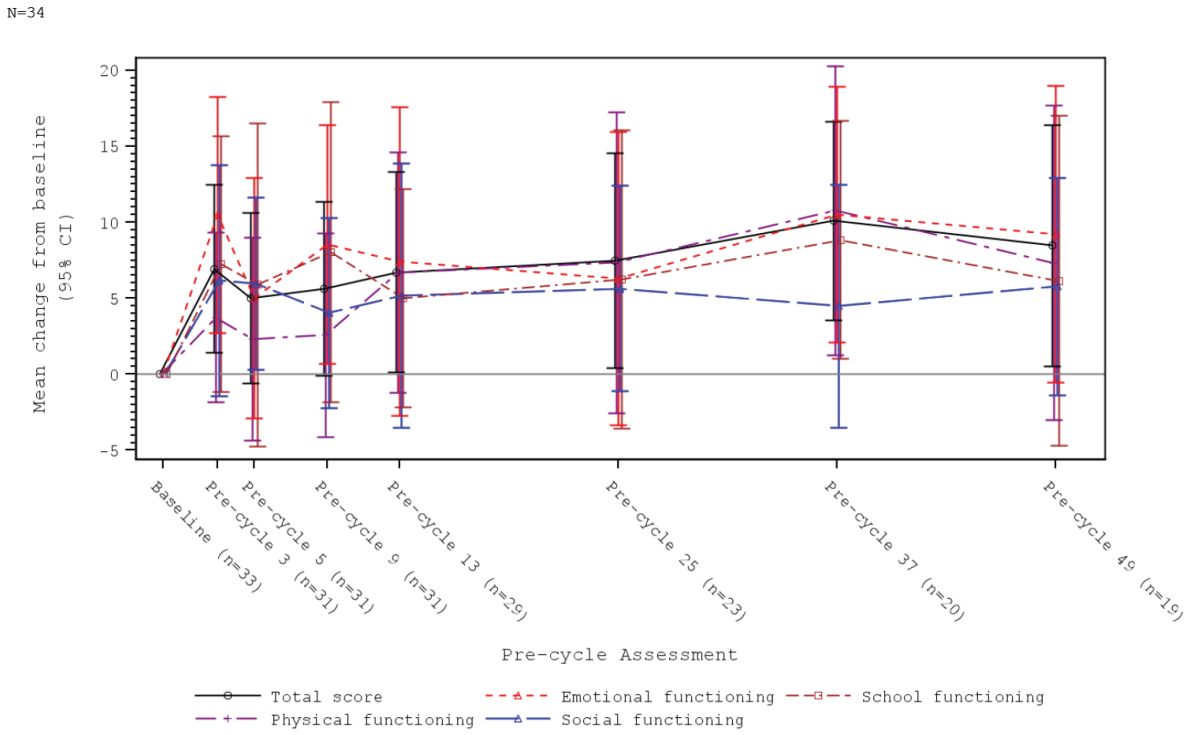

Abbildung 4-135: PedsQL – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

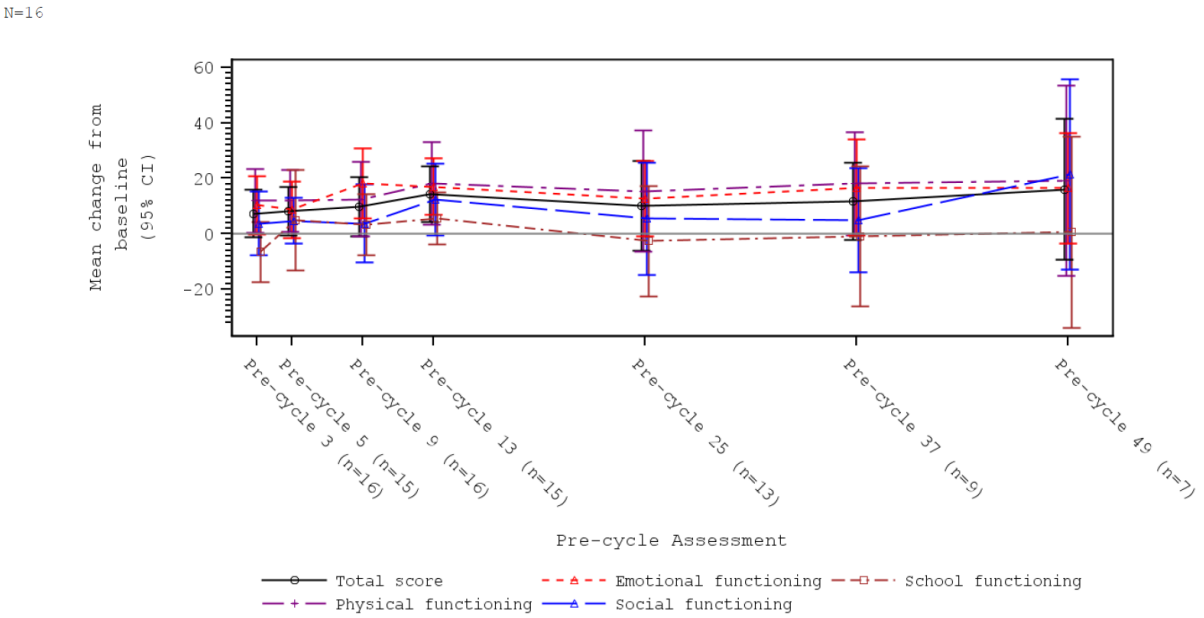

Abbildung 4-136: PedsQL – elternberichtet (3–7 Jahre) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (93)

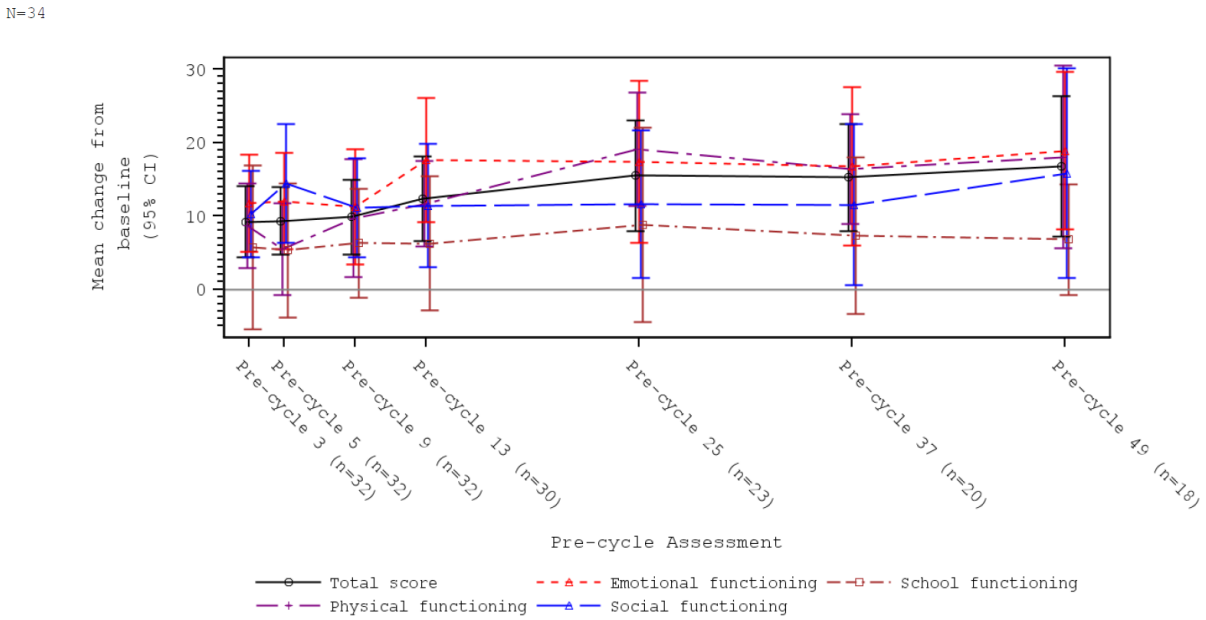

Abbildung 4-137: PedsQL – elternberichtet (8–18 Jahre) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (93)

MMRM-Analyse

Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – MMRM (selbstberichtet)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
PedsQL selbstberichtet					
Zyklus 3	31	5,95	1,822	[2,22; 9,68]	0,003
Zyklus 5	31	4,16	2,121	[-0,19; 8,50]	0,060
Zyklus 9	31	4,77	2,193	[0,28; 9,26]	0,038
Zyklus 13	29	6,17	2,557	[0,93; 11,40]	0,023
Zyklus 25	23	8,67	2,998	[2,41; 14,92]	0,009
Zyklus 37	20	11,23	2,108	[6,81; 15,65]	< 0,001
Zyklus 49	19	12,69	2,805	[6,76; 18,61]	< 0,001

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: (86)

Tabelle 4-213: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – MMRM (elternberichtet: 3–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT **Phase-II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **29. Juni 2018**	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS)** **N = 16**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
PedsQL elternberichtet (3–7 Jahre) - MMRM					
Zyklus 3	16	0,30	0,135	[0,00; 0,59]	0,049
Zyklus 5	15	0,38	0,159	[0,03; 0,73]	0,038
Zyklus 9	16	0,40	0,172	[0,03; 0,77]	0,038
Zyklus 13	15	0,54	0,150	[0,20; 0,87]	0,005
Zyklus 25	13	0,33	0,216	[-0,15; 0,82]	0,157
Zyklus 37	9	–	–	–	–
Zyklus 49	7	–	–	–	–

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt

Quelle: (93)

Tabelle 4-214: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – MMRM (elternberichtet: 8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
PedsQL elternberichtet (8–18 Jahre) - MMRM					
Zyklus 3	31	0,36	0,070	[0,22; 0,50]	< 0,001
Zyklus 5	32	0,36	0,074	[0,21; 0,52]	< 0,001
Zyklus 9	32	0,39	0,089	[0,21; 0,57]	< 0,001
Zyklus 13	30	0,48	0,093	[0,29; 0,67]	< 0,001
Zyklus 25	23	0,62	0,114	[0,38; 0,85]	< 0,001
Zyklus 37	20	0,73	0,112	[0,49; 0,97]	< 0,001
Zyklus 49	18	0,52	0,159	[0,19; 0,85]	0,004

BID: Zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PN: Plexiformes Neurofibrom; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt

Quelle: (93)

Basierend auf den durchgeführten MMRM-Analysen zeigten sich unterstützend für den Gesamtscore des PedsQL fast ausschließlich statistisch signifikante Verbesserungen in der Lebensqualität, sowohl für den selbstberichteten PedsQL als auch bei differenzierter Betrachtung der Alterskategorien für den elternberichteten PedsQL.

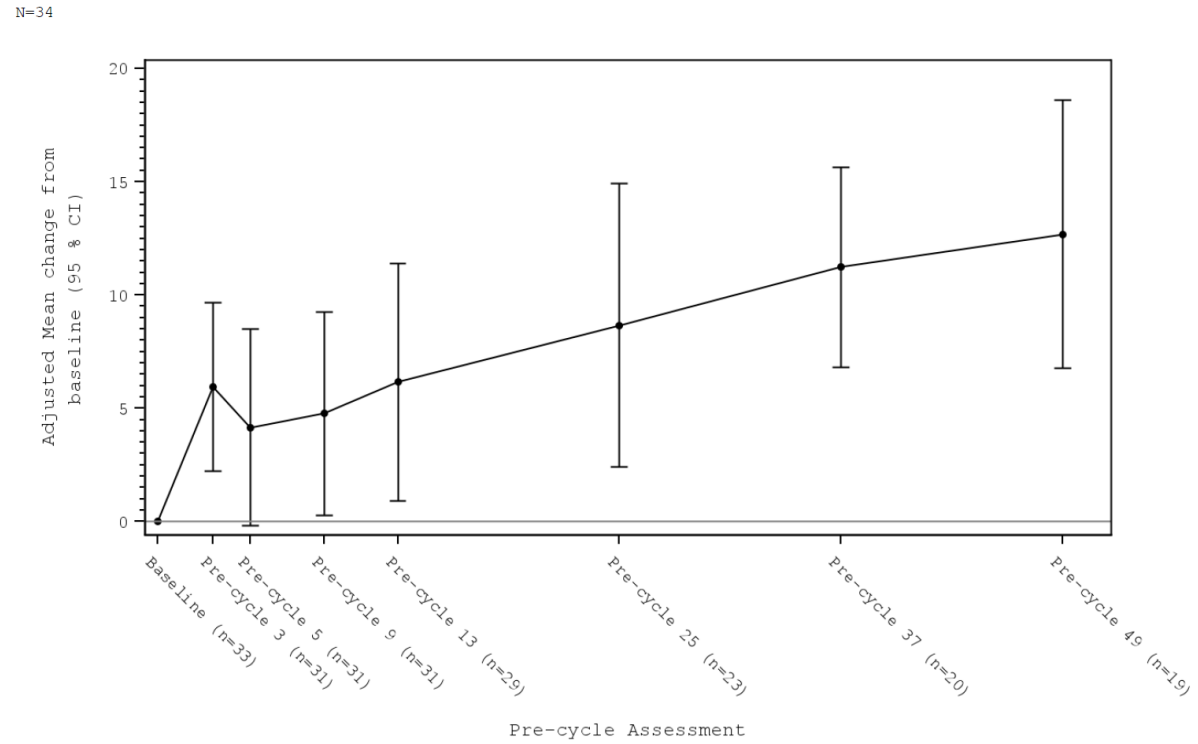

Abbildung 4-138: PedsQL – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (87)

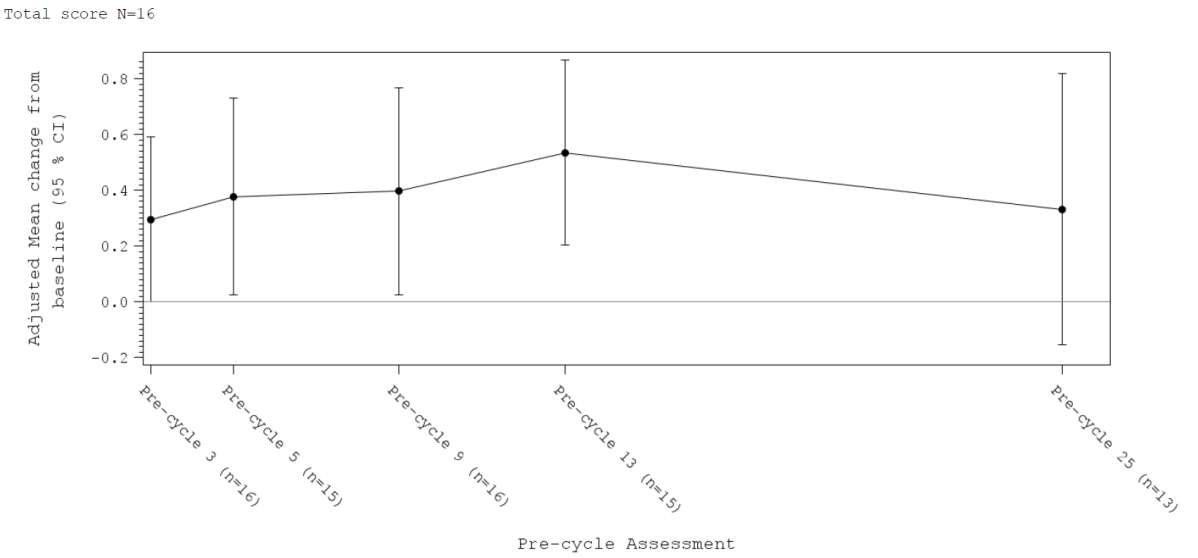

Abbildung 4-139: PedsQL – elternberichtet (3–7 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (93)

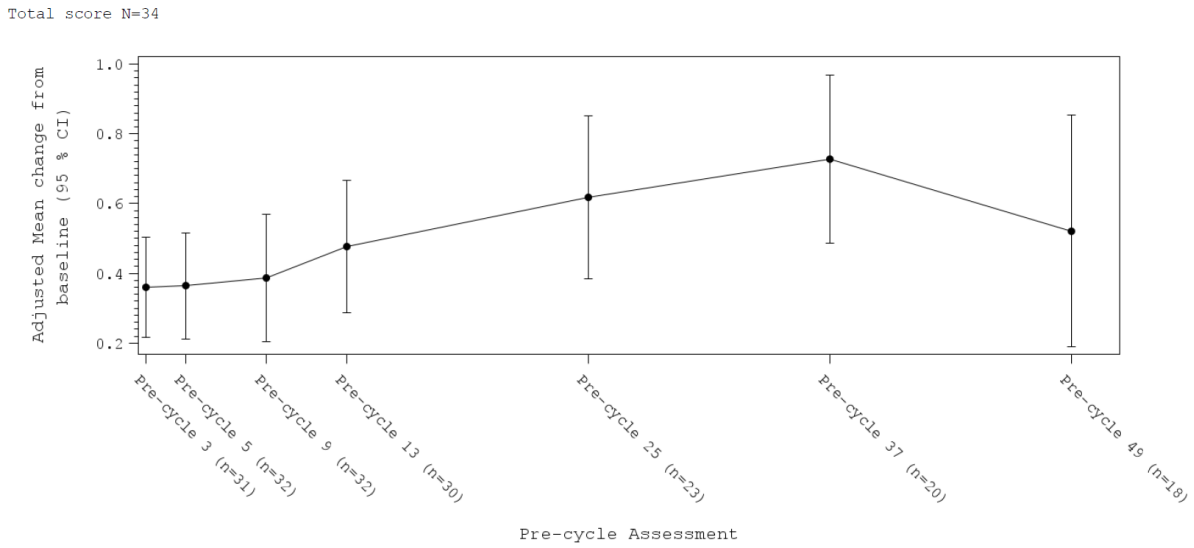

Abbildung 4-140: PedsQL – elternberichtet (8–18 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: (93)

Responderanalysen

Tabelle 4-215: Ergebnisse aus **SPRINT** für „PedsQL – selbstberichtet“ – Responderanalysen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 15 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 15 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Selbstberichtet		
Zyklus 3		
Gesamtscore	6/31 (19,4) [7,5; 37,5]	1/31 (3,2) [0,1; 16,7]
Physische Funktionsskala	8/31 (25,8) [11,9; 44,6]	3/31 (9,7) [2,0; 25,8]
Emotionale Funktionsskala	11/31 (35,5) [19,2; 54,6]	2/31 (6,5) [0,8; 21,4]
Soziale Funktionsskala	10/30 (33,3) [17,3; 52,8]	4/30 (13,3) [3,8; 30,7]
Schulische Funktionsskala	7/20 (35,0) [15,4; 59,2]	3/20 (15,0) [3,2; 37,9]
Zyklus 5		
Gesamtscore	6/31 (19,4) [7,5; 37,5]	1/31 (3,2) [0,1; 16,7]
Physische Funktionsskala	8/31 (25,8) [11,9; 44,6]	5/31 (16,1) [5,5; 33,7]
Emotionale Funktionsskala	10/31 (32,3) [16,7; 51,4]	4/31 (12,9) [3,6; 29,8]
Soziale Funktionsskala	9/31 (29,0) [14,2; 48,0]	2/31 (6,5) [0,8; 21,4]
Schulische Funktionsskala	5/17 (29,4) [10,3; 56,0]	2/17 (11,8) [1,5; 36,4]
Zyklus 9		
Gesamtscore	9/31 (29,0) [14,2; 48,0]	3/31 (9,7) [2,0; 25,8]
Physische Funktionsskala	4/31 (12,9) [3,6; 29,8]	5/31 (16,1) [5,5; 33,7]
Emotionale Funktionsskala	10/31 (32,3) [16,7; 51,4]	4/31 (12,9) [3,6; 29,8]
Soziale Funktionsskala	8/31 (25,8) [11,9; 44,6]	5/31 (16,1) [5,5; 33,7]
Schulische Funktionsskala	8/23 (34,8) [16,4; 57,3]	1/23 (4,3) [0,1; 21,9]
Zyklus 13		
Gesamtscore	7/29 (24,1) [10,3; 43,5]	4/29 (13,8) [3,9; 31,7]
Physische Funktionsskala	10/29 (34,5) [17,9; 54,3]	4/29 (13,8) [3,9; 31,7]
Emotionale Funktionsskala	11/29 (37,9) [20,7; 57,7]	5/29 (17,2) [5,8; 35,8]
Soziale Funktionsskala	9/29 (31,0) [15,3; 50,8]	5/29 (17,2) [5,8; 35,8]
Schulische Funktionsskala	6/23 (26,1) [10,2; 48,4]	4/23 (17,4) [5,0; 38,8]
Zyklus 25		
Gesamtscore	6/23 (26,1) [10,2; 48,4]	1/23 (4,3) [0,1; 21,9]
Physische Funktionsskala	7/23 (30,4) [13,2; 52,9]	3/23 (13,0) [2,8; 33,6]
Emotionale Funktionsskala	7/23 (30,4) [13,2; 52,9]	3/23 (13,0) [2,8; 33,6]
Soziale Funktionsskala	7/23 (30,4) [13,2; 52,9]	3/23 (13,0) [2,8; 33,6]
Schulische Funktionsskala	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 15 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 15 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 37		
Gesamtscore	6/20 (30,0) [11,9; 54,3]	0/20 (0,0) [0,0; 16,8]
Physische Funktionsskala	6/20 (30,0) [11,9; 54,3]	1/20 (5,0) [0,1; 24,9]
Emotionale Funktionsskala	9/20(45,0) [23,1; 68,5]	1/20 (5,0) [0,1; 24,9]
Soziale Funktionsskala	6/20 (30,0) [11,9; 54,3]	3/20 (15,0) [3,2; 37,9]
Schulische Funktionsskala	7/13 (53,8) [25,1; 80,8]	1/13 (7,7) [0,2; 36,0]
Zyklus 49		
Gesamtscore	4/19 (21,1) [6,1; 45,6]	1/19 (5,3) [0,1; 26,0]
Physische Funktionsskala	5/19 (26,3) [9,1; 51,2]	1/19 (5,3) [0,1; 26,0]
Emotionale Funktionsskala	7/19 (36,8) [16,3; 61,6]	1/19 (5,3) [0,1; 26,0]
Soziale Funktionsskala	7/19 (36,8) [16,3; 61,6]	2/19 (10,5) [1,3; 33,1]
Schulische Funktionsskala	4/13 (30,8) [9,1; 61,4]	2/13 (15,4) [1,9; 45,4]
Zyklus 61		
Gesamtscore	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Physische Funktionsskala	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Emotionale Funktionsskala	2/3 (66,7) [9,4; 99,2]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Soziale Funktionsskala	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Schulische Funktionsskala	1/2 (50,0) [n. b.; n. b.]	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt		
Gesamtscore	13/31 (41,9) [24,5; 60,9]	7/31 (22,6) [9,6; 41,1]
Physische Funktionsskala	13/31 (41,9) [24,5; 60,9]	8/31 (25,8) [11,9; 44,6]
Emotionale Funktionsskala	17/31 (54,8) [36,0; 72,7]	10/31 (32,3) [16,7; 51,4]
Soziale Funktionsskala	17/31 (54,8) [36,0; 72,7]	13/31 (41,9) [24,5; 60,9]
Schulische Funktionsskala	17/27 (63,0) [42,4; 80,6]	10/27 (37,0) [19,4; 57,6]

BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: (89, 90)

Tabelle 4-216: Ergebnisse aus **SPRINT** für „PedsQL – elternberichtet (3–7 Jahre)“ – Responderanalysen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 15 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 15 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Elternberichtet (3–7 Jahre)		
Zyklus 3		
Gesamtscore	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]
Physische Funktionsskala	6/16 (37,5) [15,2; 64,6]	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]
Emotionale Funktionsskala	8/16 (50,0) [24,7; 75,3]	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]
Soziale Funktionsskala	6/16 (37,5) [15,2; 64,6]	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]
Schulische Funktionsskala	2/14 (14,3) [1,8; 42,8]	6/14 (42,9) [17,7; 71,1]
Zyklus 5		
Gesamtscore	4/15 (26,7) [7,8; 55,1]	1/15 (6,7) [0,2; 31,9]
Physische Funktionsskala	6/15 (40,0) [16,3; 67,7]	2/15 (13,3) [1,7; 40,5]
Emotionale Funktionsskala	6/15 (40,0) [16,3; 67,7]	1/15 (6,7) [0,2; 31,9]
Soziale Funktionsskala	5/15 (33,3) [11,8; 61,6]	2/15 (13,3) [1,7; 40,5]
Schulische Funktionsskala	5/10 (50,0) [18,7; 81,3]	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]
Zyklus 9		
Gesamtscore	7/16 (43,8) [19,8; 70,1]	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]
Physische Funktionsskala	6/16 (37,5) [15,2; 64,6]	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]
Emotionale Funktionsskala	9/16 (56,3) [29,9; 80,2]	1/16 (6,3) [0,2; 30,2]
Soziale Funktionsskala	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]
Schulische Funktionsskala	6/14 (42,9) [17,7; 71,1]	3/14 (21,4) [4,7; 50,8]
Zyklus 13		
Gesamtscore	8/15 (53,3) [26,6; 78,7]	0/15 (0,0) [0,0; 21,8]
Physische Funktionsskala	7/15 (46,7) [21,3; 73,4]	1/15 (6,7) [0,2; 31,9]
Emotionale Funktionsskala	9/15 (60,0) [32,3; 83,7]	0/15 (0,0) [0,0; 21,8]
Soziale Funktionsskala	6/15 (40,0) [16,3; 67,7]	1/15 (6,7) [0,2; 31,9]
Schulische Funktionsskala	3/13 (23,1) [5,0; 53,8]	2/13 (15,4) [1,9; 45,4]
Zyklus 25		
Gesamtscore	6/13 (46,2) [19,2; 74,9]	3/13 (23,1) [5,0; 53,8]
Physische Funktionsskala	6/13 (46,2) [19,2; 74,9]	3/13 (23,1) [5,0; 53,8]
Emotionale Funktionsskala	6/13 (46,2) [19,2; 74,9]	0/13 (0,0) [0,0; 24,7]
Soziale Funktionsskala	4/13 (30,8) [9,1; 61,4]	5/13 (38,5) [13,9; 68,4]
Schulische Funktionsskala	3/10 (30,0) [6,7; 65,2]	4/10 (40,0) [12,2; 73,8]

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 15 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 15 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 37		
Gesamtscore	6/9 (66,7) [29,9; 92,5]	1/9 (11,1) [0,3; 48,2]
Physische Funktionsskala	5/9 (55,6) [21,2; 86,3]	1/9 (11,1) [0,3; 48,2]
Emotionale Funktionsskala	5/9 (55,6) [21,2; 86,3]	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]
Soziale Funktionsskala	4/9 (44,4) [13,7; 78,8]	2/9 (22,2) [2,8; 60,0]
Schulische Funktionsskala	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]
Zyklus 49		
Gesamtscore	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Physische Funktionsskala	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Emotionale Funktionsskala	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Soziale Funktionsskala	5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Schulische Funktionsskala	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]
Zyklus 61		
Gesamtscore	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
Physische Funktionsskala	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
Emotionale Funktionsskala	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Soziale Funktionsskala	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
Schulische Funktionsskala	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt		
Gesamtscore	12/16 (75,0) [47,6; 92,7]	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]
Physische Funktionsskala	10/16 (62,5) [35,4; 84,8]	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]
Emotionale Funktionsskala	12/16 (75,0) [47,6; 92,7]	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]
Soziale Funktionsskala	10/16 (62,5) [35,4; 84,8]	7/16 (43,8) [19,8; 70,1]
Schulische Funktionsskala	8/15 (53,3) [26,6; 78,7]	9/15 (60,0) [32,3; 83,7]

BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: (90)

Tabelle 4-217: Ergebnisse aus **SPRINT** für „PedsQL – elternberichtet (8–18 Jahre)“ – Responderanalysen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 15 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 15 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Elternberichtet (8–18 Jahre)		
Zyklus 3		
Gesamtscore	12/31 (38,7) [21,8; 57,8]	1/31 (3,2) [0,1; 16,7]
Physische Funktionsskala	9/31 (29,0) [14,2; 48,0]	1/31 (3,2) [0,1; 16,7]
Emotionale Funktionsskala	14/32 (43,8) [26,4; 62,3]	4/32 (12,5) [3,5; 29,0]
Soziale Funktionsskala	16/31 (51,6) [33,1; 69,8]	2/31 (6,5) [0,8; 21,4]
Schulische Funktionsskala	7/20 (35,0) [15,4; 59,2]	4/20 (20,0) [5,7; 43,7]
Zyklus 5		
Gesamtscore	9/32 (28,1) [13,7; 46,7]	1/32 (3,1) [0,1; 16,2]
Physische Funktionsskala	7/32 (21,9) [9,3; 40,0]	2/32 (6,3) [0,8; 20,8]
Emotionale Funktionsskala	17/32 (53,1) [34,7; 70,9]	4/32 (12,5) [3,5; 29,0]
Soziale Funktionsskala	17/32 (53,1) [34,7; 70,9]	3/32 (9,4) [2,0; 25,0]
Schulische Funktionsskala	6/17 (35,3) [14,2; 61,7]	3/17 (17,6) [3,8; 43,4]
Zyklus 9		
Gesamtscore	11/32 (34,4) [18,6; 53,2]	2/32 (6,3) [0,8; 20,8]
Physische Funktionsskala	14/32 (43,8) [26,4; 62,3]	3/32 (9,4) [2,0; 25,0]
Emotionale Funktionsskala	16/32 (50,0) [31,9; 68,1]	4/32 (12,5) [3,5; 29,0]
Soziale Funktionsskala	14/32 (43,8) [26,4; 62,3]	3/32 (9,4) [2,0; 25,0]
Schulische Funktionsskala	8/23 (34,8) [16,4; 57,3]	3/23 (13,0) [2,8; 33,6]
Zyklus 13		
Gesamtscore	13/30 (43,3) [25,5; 62,6]	0/30 (0,0) [0,0; 11,6]
Physische Funktionsskala	14/30 (46,7) [28,3; 65,7]	0/30 (0,0) [0,0; 11,6]
Emotionale Funktionsskala	17/30 (56,7) [37,4; 74,5]	3/30 (10,0) [2,1; 26,5]
Soziale Funktionsskala	11/30 (36,7) [19,9; 56,1]	3/30 (10,0) [2,1; 26,5]
Schulische Funktionsskala	8/24 (33,3) [15,6; 55,3]	4/24 (16,7) [4,7; 37,4]
Zyklus 25		
Gesamtscore	13/23 (56,5) [34,5; 76,8]	1/23 (4,3) [0,1; 21,9]
Physische Funktionsskala	15/23 (65,2) [42,7; 83,6]	1/23 (4,3) [0,1; 21,9]
Emotionale Funktionsskala	13/23 (56,5) [34,5; 76,8]	3/23 (13,0) [2,8; 33,6]
Soziale Funktionsskala	9/23 (39,1) [19,7; 61,5]	1/23 (4,3) [0,1; 21,9]
Schulische Funktionsskala	4/16 (25,0) [7,3; 52,4]	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum I Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 15 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 15 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 37		
Gesamtscore	10/20 (50,0) [27,2; 72,8]	0/20 (0,0) [0,0; 16,8]
Physische Funktionsskala	13/20 (65,0) [40,8; 84,6]	1/20 (5,0) [0,1; 24,9]
Emotionale Funktionsskala	10/20 (50,0) [27,2; 72,8]	1/20 (5,0) [0,1; 24,9]
Soziale Funktionsskala	9/20 (45,0) [23,1; 68,5]	3/20 (15,0) [3,2; 37,9]
Schulische Funktionsskala	6/13 (46,2) [19,2; 74,9]	2/13 (15,4) [1,9; 45,4]
Zyklus 49		
Gesamtscore	8/18 (44,4) [21,5; 69,2]	0/18 (0,0) [0,0; 18,5]
Physische Funktionsskala	8/18 (44,4) [21,5; 69,2]	1/18 (5,6) [0,1; 27,3]
Emotionale Funktionsskala	11/18 (61,1) [35,7; 82,7]	1/18 (5,6) [0,1; 27,3]
Soziale Funktionsskala	9/18 (50,0) [26,0; 74,0]	2/18 (11,1) [1,4; 34,7]
Schulische Funktionsskala	5/11 (45,5) [16,7; 76,6]	1/11 (9,1) [0,2; 41,3]
Zyklus 61		
Gesamtscore	2/3 (66,7) [9,4; 99,2]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Physische Funktionsskala	2/3 (66,7) [9,4; 99,2]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Emotionale Funktionsskala	3/3 (100,0) [29,2; 100,0]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Soziale Funktionsskala	2/3 (66,7) [9,4; 99,2]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Schulische Funktionsskala	1/2 (50,0) [n. b.; n. b.]	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt		
Gesamtscore	23/32 (71,9) [53,3; 86,3]	3/32 (9,4) [2,0; 25,0]
Physische Funktionsskala	25/32 (78,1) [60,0; 90,7]	6/32 (18,8) [7,2; 36,4]
Emotionale Funktionsskala	26/32 (81,3) [63,6; 92,8]	9/32 (28,1) [13,7; 46,7]
Soziale Funktionsskala	22/32 (68,8) [50,0; 83,9]	11/32 (34,4) [18,6; 53,2]
Schulische Funktionsskala	19/27 (70,4) [49,8; 86,2]	9/27 (33,3) [16,5; 54,0]

BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: (90)

Auch in Bezug auf die Responderanalysen zeigen sich sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PedsQL deutliche Verbesserungen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Selumetinib. Der Anteil mit einer klinischen relevanten Verbesserung überwiegt je Zyklus sowie auch gesamt gegenüber dem Anteil, welcher im Studienverlauf eine Verschlechterung der Lebensqualität berichtet hat.

Studie D1346C00013

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-218: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Körperliche Funktion		
Baseline (N = 12)	85,94 ± 15,795 89,06 50,0–100,0	
Zyklus 3 (N = 12)	88,28 ± 13,400 92,19 56,3–100,0	2,34 ± 13,333 1,56 -31,3–21,9
Zyklus 5 (N = 12)	89,32 ± 12,533 93,75 56,3–100,0	3,39 ± 15,566 3,13 -31,3–31,3
Zyklus 7 (N = 12)	90,10 ± 11,756 93,75 62,5–100,0	4,17 ± 14,556 0,00 -25,0–34,4
Zyklus 9 (N = 12)	89,06 ± 13,491 93,75 62,5–100,0	3,13 ± 15,309 0,00 -25,0–40,6
Zyklus 11 (N = 12)	92,97 ± 10,071 98,44 75,0–100,0	7,03 ± 13,333 1,56 -12,5–40,6
Zyklus 13 (N = 12)	89,84 ± 10,998 93,75 68,8–100,0	3,91 ± 14,110 0,00 -12,5–43,8
Emotionale Funktion		
Baseline (N = 12)	88,33 ± 17,233 97,50 50,0–100,0	
Zyklus 3 (N = 12)	93,33 ± 9,614 97,50 70,0–100,0	5,00 ± 9,293 2,50 -5,0–25,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5 (N = 12)	93,33 ± 11,146 95,00 60,0–100,0	5,00 ± 9,535 0,00 -5,0–25,0
Zyklus 7 (N = 12)	95,83 ± 11,448 100,00 60,0–100,0	7,50 ± 12,523 2,50 -5,0–35,0
Zyklus 9 (N = 12)	94,17 ± 11,448 100,00 60,0–100,0	5,83 ± 9,731 0,00 0,0–30,0
Zyklus 11 (N = 12)	91,25 ± 17,726 100,00 40,0–100,0	2,92 ± 7,525 0,00 -10,0–20,0
Zyklus 13 (N = 12)	92,08 ± 12,695 100,00 60,0–100,0	3,75 ± 10,472 0,00 -15,0–30,0
Soziale Funktion		
Baseline (N = 12)	84,58 ± 23,302 95,00 30,0–100,0	
Zyklus 3 (N = 12)	93,75 ± 10,028 100,00 70,0–100,0	9,17 ± 19,287 0,00 -10,0–55,0
Zyklus 5 (N = 12)	93,33 ± 14,512 100,00 50,0–100,0	8,75 ± 13,505 2,50 0,0–45,0
Zyklus 7 (N = 12)	91,67 ± 12,492 100,00 60,0–100,0	7,08 ± 15,442 5,00 -20,0–40,0
Zyklus 9 (N = 12)	92,50 ± 15,300 100,00 50,0–100,0	7,92 ± 10,104 2,50 0,0–30,0
Zyklus 11 (N = 12)	90,42 ± 19,005 100,00 40,0–100,0	5,83 ± 6,686 5,00 0,0–20,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 13 (N = 12)	92,92 ± 14,841 100,00 50,0–100,0	8,33 ± 10,731 5,00 0,0–35,0
Schulische Funktion		
Baseline (N = 12)	82,92 ± 18,148 90,00 45,0–100,0	
Zyklus 3 (N = 12)	89,58 ± 15,145 95,00 40,0–100,0	6,67 ± 16,560 2,50 -10,0–55,0
Zyklus 5 (N = 12)	90,00 ± 16,922 95,00 40,0–100,0	7,08 ± 18,520 2,50 -20,0–50,0
Zyklus 7 (N = 12)	91,25 ± 10,472 95,00 70,0–100,0	8,33 ± 19,109 0,00 -10,0–55,0
Zyklus 9 (N = 12)	92,08 ± 12,695 100,00 60,0–100,0	9,17 ± 18,930 0,00 -5,0–55,0
Zyklus 11 (N = 12)	91,25 ± 14,162 95,00 55,0–100,0	8,33 ± 19,695 5,00 -25,0–55,0
Zyklus 13 (N = 12)	94,17 ± 7,930 97,50 75,0–100,0	11,25 ± 19,203 2,50 -5,0–55,0
Gesamtscore		
Baseline (N = 12)	85,51 ± 12,730 87,50 60,9–100,0	–
Zyklus 3 (N = 12)	90,85 ± 10,943 91,30 60,9–100,0	5,34 ± 6,835 3,26 -3,3–20,7

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5 (N = 12)	91,21 ± 12,940 94,57 52,2–100,0	5,71 ± 8,977 7,07 -8,7–19,6
Zyklus 7 (N = 12)	91,94 ± 10,594 95,65 63,0–100,0	6,43 ± 7,408 6,52 -3,3–19,6
Zyklus 9 (N = 12)	91,58 ± 12,609 96,74 58,7–100,0	6,07 ± 6,740 4,35 -2,2–15,2
Zyklus 11 (N = 12)	91,67 ± 13,744 97,83 58,7–100,0	6,16 ± 6,478 4,35 -2,2–16,3
Zyklus 13 (N = 12)	91,94 ± 9,694 95,65 69,6–100,0	6,43 ± 6,069 7,07 -1,1–16,3
BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; s: Standardabweichung Quelle: (83)		

Tabelle 4-219: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – elternberichtet“aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Körperliche Funktion		
Baseline (N = 12)	85,42 ± 18,189 93,75 43,8–100,0	–
Zyklus 3 (N = 12)	89,58 ± 13,414 90,63 53,1–100,0	4,17 ± 9,640 3,13 -12,5–21,9
Zyklus 5 (N = 12)	88,02 ± 8,618 85,94 71,9–100,0	2,60 ± 13,901 0,00 -15,6–28,1
Zyklus 7 (N = 12)	87,24 ± 14,068 92,19 62,5–100,0	1,82 ± 8,370 1,56 -12,5–18,8
Zyklus 9 (N = 12)	88,80 ± 10,944 93,75 71,9–100,0	3,39 ± 12,533 1,56 -18,8–34,4
Zyklus 11 (N = 12)	85,68 ± 14,068 92,19 59,4–100,0	0,26 ± 11,185 0,00 -18,8–28,1
Zyklus 13 (N = 12)	82,81 ± 16,347 87,50 43,8–100,0	-2,60 ± 14,526 -3,13 -28,1–34,4
Emotionale Funktion		
Baseline (N = 12)	85,83 ± 11,645 87,50 65,0–100,0	–
Zyklus 3 (N = 12)	92,92 ± 8,908 97,50 75,0–100,0	7,08 ± 6,895 5,00 0,0–20,0
Zyklus 5 (N = 12)	85,83 ± 15,497 90,00 50,0–100,0	0,00 ±17,581 2,50 -50,0–20,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 7 (N = 12)	89,17 ± 11,645 92,50 70,0–100,0	3,33 ± 12,851 5,00 -30,0–20,0
Zyklus 9 (N = 12)	86,67 ± 12,123 90,00 70,0–100,0	0,83 ± 14,899 2,50 -20,0–20,0
Zyklus 11 (N = 12)	90,42 ± 10,967 95,00 70,0–100,0	4,58 ± 10,104 5,00 -15,0–25,0
Zyklus 13 (N = 12)	91,25 ± 10,687 97,50 75,0–100,0	5,42 ± 13,392 5,00 -20,0–25,0
Soziale Funktion		
Baseline (N = 12)	84,58 ± 14,216 85,00 65,0–100,0	–
Zyklus 3 (N = 12)	83,75 ± 16,804 90,00 55,0–100,0	-0,83 ± 12,401 0,00 -30,0–15,0
Zyklus 5 (N = 12)	84,17 ± 13,624 82,50 65,0–100,0	-0,42 ± 13,728 0,00 -30,0–30,0
Zyklus 7 (N = 12)	82,92 ± 14,841 82,50 55,0–100,0	-1,67 ± 8,616 -2,50 -15,0–15,0
Zyklus 9 (N = 12)	85,00 ± 12,613 87,50 70,0–100,0	0,42 ± 15,877 0,00 -30,0–25,0
Zyklus 11 (N = 12)	90,83 ± 11,839 95,00 65,0–100,0	6,25 ± 13,336 0,00 -10,0–35,0
Zyklus 13 (N = 12)	87,50 ± 12,340 90,00 65,0–100,0	2,92 ± 15,733 0,00 -25,0–35,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Schulische Funktion		
Baseline (N = 12)	82,92 ± 12,332 85,00 65,0–100,0	–
Zyklus 3 (N = 12)	82,92 ± 14,687 90,00 55,0–95,0	0,00 ± 12,060 0,00 -30,0–20,0
Zyklus 5 (N = 12)	81,25 ± 12,636 82,50 55,0–100,0	-1,67 ± 13,872 0,00 -30,0–25,0
Zyklus 7 (N = 12)	80,00 ± 14,771 80,00 55,0–100,0	-2,92 ± 12,147 -2,50 -25,0–15,0
Zyklus 9 (N = 12)	82,92 ± 16,020 85,00 50,0–100,0	0,00 ± 17,189 -2,50 -35,0–30,0
Zyklus 11 (N = 12)	84,58 ± 11,766 87,50 60,0–100,0	1,67 ± 11,742 -2,50 -15,0–30,0
Zyklus 13 (N = 12)	84,58 ± 12,332 87,50 65,0–100,0	1,67 ± 12,123 0,00 -20,0–30,0
Gesamtscore		
Baseline (N = 12)	84,78 ± 12,332 86,41 59,8–100,0	–
Zyklus 3 (N = 12)	87,59 ± 9,999 87,50 68,5–98,9	2,81 ± 7,187 3,26 -15,2–13,0
Zyklus 5 (N = 12)	85,24 ± 7,967 84,24 73,9–100,0	0,45 ± 11,329 1,09 -17,4–26,1

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 7 (N = 12)	85,14 ± 9,581 88,04 68,5–100,0	0,36 ± 7,377 -1,63 -10,9–12,0
Zyklus 9 (N = 12)	86,23 ± 9,581 85,33 72,8–100,0	1,45 ± 11,829 2,17 -19,6–26,1
Zyklus 11 (N = 12)	87,59 ± 10,127 90,76 67,4–100,0	2,81 ± 9,837 1,09 -8,7–29,3
Zyklus 13 (N = 12)	86,05 ± 10,362 88,59 66,3–100,0	1,27 ± 11,687 1,09 -13,0–31,5
BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; s: Standardabweichung Quelle: (83)		

Da alle in die Studie **D1346C00013** eingeschlossenen Patientinnen und Patienten älter als 5 Jahre waren und demnach der selbstberichtete PedsQL für alle anwendbar war, wurde primär der Gesamtwert des selbstberichteten PedsQL der Kinder und Jugendlichen ausgewertet.

Die selbstberichtete PedsQL wurde ab Zyklus 3 alle 2 Zyklen bewertet und zeigte, basierend auf der positiven mittleren Veränderung des PedsQL-Gesamtwerts im Vergleich zu Baseline, eine konsistente Verbesserung zu allen Zeitpunkten bis einschließlich Zyklus 13 (siehe Abbildung 4-141). Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline betrug 6,43 ± 6,069 für den Gesamtwert an Zyklus 13

Auch auf Basis des elternberichteten PedsQL zeigte sich eine positive mittlere Veränderung über den Studienverlauf (siehe Abbildung 4-142).

Insgesamt verbesserte sich die selbstbewertete und von den Eltern bewertete Lebensqualität im Laufe der Zeit, gemessen an der mittleren Veränderung des PedsQL-Gesamtwertes. Die Verbesserung blieb bis einschließlich Zyklus 13 erhalten.

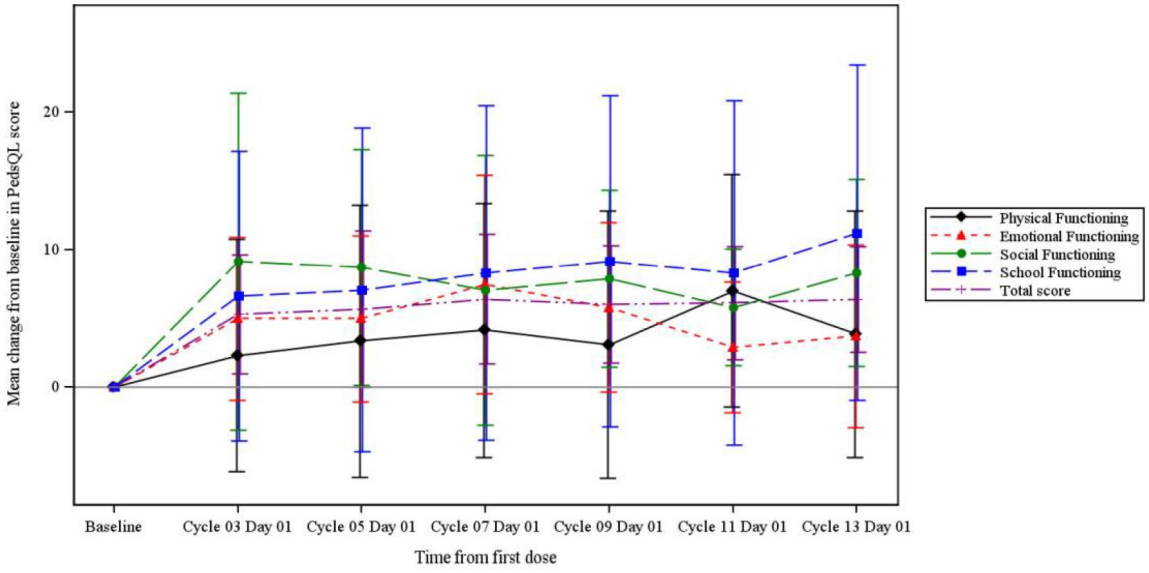

Abbildung 4-141: PedsQL – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen
Quelle: (83)

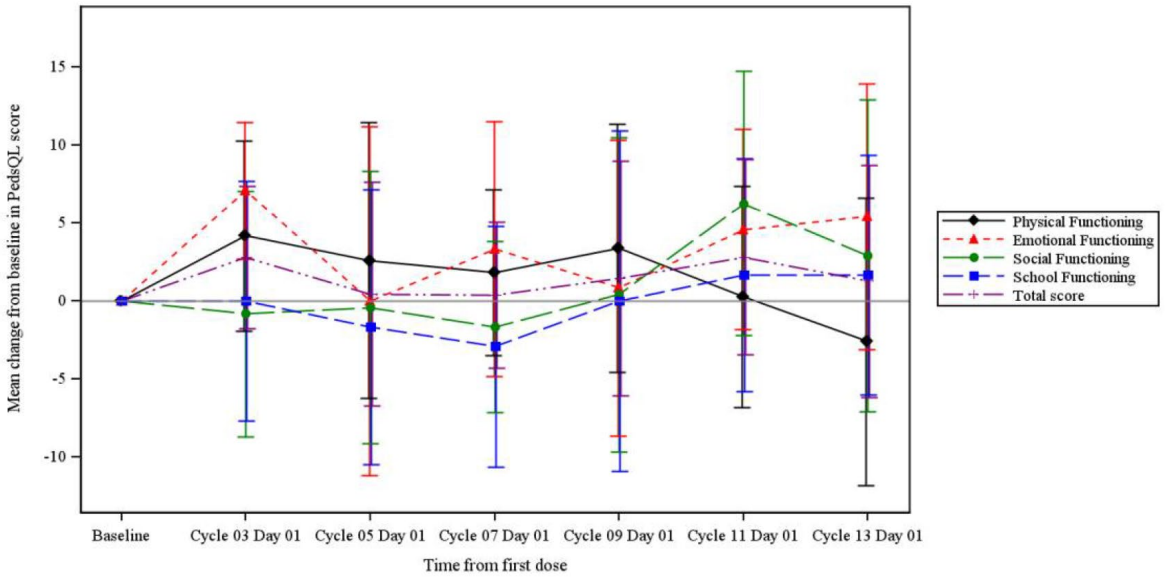

Abbildung 4-142: PedsQL – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen
Quelle: (83)

Studie D1346C00011

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-220: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL (selbstberichtet) – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Selbstberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Gesamtscore		
Baseline	15 83,26 ± 11,332 85,87 59,8–95,7	–
Zyklus 1	15 86,96 ± 9,122 88,04 69,6–98,9	15 3,70 ± 5,447 3,26 -6,5–13,0
Zyklus 2	15 87,75 ± 11,329 89,13 56,5–97,8	15 4,49 ± 8,112 3,26 -6,5–19,6
Zyklus 3	15 89,78 ± 10,294 92,39 64,1–100,0	15 6,52 ± 10,221 5,43 -19,6–21,7
Zyklus 4	15 93,41 ± 9,015 95,65 72,8–100,0	15 10,14 ± 7,791 9,78 -4,3–23,9

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Selbstberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 6	15 92,97 ± 6,724 93,48 78,3–100,0	15 9,71 ± 9,061 7,61 -4,3–23,9
Zyklus 8	15 93,99 ± 4,627 94,57 84,8–100,0	15 10,72 ± 8,655 10,87 -3,3–26,1
Zyklus 10	15 95,58 ± 7,180 97,83 75,0–100,0	15 12,32 ± 8,089 10,87 2,2–23,9
Zyklus 12	12 96,01 ± 6,327 100,00 83,7–100,0	12 14,22 ± 9,076 16,30 -3,3–23,9
Zyklus 16	6 92,75 ± 9,714 97,83 79,3–100,0	6 10,33 ± 7,169 10,33 1,1–19,6
Zyklus 20	1 91,30 ± n. b. 91,30 91,3–91,3	1 26,09 ± n. b. 26,09 26,1–26,1
Physische Funktionsskala		
Baseline	15 81,88 ± 17,407 84,38 34,4–100,0	–
Zyklus 1	15 84,38 ± 12,331 87,50 53,1–100,0	15 2,50 ± 9,088 0,00 -12,5–18,8

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Selbstberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 2	15 86,25 ± 13,508 87,50 50,0–100,0	15 4,38 ± 11,561 6,25 -25,0–18,8
Zyklus 3	15 88,96 ± 13,146 93,75 53,1–100,0	15 7,08 ± 12,072 9,38 -25,0–25,0
Zyklus 4	15 90,42 ± 15,285 100,00 46,9–100,0	15 8,54 ± 11,898 9,38 -21,9–31,3
Zyklus 6	15 90,83 ± 10,529 93,75 62,5–100,0	15 8,96 ± 11,134 6,25 -6,3–31,3
Zyklus 8	15 90,42 ± 11,109 93,75 65,6–100,0	15 8,54 ± 11,419 6,25 -6,3–31,3
Zyklus 10	15 92,50 ± 11,130 93,75 59,4–100,0	15 10,63 ± 11,067 9,38 -3,1–31,3
Zyklus 12	12 93,23 ± 12,559 100,00 62,5–100,0	12 14,32 ± 12,100 15,63 -3,1–31,3
Zyklus 16	6 84,38 ± 21,469 95,31 50,0–100,0	6 5,73 ± 7,760 1,56 0,0–15,6

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Selbstberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 20	1 75,00 ± n. b. 75,00 75,0–75,0	1 9,38 ± n. b. 9,38 9,4–9,4
Emotionale Funktionsskala		
Baseline	15 89,7 ± 13,56 95,0 60–100	–
Zyklus 1	15 89,7 ± 11,57 90,0 60–100	15 0,0 ± 10,35 0,0 -20–20
Zyklus 2	15 90,0 ± 15,81 100,0 55–100	15 0,3 ± 13,82 0,0 -30–30
Zyklus 3	15 91,0 ± 10,72 95,0 75–100	15 1,3 ± 10,93 0,0 -25–20
Zyklus 4	15 96,0 ± 6,04 100,0 80–100	15 6,3 ± 8,76 0,0 0–25
Zyklus 6	15 95,0 ± 7,32 100,0 80–100	15 5,3 ± 10,93 0,0 -5–30
Zyklus 8	15 96,7 ± 6,99 100,0 75–100	15 7,0 ± 11,46 0,0 -10–30

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Selbstberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 10	15 97,7 ± 6,51 100,0 75–100	15 8,0 ± 10,49 0,0 0–30
Zyklus 12	12 98,8 ± 4,33 100,0 85–100	12 8,8 ± 12,27 2,5 0–40
Zyklus 16	6 100,0 ± 0,00 100,0 100–100	6 10,0 ± 15,81 2,5 0–40
Zyklus 20	1 100,0 ± n. b. 100,0 100–100	1 40,0 ± n. b. 40,0 40–40
Soziale Funktionsskala		
Baseline	15 86,7 ± 12,20 90,0 60–100	–
Zyklus 1	15 86,3 ± 13,16 90,0 55–100	15 -0,3 ± 6,67 0,0 -10–10
Zyklus 2	15 89,0 ± 14,66 90,0 45–100	15 2,3 ± 10,83 0,0 -15–30
Zyklus 3	15 90,3 ± 13,95 95,0 55–100	15 3,7 ± 11,25 5,0 -25–20

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Selbstberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 4	15 93,0 ± 10,82 100,0 70–100	15 6,3 ± 10,26 5,0 -10–30
Zyklus 6	15 93,7 ± 6,94 95,0 80–100	15 7,0 ± 10,82 0,0 -10–25
Zyklus 8	15 97,3 ± 3,72 100,0 90–100	15 10,7 ± 11,00 10,0 -5–30
Zyklus 10	15 97,3 ± 7,29 100,0 75–100	15 10,7 ± 9,23 10,0 0–30
Zyklus 12	12 95,4 ± 10,54 100,0 65–100	12 11,3 ± 10,90 10,0 -5–30
Zyklus 16	6 91,7 ± 12,11 97,5 70–100	6 7,5 ± 11,29 5,0 -5–25
Zyklus 20	1 100,0 ± n. b. 100,0 100–100	1 30,0 ± n. b. 30,0 30–30

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Selbstberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Schulische Funktionsskala		
Baseline	15 75,7 ± 12,37 75,0 50–100	–
Zyklus 1	15 89,0 ± 10,39 90,0 70–100	15 13,3 ± 13,71 15,0 -25–30
Zyklus 2	15 86,7 ± 9,19 90,0 70–100	15 11,0 ± 14,42 5,0 -10–40
Zyklus 3	15 89,3 ± 11,47 90,0 60–100	15 13,7 ± 15,98 10,0 -10–40
Zyklus 4	15 96,0 ± 7,37 100,0 75–100	15 20,3 ± 13,82 20,0 0–50
Zyklus 6	15 93,7 ± 10,77 100,0 60–100	15 18,0 ± 15,33 20,0 -10–40
Zyklus 8	15 93,7 ± 10,08 100,0 70–100	15 18,0 ± 16,23 20,0 0–50
Zyklus 10	15 96,7 ± 7,94 100,0 75–100	15 21,0 ± 12,71 20,0 0–50

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Selbstberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 12	12 98,3 ± 3,89 100,0 90–100	12 22,5 ± 14,54 22,5 -5–50
Zyklus 16	6 100,0 ± 0,00 100,0 100–100	6 20,8 ± 9,70 20,0 5–35
Zyklus 20	1 100,0 ± n. b. 100,0 100–100	1 35,0 ± n. b. 35,0 35–35

BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; s: Standardabweichung

N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein

Quelle: (84)

Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – elternberichtet (3–18 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline“ aus der Studie **D1346C00011**– weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Elternberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 3–18 Jahren** **N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Gesamtscore		
Baseline	16 69,70 ± 15,677 70,11 47,8–92,4	–
Zyklus 1	16 83,43 ± 17,201 89,21 51,1–100,0	16 13,74 ± 16,763 13,59 -20,7–45,7
Zyklus 2	16 86,88 ± 15,608 96,74 53,3–100,0	16 17,18 ± 15,522 12,47 -2,2–46,7
Zyklus 3	16 89,06 ± 10,953 92,93 68,5–100,0	16 19,36 ± 16,696 13,59 -6,5–44,6
Zyklus 4	16 92,46 ± 12,516 97,28 55,4–100,0	16 22,76 ± 16,225 14,70 3,3–48,9
Zyklus 6	16 91,50 ± 12,763 97,72 57,6–100,0	16 21,80 ± 16,243 16,85 -3,3–52,2
Zyklus 8	16 88,92 ± 14,169 96,20 62,0–100,0	16 19,22 ± 19,416 14,13 -14,1–47,8

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Elternberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 3–18 Jahren** **N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 10	16 92,18 ± 12,082 97,77 54,3–100,0	16 22,48 ± 17,509 16,30 2,2–50,0
Zyklus 12	13 91,04 ± 16,304 98,91 50,0–100,0	13 22,65 ± 19,602 17,39 -8,7–51,1
Zyklus 16	6 92,03 ± 13,289 99,46 67,4–100,0	6 20,83 ± 5,560 18,48 15,2–29,3
Zyklus 20	1 68,48 ± n. b. 68,48 68,5–68,5	1 16,30 ± n. b. 16,30 16,3–16,3
Physische Funktionsskala		
Baseline	16 67,97 ± 22,808 68,75 28,1–100,0	–
Zyklus 1	16 78,32 ± 26,306 92,19 37,5–100,0	16 10,35 ± 27,593 7,81 -31,3–65,6
Zyklus 2	16 83,98 ± 23,158 95,31 25,0–100,0	16 16,02 ± 25,640 7,81 -18,8–68,8
Zyklus 3	16 87,30 ± 15,872 95,31 43,8–100,0	16 19,34 ± 23,887 12,50 -21,9–62,5

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 Datenschnitt: 16. August 2022	**Elternberichtet Patientinnen und Patienten im Alter von 3–18 Jahren N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 4	16 89,65 ± 20,499 98,44 28,1–100,0	16 21,68 ± 23,675 17,19 -12,5–65,6
Zyklus 6	16 87,11 ± 19,891 95,31 34,4–100,0	16 19,14 ± 24,814 17,19 -37,5–59,4
Zyklus 8	16 86,52 ± 19,952 96,88 46,9–100,0	16 18,55 ± 28,171 15,63 -37,5–68,8
Zyklus 10	16 90,23 ± 20,788 100,00 21,9–100,0	16 22,27 ± 25,384 12,50 -15,6–68,8
Zyklus 12	13 89,90 ± 19,564 100,00 31,3–100,0	13 22,84 ± 23,364 18,75 -12,5–62,5
Zyklus 16	6 86,46 ± 22,592 98,44 43,8–100,0	6 16,15 ± 7,239 15,63 6,3–28,1
Zyklus 20	1 34,38 ± n. b. 34,38 34,4–34,4	1 -3,13 ± n. b. -3,13 -3,1–(-3,1)
Emotionale Funktionsskala		
Baseline	16 73,8 ± 17,27 72,5 50–100	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Elternberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 3–18 Jahren** **N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 1	16 89,1 ± 13,57 95,0 60–100	16 15,3 ± 15,54 12,5 -10–40
Zyklus 2	16 91,6 ± 11,93 97,5 60–100	16 17,8 ± 14,02 15,0 0–45
Zyklus 3	16 91,6 ± 12,34 95,0 60–100	16 17,8 ± 19,32 17,5 -25–45
Zyklus 4	16 95,3 ± 10,24 100,0 60–100	16 21,6 ± 17,20 20,0 0–50
Zyklus 6	16 94,7 ± 11,61 100,0 60–100	16 20,9 ± 16,55 17,5 0–50
Zyklus 8	16 94,4 ± 11,95 100,0 60–100	16 20,6 ± 15,69 17,5 0–45
Zyklus 10	16 97,8 ± 4,82 100,0 85–100	16 24,1 ± 16,66 27,5 0–45
Zyklus 12	13 94,6 ± 14,50 100,0 50–100	13 25,4 ± 17,85 25,0 -10–50

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Elternberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 3–18 Jahren** **N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 16	6 97,5 ± 6,12 100,0 85–100	6 25,8 ± 14,63 22,5 10–45
Zyklus 20	1 100,0 ± n. b. 100,0 100–100	1 45,0 ± n. b. 45,0 45–45
Soziale Funktionsskala		
Baseline	16 75,3 ± 19,01 75,00 45–100	–
Zyklus 1	16 84,7 ± 18,57 92,5 45–100	16 9,4 ± 18,96 12,5 -30–40
Zyklus 2	16 87,8 ± 17,70 100,0 45–100	16 12,5 ± 16,63 10,0 -20–40
Zyklus 3	16 90,6 ± 14,13 97,5 60–100	16 15,3 ± 19,53 15,0 -25–45
Zyklus 4	16 93,1 ± 16,11 100,0 40–100	16 17,8 ± 17,51 15,0 -5–55
Zyklus 6	16 92,8 ± 14,60 100,0 50–100	16 17,5 ± 16,43 12,5 0–55

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Elternberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 3–18 Jahren** **N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 8	16 86,9 ± 17,78 97,5 50–100	16 11,6 ± 21,27 7,5 -30–45
Zyklus 10	16 92,8 ± 15,49 100,0 45–100	16 17,5 ± 17,03 12,5 -5–50
Zyklus 12	13 86,9 ± 24,11 100,0 30–100	13 13,5 ± 22,49 10,0 -30–50
Zyklus 16	6 89,2 ± 16,86 100,0 65–100	6 12,5 ± 10,37 15,0 0–25
Zyklus 20	1 60,0 ± n. b. 60,0 60–60	1 15,0 ± n. b. 15,0 15–15
Schulische Funktionsskala		
Baseline	16 62,71 ± 19,021 65,00 35,0–95,0	–
Zyklus 1	16 84,79 ± 20,565 93,33 40,0–100,0	16 22,08 ± 20,803 20,00 -5,0–60,0
Zyklus 2	16 85,94 ± 16,147 90,00 40,0–100,0	16 23,23 ± 19,182 18,33 0,0–60,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Elternberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 3–18 Jahren** **N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 3	16 87,81 ± 13,034 90,00 50,0–100,0	16 25,10 ± 22,464 25,00 -5,0–60,0
Zyklus 4	16 93,44 ± 9,784 97,50 65,0–100,0	16 30,73 ± 20,566 25,00 0,0–65,0
Zyklus 6	16 93,65 ± 6,864 95,00 80,0–100,0	16 30,94 ± 22,673 35,00 0,0–65,0
Zyklus 8	16 89,38 ± 15,152 95,00 50,0–100,0	16 26,67 ± 24,083 20,00 -10,0–65,0
Zyklus 10	16 89,06 ± 15,408 97,50 50,0–100,0	16 26,35 ± 24,139 15,83 0,0–65,0
Zyklus 12	13 93,46 ± 11,794 100,00 70,0–100,0	13 28,97 ± 20,745 30,0 -10,0–65,0
Zyklus 16	6 98,33 ± 4,082 100,00 90,0–100,0	6 31,67 ± 16,330 30,00 10,0–50,0
Zyklus 20	1 100,00 ± n. b. 100,00 100,0–100,0	1 20,00 ± n. b. 20,00 20,0–20,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **16. August 2022**	**Elternberichtet** **Patientinnen und Patienten im Alter von 3–18 Jahren** **N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berechenbar; s: Standardabweichung N*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein Quelle: (84)		

Die Wirkung von Selumetinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für die pädiatrische Kohorte mit dem PedsQL bewertet.

Bei Studienbeginn lagen die transformierten Mittelwerte, mit Ausnahme der schulischen Funktionsskala (Mittelwert bei Studienbeginn: 75,7 Punkte) für den selbstberichteten PedsQL für jede Subskala und den Gesamtscore bei über 81 Punkten. Die von den Eltern berichteten transformierten Mittelwerte für jede Subskala und den Gesamtscore waren im Allgemeinen niedriger als die selbstberichteten Werte und reichten von 62,71 Punkten (schulische Funktionsskala) bis 75,3 Punkte (soziale Funktionsskala) zu Baseline.

Der selbstberichtete PedsQL-Gesamtwert und die Werte zu den Subskalen zeigten in den ersten vier Zyklen einen Trend zur kontinuierlichen Verbesserung. Die Verbesserung des Gesamtwertes und der Subskalen blieb von Zyklus 4 bis Zyklus 16 erhalten. Der von den Eltern angegebene PedsQL-Gesamtwert und die Werte der Subskalen zeigten ebenfalls einen Trend zur kontinuierlichen Verbesserung in den ersten vier Zyklen. Die Verbesserung in Zyklus 4 blieb auch in Zyklus 12 erhalten. Der PedsQL-Gesamtscore und die Subskalen lagen auch in Zyklus 16 über dem Ausgangsniveau.

Folglich erhöhte sich die Lebensqualität für die Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Selumetinib.

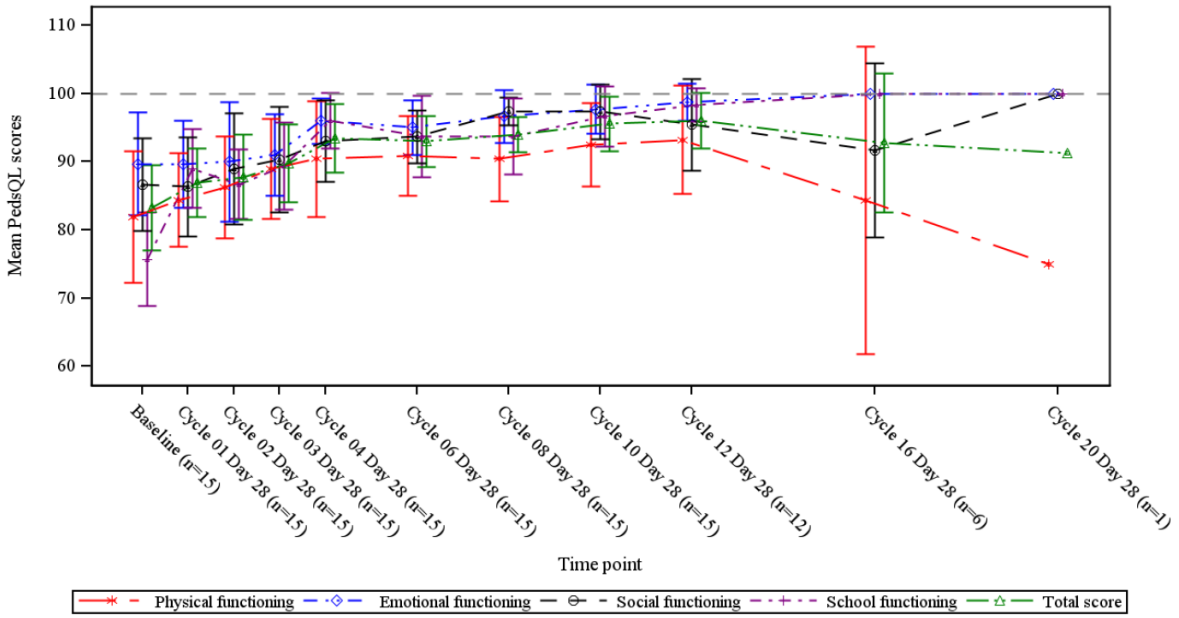

Abbildung 4-143: PedsQL – selbstberichtet – Absolute Werte im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

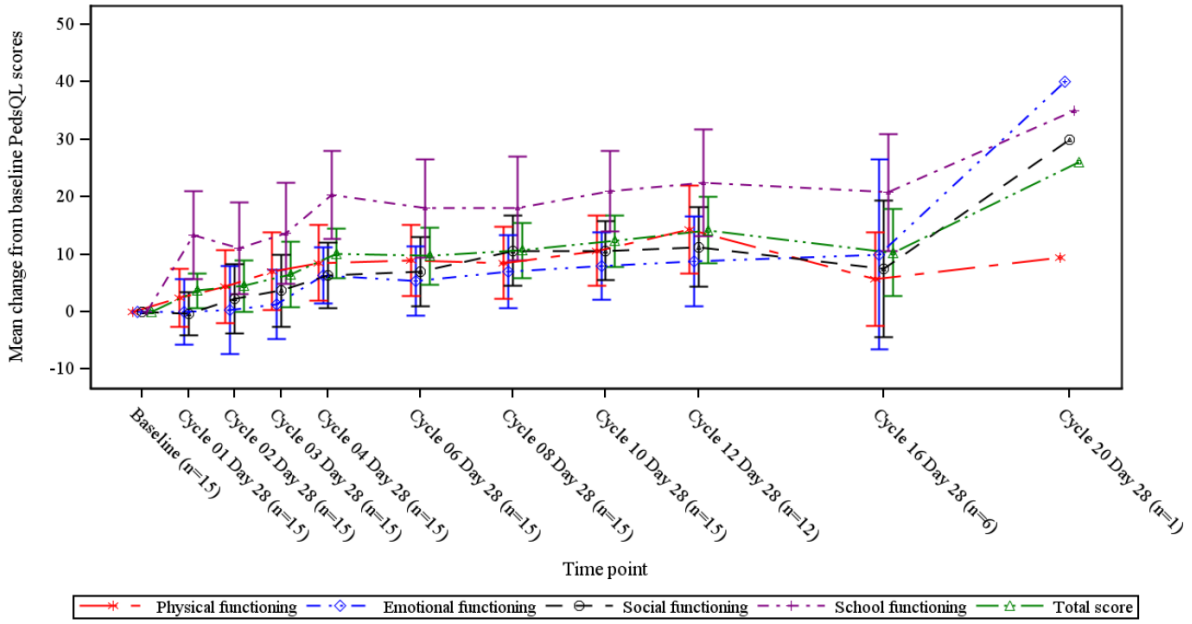

Abbildung 4-144: PedsQL – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

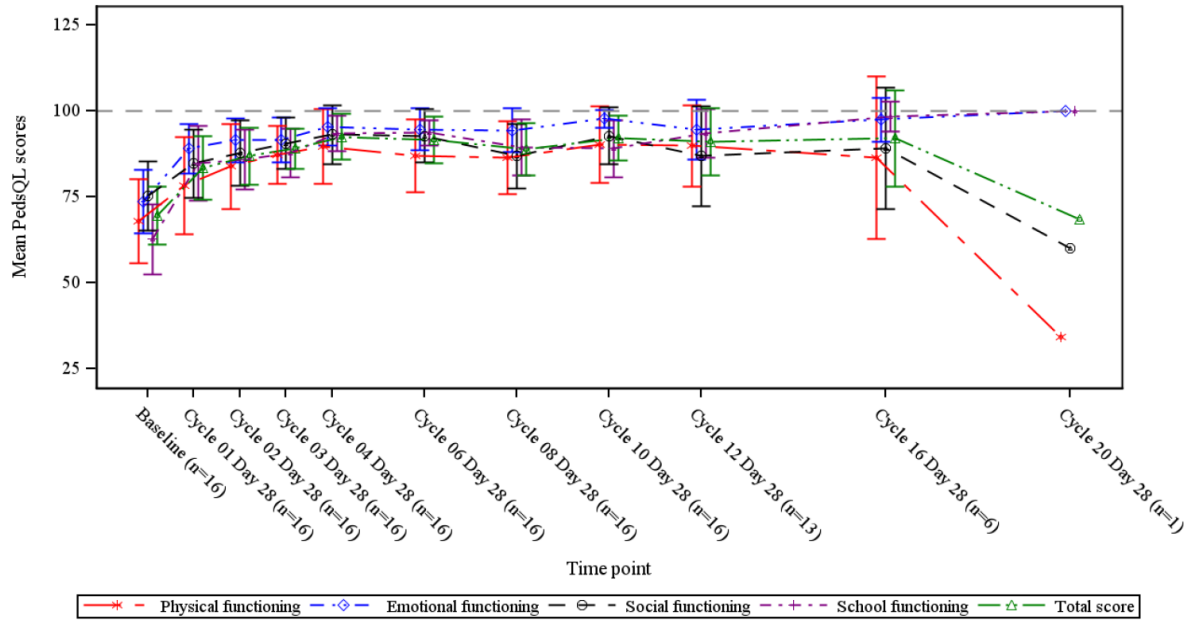

Abbildung 4-145: PedsQL – elternberichtet – Absolute Werte im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

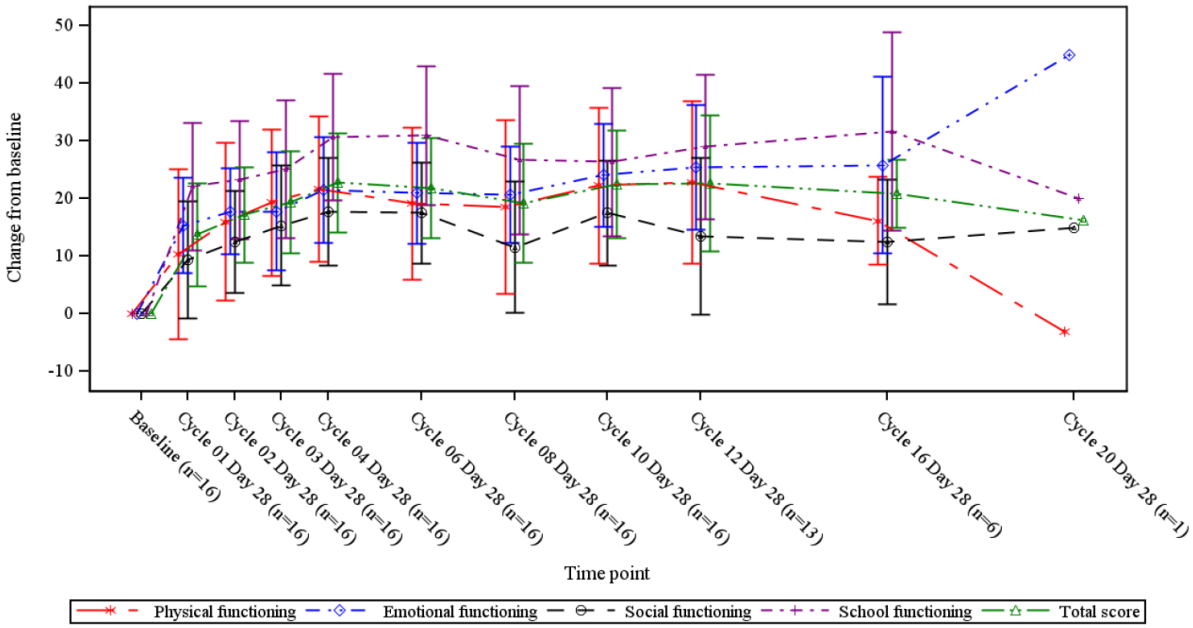

Abbildung 4-146: PedsQL – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

MMRM-Analyse

Tabelle 4-222: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – MMRM (selbstberichtet)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**			
D1346C00011 Datenschnitt: 16. August 2022	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren N = 15**			
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**
PedsQL Gesamtscore – selbstberichtet				
Zyklus 1	15	3,8	1,36	[0,7; 6,8]
Zyklus 2	15	4,6	2,14	[-0,1; 9,2]
Zyklus 3	15	6,6	2,22	[1,8; 11,4]
Zyklus 4	15	10,2	1,64	[6,7; 13,8]
Zyklus 6	15	9,8	1,43	[6,7; 12,9]
Zyklus 8	15	10,8	0,98	[8,5; 13,1]
Zyklus 10	15	12,4	1,33	[9,5; 15,3]
Zyklus 12	12	12,4	1,38	[9,3; 15,4]
Zyklus 16	6	–	–	–
Zyklus 20	1	–	–	–

BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: (84)

Tabelle 4-223: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL – MMRM (elternberichtet)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**			
D1346C00011 Datenschnitt: 16. August 2022	**Alle Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren N = 16**			
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**
PedsQL Gesamtscore – elternberichtet				
Zyklus 1	16	13,9	5,91	[1,2; 26,5]
Zyklus 2	16	17,3	4,01	[8,7; 25,9]
Zyklus 3	16	19,5	2,74	[13,6; 25,3]
Zyklus 4	16	22,9	3,05	[16,3; 29,4]
Zyklus 6	16	21,9	2,90	[15,8; 28,1]
Zyklus 8	16	19,3	3,40	[12,1; 26,5]
Zyklus 10	16	22,6	2,65	[17,0; 28,2]
Zyklus 12	13	22,1	2,73	[16,5; 27,7]
Zyklus 16	6	–	–	–
Zyklus 20	1	–	–	–

BID: Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SE: Standardfehler

N*: in die Analyse eingeschlossene Patientinnen und Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patientinnen und Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: (84)

Die MMRM-Analyse zeigte ebenfalls einen Trend zur Verbesserung sowohl der selbst- als auch der elternberichteten PedsQL-Gesamtwerte. In den Zyklen 4, 8 und 12 betrug die mittlere Veränderung der transformierten Gesamtwerte für die Selbsteinschätzung 10,2, 10,8 bzw. 12,4 Punkte und die mittlere Veränderung der transformierten Gesamtwerte für die Elterneinschätzung 22,9, 19,3 bzw. 22,1 Punkte. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Wirkung von Selumetinib auf die Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität der Patienten.

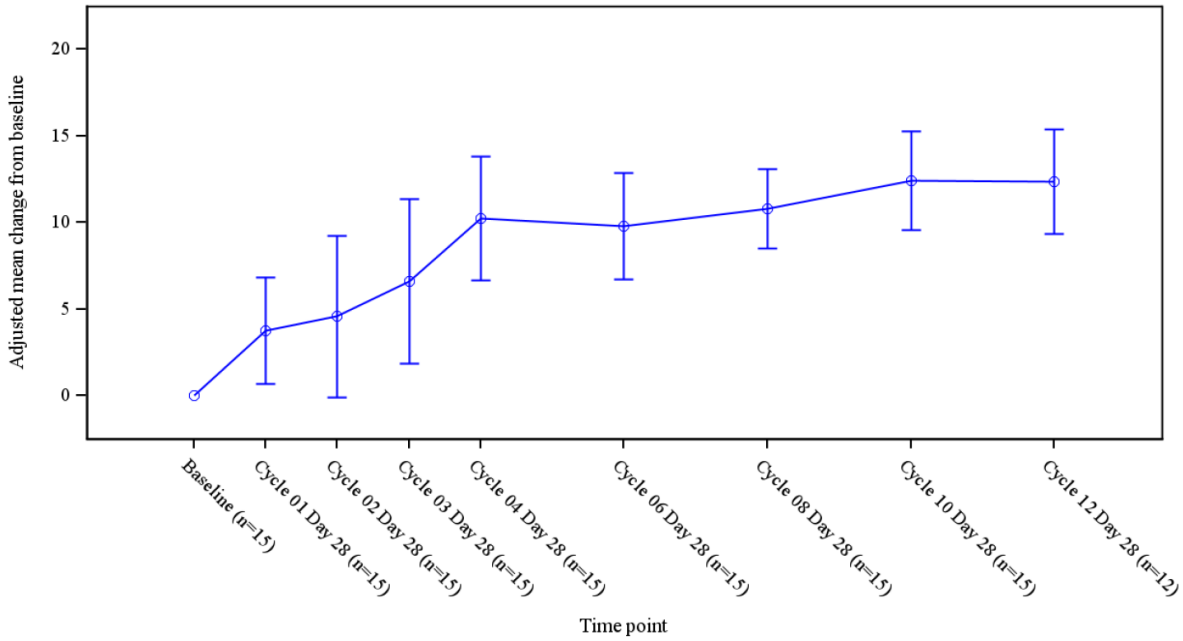

Abbildung 4-147: PedsQL – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (84)

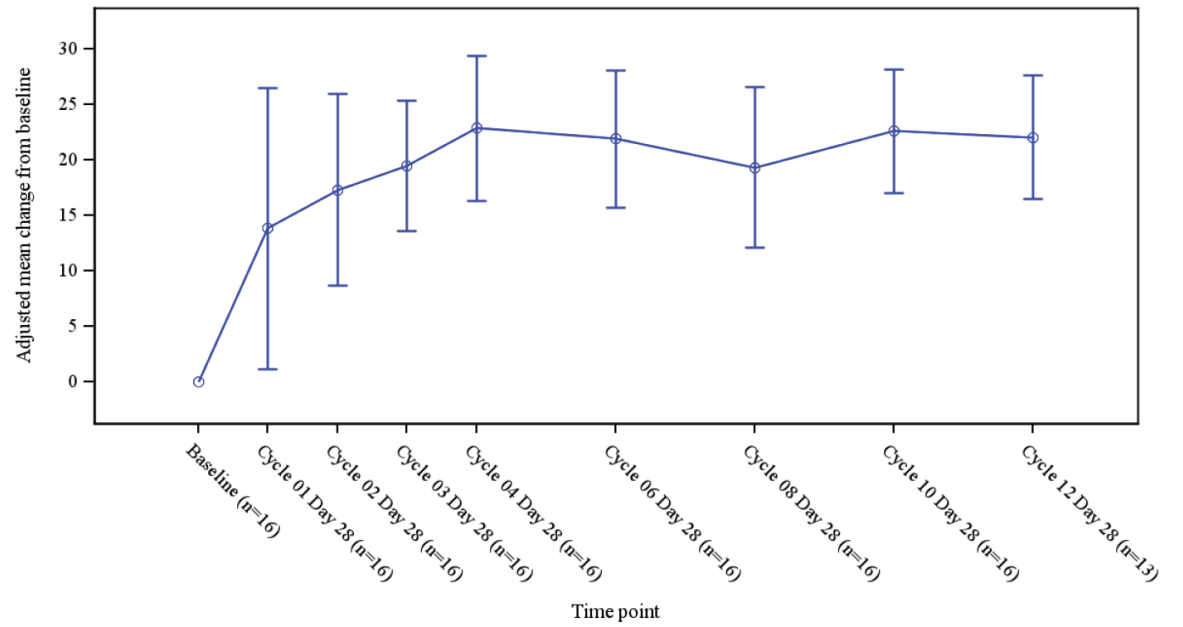

Abbildung 4-148: PedsQL – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: (93)

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

Da die Studie **D1346C00011** nur ergänzend zu der Befristungsauflage der Studie **SPRINT** dargestellt wird, wurde im Weiteren von der Durchführung einer Meta-Analyse abgesehen.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Zulassungsstudie **SPRINT** sowie die weitere Evidenz auf Basis der Studie **D1346C00011** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.4 Endpunktkategorie: Sicherheit – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.4.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-224: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum I)	Es wurden alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (Treatment emergent adverse events, TEAE) erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumetinib und bis zu 30 Tage nach Abbruch der Selumetinib-Behandlung auftraten. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0 und die Einstufung des Schweregrads anhand der NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Die Darstellung der TEAE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt: • Jegliche UE • UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 - nicht schwere UE vom CTCAE-Grad < 3 • SUE • Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE • Dosisreduktionen aufgrund UE • Unterbrechung der Studienmedikation aufgrund UE • Jegliche UE ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen • Schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen • SUE ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen • UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungs-arm aufgetreten sind • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (SOC-/PT-Ebene; deskriptiv) • Gesamtraten AESI • Schwerwiegende AESI • AESI nach schweregrad und PT - Schwere AESI vom CTCAE Grad ≥ 3

	- Nicht schwere AESI vom CTCAE-Grad< 3 AESI Die folgenden AESIs wurden erhoben: • Herzinsuffizienz • Erythropenie-Effekte • Leukopenie-Effekte • Muskelbezogene Effekte • Nagelstörungen • Auswirkungen der oralen Mukositis • Körperliche Displasie • Akneähnlicher Ausschlag • Nicht-akneähnlicher Ausschlag • Netzhauteffekte • Thrombozytopenie-Effekte UE, die nicht mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen Ereignisse, die im eCRF als „definitiv“, „potenziell“ und „wahrscheinlich“ mit der Erkrankung in Zusammenhang stehend berichtet wurden, wurden in der Analyse nicht mit einbezogen. Erhebung UEs wurden ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis Selumetinib erhoben. Auswertung Für den Endpunkt UE werden die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der Safety-Population, welche dem FAS entspricht, dargestellt. Sensitivitätsanalyse Es wurde eine Sensitivitätsanalyse der UE durchgeführt, in der ausschließlich Ereignisse gewertet wurden, die nicht unmittelbar mit einer Krankheitsprogression in Verbindung standen.
D1346C00013	Es wurden alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (TEAE) erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumetinib und bis zu 30 Tage nach Abbruch der Selumetinib-Behandlung auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 24.1 und die Einstufung des Schweregrads anhand der NCI CTCAE Version 5.0. Die Darstellung der TEAE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt: • Jegliche UE • UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 - nicht schwere UE vom CTCAE-Grad < 3 • SUE • Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE • Dosisreduktionen aufgrund UE • Unterbrechung der Studienmedikation aufgrund UE • UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

	• Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungs-arm aufgetreten sind • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (SOC-/PT-Ebene; deskriptiv) • Gesamtraten AESI • Schwerwiegende AESI • AESI nach schweregrad und PT - Schwere AESI vom CTCAE Grad ≥ 3 - Nicht schwere AESI vom CTCAE-Grad< 3 <u>AESI</u> Die folgenden AESIs wurden erhoben: • Augentoxizität • Kardiale Toxizität • Muskeltoxizität • Physeale Dysplasie • Lebertoxizität • Probleme Kapseln zu schlucken <u>Erhebung</u> UEs wurden ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis Selumetinib erhoben. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt UE werden die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population, welche dem FAS entspricht, dargestellt.
D1346C00011	Es wurden alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (TEAE) erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumetinib und bis zu 30 Tage nach Abbruch der Selumetinib-Behandlung auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 25.0 und die Einstufung des Schweregrads anhand der NCI CTCAE Version 5.0. Die Darstellung der TEAE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt: • Jegliche UE • UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 - nicht schwere UE vom CTCAE-Grad < 3 • SUE • Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE • Dosisreduktionen aufgrund UE • Unterbrechung der Studienmedikation aufgrund UE • UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und

≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungs-arm aufgetreten sind
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (SOC-/PT-Ebene; deskriptiv)
- Gesamtraten AESI
- Schwerwiegende AESI
- AESI nach schweregrad und PT
  - Schwere AESI vom CTCAE Grad ≥ 3
  - Nicht schwere AESI vom CTCAE-Grad< 3

AESI

Die folgenden AESIs wurden erhoben:

- Augentoxizität
- Kardiale Toxizität
- Muskeltoxizität
- Physeale Dysplasie
- Lebertoxitzität
- Probleme Kapseln zu schlucken

Erhebung

UEs wurden ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis Selumetinib erhoben.

Auswertung

Für den Endpunkt UE werden die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population, welche dem FAS entspricht, dargestellt.

AESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; FAS: Full Analysis Set; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Quelle: (9, 30, 85)

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

Tabelle 4-225: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
SPRINT (Phase II, Stratum I)	nein	ja	ja	ja
D1346C00013	nein	ja	ja	ja
D1346C00011	nein	ja	ja	ja

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

Studie SPRINT

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die *Safety*-Population entspricht dem FAS sowie auch der ITT-Population, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Die Bestimmung der UE erfolgt anhand MedDRA Version 24.0 und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.0. Demnach erfolgt die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt UE keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Studie D1346C00013

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Die *Safety*-Population entspricht dem FAS sowie auch der ITT-Population, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Die Bestimmung der UE erfolgt anhand MedDRA Version 24.1 und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der NCI-CTCAE-Kriterien Version 5.0. Demnach erfolgt die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt UE keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Studie D1346C00011

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und Verfahrensordnung hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Bestimmung der UE erfolgt anhand MedDRA Version 25.0 und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der NCI-CTCAE-Kriterien Version 5.0. Somit erfolgt die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt UE keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Studie SPRINT

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-226: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	**Anzahl Patientinnen und Patienten, n/N (%)**
Jegliche UE	49/50 (98,0)
Nicht-schwere UE (CTCAE Grad <3)	49/50 (98,0)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	34/50 (68,0)
SUE	15/50 (30,0)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	6/50 (12,0)
Dosisreduktionen aufgrund von UE	16/50 (32,0)
Therapieunterbrechungen aufgrund von UE	43/50 (86,0)
BID: Zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Quelle: (89)	

In der Studie **SPRINT** trat zum Datenschnitt vom 31.03.2022 bei 98,0 % (49/50) der Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Selumetinib im Verlauf der Studie mindestens ein UE auf. Bei den 98,0 % wurde ebenso bei allen Patientinnen und Patienten auch mindestens ein nicht schweres UE gemäß CTCAE Grad < 3 berichtet. Ein schweres UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 erlitten 68,0 % (34/50) der Studienpopulation und 30,0 % (15/50) der Patientinnen und Patienten wiesen ebenfalls ein SUE auf.

Eine Dosisreduktion aufgrund von UE war bei 32,0 % (16/50) bzw. eine Therapie-unterbrechung bei 86,0 % (43/50) der Patientinnen und Patienten im Verlauf der Studie notwendig. Die Therapie konnte überwiegend fortgesetzt werden, sodass nur sechs Patientinnen und Patienten (12,0 %) Selumetinib aufgrund eines UE absetzen mussten.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ohne Ereignisse die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen

Tabelle 4-227: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen (Sensitivitätsanalyse)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen	**Anzahl Patientinnen und Patienten, n/N (%)**
Jegliche UE	49/50 (98,0)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	31/50 (62,0)
SUE	11/50 (22,0)
BID: Zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Quelle: (89)	

Bei Betrachtung der UE ohne die Einbeziehung von Ereignissen, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen, blieb der Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE konstant (98,0 %). Hinsichtlich der schweren UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 trat bei drei (31/50; 62,0 %) bzw. bei den SUE bei vier (11/50; 22,0 %) Patientinnen und Patienten weniger ein entsprechendes UE auf, da diese mit einer Krankheitsprogression in Verbindung standen.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-228: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten)	**Anzahl Patientinnen und Patienten n/N (%)**
Jegliche UE	49/50 (98,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**42/50 (84,0)**
Zellulitis	5/50 (10,0)
Konjunktivitis	6/50 (12,0)
Follikulitis	5/50 (10,0)
Otitis media	15/50 (30,0)
Paronychie	28/50 (56,0)
Pharyngitis	9/50 (18,0)
Pharyngitis durch Streptokokken	7/50 (14,0)
Pneumonie	5/50 (10,0)
Sinusitis	7/50 (14,0)
Hautinfektion	9/50 (18,0)
Infektion der oberen Atemwege	13/50 (26,0)
Harnwegsinfektion	5/50 (10,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	**7/50 (14,0)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**29/50 (58,0)**
Anämie	27/50 (54,0)
Erkrankungen des Immunsystems	**6/50 (12,0)**
Überempfindlichkeit	6/50 (12,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**48/50 (96,0)**
Appetit vermindert	13/50 (26,0)
Dehydratation	8/50 (16,0)
Hyperglykämie	15/50 (30,0)
Hyperkaliämie	12/50 (24,0)
Hypermagnesiämie	6/50 (12,0)
Hypernatriämie	10/50 (20,0)
Hypalbuminämie	26/50 (52,0)
Hypokalzämie	15/50 (30,0)
Hypoglykämie	16/50 (32,0)
Hypokaliämie	15/50 (30,0)
Hypomagnesiämie	5/50 (10,0)
Hyponatriämie	11/50 (22,0)
Hypophosphatämie	9/50 (18,0)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten)	**Anzahl Patientinnen und Patienten n/N (%)**
Psychiatrische Erkrankungen	**25/50 (50,0)**
Angst	7/50 (14,0)
Schlaflosigkeit	12/50 (24,0)
Reizbarkeit	5/50 (10,0)
Erkrankungen des Nervensystems	**36/50 (72,0)**
Schwindelgefühl	15/50 (30,0)
Kopfschmerzen	28/50 (56,0)
Augenerkrankungen	**22/50 (44,0)**
Augenschmerzen	5/50 (10,0)
Tränensekretion verstärkt	8/50 (16,0)
Verschwommenes sehen	7/50 (14,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**15/50 (30,0)**
Ohrschmerzen	7/50 (14,0)
Herzerkrankungen	**13/50 (26,0)**
Sinustachykardie	11/50 (22,0)
Gefäßerkrankungen	**17/50 (34,0)**
Hypertonie	10/50 (20,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**41/50 (82,0)**
Husten	23/50 (46,0)
Epistaxis	16/50 (32,0)
Nasenverstopfung	20/50 (40,0)
Schmerzen im Oropharynx	26/50 (52,0)
Allergische Rhinitis	17/50 (34,0)
Rhinorrhö	7/50 (14,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**49/50 (98,0)**
Bauch aufgetrieben	5/50 (10,0)
Abdominalschmerz	25/50 (50,0)
Schmerzen Oberbauch	21/50 (42,0)
Obstipation	21/50 (42,0)
Zahnkaries	5/50 (10,0)
Diarrhö	37/50 (74,0)
Übelkeit	36/50 (72,0)
Schmerzen im Mund	5/50 (10,0)
Stomatitis	26/50 (52,0)
Erbrechen	43/50 (86,0)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten)	**Anzahl Patientinnen und Patienten n/N (%)**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**49/50 (98,0)**
Alopezie	12/50 (24,0)
Dermatitis akneiform	28/50 (56,0)
Trockene Haut	34/50 (68,0)
Ekzem	14/50 (28,0)
Änderungen der Haarfarbe	12/50 (24,0)
Schmerzen der Haut	5/50 (10,0)
Pruritus	26/50 (52,0)
Ausschlag makulo-papulös	25/50 (50,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**39/50 (78,0)**
Arthralgie	11/50 (22,0)
Rückenschmerzen	11/50 (22,0)
Nackenschmerzen	9/50 (18,0)
Schmerz in einer Extremität	18/50 (36,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**31/50 (62,0)**
Hämaturie	15/50 (30,0)
Proteinurie	14/50 (28,0)
Harninkontinenz	9/50 (18,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**44/50 (88,0)**
Ermüdung	28/50 (56,0)
Grippeähnliche Erkrankung	16/50 (32,0)
Lokalisiertes Ödem	9/50 (18,0)
Ödem peripher	9/50 (18,0)
Schmerz	11/50[a] (22,0)
Fieber	31/50 (62,0)
Untersuchungen	**49/50 (98,0)**
Alaninaminotransferase erhöht	19/50 (38,0)
Amylase erhöht	10/50 (20,0)
Aspartataminotransferase erhöht	23/50 (46,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	12/50 (24,0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	39/50 (78,0)
Kreatinin im Blut erhöht	17/50 (34,0)
Auswurffraktion verkleinert	13/50 (26,0)
Hämoglobin erhöht	13/50 (26,0)
Lipase erhöht	16/50 (32,0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	15/50 (30,0)
Lymphozytenzahl erhöht	13/50 (26,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	19/50 (38,0)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten)	**Anzahl Patientinnen und Patienten n/N (%)**
Thrombozytenzahl vermindert	6/50 (12,0)
Gewicht erhöht	5/50 (10,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	11/50 (22,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**29/50 (58,0)**
Sturz	14/50 (28,0)
Frakturen	11/50 (22,0)

BID: Zweimal täglich; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class, UE: Unerwünschte Ereignisse

a: Zum vorherigen Datenschnitt wurden 15 Ereignisse eines Schmerzes berichtet. Durch die Verwendung der MedDRA-Version 24.0 anstatt 21.0 werden vier dieser Ereignisse nun anders kodiert, dass zum gegenwärtigen Datenschnitt nur noch 11 Ereignisse eines Schmerzes berichtet wurden.

Quelle: (89)

In der Studie **SPRINT** kamen bei den Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE unter Selumetinib u. a. am häufigsten Ereignisse (> 70 %) der SOC der Infektionen und parasitären Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, der Haut und des Unterhautgewebes, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Untersuchungen vor.

Die am häufigsten unter Selumetinib beobachteten Ereignisse zum Datenschnitt vom 31. März 2021 traten in den PT Paronychie (56,0 %), Anämie (54,0 %), Hypalbuminämie (52,0 %), Schmerzen im Oropharynx (52,0 %), Abdominalschmerz (50,0 %), Diarrhö (74,0 %), Übelkeit (72,0 %), Stomatitis (52,0 %), Erbrechen (86,0 %), Dermatitis akneiform (56,0 %), trockene Haut (68,0 %), Pruritus (52,0 %), Ausschlag makulo-papulös (50,0 %), Ermüdung (56,0 %), Fieber (62,0 %) und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (78,0 %) auf.

Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT

Tabelle 4-229: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
Schwere UE gemaäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT (≥ 5 % der Patientinnen und Patienten)	**Anzahl Patientinnen und Patienten, n/N (%)**
Jegliche schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	34/50 (68,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Paronychie	**10/50 (20,0)** 4/50 (8,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**3/50 (6,0)**
Erkrankungen des Nervensystems Synkope	**4/50 (8,0)** 3/50 (6,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Hypoxie	**4/50 (8,0)** 4/50 (8,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Diarrhö Erbrechen	**13/50 (26,0)** 8/50 (16,0) 4/50 (8,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Dermatitis akneiform	**6/50 (12,0)** 3/50 (6,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Fieber	**4/50 (8,0)** 4/50 (8,0)
Untersuchungen Kreatinphosphokinase im Blut erhöht Gewicht erhöht	**12/50 (24,0)** 3/50 (6,0) 4/50 (8,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Frakturen	**4/50 (8,0)** 3/50 (6,0)
BID: Zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (89)	

Hinsichtlich der schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3), traten bei den Patientinnen und Patienten in der Studie **SPRINT** Ereignisse in den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Untersuchungen und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf.

Zum vorliegenden Datenschnitt haben die Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Selumetinib schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) u. a. in den PT Paronychie (8,0 %), Hypoxie (8,0 %), Diarrhö (16,0 %), Erbrechen (8,0 %), Fieber (8,0 %) und Gewicht erhöht (8,0 %) erfahren.

SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-230: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
SUE nach SOC und PT (≥ 5 % der Patientinnen und Patienten)	**Anzahl Patientinnen und Patienten n (%)**
Jegliche SUE	15/50 (30,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**6/50 (12,0)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**4/50 (8,0)**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**3/50 (6,0)**
BID: Zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (89)	

Bezüglich der SUE wurde nur bei den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (12,0 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (8,0 %) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (6,0 %) der Schwellenwert von 5 % erreicht. Kein PT erreichte die Häufigkeit zur Überschreitung des definierten Schwellenwertes.

Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT

In der nachfolgenden Tabelle 4-231 sind alle UE auf Ebene der PT und SOC gelistet, die beim Datenschnitt vom 31. März 2021 zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben.

Tabelle 4-231: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT	**Anzahl Patientinnen und Patienten n (%)**
Jegliche Therapieabbrüche aufgrund von UE	6/50 (12,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Paronychie	**1/50 (2,0)** 1/50 (2,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Neurofibrosarkom	**1/50 (2,0)** 1/50 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Diarrhö	**1/50 (2,0)** 1/50 (2,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Hautulkus	**1/50 (2,0)** 1/50 (2,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Akute Nierenschädigung	**1/50 (2,0)** 1/50 (2,0)
Untersuchungen Kreatinin im Blut erhöht Gewicht erhöht	**2/50 (4,0)** 1/50 (2,0) 1/50 (2,0)
BID: Zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (89)	

UE von speziellem Interesse (AESI)

Tabelle 4-232: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
	Anzahl Patientinnen und Patienten n (%)
Jegliches AESI	49 (98,0)
Nicht-schweres AESI (CTCAE ≤ 2)	49 (98,0)
Schweres AESI (CTCAE ≥ 3)	14 (28,0)
Schwerwiegendes AESI	4 (8,0)
AESI – Herzinsuffizienz	
Gesamtrate	21/50 (42,0)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	21/50 (42,0)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	0/50 (0,0)
SUE	1/50 (2,0)
AESI – Erythropenie-Effekte	
Gesamtrate	27/50 (54,0)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	26/50 (52,0)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	2/50 (4,0)
SUE	2/50 (4,0)
AESI – Leukopenie-Effekte	
Gesamtrate	29/50 (58,0)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	29/50 (58,0)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	2/50 (4,0)
SUE	0 (0,0)
AESI – Muskelbezogene Effekte	
Gesamtrate	44/50 (88,0)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	44/50 (88,0)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	5/50 (10,0)
SUE	2/50 (4,0)
AESI – Nagelstörungen	
Gesamtrate	28/50 (56,0)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	28/50 (56,0)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	4/50 (8,0)
SUE	0 (0,0)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum I** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
	Anzahl Patientinnen und Patienten n (%)
AESI – Auswirkungen der oralen Mukositis	
Gesamtrate	28/50 (56,0)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	28/50 (56,0)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	0/50 (0,0)
SUE	0/50 (0,0)
AESI – Körperliche Displasie	
Gesamtrate	0/50 (0,0)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	0/50 (0,0)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	0/50 (0,0)
SUE	0/50 (0,0)
AESI – Ausschlag, akneiform	
Gesamtrate	28/50 (56,0)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	28/50 (56,0)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	3/50 (6,0)
SUE	0/50 (0,0)
AESI – Ausschlag, nicht-akneiform	
Gesamtrate	38/50 (76,0)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	38/50 (76,0)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	1/50 (2,0)
SUE	0/50 (0,0)
AESI – Netzhauteffekte	
Gesamtrate	10/50 (20,0)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	10/50 (20,0)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	0/50 (0,0)
SUE	0/50 (0,0)
AESI – Thrombozytopenie-Effekte	
Gesamtrate	6/50 (12,0)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	6/50 (12,0)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	0/50 (0,0)
SUE	0/50 (0,0)

AESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; BID: Zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (89)

Insgesamt wurde bei 49 (98,0 %) Patientinnen und Patienten mindestens ein AESI beobachtet. Schwerwiegende AESI traten bei 4 (8,0 %) Patientinnen und Patienten auf und bei 14 (28,0 %) der Patientinnen und Patienten wurde mindestens ein schweres AESI gemäß CTCAE Grad ≥ 3 festgestellt.

Am häufigsten traten die AESI „Muskelbezogene Effekte“ (88,0 %) und „Ausschlag, nicht-akneiform“ (76,0 %) auf. Über alle AESI hinweg ist festzustellen, dass diese überwiegend von nicht schwerer Ausprägung sind und einem CTCAE Grad 1 oder 2 zugeordnet werden können.

Studie D1346C00013

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-233: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00013 **Datenschnitt: 08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	**Anzahl Patientinnen und Patienten, n/N (%)**
Jegliche UE	12/12 (100,0)
Nicht-schwere UE (CTCAE Grad <3)	11/12 (91,7)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	1/12 (8,3)
SUE	1/12 (8,3)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	0/12 (0,0)
Dosisreduktionen aufgrund von UE	2/12 (16,7)
Therapieunterbrechungen aufgrund von UE	3/12 (25,0)
BID: Zweimal täglich; ; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Quelle: (83)	

In der Studie **D1346C00013** ist bei allen Patientinnen und Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE aufgetreten. Die aufgetretenen UE waren jedoch fast ausschließlich (91,7 %) von nicht schwerer Ausprägung (CTCAE Grad < 3). Nur eine Patientin oder ein Patient (8,3 %) erlitt jeweils ein schweres (CTCAE Grad ≥ 3) bzw. ein schwerwiegendes UE.

Eine Dosisreduktion aufgrund von UE war bei 16,7 % (2/12) sowie eine Therapieunterbrechung bei 25,0 % (3/12) der Patientinnen und Patienten im Verlauf der Studie notwendig. Alle Patientinnen und Patienten konnten die Therapie fortsetzen. Keine Patientin oder kein Patient brach die Behandlung mit Selumetinib aufgrund eines UE ab.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-234: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00013 **Datenschnitt: 08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten)	**Anzahl Patientinnen und Patienten n/N (%)**
Jegliche UE	12/12 (100,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**8/12 (66,7)**
Impetigo	2/12 (16,7)
Paronychie	5/12 (41,7)
Erkrankungen des Nervensystems	**2/12 (16,7)**
Kopfschmerzen	2/12 (16,7)
Augenerkrankungen	**3/12 (25,0)**
Periorbitales Ödem	2/12 (16,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**2/12 (16,7)**
Epistaxis	2/12 (16,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**11/12 (91,7)**
Abdominalschmerz	3/12 (25,0)
Cheilitis	3/12 (25,0)
Diarrhö	5/12 (41,7)
Übelkeit	3/12 (25,0)
Stomatitis	4/12 (33,3)
Erbrechen	4/12 (33,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**12/12 (100,0)**
Alopezie	3/12 (25,0)
Dermatitis akneiform	6/12 (50,0)
Trockene Haut	4/12 (33,3)
Ekzem	7/12 (58,3)
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	**2/12 (16,7)**
Unregelmäßige Menstruation	2/12 (16,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**7/12 (58,3)**
Fieber	5/12 (41,7)
Untersuchungen	**4/12 (33,3)**
Aspartataminotransferase erhöht	2/12 (16,7)
Auswurffraktion verkleinert	2/12 (16,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**5/12 (41,7)**
BID: Zweimal täglich; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class Quelle: (83)	

In der Studie **D1346C00013** waren bei den Patientinnen und Patienten UE mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % unter Selumetinib aus den SOC der Infektionen und parasitären Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Augenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Untersuchungen und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen betroffen.

Die am häufigsten unter Selumetinib beobachteten Ereignisse zum Datenschnitt waren die PT Paronychie (41,7 %), Diarrhö (41,7 %), Stomatitis (33,3 %), Erbrechen (33,3 %), trockene Haut (33,3 %), Ekzem (58,3 %) und Fieber (41,7 %).

Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT

Tabelle 4-235: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00013 **Datenschnitt: 08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**
Schwere UE gemaäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT (≥ 5 % der Patientinnen und Patienten)	**Anzahl Patientinnen und Patienten, n/N (%)**
Jegliche schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	1/12 (8,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**1/12 (8,3)**
Paronychie	1/12 (8,3)
Untersuchungen	**1/12 (8,3)**
Alaninaminotransferase erhöht	1/12 (8,3)
Aspartataminotransferase erhöht	1/12 (8,3)
BID: Zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (83)	

Bezüglich der schweren UE nach CTCAE Grad ≥ 3 konnte nur bei einer Patientin bzw. einem Patienten ein mindestens ein Ereignis beobachtet werden. Derselbe Patient wies eine Paronychie aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie eine erhöhte Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase aus der SOC Untersuchungen auf.

SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-236: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00013 **Datenschnitt: 08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**
SUE nach SOC und PT (≥ 5 % der Patientinnen und Patienten)	**Anzahl Patientinnen und Patienten n (%)**
Jegliche SUE	1/12 (8,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Paronychie	**1/12 (8,3)** **1/12 (8,3)**
BID: Zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (83)	

Hinsichtlich der SUE trat bei nur einer Patientin oder einem Patienten in der Studie **D1346C00013** ein Ereignis auf. Dieses konnte in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen dem PT einer Paronychie zugeordnet werden.

UE von speziellem Interesse (AESI)

Tabelle 4-237: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00013 **Datenschnitt: 08. Dezember 2021**	***Safety*-Population** **N = 12**
	Anzahl Patientinnen und Patienten n (%)
Jegliches AESI	4/12 (33,0)
Nicht-schweres AESI (CTCAE ≤ 2)	4/12 (33,0)
Schweres AESI (CTCAE ≥ 3)	0/12 (0,0)
Schwerwiegendes AESI	0/12 (0,0)
AESI – kardiale Toxizität	
Gesamtrate	2/12 (16,7)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	2/12 (16,7)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	0/12 (0,0)
SUE	0/12 (0,0)
AESI –Muskeltoxizität	
Gesamtrate	2/12 (16,7)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	2/12 (16,7)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	0/12 (0,0)
SUE	0/12 (0,0)
AESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; BID: Zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (83)	

Insgesamt wurde bei 4 (33,0 %) Patientinnen und Patienten mindestens ein AESI beobachtet. Jeweils zwei Patientinnen oder Patienten wiesen eine kardiale Toxizität bzw. eine Muskeltoxizität auf. Keines der Ereignisse war schwer oder schwerwiegend.

In Bezug auf die weiteren definierten AESIs sind keine Ereignisse aufgetreten.

Studie D1346C00011

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-238: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	**Anzahl Patientinnen und Patienten, n/N (%)**
Jegliche UE	16/16 (100,0)
Nicht-schwere UE (CTCAE Grad <3)	Nicht berichtet
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	1/16 (6,3)
SUE	1/16 (6,3)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	0/16 (0,0)
Dosisreduktionen aufgrund von UE	0/16 (0,0)
Therapieunterbrechungen aufgrund von UE	3/16 (18,8)
BID: Zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Quelle: (84)	

In der Studie **D1346C00011** ist bei allen Patientinnen und Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE aufgetreten. Die aufgetretenen UE waren jedoch fast ausschließlich von nicht schwerer Ausprägung, da nur eine Patientin oder ein Patient (6,3 %) ein schweres (CTCAE Grad ≥ 3) bzw. ein schwerwiegendes UE im Verlauf der Studie erlitten hat.

Eine Therapieunterbrechung aufgrund von UE war bei 18,8 % (3/16) der Patientinnen und Patienten im Verlauf der Studie notwendig. Alle Patientinnen und Patienten konnten die Therapie fortsetzen. Keine Patientin oder kein Patient benötigte eine Dosisreduktion oder brach die Behandlung mit Selumetinib aufgrund eines UE ab.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-239: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten)	**Anzahl Patientinnen und Patienten n/N (%)**
Jegliche UE	16/16 (100,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**9/16 (56,3)**
Paronychie	4/16 (25,0)
Infektion der oberen Atemwege	2/16 (12,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**3/16 (18,8)**
Hyperurikämie	3/16 (18,8)
Augenerkrankungen	**4/16 (25,0)**
Okulare Hypertension	2/16 (12,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**5/16 (31,3)**
Husten	2/16 (12,5)
Nasenschleimhautentzündung	2/16 (12,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**7/16 (43,8)**
Oberer Abdominalschmerz	2/16 (12,5)
Stomatitis	2/16 (12,5)
Erbrechen	2/16 (12,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**10/16 (62,5)**
Trockene Haut	2/16 (12,5)
Ekzem	3/16 (18,8)
Ausschlag	3/16 (18,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**9/16 (56,3)**
Fieber	6/16 (37,5)
Untersuchungen	**11/16 (68,8)**
Alaninaminotransferase erhöht	4/16 (25,0)
Aspartataminotransferase erhöht	4/16 (25,0)
Blutalbumin verringert	5/16 (31,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	3/16 (18,8)
Hämoglobin verringert	2/16 (12,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**5/16 (31,3)**
BID: Zweimal täglich; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class Quelle: (84)	

In der Studie **D1346C00011** waren bei den Patientinnen und Patienten UE mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % unter Selumetinib aus den SOC der Infektionen und parasitären Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Augenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, der Haut und des Unterhautgewebes, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Untersuchungen und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen betroffen.

Die am häufigsten unter Selumetinib beobachteten Ereignisse zum Datenschnitt waren die PT Paronychie (25,0 %), Fieber (37,5 %), Alaninaminotransferase erhöht (25,0 %), Aspartataminotransferase erhöht (25,0 %) und Blutalbumin verringert (31,3 %).

Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT

Tabelle 4-240: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**
Schwere UE gemaäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT (≥ 5 % der Patientinnen und Patienten)	**Anzahl Patientinnen und Patienten, n/N (%)**
Jegliche schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	1/16 (6,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**1/16 (6,3)**
Sepsis	1/16 (6,3)
Harnwegsinfektion	1/16 (6,3)
BID: Zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (84)	

Bezüglich der schweren UE nach CTCAE Grad ≥ 3 konnte nur bei einer Patientin bzw. einem Patienten mindestens ein Ereignis beobachtet werden. Derselbe Patient wies eine Sepsis sowie eine Harnwegsinfektion aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf.

SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-241: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**
SUE nach SOC und PT (≥ 5 % der Patientinnen und Patienten)	**Anzahl Patientinnen und Patienten n (%)**
Jegliche SUE	1/16 (6,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**1/16 (6,3)**
Sepsis	1/16 (6,3)
Harnwegsinfektion	**1/16 (6,3)**

BID: Zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (84)

Hinsichtlich der SUE trat bei nur einer Patientin oder einem Patienten in der Studie **D1346C00011** ein Ereignis auf. Dieses wurde in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen dem PT einer Sepsis und Harnwegsinfektion zugeordnet.

UE von speziellem Interesse (AESI)

Tabelle 4-242: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 16. August 2022**	***Safety*-Population** **N = 16**
	Anzahl Patientinnen und Patienten n (%)
Jegliches AESI	5/16 (31,3)
Nicht-schweres AESI (CTCAE ≤ 2)	5/16 (31,3)
Schweres AESI (CTCAE ≥ 3)	0/16 (0,0)
Schwerwiegendes AESI	0/16 (0,0)
AESI – Lebertoxizität	
Gesamtrate	4/16 (25,0)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	4/16 (25,0)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	0/16 (0,0)
SUE	0/16 (0,0)
AESI –Muskeltoxizität	
Gesamtrate	3/16 (18,8)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	3/16 (18,8)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	0/16 (0,0)
SUE	0/16 (0,0)
AESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; BID: Zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Quelle: (84)	

Insgesamt wurde bei 5 (31,3 %) Patientinnen und Patienten mindestens ein AESI beobachtet. Während vier Patientinnen oder Patienten (25,0 %) eine Lebertoxizität aufwiesen, zeigten drei Patientinnen und Patienten (18,8 %) eine Muskeltoxizität. Keines der Ereignisse war schwer oder schwerwiegend.

In Bezug auf die weiteren definierten AESIs sind keine Ereignisse aufgetreten.

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

Da die Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** nur ergänzend zu der Befristungsauflage der Studie **SPRINT** dargestellt werden, wurde im Weiteren von der Durchführung einer Meta-Analyse abgesehen.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Zulassungsstudie **SPRINT** sowie die weitere Evidenz auf Basis der Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Entsprechend der Vorgaben der Modulvorlage des G-BA sowie der Methodik des IQWiG im Methodenpapier sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstest ($p < 0,05$) untersucht werden. Interaktionstests sind im Rahmen einarmiger Studien nicht möglich, weshalb die Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) zur Studie **SPRINT** im Anhang 4-G deskriptiv dargestellt werden. Für die Studie **D1346C00013** sowie **D1346C00011** wurden auf Basis der Studienpopulation von 12 bzw. 16 Patientinnen und Patienten keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Studie SPRINT

Studienbericht/Statistischer Analyseplan

1. AstraZeneca. Clinical Study Protocol - SPRINT: 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). 11-C-0161 M. Stand: 28.09.2016. 2016. (9).

2. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244: HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type I (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Version 5.0. Stand: 21.01.2019. 2019. (97).

3. 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. (27).

4. AstraZeneca. Clinical Study Report Addendum - 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). Long Term Efficacy and Safety Update. Stand: 05.04.2022. 2022. (88).

Studienregistereinträge

5. National Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT01362803. A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; Hydrogen Sulfate in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). [online]. Stand: 27.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01362803 [Zugriff: 27.04.2023]. 2023. (64).

6. National Cancer Institute, C. T. E. P., „. EU Clinical Trials Register: 2016-000847-16. A Phase 1/2 Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase(MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244, ARRY-142886, Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000847-16/3rd [Zugriff: 24.04.2023]. 0000. (65).

7. National Cancer Institute (NCI). ICTRP Search Portal: NCT01362803. 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) [online]. Stand: 27.03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01362803 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023. (66).

Publikationen

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. (63).

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. (17).

Studie D1346C00013

Studienbericht/Statistischer Analyseplan

10. AstraZeneca. Clinical Study Protocol - 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). Version 4.0. Stand: 12.09.2022. 2022. (30).

11. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan - 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). Version 2.0. Stand: 08.07.2020. 2020. (98).

12. 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 1. Stand: 08.11.2021. 2021. (28).

13. 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. (83).

Studienregistereinträge

14. AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: NCT04495127. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 26.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04495127 [Zugriff: 26.04.2023]. 2023. (67).

15. AstraZeneca. ICTRP Search Portal: NCT04495127. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 12.12.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04495127 [Zugriff: 24.04.2023]. 2022. (68).

16. AstraZeneca KK. ICTRP Search Portal: JPRN-JapicCTI-205422. 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) [online]. Stand: 17.05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205422 [Zugriff: 24.04.2023]. 2021. (69).

Studie D1346C00011

Studienbericht/Statistischer Analyseplan

17. AstraZeneca. Clinical Study Protocol - D1346C00011: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Version 3.0. . Stand: 30.09.2021. 2021. (85).

18. AstraZeneca Statistical Analysis Plan - D1346C00011: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Version 3.0. 2022. (99).

19. AstraZeneca. Interim 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: 20.05.2022. 2022. (29).

20. 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. (84).

Studienregistereinträge

21. AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: NCT04590235. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 21.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04590235?term=D1346C00011&draw=2&rank=1 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023. (70).

22. AstraZeneca. ICTRP Search Portal: NCT4590235. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 01.05.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590235 [Zugriff: 01.05.2023]. 2023. (71).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe

Selumetinib wurde am 17.06.2021 für die Behandlung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 zugelassen. Von der EMA wurde Selumetinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan-Drug) eingestuft (100). Damit gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die einarmige pivotale Selumetinib-Studie **SPRINT** (Phase-II, Stratum 1) unter Berücksichtigung der in Japan bzw. China durchgeführten einarmigen Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** herangezogen.

Die vorgelegten einarmigen Studien werden nach der VerfO des G-BA der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zugeordnet. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens basieren methodisch auf dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 (101). Soweit möglich, werden die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens anhand von Effektschätzern inklusive der Angabe von 95 %-KI, p-Werten und deren statistischer Signifikanz bewertet.

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei den Studien **SPRINT**, **D1346C00013** und **D1346C00011** handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-I/II bzw. Phase-I-Studien. Eine Bewertung der Verzerrungsaspekte hat für Studien mit einem nicht-randomisierten Studiendesign zusammenfassend nicht zu erfolgen.

In einem einarmigen Studiendesign kann die Erzeugung einer Randomisierungssequenz, die verdeckte Gruppenzuteilung sowie auch Verblindung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer bzw. der Prüfärztin und des Prüfarztes hinsichtlich der Intervention nicht erfolgen.

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert (Anhang 4-F).

Validität der Endpunkte

Für einarmige Studien ist gemäß VerfO und Methodenpapier von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen. Je nach Art des Endpunktes und der Größe des

beobachteten Effektes können dennoch Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden im vorliegenden Dossier etablierte sowie patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt. Die Endpunkte wurden in beiden Studien standardisiert erhoben und bewertet. Die Patientenrelevanz der eingeschlossenen Endpunkte wurde in Abschnitt 4.2.5.2 begründet. Die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind ausreichend validiert. So wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte wird durch das einarmige Studiendesign nicht reduziert.

Mit dem einarmigen Studiendesign der pivotalen Studie **SPRINT** und **D1346C00013** sowie **D1346C00011** mit niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise mit „Anhaltspunkt“ bewertet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Für Selumetinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gilt der Zusatznutzen als durch die Zulassung belegt. Nach § 5 Absatz 8 Satz 1 AM-NutzenV ist somit lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen. Im Folgenden werden hierfür die im Abschnitt 4.3.2.3 beschriebenen Ergebnisse zunächst für jeden Endpunkt zusammengefasst und anschließend zur Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib wurde die pivotale Studie **SPRINT** (Phase-II, Stratum 1) sowie die Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** herangezogen.

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

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse mit Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von Selumetinib für die patientenrelevanten Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit aus der pivotalen Studie **SPRINT** ist in Tabelle 4-243, für die Studie **D1346C00013** in Tabelle 4-244 sowie für die Studie **D1346C00011** in Tabelle 4-245 dargestellt.

Tabelle 4-243: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **SPRINT**

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumen-änderung der Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*	beträchtlich
	-26,51 ± 13,563 -27,85	
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % *n/N (%)*	
	77,1	
Ansprechen	*Objektive Ansprechrate (ORR)* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	34/50 (68,0) [53,3; 80,5]	
	Bestes objektives Ansprechen (BOR) *n/N (%)*	
	Vollständiges Ansprechen: 0/50 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 34/50 (68,0) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 3/50 (6,0) Stabile Erkrankung: 11/50 (22,0) Krankheitsprogression: 0/50 (0,0) Nicht beurteilbar: 2/50 (4,0)	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Ansprechen (Fortsetzung)	*Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)* *n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	beträchtlich
	34/50 (68,0) 8,0 [4,0; 8,0]	
	Dauer des Ansprechens (DOR) *n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	
	Ansprechen mit nachfolgender Progression oder Tod: 8/34 (23,5) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 26/34 (76,5) n. e. [n. e.; n. e.]	
PFS	*n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	beträchtlich
	Progression: 10/50 (20,0) Progressionsfrei bis zum Datenschnitt: 40/50 (80,0) Median: n. e. [n. e.; n. e.]	
Schmerzen		
NRS-11	*Schmerz des von den Patientinnen und Patienten bestimmten PN* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 7/7 (100,0) [59,0; 100,0] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	
	NRS-11 – Schmerz des von der Prüfärztin/ dem Prüfarzt bestimmten PN *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	
	NRS-11 – Gesamttumorschmerz *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	
	NRS-11 – Sonstige Schmerzen *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 4/6 (66,7) [22,3; 95,7] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 2/6 (33,3) [4,3; 77,7]	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur Schmerz-linderung	*Schmerzlinderung (≥ 2 Punkte) ohne erhöhte Schmerzmittelgabe* *n/N (%)* *Median (Monate) [95 %-KI]*	beträchtlich
	14/34 (41,2) 1,87 [1,74; 3,55]	
	Schmerzlinderung (≥ 2 Punkte) oder verringerte Schmerzmittelgabe *n/N (%)* *Median (Monate) [95 %-KI]*	
	15/34 (44,1) 3,71 [1,87; n. e.]	
PII	*PII –Selbstberichtet (8–18 Jahre)* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 0,9 Punkte): 12/31 (38,7) [21,8; 57,8] Verschlechterung (≥ 0,9 Punkte): 5/31 (16,1) [5,5; 33,7]	
	PII – Elternberichtet (5–18 Jahre) *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,9 Punkte): 25/45 (55,6) [40,0; 70,4] Verschlechterung (≥ 0,9 Punkte): 9/45 (20,0) [9,6; 34,6]	
Motorfunktion		
PROMIS	*PROMIS – Selbstberichtet (5–18 Jahre)* *n/N (%)*	beträchtlich
	<u>Mobilität</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 6/22 (27,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 3/22 (13,6)	
	<u>obere Extremitäten</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 7/21 (33,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 5/21 (23,8)	
	PROMIS – Elternberichtet (5–7 Jahre) *n/N (%)*	
	<u>Mobilität</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 4/8 (50,0) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 1/8 (12,5)	
	<u>obere Extremitäten</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 3/8 (37,5) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 0/8 (0,0)	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
PROMIS (Fortsetzung)	*PROMIS – Elternberichtet (8–18 Jahre)* *n/N (%)*	beträchtlich
	Mobilität Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 14/23 (60,9) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 2/23 (8,7)	
	obere Extremitäten Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 8/22 (36,4) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 4/22 (18,2)	
MMT	*MMT – Gesamt* *n/N (%) [95 %-KI]*	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 2/30 (6,7) [0,8; 22,1] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/30 (3,3) [0,1; 17,2]	
	MMT – Unilateral untere Extremität *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/11 (9,1) [0,2; 41,3] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/11 (0,0) [0,0; 28,5]	
	MMT – Unilateral obere Extremität *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/12 (8,3) [0,2; 38,5] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/12 (0,0) [0,0; 26,5]	
	MMT – Bilateral untere Extremitäten *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/6 (0,0) [0,0; 45,9] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/6 (16,7) [0,4; 64,1]	
	MMT – Bilateral obere Extremitäten *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	
ROM	*ROM – Gesamt* *Mittelwert ± s*	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 97,73 ± 168,154	
	ROM – Unilateral untere Extremität *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -4,00 ± 50,107	
	ROM – Unilateral obere Extremität *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 123,00 ± 181,054	
	ROM – Bilateral untere Extremität *Mittelwert ± s*	
	Keine ausreichenden Daten für die Analyse zu Zyklus 49 verfügbar	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
	ROM – Bilateral obere Extremität *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 199,67 ± 225,567	
Grooved Pegboard-Test	*Grooved Pegboard Test – Z-Score – PN beeinträchtigte Hand* *Mittelwert ± s*	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -1,39 ± 1,646	
Greifkraft und Schlüsselgriff	*Greifkraft – linke Hand (in kg)* *Mittelwert ± s*	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 10,09 ± 16,103	
	Greifkraft – rechte Hand (in kg) *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 13,06 ± 15,412	
	Schlüsselgriff – unilateraler PN – beeinträchtigte Hand (in kg) *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 37 gegenüber Baseline: 6,19 ± 9,457	
Beinlängen-diskrepanz	*Unterschied in der Beinlänge (cm)* *Mittelwert ± s*	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -1,01 ± 1,387	
Sehfähigkeit	*Sehtest – HOTV-Tafel – rechtes Auge* *n/N (%) [95 %-KI]*	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 1/5 (20,0) [0,5; 71,6]	
	Sehtest – HOTV-Tafel – linkes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 3/5 (60,0) [14,7; 94,7]	
	Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – rechtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): – Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): –	
	Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – linkes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	
	Exophthalmometrie – rechtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 2/7 (28,6) [3,7; 71,0] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Sehfähigkeit (Fortsetzung)	*Exophthalmometrie – linkes Auge* *n/N (%) [95 %-KI]*	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	
	Exophthalmometrie – von PN beeinträchtigtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	
	Exophthalmometrie – nicht beeinträchtigtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 3/7 (42,9) [9,9; 81,6] Verschlechterung (≥ 2 mm): 6/7 (85,7) [42,1; 99,6]	
Atemfunktion	*Einsekundenkapazität ($FEV_{1/0,75}$)* *n/N (%) [95 %-KI]*	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 15 %): 9/11 (81,8) [48,2; 97,7] Verschlechterung (≥ 15 %): 2/11 (18,2) [2,3; 51,8]	
	Atemwegswiderstand (R_{20}) *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 15 %): 5/10 (50,0) [18,7; 81,3] Verschlechterung (≥ 15 %): 5/10 (50,0) [18,7; 81,3]	
	Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (Events/Schlafstunde) *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: +0,575 ± 1,4614	
Darm- und Blasenfunktion: DVQ	*DVQ – Selbstberichtet* *n/N (%) [95 %-KI]*	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 7,8 Punkte): 1/1 (100,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 7,8 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	
	DVQ – Elternberichtet *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 7,8 Punkte): 3/8 (37,5) [8,5; 75,5] Verschlechterung (≥ 7,8 Punkte): 1/8 (12,5) [0,3; 52,7]	
Allgemeiner Gesundheitszustand		
Symptom-checkliste	*Verbesserung der Symptome der Symptomcheckliste*	beträchtlich
	Je nach Symptom Verbesserung um mindestens eine Kategorie bei 2 % – 51 % der Patientinnen und Patienten	
6MWT	*6MWT* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 30 m): 20/31 (64,5) [45,4; 80,8] Verschlechterung (≥ 30 m): 17/31 (54,8) [36,0; 72,7]	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
GIC	*GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Tumorschmerz* *n/N (%)*	beträchtlich
	Verbesserung[a]: 25/31 (80,6) Verschlechterung[b]: 1/31 (3,2)	
	GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtschmerz *n/N (%)*	
	Verbesserung[a]: 23/31 (74,2) Verschlechterung[b]: 1/31 (3,2)	
	GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität *n/N (%)*	
	Verbesserung[a]: 27/31 (87,1) Verschlechterung[b]: 0/31 (0,0)	
	GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Tumorschmerz *n/N (%)*	
	Verbesserung[a]: 11/15 (73,3) Verschlechterung[b]: 1/15 (6,7)	
	GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Gesamtschmerz *n/N (%)*	
	Verbesserung[a]: 10/15 (66,7) Verschlechterung[b]: 2/15 (13,3)	
	GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität *n/N (%)*	
	Verbesserung[a]: 13/15 (86,7) Verschlechterung[b]: 0/15 (0,0)	
	GIC: Elternberichtet (8–18 Jahre) – Tumorschmerz *n/N (%)*	
	Verbesserung[a]: 24/32 (75,0) Verschlechterung[b]: 0/32 (0,0)	
	GIC: Elternberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtschmerz *n/N (%)*	
	Verbesserung[a]: 23/32 (71,9) Verschlechterung[b]: 1/32 (3,1)	
	GIC: Elternberichtet (8–18 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität *n/N (%)*	
	Verbesserung[a]: 26/32 (81,3) Verschlechterung[b]: 0/32 (0,0)	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL	*PedsQL: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtscore* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 13/31 (41,9) [24,5; 60,9] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 7/31 (22,6) [9,6; 41,1]	
	PedsQL: Elternberichtet (3–7 Jahre) – Gesamtscore *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 12/16 (75,0) [47,6; 92,7] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 5/16 (31,3) [11,0; 58,7]	
	PedsQL: Elternberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtscore *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 23/32 (71,9) [53,3; 86,3] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 3/32 (9,4) [2,0; 25,0]	
Sicherheit		
UE	*Unerwünschte Ereignisse (UE)* *n/N (%)*	kein Zusatznutzen
	49/50 (98,0)	
	Schwerwiegende UE (SUE) *n/N (%)*	
	15/50 (30,0)	
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) *n/N (%)*	
	34/50 (68,0)	
	Nicht schwere UE vom CTCAE Grad < 32 *n/N (%)*	
	49/50 (98,0)	
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE *n/N (%)*	
	6/50 (12,0)	

6MWT: 6-Minuten Gehtest; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes Objektives Ansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; DVQ: Disfunctional Voiding Questionnaire; $FEV_{1/0,75}$: Einsekundenkapazität; GIC: Global Impression of Change; HOTV: Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V; KI: Konfidenzintervall; MMT: manueller Muskeltest; n. b.: nicht berechenbar; NF1: Neurofibromatose Typ 1; n. e.: Nicht erreicht; NRS-11: Numerical Rating Scale; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Krankheitsprogression; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PFS: Progressionsfreies Überleben; PII: Pain Interference Index; PN: Plexiformes Neurofibrom; PR: Partielles Ansprechen; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; ROM: Bewegungsfreiheit; s: Standardabweichung; SD: Stabile Erkrankung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: Erreichen der Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“

b: Erreichen der Kategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“

Tabelle 4-244: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **D1346C00013**

Endpunkt	Studie D1346C00013 (N = 12) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumen-änderung der Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*	beträchtlich
	-26,55 ± 29,601 -28,10	
	Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % *n/N (%)*	
	58,3	
Ansprechen	*Objektive Ansprechrate (ORR)* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	4/12 (33,3) [9,9; 65,1] *Hinweis: Bei zwei weiteren Patientinnen und Patienten (16,7 %) lag ein unbestätigtes PR vor, welches im weiteren Studienverlauf noch nicht bestätigt werden konnte.*	
	Bestes objektives Ansprechen (BOR) *n/N (%)*	
	Vollständiges Ansprechen: 0/12 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 4/12 (33,3) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 2/12 (16,7) Stabile Erkrankung: 6/12 (50,0) Krankheitsprogression: 2/12 (16,7) Nicht beurteilbar: 0/12 (0,0)	
	Dauer des Ansprechens (DOR) *n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	
	Ansprechen mit nachfolgender Progression: 1/4 (25,0) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 3/4 (75,0) n. e. [7,46; n. e.]	
Allgemeiner Gesundheitszustand		
CGIC	*n/N (%)*	beträchtlich
	Verbesserung[a]: 5/12 (41,7) Verschlechterung[b]: 0/12 (0,0)	

Endpunkt	Studie D1346C00013 (N = 12) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL	*PedsQL: Selbstberichtet – Gesamtscore* *Mittelwert ± s*	beträchtlich
	Veränderung Zyklus 13 gegenüber Baseline: +6,43 ± 6,069	
	PedsQL: Elternberichtet – Gesamtscore *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 13 gegenüber Baseline: +1,27 ± 11,687	
Sicherheit		
UE	*Unerwünschte Ereignisse (UE)* *n/N (%)*	kein Zusatznutzen
	12/12 (100,0)	
	Schwerwiegende UE (SUE) *n/N (%)*	
	1/12 (8,3)	
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) *n/N (%)*	
	1/12 (8,3)	
	Nicht schwere UE vom CTCAE Grad < 32 *n/N (%)*	
	11/12 (91,7)	
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE *n/N (%)*	
	0/12 (0,0)	

BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes Objektives Ansprechen; CGIC: Clinical Global Impression; CR: Vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; DVQ: Disfunctional Voiding Questionnaire; GIC: Global Impression of Change; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; NF1: Neurofibromatose Typ 1; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Krankheitsprogression; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PII: Pain Interference Index; PR: Partielles Ansprechen; s: Standardabweichung; SD: Stabile Erkrankung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: Erreichen der Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“

b: Erreichen der Kategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“

Tabelle 4-245: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **D1346C00011**

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumen-änderung der Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*	beträchtlich
	Prüfarzt -34,48 ± 12,588 -36,11 ICR -33,09 ± 22,013 -33,75	
	Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % (%)	
	Prüfarzt: 87,5 ICR: 75,0	
Volumen-änderung der nicht-Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*	
	N = 1 Prüfarzt -36,92 ± n. b. -36,92 ICR -23,60 ± n. b. -23,60	
	Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % *n/N (%)*	
	N = 1 Prüfarzt: 100,0 ICR: 100,0	
Ansprechen	*Objektive Ansprechrate (ORR)* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	Prüfarzt 10/16 (62,5) [35,4; 84,8] ICR 5/16 (31,3) [11,0; 58,7] *Hinweis: Alle sieben Patientinnen und Patienten mit einem unbestätigten partiellen Ansprechen als bestes Ansprechen hatten zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht die Möglichkeit, das partielle Ansprechen in der nachfolgenden Visite zu bestätigen.*	

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Ansprechen (Fortsetzung)	*Bestes objektives Ansprechen (BOR)* *n/N (%)*	
	Prüfarzt Vollständiges Ansprechen: 0/16 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 10/16 (62,5) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 4/16 (25,0) Stabile Erkrankung: 2/16 (12,5) Krankheitsprogression: 0/16 (0,0) Nicht beurteilbar: 0/16 (0,0)	
	ICR Vollständiges Ansprechen: 0/16 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 5/16 (31,3) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 7/16 (43,8) Stabile Erkrankung: 3/16 (18,8) Krankheitsprogression: 1/16 (6,3) Nicht beurteilbar: 0/16 (0,0)	
	Zeit bis zum Ansprechen *n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	
	Prüfarzt 10/16 (62,5) 3,7 [3,52; 3,81] ICR 5/16 (31,3) 3,8 [3,71; n. e.]	
	Dauer des Ansprechens (DOR) *n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	
	Prüfarzt Ansprechen mit nachfolgender Progression: 0/10 (0,0) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 10/16 (62,5) n. e. [n. e.; n. e.] ICR Ansprechen mit nachfolgender Progression: 1/5 (20,0) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 4/16 (25,0) n. e. [8,57; n. e.]	

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
PFS	*n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	beträchtlich
	Prüfarzt Progression: 1/16 (6,3) Median: n. e. [11,10; n. e.] ICR Progression: 3/16 (18,8) Median: 15,93 [11,10; n. e.]	
Schmerz		
PII	*Selbstberichtet (Zyklus 10)* *Mittelwert ± SE [95 %-KI]*	beträchtlich
	-0,7 ± 0,11 [-0,9; -0,4]	
	Elternberichtet (Zyklus 12) *Mittelwert ± SE [95 %-KI]*	
	-0,6 ± 0,23 [-1,1; -0,1]	
Motorfunktion		
PROMIS	*Selbstberichtet (Zyklus 10)* *Mittelwert ± SE [95 %-KI]*	beträchtlich
	Itembank Mobilität: 2,4 ± 0,47 [1,3; 3,4] Itembank obere Extremitäten: 0,7 ± 0,33 [0,0; 1,5]	
	Elternberichtet (Zyklus 12) *Mittelwert ± SE [95 %-KI]*	
	Itembank Mobilität: 1,4 ± 0,80 [-0,4; 3,3] Itembank obere Extremitäten: 1,1 ± 0,34 [0,4; 1,9]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL	*PedsQL: Selbstberichtet – Gesamtscore (Zyklus 12)* *Mittelwert ± SE [95 %-KI]*	beträchtlich
	12,4 ± 1,38 [9,3; 15,4]	
	PedsQL: Elternberichtet – Gesamtscore (Zyklus 12) *Mittelwert ± SE [95 %-KI]*	
	22,1 ± 2,73 [16,5; 27,7]	

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
UE	*Unerwünschte Ereignisse (UE)* *n/N (%)*	kein Zusatznutzen
	16/16 (100,0)	
	Schwerwiegende UE (SUE) *n/N (%)*	
	1/16 (6,3)	
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) *n/N (%)*	
	1/16 (6,3)	
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE *n/N (%)*	
	0/16 (0,0)	

BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes Objektives Ansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall; n. b: nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; NF1: Neurofibromatose Typ 1; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Krankheitsprogression; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PFS: Progressionsfreies Überleben; PII: Pain Interference Index; PR: Partielles Ansprechen; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; s: Standardabweichung; SD: Stabile Erkrankung; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Patientinnen und Patienten mit NF1 haben, vor allem aufgrund eines erhöhten Lebenszeitrisikos für die Entwicklung bösartiger Tumoren, eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung (1). Das mittlere und mediane Sterbealter von Patientinnen und Patienten mit NF1 liegt bei 54-59 Jahren (1). Aufgrund des hohen Sterbealters, und da es sich bei den PN selbst nicht um maligne Tumoren handelt, stellt die Mortalität in der hier vorliegenden pädiatrischen Indikation nicht die wesentliche Krankheitslast dar. Bei Patientinnen und Patienten mit NF1 im Kindes- und Jugendalter wird noch nicht mit einer gegenüber der Allgemeinbevölkerung signifikant erhöhten Mortalität gerechnet. Aus diesem Grund war das Gesamtüberleben weder in der pivotalen Studie **SPRINT** noch in den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** als eigenständiger Endpunkt präspezifiziert. Todesfälle wurden jedoch generell über die Erfassung der Sicherheit erhoben.

In allen Studien traten bis zum jeweiligen Datenschnitt keine Todesfälle unter der Behandlung mit Selumetinib auf.

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

Morbidität

Volumenänderung der PN/Tumoransprechen

Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wächst das Volumen der PN kontinuierlich (2). Eine spontane Reduktion des Volumens von PN bei Kindern und Jugendlichen wurde bislang weder in klinischen Studien (2, 3) noch in der Praxis durch Fachärzte beobachtet (4). So kam auch der G-BA in den Tragenden Gründen zur Erstbewertung von Selumetinib zu der Schlussfolgerung, dass im natürlichen Krankheitsverlauf mit hinreichender Sicherheit keine Spontanremission im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) auftritt (5). Bei Betrachtung der Ergebnisse aus einer natürlichen Verlaufskontrolle (Studie NCI-08-C-0079) ist von einem durchschnittlichen jährlichen Wachstum der PN in Höhe von +22,9 % auszugehen. Im Kontrollarm der Studie 01-C-0222 wurde eine Zunahme des Volumens um +27,4 % pro Jahr festgestellt.

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

Ein partielles Tumoransprechen (≥ 20 % Verringerung des Volumens der Zielläsion) zeigten insgesamt 68,0 % (34/50) der Patientinnen und Patienten in der Studie **SPRINT**. Zusätzlich konnte bei 22,0 % eine Stabilisierung des PN erreicht werden, was bereits einen Therapiefortschritt im AWG darstellt. Im Median wurde das Tumoransprechen nach acht Zyklen unter Selumetinib erreicht und kann zudem als langanhaltend charakterisiert werden. Im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt (32,0 Zyklen) konnte die maximale Dauer des Ansprechens zum Datenschnitt vom 31. März 2021 deutlich auf 64,0 Zyklen erhöht werden. Mit 50,0 % der Patientinnen und Patienten hatte auch weiterhin ein hoher Anteil auf die Behandlung mit Selumetinib angesprochen. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde zum aktuellen Datenschnitt noch nicht erreicht.

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

Unter der Behandlung mit Selumetinib ergibt sich in der einarmigen Studie **D1346C00013** eine stetige und deutliche Reduktion des PN-Tumorvolumens über alle Erhebungszeitpunkte hinweg. Die durchschnittliche beste erreichte prozentuale Volumenreduktion aller Patientinnen und Patienten auf Basis eines unabhängigen Reviews war mit -26,55 % vergleichbar zur Studie

SPRINT. Eine Reduktion des Tumorvolumens von über 20 % konnte bei mehr als der Hälfte der Studienpopulation (7/12; 58,3 %) festgestellt werden.

Auch in der Studie **D1346C00011** konnte eine deutliche Reduktion des Tumorvolumens bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten im Studienverlauf beobachtet werden. Die beste erreichte prozentuale Volumenreduktion der Zielläsion betrug, gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, -34,48 % bzw. -33,09 % bei Beurteilung anhand des ICR. Eine Reduktion des Tumorvolumens von mehr als 20 % erreichten 87,5 % (Beurteilung durch den Prüfarzt) bzw. 75,0 % (Beurteilung anhand des ICR) der Studienpopulation. Bei nur einer Patientin bzw. einem Patienten in der pädiatrischen Kohorte wurde eine nicht-Zielläsion bei Studienbeginn bestimmt. Bezüglich dieser konnte gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt ebenso eine Volumenreduktion von -36,92 % beobachtet werden.

Diese Volumenreduktion der PN geht mit einer beträchtlichen, relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes für die Patientinnen und Patienten einher: Sie profitieren insbesondere durch die Verkleinerung der großen, äußerlich sichtbaren Tumoren, die zu schweren Entstellungen führen und die in der Studie **SPRINT** 88,0 %, in der Studie **D1346C00013** 91,7 % und in der Studie **D1346C00011** 31,3 % der Patientinnen und Patienten betrafen. Des Weiteren werden Symptome gelindert, die direkt durch die PN und deren Raumforderung ausgelöst werden. In der Regel steigt die Morbidität mit zunehmendem Volumen der PN, sodass eine Volumenreduktion sowie das Verhindern des weiteren Wachstums von höchster Relevanz für die Patientinnen und Patienten ist (2).

Zudem besteht bei den PN ein Entartungsrisiko zu malignen peripheren Nervenscheiden-tumoren (MPNST) (6), welches mit zunehmendem Volumen der PN ansteigt (7). Um dieses Entartungsrisiko, welches wesentlich zu der verringerten Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit PN beiträgt, zu reduzieren, ist es essenziell das Wachstum der PN zu stoppen oder eine Volumenverringerung zu bewirken. Dies kann durch die Behandlung mit Selumetinib erreicht werden.

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

Progressionsfreies Überleben

Im Studienverlauf der Studie **SPRINT**, mit einer maximalen Beobachtungszeit von knapp unter 6 Jahren bis zum Datenschnitt vom 31. März 2021 (72 Zyklen, je 28 Tage), waren nur 10 Fälle (20,0 %) progredient. Bedingt durch die geringe Anzahl an Progressionsereignissen wurde der Median für diesen Zeitraum noch nicht erreicht. Bei vier der zehn Patientinnen und Patienten zeigt sich (siehe Abbildung 4-9), dass die Volumenwerte der Ziel-PN trotz Krankheits-progression unterhalb des Ausgangswertes bei Behandlungsbeginn mit Selumetinib liegen. Folglich weisen diese Patientinnen und Patienten durch die initiale Volumenreduktion

weiterhin eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Studienstart ohne kausale Behandlungsmöglichkeit auf.

In der Studie **D1346C00011** konnte gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt nur bei einer Patientin bzw. einem Patienten (6,3 %) eine Krankheitsprogression festgestellt werden. Die Patientin bzw. der Patient wies ein partielles Ansprechen zu Zyklus 8 auf. Das Volumen des Ziel-PN nahm zu Zyklus 12 um ≥ 20 % gegenüber dem besten erreichten Ansprechen zu, weshalb diese Zunahme als Krankheitsprogression eingestuft wurde. Das Volumen des Ziel-PN nahm jedoch zu Zyklus 16 im Vergleich zum Ausgangswert erneut um -22,9 % ab, wodurch dieses nachfolgend wieder als partielles Ansprechen eingestuft wurde. Auf Grundlage der ICR-Bewertung wurde bei 3 Patientinnen und Patienten (18,8 %) eine Krankheitsprogression dokumentiert. Das mediane PFS betrug zum Datenschnitt 15,9 Monate (95 %-KI [11,10; n. e.]). Bei einer Patientin bzw. einem Patienten wurde das bestätigte partielle Ansprechen bei der Beurteilung zu Zyklus 12 bestimmt, aber das Ziel-PN-Volumen stieg bei einer anschließenden nicht geplanten Visite um ≥ 20 % im Vergleich zum besten erreichten Ansprechen. Der Volumenanstieg der nicht-Zielläsion wurde als Krankheitsprogression gewertet, obwohl das Ziel-PN bei dieser Patientin bzw. diesem Patienten immer noch um -23,7 % im Vergleich zu Studienbeginn reduziert war.

Schmerz

PN verursachen häufig Schmerzen, die trotz analgetischer Therapie den Alltag der Patientinnen und Patienten deutlich einschränken (8). Dabei ist hervorzuheben, dass die durch die PN hervorgerufene Symptomatik und Schmerzen sehr heterogen sind, sodass hier bei Baseline nicht alle Patientinnen und Patienten unter Schmerzen litten oder die Schmerzen ggf. durch Analgetika-Behandlung kontrolliert waren. Die Ausprägung der Symptomatik ist abhängig von der Lokalisation der PN sowie auch des Volumens. Folglich geht die Erkrankung bei der pädiatrischen Patientenpopulation mit einer großen Variabilität einher.

Entsprechend hervorzuheben ist die schnell einsetzende (ab Zyklus 3), deutliche und anhaltende Linderung der Schmerzen der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib. Mittels Schmerzbeurteilung anhand der Numerical Rating Scale (NRS-11) in der Studie **SPRINT** wurden für die tumorassoziierten-Schmerzkategorien statistisch signifikante Verbesserungen in der Schmerzintensität zu jedem Erhebungszeitpunkt festgestellt. Hinsichtlich der Kategorie der sonstigen Schmerzen waren signifikante Effekte ab Zyklus 13 zu beobachten. Zudem wurden die Ergebnisse anhand der Responderanalysen bestätigt. Im Studienverlauf erzielten 67,7 % der Patientinnen und Patienten für ein selbstgewähltes PN, welches identisch mit der Auswahl der Prüfärztin/des Prüfarztes war, während der Behandlung mit Selumetinib eine klinisch relevante Verbesserung des Schmerzes (Verringerung ≥ 2 Punkte). Eine Reduktion der Schmerzen zeigte sich ebenfalls bei 60,0 % für ein von der Prüfärztin/dem Prüfarzt bestimmtes PN, bei 53,8 % für den Gesamttumorschmerz und bei 65,4 % für sonstige Schmerzen. Eine Verschlechterung des Schmerzes um ≥ 2 Punkte in den tumorassoziierten-Schmerzkategorien trat nur bei 12,9-20,0 % der Patientinnen und Patienten über den Studienverlauf auf und folglich deutlich seltener im Vergleich zu einer klinisch relevanten Verbesserung. Bei Betrachtung der Patientinnen und Patienten, welche ein

anderes Ziel-PN als der Arzt gewählt haben, konnte für das selbstbestimmte PN bei allen Patientinnen und Patienten (100,0 %) eine klinisch relevante Verbesserung des Schmerzes anhand der NRS-Skala festgestellt werden.

Die Verbesserung der Schmerzsymptomatik wurde auch mit einem zweiten Erhebungsinstrument in der Studie **SPRINT** festgestellt. Eine klinisch relevante Verbesserung der Beeinträchtigung des Alltags durch die PN-assoziierten Schmerzen mittels Pain Interference Index (PII) um 0,9 Punkte (15 % der Skalenspannweite) wurde für den selbstberichteten PII von 38,7 % der Patientinnen und Patienten und für den elternberichteten PII von 55,6 % der Patientinnen und Patienten erreicht. Eine Verschlechterung um mindestens 0,9 Punkte trat sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII je Visite bei überwiegend deutlich unter 10 % der Patientinnen und Patienten ein. Diese positiven therapeutischen Effekte durch Selumetinib konnten durch die MMRM-Analyse bestätigt werden, in welcher sich statistisch signifikante Verbesserungen sowohl für den selbstberichteten PII als auch für den elternberichteten PII zu jedem Erhebungszeitpunkt unter der Behandlung mit Selumetinib zeigten.

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

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

Motorfunktion

PN können, je nach Lokalisation, die motorischen Funktionen der Patientinnen und Patienten entscheidend einschränken. Durch die Behandlung mit Selumetinib können die motorischen Funktionen stabilisiert und wiederhergestellt werden.

PROMIS

Eine deutliche Verbesserung trat unter der Behandlung mit Selumetinib für den Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)-Fragebogen für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten auf. Für den selbstberichteten PROMIS (5–18 Jahre) berichteten 27,3 % bzw. 33,3 % der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 4,8 Punkte für die Itembänke Mobilität bzw. obere Extremitäten. Für den elternberichteten PROMIS (5–18 Jahre) waren es jeweils 58,1 % und 36,7 % der Patientinnen und Patienten. Auch bei differenzierter Betrachtung der Alterskategorien 5-7 Jahre

und 8–18 Jahre zeigten sich vergleichbare Anteile hinsichtlich einer Verbesserung. Eine klinisch relevante Verschlechterung trat über den Studienverlauf für den selbstberichteten und elternberichteten PROMIS (5–18 Jahre) mit 0,0–23,8 % deutlich seltener auf. Anhand der Ergebnisse aus dem PROMIS-Fragenbogen zeigt sich daher eine beträchtliche Verbesserung der Motorfunktion durch die Behandlung mit Selumetinib.

Die erzielten Ergebnisse in der Studie **SPRINT** werden durch die Ergebnisse der Studie **D1346C00011** gestützt. So zeigten sich in der Studie **D1346C00011** nicht nur positive Veränderungen der Durchschnittswerte gegenüber dem Studienbeginn, sondern auch relevante Effekte anhand des MMRM-Modells. Die Mobilität und die Funktion der oberen Extremitäten der Patientinnen und Patienten verbesserten sich im Vergleich zum Ausgangswert leicht. Dies war unabhängig davon, ob die Ergebnisse auf den Angaben der Eltern oder der Patientinnen und Patienten selbst beruhten. Die Selbsteinschätzung der Mobilität und der Funktion der oberen Extremitäten verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert zu Zyklus 8 am stärksten (2,9 Punkte bzw. 1,0 Punkt). Die maximale Verbesserung des von den Eltern angegebenen Mobilitätswertes wurde in Zyklus 6 (1,5 Punkte) und die maximale Verbesserung des von den Eltern angegebenen Wertes für die oberen Extremitäten wurde in Zyklus 10 (1,3 Punkte) erreicht.

MMT

Die Kraft der Muskelgruppen im selben Körperquadranten wie das PN, gemessen mittels Manuellem Muskeltest (MMT), verbesserte sich im zeitlichen Verlauf der Studie **SPRINT** unter der Behandlung mit Selumetinib. So konnte zu Zyklus 49 für den MMT-Gesamtscore eine Verbesserung der Punktzahl um durchschnittlich 0,34 ± 0,254 Punkte festgestellt werden. Diese Verbesserung der Muskelkraft anhand des MMT-Gesamtscore konnte auch anhand des MMRM-Modells bestätigt werden, welches durch die Altersadjustierung nicht nur auf das Wachstum des Kindes alleine zurückgeführt werden kann. Der minimale klinisch relevante Unterschied (Minimal Important Difference; MID) von 0,75 Punkten wird jedoch von den meisten Patientinnen und Patienten nicht erreicht. Auch die Bewegungsfreiheit (ROM) der Gelenke im selben Körperquadranten wie das PN verbesserte sich während der Behandlung mit Selumetinib leicht (Erhöhung um 97,73 ± 168,154 Grad bis Zyklus 49). Diese Verbesserung der Bewegungsfreiheit wurde durch die Analyse mittels MMRM bestätigt.

Grooved Pegboard-Test

Die mittlere benötigte Zeit für den Geschicklichkeitstest Grooved Pegboard-Test sowie auch der Z-Score und die Anzahl der fallengelassenen Stifte wies im Studienverlauf der Studie **SPRINT** Schwankungen auf. Die bis zu Zyklus 25 beobachtete Verbesserung im vorherigen Datenschnitt konnte auch zum aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 bestätigt werden. Zum neuen Datenschnitt konnten leichte bis moderate Verbesserungen (geringere Punktwerte, kürzere Ausführungszeiten) im Zeitverlauf über einen längeren Beobachtungszeitraum festgestellt werden.

Greifkraft und Schlüsselgriff

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

Atemfunktion

Die PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind, können die Atemfunktion der Patientinnen und Patienten erheblich einschränken und in seltenen Fällen einen lebensbedrohlichen Zustand hervorrufen. Durch die Behandlung mit Selumetinib kann die Atemfunktion der Patientinnen und Patienten mit Atemwegs-PN gesteigert werden. Unter der Behandlung mit Selumetinib verbesserte sich die Einsekundenkapazität ($FEV_{1/0,75}$) - für Kinder im Vorschulalter wird das Volumen betrachtet, das sich innerhalb von 0,75 Sekunden ausatmen lässt ($FEV_{0.75}$) - in der Studie **SPRINT** um die klinische Relevanzschwelle von 15 % des Ausgangswertes bei 81,8 % der Patientinnen und Patienten. Eine Verschlechterung um die klinische Relevanzschwelle erlangten nur 18,2 % der Patientinnen und Patienten im Studienverlauf.

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

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

Sehfähigkeit

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

Darm- und Blasenfunktion

Nur wenige Patientinnen und Patienten in der Studie **SPRINT** waren von PN-assoziierten Morbiditäten der Darm- und Blasenfunktion betroffen, sodass für den selbstberichteten Fragebogen Disfunctional Voiding Questionnaire (DVQ) Fragebogen (ausgefüllt von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 8 Jahren) nur Daten zu einer Patientin bzw. einem Patienten vorlagen. Während diese Patientin bzw. dieser Patient zu allen Visiten

insgesamt eine Verbesserung um 7,8 Punkte aufwies, wurde eine klinisch relevante Verbesserung für den elternberichteten DVQ bei 37,5 % der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib erreicht. Nach dem Zyklus 13 trat keine Verschlechterung für den elternberichteten DVQ mehr ein.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Symptomcheckliste

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

Global Impression of Change

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

Eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes konnte auch anhand der Studie **D1346C00013** mittels des Clinical Global Impression of Change (CGIC) bestätigt werden. Zu Zyklus 13 zeigten 16,7 % der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung in der Kategorie „viel besser“ und 25,0 % der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung in der Kategorie

„moderat besser“. Bei keiner Patientin/keinem Patienten wurde zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie eine Verschlechterung des CGIC festgestellt.

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

6-Minuten Gehtest

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

Fazit zur Morbidität

Durch die deutliche Reduktion sowie die Stabilisierung des Tumorvolumens und der damit erzielten Verhinderung der Krankheitsprogression führte die Behandlung mit Selumetinib zu einer Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufs von PN bei NF1. Die Behandlung führte weiterhin zu einer beträchtlichen und schnellen Linderung von Schmerzen, einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und einer leichten Verbesserung der Motor- und Atemfunktion. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich folglich eine unter den unterstützenden Maßnahmen bisher nicht erreichte Verbesserung der durch die PN hervorgerufenen Symptomatik und somit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Selumetinib.

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Durch die vielfältige Symptomatik der PN (wie z. B neuropathische tumorassoziierte Schmerzen, motorische Einschränkungen, Muskelschwäche und Lähmungen, Einschränkungen der Atemfunktion, der Darm- oder Blasenfunktion sowie Entstellungen) ist die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten stark eingeschränkt. Diese kann durch die Behandlung mit Selumetinib verbessert werden. 41,9 % der Patientinnen und Patienten in der Studie **SPRINT** erreichten im Gesamtscore des PedsQL (selbstberichtet; 8–18 Jahre) während der Behandlung mit Selumetinib eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite). Für den elternberichteten PedsQL wurde eine solche klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sogar für 75,0 % der Patientinnen und Patienten (3-7 Jahre) bzw. 71,9 % (8–18 Jahre) gezeigt. Eine Verschlechterung trat nur in 9,4-31,3 % der Fälle (selbstberichtet und elternberichtet) ein. Diese deutliche Verbesserung wurde in allen der 4 Subskalen des PedsQL (physische, emotionale, soziale und schulische Funktionsskala) beobachtet und anhand statistisch signifikanter Verbesserungen zu allen Erhebungszeitpunkten bestätigt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde somit bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib deutlich verbessert.

Auch in der Studie **D1346C00013** war hinsichtlich des selbstberichteten PedsQL eine konsistente Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu allen Zeitpunkten bis zum aktuellen Datenschnitt zu verzeichnen. Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline betrug 6,43 ± 6,069 für den Gesamtwert an Zyklus 13. Auch der elternberichtete PedsQL zeigte eine positive mittlere Veränderung über den Studienverlauf. Insgesamt verbesserte sich die selbst- und elternbewertete Lebensqualität der Patientinnen und Patienten im Laufe der Zeit und blieb bis zum aktuellen Datenschnitt erhalten.

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

Fazit zur Lebensqualität

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

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie **SPRINT** traten UE jeglichen Schweregrades bei 98,0 % der Patientinnen und Patienten auf. In den meisten Fällen waren die Ereignisse jedoch nicht schwer und führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation. 68,0 % der Patientinnen und Patienten hatten mindestens ein schweres UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 und 30 % wiesen ein SUE auf. Zum Behandlungsabbruch aufgrund von UE kam es nur bei 12,0 % der Patientinnen und Patienten. Zudem war bei zwei dieser sechs Patientinnen und Patienten die Ärztin/der Arzt der Meinung, dass die Patientin/der Patient weiterhin von Selumetinib profitieren konnte, sodass eine Behandlung später im Rahmen des Compassionate Use Programms (CPU) wieder aufgenommen wurde (9). Bei insgesamt 98 % der Patientinnen und Patienten traten Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI) auf, jedoch nur bei 28,0 % schwere (CTCAE Grad ≥ 3) AESI und bei 8,0 % schwerwiegende AESI.

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

In der Studie **D1346C00011** ist bei allen Patientinnen und Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE aufgetreten. Die aufgetretenen UE waren jedoch fast ausschließlich von nicht schwerer Ausprägung (CTCAE Grad < 3), da nur eine Patientin oder ein Patient (6,3 %) ein schweres (CTCAE Grad ≥ 3) bzw. ein schwerwiegendes UE im Verlauf der Studie erlitten hat. Bei differenzierter Betrachtung der Ereignisse sind im Vergleich zur Studie **SPRINT** und **D1346C00013** keine zusätzlichen Sicherheitssignale identifiziert worden.

Fazit zur Sicherheit

Die bei der Behandlung mit Selumetinib auftretenden UE sind in der Regel gut behandelbar und reversibel. Unerwartete Nebenwirkungen traten bei der Therapie mit Selumetinib nicht auf. SUE und schwere UE, die im Rahmen der Behandlung aufgetreten sind, konnten erfolgreich therapiert und behoben werden. Weiterhin liegen in der Fachinformation Anweisungen zu potenziellen Dosisanpassungen vor. Insgesamt zeigte sich aufgrund der beobachteten unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen ein gutes Sicherheitsprofil für die Behandlung mit Selumetinib. Für die Endpunktkategorie Sicherheit wird jedoch **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Patientinnen und Patienten mit inoperablen und symptomatischen PN bei NF1 sind einem hohen Risiko für ein weiteres PN-Wachstum ausgesetzt. Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wachsen die PN kontinuierlich. Dabei ist das PN-Wachstum unkontrolliert und unvorhersehbar. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die PN häufig nicht vollständig resektabel, da sie in der Regel mit dem umliegenden Gewebe verflochten sind. Zudem entsteht durch die Resektion oftmals ein erhebliches Komplikationsrisiko sowie ein zusätzlicher Impuls für ein wiederkehrendes Tumorwachstum. Besonders schnell wachsen die PN bei jüngeren Kindern im Alter von 3–5 Jahren (2, 10). Einer der Merkmale von PN ist deren häufig äußerliche Sichtbarkeit (2, 11). In der Studie **SPRINT** führte dies dazu, dass 88,0 % der Kinder und Jugendlichen durch die PN entstellt waren. Dies hat erhebliche negative Konsequenzen auf das Selbstbild der Patientinnen und Patienten: Sie finden sich unattraktiv und meiden soziale Kontakte (12, 13). Dies führt zu einem hohen Maß an psychischem Stress und kann Depressionen auslösen (13, 14). Je größer das sichtbare Tumorvolumen bei diesen Patientinnen und Patienten ist, desto schwerer ist die Entstellung. PN, die im Kopf- oder Halsbereich auftreten, können zu funktionellen Deformierungen führen und in schweren Fällen bei großem Tumorvolumen sogar das gesamte Gesicht entstellen (15, 16). Somit hat die Größe der PN einen direkten Einfluss auf die Schwere der Entstellung.

Durch die Behandlung mit Selumetinib kann eine Reduktion des PN-Tumorvolumens erreicht werden, die bisher mittels der standartisierten Therapiemaßnahmen nicht möglich war. Viele Patientinnen und Patienten zeigten eine deutliche und klinisch relevante Verringerung des Tumorvolumens, wodurch die Krankheitslast, unter anderem auch durch die Verringerung der Entstellung, reduziert wird. Die Größe der PN korreliert jedoch nicht allein mit dem Ausmaß der Symptomatik, sondern es kommt vor allem auch auf die Lokalisation des PN an. So können z. B. kleinere PN auf dem Augenlid eine erhebliche Beeinträchtigung des Sehvermögens und Schmerzen verursachen. Folglich sind bei der Gesamtbeurteilung der bei den Patientinnen und Patienten verursachten Einschränkungen die verschiedenen Faktoren unabhängig voneinander einzubeziehen. Neben der Volumenreduktion großer PN durch Selumetinib werden auch kleine PN stabilisiert und somit ein weiteres Wachstum begrenzt (17). Die Stabilisierung der PN bzw. kleinerer PN kann zudem dazu beitragen, die mit einem Wachstum einhergehende Symptomatik zu verhindern. Bei den Patientinnen und Patienten in der Studie **SPRINT** sowie in den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011**, konnte bei den Patientinnen und Patienten, die keine deutliche Reduktion des Tumorvolumens aufwiesen, das PN überwiegend stabilisiert und das Tumorwachstum aufgehalten werden. Mit einer ausschließlich symptomatischen Behandlung wären diese Therapieerfolge nicht möglich gewesen. Dies ist insbesondere für Patientinnen und Patienten im AWG entscheidend, da diese unter inoperablen PN deutlich stärker zu leiden hätten und durch das weitere Wachstum der PN mit einer weiteren Verschlimmerung der Entstellungen zu rechnen wären.

Da der Endpunkt Entstellung aufgrund notwendiger Einwilligungserklärungen jedes einzelnen Patienten im vorliegenden Modul 4 nicht detailliert adressiert werden kann, wird nachfolgend die hohe Relevanz für die Betroffenen anhand eines exemplarischen Beispiels dargelegt. Das im linken Bild (siehe Abbildung 4-1) dargestellte PN der Halsregion bei einem 10 Jahre alten Patienten wies vor der Behandlung mit Selumetinib ein Volumen von 185 ml auf und konnte bereits nach 13 Behandlungszyklen um 36,2 % reduziert werden. Die Verminderung der durch das PN verursachten Entstellung ist im rechten Bild deutlich erkennbar (17).

Abbildung 4-149: 10 Jahre alter Patient aus SPRINT Studie. Links: Vor Behandlung mit Selumetinib; rechts: nach 13 Zyklen.
Quelle: (17)

Nach fast fünf Jahren der Behandlung mit Selumetinib ist das Tumorvolumen über 60 % reduziert worden. Der betroffene Patient wird nun nicht mehr auf die Entstellung angesprochen, da der Tumor kaum noch sichtbar ist (18).

Abbildung 4-150: 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: (18)

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

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

Neben der Größe korreliert insbesondere die Lokalisation der PN mit der Symptomatik bzw. der Morbidität (2). In der Regel ist im Krankheitsverlauf ein weiteres Wachstum der PN und entsprechend eine weitere Verschlechterung der PN-assoziierten Symptome zu erwarten (2, 19, 20). Durch die Behandlung mit Selumetinib kann die durch PN hervorgerufene Symptomatik entscheidend reduziert werden.

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

Selumetinib kann die PN-bedingten heterogenen Symptome effektiv lindern oder stabilisieren. Hervorzuheben ist insbesondere die erzielte Schmerzlinderung durch die Behandlung mit Selumetinib. Als erste zielgerichtete Therapieoption können mit Selumetinib zudem die durch die PN eingeschränkten körperlichen Funktionen verbessert werden. Dabei erhöht sich auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Vor der Einführung von Selumetinib konnten die Symptome im Kinder-. und Jugendlichenalter im AWG nicht zufriedenstellend behandelt werden. Lediglich eine patientenindividuelle, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität war möglich. Eine solche symptomatische Therapie, beispielsweise durch regelmäßige Schmerzmitteleinnahme, auf die viele Patientinnen und Patienten bislang angewiesen waren, ist jedoch bei Weitem nicht ausreichend und birgt Risiken in Form von Schmerzmittelabhängigkeiten oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen (21).

Des Weiteren besteht bei PN ein Entartungsrisiko zu malignen MPNST, welche die Lebensbedrohlichkeit der PN bei NF1 begründen, da sie die Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit PN erheblich verkürzen (6). Dabei steigt das Entartungsrisiko mit zunehmendem Volumen der PN (7). Um dieses Risiko zu reduzieren ist es essenziell, das Wachstum der PN zu stoppen und eine Volumenverringerung zu erreichen. Dies ist durch die kausale Behandlung mit Selumetinib erstmals möglich.

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

Insgesamt weist Selumetinib ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. SUE und schwere UE, die im Rahmen der Behandlung auftraten, konnten erfolgreich behandelt werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Selumetinib ist uneingeschränkt positiv zu bewerten. Selumetinib zeigt auch nach längerer Beobachtungsdauer keine neuen bzw. schwerwiegenden Sicherheitssignale auf und auftretende UE sind durch die in der Fachinformation beschriebenen Dosisanpassungen gut behandelbar. Dies wird seitens der European Medicines Agency (EMA) im Rahmen des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Reports bestätigt. So weist Selumetinib gemäß EMA, insbesondere auch vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, ein gutes Verträglichkeitsprofil mit gut behandelbaren unerwünschten Ereignissen auf.

Fazit zum Zusatznutzen von Selumetinib

Der natürliche Verlauf der NF1 ist durch ein kontinuierliches Wachstum der PN bei den Patientinnen und Patienten gekennzeichnet(2). Dadurch verstärkt sich die Entstellung der Patientinnen und Patienten fortwährend, und auch die physische und psychologische Belastung steigt immer weiter. Dieses Tumorwachstum ist insbesondere für Kinder sehr belastend, da in dieser Altersgruppe die PN am schnellsten wachsen (22). Die PN werden von verschiedenster Tumor-bedingter Symptomatik begleitet. Je nach Lokalisation können PN starke Schmerzen starke Schmerzen verursachen sowie die körperlichen Funktionen, wie Motorik, Atem-, Darm- und Blasenfunktion oder Sehfähigkeit, stark beeinträchtigen. Mit zunehmendem Volumen der PN steigt auch der Einfluss auf die Morbidität (2). Die Kinder und Jugendlichen leiden sehr stark unter den PN und deren Begleit- und Folgeerscheinungen, sodass sowohl ihr Gesundheitszustand als auch ihre Lebensqualität stark eingeschränkt sind, was in der Folge psychologische Belastungen und Stigmatisierung auslöst.

Mit Selumetinib steht für Patientinnen und Patienten mit inoperablen und symptomatischen PN die erste hoch wirksame und zugleich sehr gut verträgliche Therapieoption zu Verfügung. Selumetinib inhibiert selektiv MEK1/2 (Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase), hemmt somit wirksam und zuverlässig das durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Wachstum der PN und kann dieses sogar umkehren. Es handelt sich bei Selumetinib um die erste zugelassene zielgerichtete Therapie, welche dem Wachstum der PN entgegengewirkt, das Tumorvolumen stabilisiert und reduziert damit auch wirksam die heterogenen Symptommanifestationen angeht. Folglich wird die hohe Krankheitslast durch die PN-assoziierten Symptome beträchtlich reduziert und auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. Das gut kontrollierbare Verträglichkeitsprofil von Selumetinib ermöglicht zudem eine zuverlässige Anwendung bei allen Patientinnen und Patienten im AWG. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sowie des therapeutischen Bedarfes im Anwendungsgebiet lassen sich folgende Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu Selumetinib treffen:

- Adressierung eines hohen therapeutischen Bedarfes für ein pädiatrisches Patientenkollektiv;

- Erste kausale und hoch wirksame medikamentöse Behandlungsmöglichkeit;
- Wirksamkeitsnachweis in einer Patientenpopulation mit heterogener Manifestation der Symptomatik in Abhängigkeit von der Lokalisation der PN;
- Deutliche Reduktion des Tumorvolumens um durchschnittlich 27-34 %, was eine Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufes bedeutet;
- Erzielung eines langanhaltenden Tumoransprechens bei 63-68 % der Patientinnen und Patienten;
- Relevante Verbesserung der Entstellung und damit der Stigmatisierung und Folgekomplikationen im Kindes- und Jugendalter;
- Niedrigere Volumenwerte der Ziel-PN im Vergleich zum Ausgangswert bei Behandlungsbeginn trotz Krankheitsprogression;
- Schnell eintretende und signifikante Reduktion der Schmerzsymptomatik;
- Klinisch bedeutsame Verbesserungen bei der Symptomatik (sowohl selbstberichtet als auch der elternberichtet) und Verbesserung der funktionellen Bewertungen;
- Klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität;
- Nachgewiesene gute Verträglichkeit im Rahmen der Langzeitbehandlung ohne das Auftreten neuer Sicherheitssignale;
- Erhöhung der Aussagesicherheit der Effekte durch Bestätigung anhand einer längeren Nachbeobachtungszeit in der Studie **SPRINT** sowie konsistenten Ergebnissen aus weiterer Evidenz.

Insgesamt entsprechen die beobachteten Effekte daher einer großen und klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bei einem gut kontrollierbaren Verträglichkeitsprofil, was die Quantifizierung des Zusatznutzens auch bei der vorliegenden einarmigen Studienlage ermöglicht. So hat der G-BA bereits bei einem früheren Bewertungsverfahren auf Basis einer einarmigen Studie aufgrund einer nicht vorhandenen Spontanremission des Tumors im AWG des Basalzellkarzinom, welches u. a. mit einer deutlichen Entstellung einhergeht, einen Zusatznutzen quantifiziert (23). Aus dem deutlichen Therapiefortschritt und der Deckung des therapeutischen Bedarfes sowie insbesondere der Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufes, lässt sich ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Selumetinib ableiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-246: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden entsprechend Abschnitt 4.3.2.1 keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen von Selumetinib nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden neben der einarmigen pivotalen Studie **SPRINT** (Phase-II, Stratum 1) auch die einarmigen, in China und in Japan durchgeführten Studien **D1346C00011** und **D1346C00013** herangezogen. Bei der systematischen bibliographischen Recherche sowie Studienregisterrecherche zu Selumetinib zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz den einarmigen, multizentrischen klinischen Studien entspricht.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend. Es liegen alle Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zur Bewertung des Ausmaßes der Zusatznutzens von Selumetinib vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend. Im vorliegenden Dossier werden keine Surrogatendpunkte dargestellt.

4.6 Referenzliste

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

1. Rasmussen, 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. Nguyen, R., Jett, K., Harris, G. J., Cai, W., Friedman, J. M. et al. Benign whole body tumor volume is a risk factor for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. Journal of neuro-oncology 2014; 116(2): 307-13.

8. 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.

9. AstraZeneca. Clinical Study Protocol - SPRINT: 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). 11-C-0161 M. Stand: 28.09.2016. 2016.

10. Dombi, E., Solomon, J., Gillespie, A. J., Fox, E., Balis, F. M. et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. Neurology 2007; 68(9): 643-7.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. Fekih-Romdhane, F., Othman, S., Sahnoun, C., Helayem, S., Abbes, Z. et al. [Anxiety disorders in type 1 neurofibromatosis: A case report]. Arch Pediatr 2015; 22(9): 956-60.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. Anderson, J. L., Gutmann, D. H. Neurofibromatosis type 1. Handbook of clinical neurology 2015; 132: 75-86.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

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

26. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-5.

27. 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.

28. 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 1. Stand: 08.11.2021. 2021.

29. AstraZeneca. Interim 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: 20.05.2022. 2022.

30. AstraZeneca. Clinical Study Protocol - 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). Version 4.0. Stand: 12.09.2022. 2022.

31. Solomon, J., Warren, K., Dombi, E., Patronas, N., Widemann, B. Automated detection and volume measurement of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1 using magnetic resonance imaging. Comput Med Imaging Graph 2004; 28(5): 257-65.

32. Dombi, E., Ardern-Holmes, S. L., Babovic-Vuksanovic, D., Barker, F. G., Connor, S. et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. Neurology 2013; 81(21 Suppl 1): S33-40.

33. Koerling, A.-L. No friends 1. Orphanet Journal of Rare Diseases 2020; 15(1): 50.

34. 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.

35. Dogra, B. B., Rana, K. S. Facial plexiform neurofibromatosis: A surgical challenge. Indian Dermatol Online J 2013; 4(3): 195-8.

36. 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.

37. 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 neuenWirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib [online]. Stand: 06.02.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_TrG.pdf [Zugriff: 25.05.2023]. 2014.

38. 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 - Propranolol [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3117/2015-02-19_AM-RL-XII_Propranolol_2014-09-01-D-128_TrG.pdf [Zugriff: 25.05.2023]. 2015.

39. 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 – Ingenolmebutat (Aufhebung des Beschlusses vom 21. Februar 2019) [online]. Stand: 20.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6790/2020-08-20_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_D-378_Aufhebung-Beschluss-21-02-2019_TrG.pdf [Zugriff: 25.05.2023]. 2020.

40. 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.

41. Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T., French, M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63 Suppl 11: S240-52.

42. Jensen, M. P. The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. J Pain 2003; 4(1): 2-21.

43. Farrar, J. T., Young, J. P., Lamoreaux, L., Werth, J. L., Poole, R. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. PAIN 2001; 94: 149-158.

44. Kendrick, D. B., Strout, T. D. The minimum clinically significant difference in patient-assigned numeric scores for pain. American Journal of Emergency Medicine 2005; 23: 828-832.

45. Salaffi, F., Stancati, A., Alberto Silvestri, C., Ciapetti, A., Grassi, W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. European Journal of Pain 2004; 8(4): 283-291.

46. Voepel-Lewis, T., Burke, C. N., Jeffreys, N., Malviya, S., Tait, A. R. Do 0-10 numeric rating scores translate into clinically meaningful pain measures for children? Anesth Analg 2011; 112(2): 415-21.

47. Martin, S., Nelson Schmitt, S., Wolters, P. L., Abel, B., Toledo-Tamula, M. A. et al. Development and validation of the English Pain Interference Index and Pain Interference Index-Parent report. Pain Med 2015; 16(2): 367-73.

48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Telotristatethyl. [online]. Stand: 15.01.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2133/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Telotristatethyl-D-318.pdf [Zugriff: 25.05.2023]. 2018.

49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Volanesorsen [online]. Stand: 15.11.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3197/2019-08-15_Nutzenbewertung-G-BA_Volanesorsen_D-469.pdf [Zugriff: 25.05.2023]. 2019.

50. PROMIS. PHYSICAL FUNCTION SCORING MANUAL. [online]. Stand: 04.05.2021. URL: http://www.healthmeasures.net/administrator/components/com_instruments/uploads/PROMIS%20Physical%20Function%20Scoring%20Manual.pdf [Zugriff: 24.04.2023]. 2021.

51. Cella, D., Yount, S., Rothrock, N., Gershon, R., Cook, K. et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. Med Care 2007; 45(5 Suppl 1): S3-s11.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Burosumab. [online]. Stand: 02.01.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3331/2019-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab_D-492.pdf [Zugriff: 24.04.2023]. 2020.

53. Thissen, D., Liu, Y., Magnus, B., Quinn, H., Gipson, D. S. et al. Estimating minimally important difference (MID) in PROMIS pediatric measures using the scale-judgment method. Qual Life Res 2016; 25(1): 13-23.

54. MEDICAL RESEARCH COUNCIL. Aids to the examination of the peripheral nervous system, Memorandum no. 45. LONDON: HER MAJESTY'S STATIONERY OFFICE. [online]. Stand: 1976. URL: https://www.ukri.org/wp-content/uploads/2021/12/MRC-011221-AidsToTheExaminationOfThePeripheralNervousSystem.pdf [Zugriff: 24.04.2023]. 1976.

55. Ciesla, N., Dinglas, V., Fan, E., Kho, M., Kuramoto, J. et al. Manual muscle testing: a method of measuring extremity muscle strength applied to critically ill patients. J Vis Exp 2011(50).

56. Lafayette Instrument Company Inc. Grooved Pegboard Test. User's Manual. [online]. Stand: 28.10.2015. URL: http://www.limef.com/downloads/MAN-32025-forpdf-rev0.pdf [Zugriff: 24.05.2023]. 2015.

57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff Voretigen Neparvovec [online]. Stand: 15.07.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3039/2019-04-15_Nutzenbewertung-G-BA-Voretigen-Neparvovec-D-436.pdf [Zugriff: 25.05.2023]. 2019.

58. Plotkin, S. R., Davis, S. D., Robertson, K. A., Akshintala, S., Allen, J. et al. Sleep and pulmonary outcomes for clinical trials of airway plexiform neurofibromas in NF1. Neurology 2016; 87(7 Suppl 1): S13-20.

59. Harmatz, P., Cattaneo, F., Ardigò, D., Geraci, S., Hennermann, J. B. et al. Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. Molecular Genetics and Metabolism 2018; 124(2): 152-160.

60. Perrot, S., Lantéri-Minet, M. Patients' Global Impression of Change in the management of peripheral neuropathic pain: Clinical relevance and correlations in daily practice. Eur J Pain 2019; 23(6): 1117-1128.

61. Varni, J. W., Burwinkle, T. M., Seid, M., Skarr, D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. Ambul Pediatr 2003; 3(6): 329-41.

62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Tisagenlecleucel (ALL) [online]. Stand: 01.07.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3666/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-529.pdf [Zugriff: 25.05.2023]. 2020.

63. 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.

64. National Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT01362803. A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; Hydrogen Sulfate in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). [online]. Stand: 27.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01362803 [Zugriff: 27.04.2023]. 2023.

65. National Cancer Institute, C. T. E. P., „. EU Clinical Trials Register: 2016-000847-16. A Phase 1/2 Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase(MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244, ARRY-142886, Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000847-16/3rd [Zugriff: 24.04.2023]. 0000.

66. National Cancer Institute (NCI). ICTRP Search Portal: NCT01362803. 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) [online]. Stand: 27.03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01362803 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.

67. AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: NCT04495127. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 26.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04495127 [Zugriff: 26.04.2023]. 2023.

68. AstraZeneca. ICTRP Search Portal: NCT04495127. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 12.12.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04495127 [Zugriff: 24.04.2023]. 2022.

69. AstraZeneca KK. ICTRP Search Portal: JPRN-JapicCTI-205422. 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) [online]. Stand: 17.05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205422 [Zugriff: 24.04.2023]. 2021.

70. AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: NCT04590235. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 21.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04590235?term=D1346C00011&draw=2&rank=1 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.

71. AstraZeneca. ICTRP Search Portal: NCT4590235. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 01.05.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590235 [Zugriff: 01.05.2023]. 2023.

72. AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: NCT05309668. A Phase I/II, Single-Arm, Open Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥1 to <7 Years With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 10.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05309668 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.

73. AstraZeneca. EU Clinical Trials Register: 2020-005608-20. A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005608-20 [Zugriff: 24.04.2023]. 0000.

74. AstraZeneca. ICTRP Search Portal: NCT05309668. A Phase I/II, Single-Arm, Open Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged =1 to <7 Years With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 17.04.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05309668 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.

75. AstraZeneca. ICTRP Search Portal: EUCTR2020-005608-20-NL. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children aged = 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 01.02.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005608-20-NL [Zugriff: 24.04.2023]. 2022.

76. AstraZeneca. ICTRP Search Portal: EUCTR2020-005608-20-ES. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children aged = 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 02.03.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005608-20-ES [Zugriff: 24.04.2023]. 2022.

77. AstraZeneca. ICTRP Search Portal: EUCTR2020-005608-20-DE. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children aged = 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 16.05.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005608-20-DE [Zugriff: 24.04.2023]. 2022.

78. Alexion. ClinicalTrials.gov: NCT05683678. US Selumetinib Registry [online]. Stand: 21.02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05683678 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.

79. AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: NCT05388370. Post-Authorisation Safety Study of Paediatric Patients Initiating Selumetinib: A Multiple-Country Prospective Cohort Study [online]. Stand: 15.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05388370 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.

80. Asan Medical Center. Clinical Research Information Service: KCT0003700. Safety and efficacy of Selumetinib in Korean patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas [online]. Stand: 16.03.2021. URL: https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearch.do?seq=19080&search_page=L&search_lang=E&lang=E&latest=Y [Zugriff: 24.04.2023]. 2021.

81. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Selumetinib (Koselugo®). Modul 4A [online]. Stand: 12.08.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5015/2021_08_12_Modul4A_Selumetinib.pdf. 2021.

82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Selumetinib. [online]. Stand: 15.11.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5016/2021-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selumetinib_D-714.pdf [Zugriff: 06.03.2023]. 2021.

83. 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.

84. 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.

85. AstraZeneca. Clinical Study Protocol - D1346C00011: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Version 3.0. Stand: 30.09.2021. 2021.

86. AstraZeneca. Studie SPRINT - Phase II: CSR all tables. Stand: 25.03.2022. 2022.

87. AstraZeneca. Studie SPRINT - Phase II: CSR all figures. Stand: 25.03.2022. 2022.

88. AstraZeneca. Clinical Study Report Addendum - 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). Long Term Efficacy and Safety Update. Stand: 05.04.2022. 2022.

89. AstraZeneca. Studie SPRINT - Post hoc-Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2021 - Batch 1. Stand: 04.2023. 2023.

90. Astrazeneca. Studie SPRINT - Post hoc-Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2021 - Batch 8. Stand: 02.06.2023. 2023.

91. Astrazeneca. Studie SPRINT - Post hoc-Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2021 - Korrektur PII. Stand: 24.05.2023. 2023.

92. Astrazeneca. Studie SPRINT - Post hoc-Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2021 - Batch 2 – 4. Stand: 17.03.2023. 2023.

93. Astrazeneca. Studie SPRINT - Post hoc-Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2021 - Batch 5. Stand: 19.04.2023. 2023.

94. Astrazeneca. Studie SPRINT - Post hoc-Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2021 - Batch 7. Stand: 22.06.2023. 2023.

95. Astrazeneca. Studie SPRINT - Post hoc-Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2021 - Rücklaufquote Symptomcheckliste. Stand: 14.06.2023. 2023.

96. Astrazeneca. Studie SPRINT - Post hoc-Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2021 - Batch 6. Stand: 22.05.2023. 2023.

97. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244: HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type I (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Version 5.0. Stand: 21.01.2019. 2019.

98. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan - 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). Version 2.0. Stand: 08.07.2020. 2020.

99. AstraZeneca Statistical Analysis Plan - D1346C00011: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Version 3.0.2022.

100. 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.

101. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Version 6.1. [online]. Stand: 24.01.2022. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf [Zugriff: 30.05.2023]. 2021.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	24.04.2023
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Trials

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Neurofibromatosis 1] explode all trees	77
2	neurofibromatosis (Word variations have been searched)	201
3	neurofibromatoses (Word variations have been searched)	61
4	NF1 OR NF-1 OR NFI OR NF-I (Word variations have been searched)	315
5	Recklinghausen*(Word variations have been searched)	17
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	417
7	Plexiform (Word variations have been searched)	115
8	PN OR PNs OR PNF OR PNFs (Word variations have been searched)	8.990
9	MeSH descriptor: [Neurofibroma, Plexiform] explode all trees	8
10	#7 OR #8 OR #9	9.097
11	Selumetinib (Word variations have been searched)	144
12	Koselugo (Word variations have been searched)	0
13	AZD6244 (Word variations have been searched)	97
14	AZD 6244 (Word variations have been searched)	1
15	ARRY 142886 (Word variations have been searched)	58
16	ARRY142886 (Word variations have been searched)	3
17	L01EE04 (Word variations have been searched)	0
18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	174
19	**#6 AND #10 AND #18**	**8**

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	24.04.2023
Zeitsegment	1974 bis 21. April 2023
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (26) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp neurofibromatosis type 1/	5.592
2	neurofibromatosis.mp.	26.845
3	neurofibromatoses.mp.	261
4	neurofibromatosis type 1.mp.	10.419
5	neurofibromatosis type I.mp.	1.193
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	605
7	type I neurofibromatosis.mp.	162
8	neurofibromatosis 1.mp.	2.125
9	neurofibromatosis I.mp.	144
10	NF1.mp.	12.199
11	NFI.mp.	1.555
12	NF-1.mp.	2.064
13	NF-I.mp.	217
14	neurofibromatoses type 1.mp.	4
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	3
19	neurofibromatoses I.mp.	1
20	Recklinghausen*.mp.	3.365
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	34.821
22	plexiform* neurofibroma*.mp.	1.978
23	plexiform* lesion*.mp.	532
24	plexiform* tumo*.mp.	90
25	plexiform* neuroma*.mp.	38
26	neurofibroma*, plexiform*.mp	112
27	(PN OR PNs).mp.	64.923
28	(PNF OR PNFs).mp.	2.956
29	elephantiasis neuromatos*.mp.	35
30	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	7

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.04.2023	
Zeitsegment	1974 bis 21. April 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (26) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
31	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30	70.054
32	exp selumetinib/	3.591
33	selumetinib.mp.	3.665
34	Koselugo.mp.	22
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	779
37	AZD 6244.mp.	1.229
38	ARRY142886.mp.	10
39	ARRY 142886.mp.	429
40	L01EE04.mp.	0
41	32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	4.049
42	21 AND 31 AND 41	132
43	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.231.440
44	**43 AND 42**	**6**

Datenbankname	MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	24.04.2023
Zeitsegment	1946 bis 21. April 2023
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (26) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Neurofibromatosis 1/	10.694
2	neurofibromatosis.mp.	19.370
3	neurofibromatoses.mp.	2.247
4	neurofibromatosis type 1.mp.	6.279
5	neurofibromatosis type I.mp.	830
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	478
7	type I neurofibromatosis.mp.	132
8	neurofibromatosis 1.mp.	11.588
9	neurofibromatosis I.mp.	102
10	NF1.mp.	7.153
11	NFI.mp.	2.126
12	NF-1.mp.	1.430
13	NF-I.mp.	184
14	neurofibromatoses type 1.mp.	2
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	2
19	neurofibromatoses I.mp.	0
20	Recklinghausen*.mp.	3.453
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	24.727
22	exp Neurofibroma, Plexiform/	705
23	plexiform* neurofibroma*.mp.	1.454
24	plexiform* lesion*.mp.	314
25	plexiform* tumo*.mp.	66
26	plexiform* neuroma*.mp.	53
27	neurofibroma*, plexiform*	745
28	(PN OR PNs).mp.	33.459
29	(PNF OR PNFs).mp.	1.647
30	elephantiasis neuromatos*.mp.	36

Datenbankname	MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.04.2023	
Zeitsegment	1946 bis 21. April 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (26) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
31	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	5
32	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	36.842
33	selumetinib.mp.	524
34	Koselugo.mp.	3
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	328
37	AZD 6244.mp.	469
38	ARRY142886.mp.	3
39	ARRY 142886.mp.	111
40	L01EE04.mp.	0
41	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	835
42	21 AND 32 AND 41	63
43	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo*.mp.	1.093.179
44	**42 AND 43**	**4**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	24.04.2023	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Trials	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Neurofibromatosis 1] explode all trees	77
2	Neurofibromatosis (Word variations have been searched)	201
3	Neurofibromatoses (Word variations have been searched)	61
4	NF1 OR NF-1 OR NFI OR NF-I (Word variations have been searched)	315
5	Recklinghausen* (Word variations have been searched)	17
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	417
7	Plexiform (Word variations have been searched)	115
8	PN OR PNs OR PNF OR PNFs (Word variations have been searched)	8.990
9	MeSH descriptor: [Neurofibroma, Plexiform] explode all trees	8
10	#7 OR #8 OR #9	9.097
11	Selumetinib (Word variations have been searched)	144
12	Koselugo (Word variations have been searched)	0
13	AZD6244 (Word variations have been searched)	97
14	AZD 6244 (Word variations have been searched)	1
15	ARRY 142886 (Word variations have been searched)	58
16	ARRY142886 (Word variations have been searched)	3
17	L01EE04 (Word variations have been searched)	0
18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	174
19	**#6 AND #10 AND #18**	**8**

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	24.04.2023
Zeitsegment	1974 bis 21. April 2023
Suchfilter	Kein Filter

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp neurofibromatosis type 1/	5.592
2	neurofibromatosis.mp.	26.845
3	neurofibromatoses.mp.	261
4	neurofibromatosis type 1.mp.	10.419
5	neurofibromatosis type I.mp.	1.193
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	605
7	type I neurofibromatosis.mp.	162
8	neurofibromatosis 1.mp.	2.125
9	neurofibromatosis I.mp.	144
10	NF1.mp	12.199
11	NFI.mp.	1.555
12	NF-1.mp.	2.064
13	NF-I.mp.	217
14	neurofibromatoses type 1.mp.	4
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	3
19	neurofibromatoses I.mp.	1
20	Recklinghausen*.mp.	3.365
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	34.821
22	plexiform* neurofibroma*.mp.	1.978
23	plexiform* lesion*.mp.	532
24	plexiform* tumo*.mp.	90
25	plexiform* neuroma*.mp.	38
26	neurofibroma*, plexiform*.mp	112
27	(PN OR PNs).mp.	64.923
28	(PNF OR PNFs).mp.	2.956
29	elephantiasis neuromatos*.mp.	35
30	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	7

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.04.2023	
Zeitsegment	1974 bis 21. April 2023	
Suchfilter	Kein Filter	
31	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30	70.054
32	exp selumetinib/	3.591
33	selumetinib.mp.	3.665
34	Koselugo.mp.	22
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	779
37	AZD 6244.mp.	1.229
38	ARRY142886.mp.	10
39	ARRY 142886.mp.	429
40	L01EE04.mp.	0
41	32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	4.049
42	**21 AND 31 AND 41**	**132**

Datenbankname	MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	24.04.2023
Zeitsegment	1946 bis 21. April 2023
Suchfilter	Kein Filter

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Neurofibromatosis 1/	10.694
2	neurofibromatosis.mp.	19.370
3	neurofibromatoses.mp.	2.247
4	neurofibromatosis type 1.mp.	6.279
5	neurofibromatosis type I.mp.	830
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	478
7	type I neurofibromatosis.mp.	132
8	neurofibromatosis 1.mp.	11.588
9	neurofibromatosis I.mp.	102
10	NF1.mp.	7.153
11	NFI.mp.	2.126
12	NF-1.mp.	1.430
13	NF-I.mp.	184
14	neurofibromatoses type 1.mp.	2
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	2
19	neurofibromatoses I.mp.	0
20	Recklinghausen*.mp.	3.453
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21	24.727
22	exp Neurofibroma, Plexiform/	705
23	plexiform* neurofibroma*.mp.	1.454
24	plexiform* lesion*.mp.	314
25	plexiform* tumo*.mp.	66
26	plexiform* neuroma*.mp.	53
27	neurofibroma*, plexiform*	745
28	(PN OR PNs).mp.	33.459
29	(PNF OR PNFs).mp.	1.647
30	elephantiasis neuromatos*.mp.	36

Datenbankname	MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.04.2023	
Zeitsegment	1946 bis 21. April 2023	
Suchfilter	Kein Filter	
31	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	5
32	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	36.842
33	selumetinib.mp.	524
34	Koselugo.mp.	3
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	328
37	AZD 6244.mp.	469
38	ARRY142886.mp.	3
39	ARRY 142886.mp.	111
40	L01EE04.mp.	0
41	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	835
42	**21 AND 32 AND 41**	**63**

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	24.04.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Condition or disease: Plexiform Neurofibroma OR neurofibromatosis Other terms: selumetinib OR Koselugo OR 606143-52-6 OR AZD6244 OR AZD 6244 OR AZD-6244 OR ARRY-142886 OR ARRY142886 OR ARRY 142886 OR L01EE04
Treffer	**22**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.04.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(selumetinib OR Koselugo OR 606143-52-6 OR AZD6244 OR AZD 6244 OR ARRY142886 OR ARRY 142886 OR L01EE04) AND (plexiform* OR neurofibroma* OR NF1)
Treffer	**6**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	24.04.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	selumetinib AND plexiform OR Koselugo AND plexiform OR 606143-52-6 AND plexiform OR AZD6244 AND plexiform OR AZD 6244 AND plexiform OR ARRY142886 AND plexiform OR ARRY 142886 AND plexiform OR L01EE04 AND plexiform
Treffer	**21**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	24.04.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Condition or disease: Plexiform Neurofibroma OR neurofibromatosis Other terms: selumetinib OR Koselugo OR 606143-52-6 OR AZD6244 OR AZD 6244 OR AZD-6244 OR ARRY-142886 OR ARRY142886 OR ARRY 142886 OR L01EE04
Treffer	**22**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.04.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(selumetinib OR Koselugo OR 606143-52-6 OR AZD6244 OR AZD 6244 OR ARRY142886 OR ARRY 142886 OR L01EE04) AND (plexiform* OR neurofibroma* OR NF1)
Treffer	**6**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	24.04.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	selumetinib AND plexiform OR Koselugo AND plexiform OR 606143-52-6 AND plexiform OR AZD6244 AND plexiform OR AZD 6244 AND plexiform OR ARRY142886 AND plexiform OR ARRY 142886 AND plexiform OR L01EE04 AND plexiform
Treffer	**21**

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliographischen Recherchen wurden alle Treffer anhand des Titel-/ und Abstractscreenings und keine Publikation im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Im Rahmen der bibliographischen Recherchen wurden alle Treffer anhand des Titel-/ und Abstractscreenings ausgeschlossen bzw. waren alle im Volltext gesichteten relevanten Publikationen zur Studie **SPRINT** zugehörig.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[01]	NCT03326388	ClinicalTrials.gov: NCT03326388. Intermittent Dosing Of Selumetinib In Childhood NF1 Associated Tumours [online]. Stand: 02.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326388 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Intervention
[02]	NCT05101148	ClinicalTrials.gov: NCT05101148. Phase I Study to Assess the Effect of Food on the PK and Gastrointestinal Tolerability of Selumetinib in Adolescent Children With Neurofibromatosis Type 1 Related Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 04.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05101148 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Intervention
[03]	NCT01089101	ClinicalTrials.gov: NCT01089101. Selumetinib in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Low Grade Glioma [online]. Stand: 02.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089101 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[04]	NCT02407405	ClinicalTrials.gov: NCT02407405. MEK 1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 02.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407405. [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[05]	NCT02839720	ClinicalTrials.gov: NCT02839720. Selumetinib in Treating Patients With Neurofibromatosis Type 1 and Cutaneous Neurofibroma [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02839720 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[06]	NCT03095248	ClinicalTrials.gov: NCT003095248 Trial of Selumetinib in Patients With Neurofibromatosis Type II Related Tumors [online]. Stand: 01.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095248 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[07]	NCT03109301	ClinicalTrials.gov: NCT03109301. Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK1/2) Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in People With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03109301 [Zugriff: 24.04.2023]. 2019.	Population
[08]	NCT03433183	ClinicalTrials.gov: NCT03433183. SARC031: MEK Inhibitor Selumetinib (AZD6244) in Combination With the mTOR Inhibitor Sirolimus for Patients With Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433183 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[09]	NCT03649165	ClinicalTrials.gov: NCT03649165. A Study to Evaluate Bioavailability and Food Effect of Selumetinib (AZD6244) in Healthy Male Participants [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03649165 [Zugriff: 24.04.2023]. 2022.	Population
[10]	NCT03871257	ClinicalTrials.gov: NCT03871257. A Study of the Drugs Selumetinib Versus Carboplatin/Vincristine in Patients With Neurofibromatosis and Low-Grade Glioma [online]. Stand: 04.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871257 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[11]	NCT04166409	ClinicalTrials.gov: NCT04166409. A Study of the Drugs Selumetinib vs. Carboplatin and Vincristine in Patients With Low-Grade Glioma [online]. Stand: 04.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166409 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[12]	NCT04924608	ClinicalTrials.gov: NCT04924608. Efficacy and Safety of Selumetinib in Adults With NF1 Who Have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 04.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04924608 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[13]	NCT05253131	ClinicalTrials.gov: NCT05253131. Trial of Selumetinib and Bromodomain Inhibitor With Durvalumab for Sarcomas [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05253131 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[14]	NCT05825365	ClinicalTrials.gov: NCT05825365. Selumetinib in Chinese Paediatric With Post-operative NF1-PNs, PhaseII, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study [online]. Stand: 04.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05825365 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[15]	NCT01362803	ClinicalTrials.gov: NCT01362803. AZD6244 Hydrogen Sulfate for Children With Nervous System Tumors [online]. Stand: 05.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362803 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[16]	NCT03259633	ClinicalTrials.gov: NCT03259633. An Intermediate Access Protocol for Selumetinib for Treatment of Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259633 [Zugriff: 24.04.2023]. 2020.	Studientyp
[17]	NCT04495127	ClinicalTrials.gov: NCT04495127. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 04.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495127 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Studientyp
[18]	NCT04590235	ClinicalTrials.gov: NCT04590235. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 04.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04590235 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Studientyp
[19]	NCT04879160	ClinicalTrials.gov: NCT04879160. Systematically Assessing Changes in Plexiform Neurofibroma Related Disfigurement From Photographs of Subjects With Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 2 Clinical Trial [online]. Stand: 01.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04879160 Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Studientyp
[20]	NCT05309668	ClinicalTrials.gov: NCT05309668. A Phase I/II, Single-Arm, Open Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥1 to <7 Years With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 04.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05309668https://clinicaltrials.gov/show/NCT04974996 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Studientyp
[21]	NCT05388370	ClinicalTrials.gov: NCT05388370. Post-Authorisation Safety Study of Paediatric Patients Initiating Selumetinib: A Multiple-Country Prospective Cohort Study [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05388370 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Studientyp
[22]	NCT05683678	ClinicalTrials.gov: NCT05683678. US Selumetinib Registry [online]. Stand: 02.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05683678 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[23]	EUCTR2017-002635-41-GB	ICTRP: EUCTR2017-002635-41-GB. A paediatric phase I/II study of intermittent dosing of the MEK-1 inhibitor selumetinib in children with neurofibromatosis type-1 and inoperable plexiform neurofibroma and/or progressive optic pathway glaiom - Intermittent Selumetinib dosing Phase I/II study Childhood NF1 tumours [online]. Stand: 06.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002635-41-GB [Zugriff: 24.04.2023] 2019.	Intervention
[24]	EUCTR2020-005648-52-PL	ICTRP: EUCTR2020-005648-52-PL. A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Toxicity and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN) - Selumetinib Gastrointestinal Toxicity Study (Selumetinib GI Tox Study) Lymphoma [online]. Stand: 11.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005648-52-PL [Zugriff: 24.04.2023] 2021.	Intervention
[25]	NCT03326388	ICTRP: NCT03326388. A Paediatric Phase I/II Study Of Intermittent Dosing Of The Mek-1 Inhibitor Selumetinib In Children With Neurofibromatosis Type-1 And Inoperable Plexiform Neurofibroma And/Or Progressive Optic Pathway Glioma [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03326388 [Zugriff: 24.04.2023] 2023.	Intervention
[26]	NCT05101148	ICTRP: NCT05101148. A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib After Multiple Doses in Adolescent Children With Neurofibromatosis Type 1 Related Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 05.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05101148 [Zugriff: 24.04.2023] 2023.	Intervention
[27]	JPRN-jRCT2041210036	ICTRP: JPRN-jRCT2041210036. A global study to demonstrate the effectiveness of selumetinib in participants with NF1 who have symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas. - KOMET [online]. Stand: 05.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210036 [Zugriff: 24.04.2023] 2023.	Population
[28]	NCT02407405	ICTRP: NCT02407405. Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 02.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407405 [Zugriff: 24.04.2023] 2023.	Population
[29]	NCT02644512	ICTRP: NCT02644512. Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 06.2016. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644512 [Zugriff: 24.04.2023] 2016.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[30]	NCT03649165	ICTRP: NCT03649165. A Phase I, Open-label, Single-center Relative Bioavailability and Food Effect Randomized Crossover Study of New Granule and Capsule Formulations of Selumetinib (AZD6244) in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03649165 [Zugriff: 24.04.2023] 2020.	Population
[31]	NCT04924608	ICTRP: NCT04924608. A Phase III, Multicentre, International Study With a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants With NF1 Who Have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) [online]. Stand: 04.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04924608 [Zugriff: 24.04.2023] 2023.	Population
[32]	ChiCTR2000036770	ICTRP: ChiCTR2000036770. Establishment of prediction model of selumetinib therapy in the treatment of plexiform neurofibroma based on exosomes test from liquid biopsy [online]. Stand: 09.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036770 [Zugriff: 24.04.2023] 2020.	Studientyp
[33]	EUCTR2020-005608-20-DE	ICTRP: EUCTR2020-005608-20-DE. A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005608-20-DE [Zugriff: 24.04.2023] 2022.	Studientyp
[34]	EUCTR2020-005608-20-ES	ICTRP: EUCTR2020-005608-20-ES. A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 03.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005608-20-ES [Zugriff: 24.04.2023] 2022.	Studientyp
[35]	EUCTR2020-005608-20-NL	ICTRP: EUCTR2020-005608-20-NL. A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005608-20-NL [Zugriff: 24.04.2023] 2022.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[36]	JPRN-JapicCTI-205422	ICTRP: JPRN-JapicCTI-205422. 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) [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205422 [Zugriff: 24.04.2023] 2021.	Studientyp
[37]	KCT0003700	ICTRP: KCT0003700. Safety and efficacy of Selumetinib in Korean patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas [online]. Stand: 03.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003700 [Zugriff: 24.04.2023] 2021.	Studientyp
[38]	NCT01362803	ICTRP: NCT01362803. A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; Hydrogen Sulfate in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01362803 [Zugriff: 24.04.2023] 2023.	Studientyp
[39]	NCT03259633	ICTRP: NCT03259633. An Intermediate Access Protocol for Selumetinib for Treatment of Neurofibromatosis Type 1 With Inoperable, Progressive/Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259633 [Zugriff: 24.04.2023] 2020.	Studientyp
[40]	NCT04495127	ICTRP: NCT04495127. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 05.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04495127 [Zugriff: 24.04.2023] 2020.	Studientyp
[41]	NCT04590235	ICTRP: NCT04590235. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 05.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590235 [Zugriff: 24.04.2023] 2023.	Studientyp
[42]	NCT05309668	ICTRP: NCT05309668. A Phase I/II, Single-Arm, Open Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged =1 to <7 Years With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 04.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05309668 [Zugriff: 24.04.2023] 2023.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[43]	NCT05683678	ICTRP: NCT05683678. US Selumetinib Registry [online]. Stand: 02.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05683678 [Zugriff: 24.04.2023] 2023.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[44]	EUCTR2020-005648-52	EU-CTR: 2020-005648-52. A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Toxicity and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005648-52 [Zugriff: 24.04.2023]. 0000.	Intervention
[45]	EUCTR2017-002635-41	EU-CTR: 2017-002635-41. A paediatric phase I/II study of intermittent dosing of the MEK-1 inhibitor selumetinib in children with neurofibromatosis type-1 and inoperable plexiform neurofibroma and/or progressive optic pathway glaiom [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002635-41 [Zugriff: 24.04.2023]. 0000.	Intervention
[46]	EUCTR2020-005607-39	EU-CTR: 2020-005607-39. A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005607-39 [Zugriff: 24.04.2023]. 0000.	Population
[47]	EUCTR2016-003904-29	EU-CTR: 2016-003904-29. International phase I/II expansion trial of the MEK inhibitor selumetinib in combination with dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory RAS-pathway mutated paediatric and adult Acute Lymphoblastic Leukaemia [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003904-29 [Zugriff: 24.04.2023]. 0000.	Population
[48]	EUCTR2020-005608-20	EU-CTR: 2020-005608-20. A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005608-20 [Zugriff: 24.04.2023]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[49]	EUCTR2016-000847-16	EU-CTR: 2016-000847-16. A Phase 1/2 Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase(MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244, ARRY-142886, Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000847-16 [Zugriff: 24.04.2023]. 0000.	Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[01]	NCT03326388	ClinicalTrials.gov: NCT03326388. Intermittent Dosing Of Selumetinib In Childhood NF1 Associated Tumours [online]. Stand: 02.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326388 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Intervention
[02]	NCT05101148	ClinicalTrials.gov: NCT05101148. Phase I Study to Assess the Effect of Food on the PK and Gastrointestinal Tolerability of Selumetinib in Adolescent Children With Neurofibromatosis Type 1 Related Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 04.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05101148 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Intervention
[03]	NCT01089101	ClinicalTrials.gov: NCT01089101. Selumetinib in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Low Grade Glioma [online]. Stand: 02.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089101 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[04]	NCT02407405	ClinicalTrials.gov: NCT02407405. MEK 1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 02.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407405. [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[05]	NCT02839720	ClinicalTrials.gov: NCT02839720. Selumetinib in Treating Patients With Neurofibromatosis Type 1 and Cutaneous Neurofibroma [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02839720 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[06]	NCT03095248	ClinicalTrials.gov: NCT003095248 Trial of Selumetinib in Patients With Neurofibromatosis Type II Related Tumors [online]. Stand: 01.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095248 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[07]	NCT03109301	ClinicalTrials.gov: NCT03109301. Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK1/2) Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in People With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03109301 [Zugriff: 24.04.2023]. 2019.	Population
[08]	NCT03433183	ClinicalTrials.gov: NCT03433183. SARC031: MEK Inhibitor Selumetinib (AZD6244) in Combination With the mTOR Inhibitor Sirolimus for Patients With Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433183 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[09]	NCT03649165	ClinicalTrials.gov: NCT03649165. A Study to Evaluate Bioavailability and Food Effect of Selumetinib (AZD6244) in Healthy Male Participants [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03649165 [Zugriff: 24.04.2023]. 2022.	Population
[10]	NCT03871257	ClinicalTrials.gov: NCT03871257. A Study of the Drugs Selumetinib Versus Carboplatin/Vincristine in Patients With Neurofibromatosis and Low-Grade Glioma [online]. Stand: 04.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871257 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[11]	NCT04166409	ClinicalTrials.gov: NCT04166409A Study of the Drugs Selumetinib vs. Carboplatin and Vincristine in Patients With Low-Grade Glioma [online]. Stand: 04.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166409 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[12]	NCT04924608	ClinicalTrials.gov: NCT04924608. Efficacy and Safety of Selumetinib in Adults With NF1 Who Have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 04.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04924608 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[13]	NCT05253131	ClinicalTrials.gov: NCT05253131. Trial of Selumetinib and Bromodomain Inhibitor With Durvalumab for Sarcomas [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05253131 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[14]	NCT05825365	ClinicalTrials.gov: NCT05825365. Selumetinib in Chinese Paediatric With Post-operative NF1-PNs, PhaseII, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study [online]. Stand: 04.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05825365 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Population
[15]	NCT05309668	ClinicalTrials.gov: NCT05309668. A Phase I/II, Single-Arm, Open Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥1 to <7 Years With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 04.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05309668https://clinicaltrials.gov/show/NCT04974996 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Publikations-typ
[16]	NCT05683678	ClinicalTrials.gov: NCT05683678. US Selumetinib Registry [online]. Stand: 02.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05683678 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Publikations-typ
[17]	NCT05388370	ClinicalTrials.gov: NCT05388370. Post-Authorisation Safety Study of Paediatric Patients Initiating Selumetinib: A Multiple-Country Prospective Cohort Study [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05388370 [Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Publikations-typ
[18]	NCT03259633	ClinicalTrials.gov: NCT03259633. An Intermediate Access Protocol for Selumetinib for Treatment of Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259633 [Zugriff: 24.04.2023]. 2020.	Studientyp
[19]	NCT04879160	ClinicalTrials.gov: NCT04879160. Systematically Assessing Changes in Plexiform Neurofibroma Related Disfigurement From Photographs of Subjects With Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 2 Clinical Trial [online]. Stand: 01.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04879160 Zugriff: 24.04.2023]. 2023.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[20]	EUCTR2017-002635-41-GB	ICTRP: EUCTR2017-002635-41-GB. A paediatric phase I/II study of intermittent dosing of the MEK-1 inhibitor selumetinib in children with neurofibromatosis type-1 and inoperable plexiform neurofibroma and/or progressive optic pathway glaiom - Intermittent Selumetinib dosing Phase I/II study Childhood NF1 tumours [online]. Stand: 06.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002635-41-GB [Zugriff: 24.04.2023] 2019.	Intervention
[21]	EUCTR2020-005648-52-PL	ICTRP: EUCTR2020-005648-52-PL. A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Toxicity and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN) - Selumetinib Gastrointestinal Toxicity Study (Selumetinib GI Tox Study) Lymphoma [online]. Stand: 11.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005648-52-PL [Zugriff: 24.04.2023] 2021.	Intervention
[22]	NCT03326388	ICTRP: NCT03326388. A Paediatric Phase I/II Study Of Intermittent Dosing Of The Mek-1 Inhibitor Selumetinib In Children With Neurofibromatosis Type-1 And Inoperable Plexiform Neurofibroma And/Or Progressive Optic Pathway Glioma [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03326388 [Zugriff: 24.04.2023] 2023.	Intervention
[23]	NCT05101148	ICTRP: NCT05101148. A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib After Multiple Doses in Adolescent Children With Neurofibromatosis Type 1 Related Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 05.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05101148 [Zugriff: 24.04.2023] 2023.	Intervention
[24]	JPRN-jRCT2041210036	ICTRP: JPRN-jRCT2041210036. A global study to demonstrate the effectiveness of selumetinib in participants with NF1 who have symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas. - KOMET [online]. Stand: 05.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210036 [Zugriff: 24.04.2023] 2023.	Population
[25]	NCT02407405	ICTRP: NCT02407405. Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 02.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407405 [Zugriff: 24.04.2023] 2023.	Population
[26]	NCT02644512	ICTRP: NCT02644512. Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 06.2016. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644512 [Zugriff: 24.04.2023] 2016.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[27]	NCT03649165	ICTRP: NCT03649165. A Phase I, Open-label, Single-center Relative Bioavailability and Food Effect Randomized Crossover Study of New Granule and Capsule Formulations of Selumetinib (AZD6244) in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03649165 [Zugriff: 24.04.2023] 2020.	Population
[28]	NCT04924608	ICTRP: NCT04924608. A Phase III, Multicentre, International Study With a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants With NF1 Who Have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) [online]. Stand: 04.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04924608 [Zugriff: 24.04.2023] 2023.	Population
[29]	NCT05309668	ICTRP: NCT05309668. A Phase I/II, Single-Arm, Open Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged =1 to <7 Years With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 04.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05309668 [Zugriff: 24.04.2023] 2023.	Publikations typ
[30]	NCT05683678	ICTRP: NCT05683678. US Selumetinib Registry [online]. Stand: 02.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05683678 [Zugriff: 24.04.2023] 2023.	Publikations typ
[31]	KCT0003700	ICTRP: KCT0003700. Safety and efficacy of Selumetinib in Korean patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas [online]. Stand: 03.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003700 [Zugriff: 24.04.2023] 2021.	Publikations-typ
[32]	EUCTR2020-005608-20-DE	ICTRP: EUCTR2020-005608-20-DE. A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005608-20-DE [Zugriff: 24.04.2023] 2022.	Publikations typ
[33]	EUCTR2020-005608-20-ES	ICTRP: EUCTR2020-005608-20-ES. A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 03.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005608-20-ES [Zugriff: 24.04.2023] 2022.	Publikations typ

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[34]	EUCTR2020-005608-20-NL	ICTRP: EUCTR2020-005608-20-NL. A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005608-20-NL [Zugriff: 24.04.2023] 2022.	Publikationstyp
[35]	ChiCTR2000036770	ICTRP: ChiCTR2000036770. Establishment of prediction model of selumetinib therapy in the treatment of plexiform neurofibroma based on exosomes test from liquid biopsy [online]. Stand: 09.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036770 [Zugriff: 24.04.2023] 2020.	Studientyp
[36]	NCT03259633	ICTRP: NCT03259633. An Intermediate Access Protocol for Selumetinib for Treatment of Neurofibromatosis Type 1 With Inoperable, Progressive/Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259633 [Zugriff: 24.04.2023] 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[37]	EUCTR2020-005648-52	EU-CTR: 2020-005648-52. A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Toxicity and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005648-52 [Zugriff: 24.04.2023]. 0000.	Intervention
[38]	EUCTR2017-002635-41	EU-CTR: 2017-002635-41. A paediatric phase I/II study of intermittent dosing of the MEK-1 inhibitor selumetinib in children with neurofibromatosis type-1 and inoperable plexiform neurofibroma and/or progressive optic pathway glaiom [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002635-41 [Zugriff: 24.04.2023]. 0000.	Intervention
[39]	EUCTR2020-005607-39	EU-CTR: 2020-005607-39. A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005607-39 [Zugriff: 24.04.2023]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[41]	EUCTR2016-003904-29	EU-CTR: 2016-003904-29. International phase I/II expansion trial of the MEK inhibitor selumetinib in combination with dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory RAS-pathway mutated paediatric and adult Acute Lymphoblastic Leukaemia [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003904-29 [Zugriff: 24.04.2023]. 0000.	Population
[41]	EUCTR2020-005608-20	EU-CTR: 2020-005608-20. A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005608-20 [Zugriff: 24.04.2023]. 0000.	Publikations-typ

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-247 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-247 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-247 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **SPRINT** Phase-I + Phase-II, Stratum 1

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
-	**Studienziel**	
2	Hintergrund/Begründung (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	**Phase I** Es handelt sich hier um eine vom CTEP gesponserte, offene, einarmige, mehrfach dosierte, dosiseskalierende, multizentrische Phase-I-Studie mit Selumetinib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablem PN, die vom NCI-POB durchgeführt wurde. Die Probandinnen und Probanden erhielten Selumetinib oral BID (etwa alle 12 Stunden) nach einem kontinuierlichen Schema mit ansteigender Dosis. Begonnen wurde mit 20 mg/m² und die Dosis wurde auf 50 mg begrenzt, wenn die Körperoberfläche (KOF) ≥ 1,9 m^2 betrug. Ein Behandlungszyklus dauerte 28 Tage ohne Ruhezeiten zwischen den Zyklen. Insgesamt sollten mindestens 21 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen ≥ 3 und ≤ 18 Jahren, mit der Fähigkeit ganze Kapseln zu schlucken, in diese Phase der Studie aufgenommen werden. Unerwünschte Ereignisse während der ersten 3 Zyklen wurden beobachtet und verwendet, um die RP2D zu definieren. Es wurde ein konventionelles 3+3 Dosis-Eskalations-Design verwendet. Kohorten von 3 bis 6 Patientinnen und Patienten begannen mit unterschiedlichen Dosierungen und die RP2D sollte anschließend auf bis zu 12 Patientinnen und Patienten ausgeweitet werden. Hierdurch sollte die Toxizität und PK von Selumetinib für die RP2D genauer charakterisiert werden. **Phase II** Die Phase II Stratum1 der **SPRINT**-Studie ist eine von CTEP gesponserte, offene, einarmige, multizentrische Studie mit Selumetinib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1, inoperablem PN und PN-bezogener Morbidität bei Baseline. Durchgeführt wird auch diese Studie vom NCI-POB. Für die Phase II dieser Studie wurden die Patientinnen und Patienten in 1 von 2 Strata aufgenommen, basierend darauf, ob bereits eine PN-bezogene Morbidität vorlag (Stratum 1) oder keine signifikante klinische Morbidität jedoch das Potenzial zum Zeitpunkt der Rekrutierung für eine solche bestand (Stratum 2). Die maximal tolerierte Dosis (MTD) von 25 mg/m² BID, die in Phase I identifiziert wurde, wird in Phase II verabreicht. Ein Therapiezyklus besteht aus 28 Tage ohne Ruhezeiten zwischen den Zyklen. Eine Gesamtzahl von 50 zu evaluierenden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen ≥ 2 and ≤ 18 Jahren, mit der Fähigkeit ganz Kapseln zu schlucken, sollte in das Stratum 1 aufgenommen werden. Vorhandene Morbidität zur Baseline wurden durch das klinische Team bei Studieneintritt bestimmt und im weiteren Verlauf der Studie dokumentiert und anhand von protokollspezifischen Evaluationen und Nachuntersuchungen beobachtet. Die Patientinnen und Patienten sollten in einem Zeitraum von 5 Jahren oder insgesamt 7 Jahre

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		anschließend an die Behandlung mit Selumetinib nachverfolgt werden. **Relevante Protokolländerungen** **<u>Phase I</u>** **Änderungen, die nach der Rekrutierung von Patienten für Phase I stattgefunden haben** <u>Protokolländerung A – 24.10.2011</u> • Überarbeitung des CAEPR Protokolls <u>Protokolländerung B – 30.01.2012</u> • Überarbeitung des Phase I Einschlusskriteriums 1 zu Klärung des Alters der Patientinnen und Patienten bei Einschluss. Die Beschränkung des Alters 13 Jahre oder älter, wurde zu ≥ 12 Jahre geändert. (Hinweis: zu einem späteren Zeitpunkt wurde das Alter auf ≥ 3 Jahre und ≤ 18 Jahre bei Einschluss angepasst. <u>Protokolländerung C – 30.04.2012</u> • Die CTEP-Multizentren-Richtlinien wurden hinzugefügt. Das NCI-POB wurde als koordinierendes Zentrum festgelegt, während die PI jedes teilnehmenden Zentrums als zugehörige Prüferinnen und Prüfer festgelegt wurden. Da das NCI-POB als koordinierendes Zentrum festgelegt wurde, kann die Studie als multizentrisch verstanden und die Rekrutierung erweitert werden. • Der Text der Vorbehandlungsevaluation wurde angepasst, um Proben für die PK nur von einwilligungsfähigen Patientinnen und Patienten entnehmen zu können und um die KOF-Formel des teilnehmenden Standortes verwenden zu können. • Die Dauer der Behandlung wurde um folgende Aussage ergänzt: „Die Behandlung kann nach Ermessen der zugehörigen Prüferinnen und Prüfer früher beendet werden, wenn dies im besten Interesse der Patientinnen und Patienten liegt“. Diese Anpassung soll der Einschätzung der zugehörigen PI Rechnung tragen. • Die Studienausschlusskriterien wurden um folgenden Aspekt ergänzt: „Nichteinhaltung der Studienanforderungen“ und das Verfahren zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten aus der Studie wurde hinzugefügt. • Die Anzahl von Blutproben für die PH-Bestimmung wurde von 10 auf 11 aktualisiert. • Die Patientinnen- und Patiententagebücher wurden um die Anzahl der Tabletten ergänzt, um dies im Tagebuch klarer darstellen zu können. <u>Protokolländerung D – 16.07.2012</u>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Die Abschnitte: Hintergrund, Begründung, beobachtete Toxizität für **SPRINT** Phase I und der Plan zur Erweiterung der Rekrutierung wurden aktualisiert. • Das Phase I Einschlusskriterium 1 (Alter) wurde von „≥ 12 Jahre und ≤ 18 Jahre“ auf „≥ 3 Jahre und ≤ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einschreibung, wenn sie in der Lage sind, ganze Kapseln zu schlucken“ aktualisiert. • Die Methoden für eine beschleunigte Berichterstattung und Details zu ihrer Verwendung wurden auf Empfehlung des CTEP aktualisiert, um anzugeben, dass für die beschleunigte Berichterstattung AdEERS verwendet werden muss. <u>Protokolländerung E – 30.12.2012</u> • Das Einschlusskriterium 4 (vor Therapie) wurde um folgenden Satz ergänzt: „Vor dem Einschluss müssen mindestens 6 Wochen vergangen sein, seit die Patientin/der Patient eine vorherige Strahlentherapie erhalten hat“. Dies erfolgte auf Anfrage des IRB einer teilnehmenden Klinik. • Aktualisierung hinsichtlich der unterstützenden Pflege durch die Ergänzung von Managementoptionen für standardmäßig erwartete Toxizität. Dies erfolgte auf Wunsch der teilnehmenden Einrichtungen. • Aktualisierung der MRT-Erfassungszeitpunkte von „MRT-Untersuchungen vor den Zyklen 4, 8, 12 und dann nach allen 6 Zyklen, solange Patientin oder Patient in Studie verbleibt“ zu „MRT-Untersuchung bei Baseline, vor den Zyklen 6, 11 und dann nach allen 6 Zyklen, solange die Patientin oder der Patient in der Studie verbleibt.“ <u>Protokolländerung F – 31.02.2013</u> • Es wurde die Möglichkeit ergänzt, die Dosis ein zweites Mal zu reduzieren. Wenn die DLT nach einer zweiten Dosisreduktion auftrat, sollte die Studientherapie bei der Patientin/dem Patienten beendet werden. • Klarstellung zum Umgang mit Protokollverletzungen und Abweichungen: „Die/der PI der teilnehmenden Seite muss auch alle Protokollabweichungen oder -Verstöße (wie von seinem zugehörigen IRB definiert) an die/den PI des Koordinierungszentrum innerhalb von 7 Tagen nach Kenntnisnahme durch die/den PI melden.“ <u>Protokolländerung G – 26.08.2013</u> • Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen bisher eine kardiale Toxizität mit Selumetinib beobachtet wurde und deren Genesungsgeschichte, wurde dem Hintergrundabschnitt hinzugefügt. • PBTC Studienstatus wurde hinzugefügt. • Für **SPRINT**-Phase I wurde eine detaillierte Zusammenfassung der Rekrutierung, Toxizität und Reaktionen hinzugefügt. Dies liefert eine Begründung für

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		die **SPRINT** Phase II und bringt Details zur DLT von Selumetinib. • Das Einschlusskriterium für die Herzfunktion (Kriterium 9) wurde hinzugefügt, um die Patientensicherheit zu verbessern: „Herzfunktion: normale Ejektionsfraktion (ECHO) ≥ 55 % (wenn ein Bereich angegeben ist, wird der obere Wert verwendet).“ • Es wurde die Option hinzugefügt, dass die Behandlung mit Selumetinib bei Patientinnen und Patienten, die länger als 21 Tage benötigen, um sich von der Toxizität zu erholen, wieder aufgenommen werden können, wenn diese Patientinnen und Patienten einen klinischen Nutzen durch das Prüfpräparat erfahren. • Ein neuer Abschnitt „Kardiale Toxizität“, wurde hinzugefügt. Dieser Abschnitt enthält Details zur Behandlung von asymptomatischen und symptomatischen Verminderungen der LVEF. Es wurden Richtlinien für die Dosierung mit einem ACE-Hemmer bereitgestellt. Darüber hinaus wurde ein Algorithmus hinzugefügt, der die Schritte zur Bewertung und Behandlung hervorhebt. Damit Patientinnen und Patienten, die von der Behandlung mit Selumetinib profitieren, die Therapie nach Erholung der Kardiotoxizität fortsetzen können. • Studienbegleitende Auswertungen wurden modifiziert, um eine ECHO-Überwachung bei Patientinnen und Patienten zu ermöglichen, die die Therapie wegen kardialer Toxizität abbrachen und die Selumetinib nach Erholung der LVEF wieder aufnahmen. Ein früherer ECHO-Zeitpunkt (vor Zyklus 4) wurde für die Überwachung der Toxizität hinzugefügt. Der Zeitplan für die Beurteilung der Pillenanzahl zur Compliance wurde modifiziert. Dies wurde vorgenommen, um Patientinnen und Patienten, die von der Behandlung mit Selumetinib profitieren, die Möglichkeit zu geben, die Therapie nach Erholung der Kardiotoxizität fortzusetzen und auf Sicherheit überwacht zu werden. Administrative Änderungen wurden vorgenommen, um die Belastung der Patientinnen und Patienten zu reduzieren und eine flexible Zeitplanung zu ermöglichen. • Der Abschnitt für gleichzeitige Therapien wurde aktualisiert, um einen Verweis auf die Leitlinien für das Management von Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung der LVEF aufzunehmen. Dies dient einer Übereinstimmung mit den Aktualisierungen des Protokolls bezüglich der Kardiotoxizität. • Der Zeitrahmen für den Abschluss der nachfolgenden Zyklusauswertungen wurde erweitert, und es wurde ein Haftungsausschluss für Abweichungen bei der PK-Probenentnahme von der Protokollabweichungsmeldung

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		hinzugefügt. Dies sollte die Belastung der Patientinnen und Patienten durch die Protokollplanung reduzieren. • Für die Behandlung von dermatologischen unerwünschten Ereignissen wurde das orale Antibiotikum Minocyclin als Behandlung für jüngere Patientinnen und Patienten (bleibendes Gebiss) entfernt. Diese Änderung wurde als Sicherheitsupdate vorgenommen. <u>Protokolländerung H – 5.01.2015</u> • Die Definition der DLTs für **SPRINT** Phase I wurde aktualisiert und das Ausschlusskriterium 11 wurde aus Gründen der Konsistenz gestrichen. Grad ≥ 1 Katarakt wurde nicht mehr als dosislimitierend angesehen; stattdessen sollten Katarakte des Grades 3 von Fall zu Fall in Absprache mit dem Studienleiter und der Ophthalmologie berücksichtigt werden. • Eine zusätzliche Dosisstufe von 25 mg/m² BID wurde in das Dosierungsschema aufgenommen um bei der pädiatrischen Dosierung konsistent zu sein. Dies war die MTD, die in einer vom PBTC durchgeführten Studie ermittelt wurde. • Die Bewertungskriterien für die Vorbehandlung wurden aktualisiert, um einen besonderen Schwerpunkt auf die Bewertung von Linsen- oder Hornhauttrübungen und Netzhautveränderungen zu legen. • Das Schreiben zur Lieferung von Selumetinib wurde aktualisiert. Dies dient der Klarstellung der Versorgung mit Selumetinib durch AstraZeneca und die Änderung der Farbe, von weiß auf blau, der 25 mg Kapseln. <u>Protokolländerung I – 06.05.2015</u> • Der Titel der Studie wurde geändert, um den aktualisierten Umfang der Studie widerzuspiegeln: „Eine Phase-I/II-Studie des Mitogen-aktivierten proteinkinase (MEK)-1-Inhibitors Selumetinib (ADZ6244; Hyd-Sulfat) bei Kindern mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) und inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN).“ Der Titel des **SPRINT**-Studienprotokolls wurde aktualisiert, um Phase II hinzu-zufügen. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 2 (Diagnose) zur Aufnahme einer Definition von inoperablem PN wie folgt: „definiert als PN, das chirurgisch nicht vollständig entfernt werden kann, ohne das Risiko einer erheblichen Morbidität aufgrund der Umhüllung von oder der Nähe zu vitalen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität des PN.“ • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 4 (Vortherapie) zur Klarstellung der Verwendung zulässiger vorheriger Prüfsubstanzen oder biologischer Therapie und vorheriger Operationen.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Aktualisierung des Einschlusskriteriums 6 (Hämatologische Funktion). Die minimal erforderliche absolute Neutrophilenzahl wurde von ≥ 1000/µl auf ≥ 1500/µl geändert. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 7 (Hepatische Funktion) Das Einschlusskriterium für die Leberfunktion wurde von „ALT innerhalb ≤ 1,5× oberer Grenzwert der Norm“ in „AST/ALT innerhalb ≤ 3× oberer Grenzwert der Norm“ geändert. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 9 (Herzfunktion). Die normale Ejektionsfraktion wurde gemäß NIH-Untergrenze von 55 % auf 53 % (oder den institutionellen Normalwert) aktualisiert und QTcF ≤ 450 msec wurde hinzugefügt. • Ergänzung um Einschlusskriterien 6, 7 und 10. • Ausschlusskriterium 5 wurde aktualisiert, um für mehr Klarheit und Details zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV zu sorgen. • Ausschlusskriterium 9 wurde hinzugefügt: „Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen) oder signifikante Darmresektionen, die eine adäquate Resorption ausschließen würden.“ • Das Ausschlusskriterium 10 wurde aktualisiert, um eine vorherige Behandlung mit MEK1/2-Inhibitoren auszuschließen. • Der Vollständigkeit halber und um mit dem NCI-POB Scientific Review Committee Feedback für eine andere Studie (Phase II Biopsie-Studie [Protokoll Nr. 9840]) übereinzustimmen, wurden Ausschlusskriterien, die sich auf Folgendes beziehen, hinzugefügt: o Patientinnen und Patienten, die trotz antihypertensiver Therapie keinen ausreichenden Blutdruck erreichen einer antihypertensiven Therapie zur Blutdruckkontrolle o Kardiale Funktion o Ophthalmologische Bedingungen o Klinisches Urteil der Prüfärztin/des Prüfarztes o Vermeidung von zusätzlichen Medikamenten, die nicht zur Studie gehören und die mit den Studienmedikamenten interferieren können o Überempfindlichkeit gegen Selumetinib oder Hilfsstoffe o Kürzlich durchgeführte größere Operation o Ungelöste chronische Toxizität durch vorherige Anti-NF1 Therapie

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Die Definition von Toxizität, die eine Dosisänderungen erfordern wurden aktualisiert und unerwünschte Ereignisse wurden aufgenommen: Kardiale Toxizität, Harnwegsobstruktion Grad 2 (nicht tumorbezogen), Netzhautablösung Grad 2, Pneumonitis Grad 2, Netzhautvenenthrombose oder jede nicht tolerierbare Selumetinib-bezogene Toxizität Grad 2 von ≥ 7 Tagen, die nicht durch Standardmaßnahmen kontrolliert werden können. • Es wurde eine neue Dosismodifikation hinzugefügt, die ein 5-Tage-on/2-Tage-off-Schema beinhaltet. Eine bestimmte Selumetinib-Dosis wurde als erforderlich für die Hemmung der ERK-Phosphorylierung angesehen und erkannt, dass die potenzielle Aktivität bei einer Dosisreduktion unterhalb dieser Dosis verlorengehen würde. Das Schema täglich über 5 Tage, gefolgt von 2 Tagen Pause, könnte eine kontinuierliche Hemmung der ERK-Phosphorylierung für die Mehrheit der Behandlungstage ermöglichen. • Es wurden Details ergänzt, um zu klären ob und wann die Therapie mit Selumetinib wieder aufgenommen werden kann, nachdem Patientinnen und Patienten von der Therapie abgesetzt worden waren: „Bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine PR auftritt und bei denen die Ziel-PN für eine Operation zugänglich wird, kann die Selumetinib-Therapie nach der Entfernung fortgesetzt werden, sofern die Ziel-PN noch messbar ist." • Es wird ein Abbruchkriterium hinzugefügt, um Patientinnen und Patienten, die bereits aus der Behandlung genommen wurden und bei denen sich eine progrediente Erkrankung entwickelt hat, einen Neustart der Selumetinib-Behandlung zu ermöglichen • Nutzen und Risiken wurden aktualisiert, um die Risiken von Selumetinib für Patientinnen und Patienten asiatischer Abstammung zu berücksichtigen. • Detaillierte Informationen zur Lagerung von Selumetinib wurden der Vollständigkeit halber und im Einklang mit dem Feedback des NCI-POB Scientific Review Committee für eine andere Studie hinzugefügt. **Phase II** **Änderungen, die nach Beginn der Patientenrekrutierung für SPRINT Phase II Stratum 1 vorgenommen wurden** Protokolländerung J – 28.12.2015 • Die Liste der durchzuführenden Screening-Untersuchungen wurde um folgende Punkte erweitert: Tanner-Stadium (falls durchführbar), chemische Labortests für Amylase und Lipase, der Zeitpunkt für den Urin/Serum-Schwangerschaftstest wurde von 72 Stunden auf 1 Woche vor der Aufnahme in die Studie aktualisiert. Chemische Labortests für Amylase und Lipase wurden zu den

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Auswertungen im Rahmen der Studie hinzugefügt. Die Messung des Augeninnendrucks bei Kindern mit orbitalem PN (falls durchführbar) wurde zu den Screening- und On-Study-Untersuchungen hinzugefügt. • Der Zeitplan für die Blutentnahme der PK-on-Study-Auswertung wurde aktualisiert, um darüber zu informieren, dass die Steady-State-Probe vor Zyklus 2 oder Zyklus 3 entnommen werden kann. • Die Fristen für die Eingabe von Daten in die CRFs in C3D wurden von „innerhalb von 2 Wochen nach jeder erforderlichen Auswertung“ auf „innerhalb von 3 Wochen nach jeder erforderlichen Auswertung“ geändert. <u>Protokolländerung K – 26.04.2016</u> • Das CAEPR wurde aktualisiert. Die Liste der in den Selumetinib-Studien berichteten unerwünschten Ereignissen, für die es keine ausreichenden Hinweise darauf gibt, dass es eine begründete Möglichkeit, dass diese durch Selumetinib verursacht wurden, wurde ebenfalls aktualisiert. <u>Protokolländerung L – 10.08.2016</u> • Die Richtlinien für Behandlungsänderungen wurden aktualisiert, um Patienten, deren Dosis zuvor aufgrund einer DLT reduziert wurde, die Wiederaufnahme der Behandlung zu ermöglichen. • Die Kriterien für das Absetzen der Protokolltherapie wurden zur Vollständigkeit der Sicherheitsberichterstattung aktualisiert, um klarzustellen, dass vor der Dokumentation des Absetzens von der Protokolltherapie Anstrengungen unternommen werden müssen, damit alle Patientinnen und Patienten etwa 30 Tage nach der letzten Dosis der Studien-therapie eine Sicherheitsuntersuchung absolvieren. • Die Liste der Kriterien, die zum Ausschluss aus der Studie führen, wurden um das Scheitern des Screenings erweitert. • Der Prozess der telefonischen Einholung der Einverständniserklärung und der Einholung der informierten Einwilligung von nicht englischsprachigen Patientinnen und Patienten wurde hinzugefügt (Einschlusskriterium 11). <u>Protokolländerung M – 28.09.2016</u> • Die Kriterien für den Beginn nachfolgender Behandlungs-zyklen wurden aktualisiert, um Patientinnen und Patienten, bei denen eine Gewichtszunahme ≥ Grad 3 auftrat, die Möglichkeit zu geben, nach Ermessen der Prüfärztin/des Prüfarztes mit einer reduzierten Dosis erneut zu beginnen. Folgender Text wurde hinzugefügt: „Darüber hinaus kann Selumetinib bei Patientinnen und Patienten, die eine Gewichtszunahme ≥ Grad 3 erfahren haben, wieder begonnen werden, wenn das Gewicht auf ≤ Grad 2 nach

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Ermessen der Prüfärztin/des Prüfarztes wieder aufgenommen werden.“ • Um institutionellen Unterschieden Rechnung zu tragen, wurde das Einschlusskriterium 9 dahingehend aktualisiert, dass entweder ein QTc oder ein QTcF ≤ 450 msec akzeptabel ist. • Aktualisierung der Screening-Evaluation und des Ausschlusskriteriums 1 zur Klarstellung des Alters, in dem Patientinnen einen Schwangerschaftstest durchführen lassen müssen, in folgender Form: „Für alle Frauen im gebärfähigen Alter gemäß den institutionellen Standards (bei NIH-Patientinnen ab 9 Jahren oder solchen mit pubertärer Entwicklung)". • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums 12, gleichzeitige Therapie und die Patienteninformation Handout und Wallet Card, zum Verbot der Verwendung von Multivitaminen, die Vitamin E enthalten. • Aktualisierung des Zeitraumes für die zu erhaltenden Screening-Auswertungen wurde von 4 – 6 auf 6 Wochen nach Aufnahme in die Studie geändert. • Die Verabreichung des Arzneimittels wurde dahingehend präzisiert, dass die Selumetinib-Dosis bei regelmäßigen Visiten entsprechend dem Dosierungsnomogramm an Veränderungen der Körperoberfläche angepasst werden sollte. • Mögliche Behandlungsänderungen wurde um folgende Aussage ergänzt: „Selumetinib Dosen können bei Bedarf vom Studienteam zurückgehalten werden, um zu klären, ob ein unerwünschtes Ereignis möglicherweise mit dem Arzneimittel in Zusammenhang steht.“ • Um die Flexibilität zur Verbesserung der Compliance zu ermöglichen, wurde die Formulierung bezüglich Abweichungen und Zeitplanung aktualisiert. Abschnitt 7.2.4 des CSP wurde aktualisiert, um pharmakodynamische Studien einzubeziehen. • Das Formular „CSP Appendix IV“ zur Erfassung von Fotodaten wurde aktualisiert, um einen Videoabschnitt aufnehmen zu können. • Der CSP Anhang VIII wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass Patientinnen und Patienten, die eine Tracheostomie hatten, welche die, durch das PN verursachte, Atemwegsobstruktion umging, keine Schlafstudienauswertung benötigten. Patientinnen und Patienten, die eine CPAP- oder BiPAP-Unterstützung benötigten, sollten eine Baseline-Schlafstudie in ihrer häuslichen Umgebung durchführen lassen. • Der Anhang VIII CSP (Atemwegsfunktion) wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass Patientinnen und

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Patienten mit einer Tracheostomie keine Lungenfunktions-tests durchführen müssen. Protokolländerungen N – 18.06.2018 • Die CAEPR- und SPEER Grade wurden aktualisiert. Die Liste der Risiken, die in Selumetinib-Studien berichtet wurden, für die es keine ausreichenden Beweise gibt um anzunehmen, dass es eine begründete Möglichkeit gibt, dass Selumetinib diese unerwünschten Ereignisse verursacht hat, wurde ebenfalls aktualisiert. **Protokolländerungen die nach dem DCO für den CSR Phase II am 29.06.2018 vorgenommen wurden** Protokolländerung O – 14.11.2018 • Die Häufigkeit der funktionellen Auswertungen für Patientinnen und Patienten, die in Phase II Stratum 2 eingeschlossen waren, wurde reduziert. Da Stratum 2 Patientinnen und Patienten mit nicht-klinisch signifikanten oder keinen funktionellen Defiziten eingeschrieben wurden, werden keine signifikanten Veränderungen der Ergebnisse dieser Auswertungen im Laufe der Zeit erwartet. • Es wurde klargestellt, dass bestimmt werden sollte, ob die Gewichtzunahme auf ein unerwünschtes Ereignis oder eine erwünschte Wirkung zurückzuführen ist. • Klarstellung, dass das volumetrische MRT, dass zur Bestimmung der Eignung für eine erneute Behandlung verwendet wird, als neuer Baseline-Scan für nachfolgende volumetrische Vergleiche verwendet werden sollte, anstelle des volumetrischen Baseline-MRTs bei Studieneinschluss. • Aktualisierung der Abschnitte zu den Kriterien für das Absetzen von der Protokolltherapie und den Kriterien für das Verlassen der Studie, damit die Patientinnen und Patienten länger in Behandlung bleiben und einen Nutzen daraus ziehen können. Protokolländerung P – 14.01.2019 • Die Verweise auf das NCI/NIH IRB wurde auf das „NIH Intramural IRB“ aktualisiert, aufgrund organisatorischer Änderungen. Das CAEPR wurde auf Antrag des CTEP aktualisiert.
-	**Methoden**	
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)	Probanden und Probandinnen beider Geschlechter, aus allen ethnischen Gruppen sind für diese Studien geeignet gewesen, wenn die Einschlusskriterien erfüllt wurden. Phase I und Phase II der **SPRINTSPRINT**-Studie wurde vom NCI-POB an 4 Studienzentren in den Vereinigten Staaten durchgeführt: Washington, District of Columbia; Bethesda, Maryland, Cincinnati, Ohio; Philadelphia, Pennsylvania.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Phase I Es wurden insgesamt 24 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen ≥3 und ≤ 18 Jahren in die Studie eingeschlossen. Die Geschlechterverteilung lag bei 13:11 (M:W). 6 Patientinnen und Patienten, erhielten eine Dosis von 30 mg/m² und 12 Patientinnen und Patienten, die eine Dosis von 20 mg/m² erhielten. Es wurde dann eine zusätzliche Dosis von 25 mg/m² implementiert, die 6 weitere Patientinnen und Patienten erhielten. **Phase II** 50 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 2 und ≤ 18 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen, wobei mindestens 30 Patientinnen und Patienten zwischen 6-18 Jahre alt sein sollten. Die Geschlechterverteilung lag bei 30:20 (M:W). **Einschlusskriterien** Alle Patientinnen und Patienten mussten folgende Einschluss-kriterien erfüllen: 1. Alter in Phase I: Zwischen ≥ 3 und ≤ 18 Jahren bei Aufnahme in die Studie o Die Fähigkeit ganze Kapseln zu schlucken Alter in Phase II: zwischen ≥ 2 Jahren ≤ 18 Jahren o Eine Körperoberfläche von ≥ 0,55 m^2 o Die Fähigkeit ganze Kapseln zu schlucken 2. Diagnose: Eine diagnostizierte NF1 mit mindestens einem inoperablem PN. Dieses kann nicht vollständig chirurgisch entfernt werden, ohne das Risiko einer erheblichen Morbidität aufgrund der Umhüllung oder Lokalisation in der Nähe lebenswichtiger Strukturen, einer Invasivität oder einer hohen Vaskularität. Das PN muss eine signifikante Morbidität verursachen (Stratum 1) oder das Potenzial hierzu besitzen (Stratum 2). Dies kann sich beispielsweise (jedoch nicht ausschließlich) in Form von folgenden Veränderungen zeigen: o Kopf- und Halsläsionen, die eine Kompression der Atemwege oder großer Gefäße verursachen können o Paraspinal-Läsionen, die eine Myelopathie verursachen können o Läsionen des Plexus brachialis (Armgeflecht) oder Plexus lumbalis (Lendennervengeflecht), die zu einer Nerven-kompression und einem Funktionsverlust führen können o Läsionen, die zu schwerwiegenden Deformierungen (z. B.: Augenläsionen) oder zu deutlichen Entstellungen führen können o Läsionen der Extremitäten, die eine Hypertrophie der Gliedmaßen oder einen Funktionsverlust verursachen

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		○ Schmerzhafte Läsionen Eine histologische Bestätigung des Tumors ist bei konsistenten klinischen und radiologischen Befunden nicht nötig, sollte jedoch in Betracht gezogen werden, wenn eine maligne Entartung eines PN klinisch vermutet wird. Ein PN ist definiert als ein Neurofibrom, welches entlang eines Nervs gewachsen ist und mehrere Faszikel und Verzweigungen betreffen kann. Ein spinales PN umfasst zwei oder mehr Ebenen mit Verbindungen zwischen den Ebenen, oder erstreckt sich entlang des Nervs. Zusätzlich zu einem PN müssen alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer entweder einen positiven Gentest für eine NF1 haben <u>oder</u> mindestens ein anderes der hier aufgeführten diagnostischen Kriterien für eine NF1 aufweisen: ○ Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken (≥ 0,5 cm bei präpubertären Patientinnen und Patienten oder ≥ 1,5 cm bei post-pubertären) ○ Sommersprossen in Achselhöhle oder Leiste ○ Optikusgliom ○ Zwei oder mehr Lisch-Knötchen ○ Eine ausgeprägte Knochenveränderung (Dysplasie des Keilbeins oder Dysplasie/Ausdünnung der Röhrenknochenrinde) ○ Einen Verwandten ersten Grades mit NF1 3. <u>Messbare Erkrankung:</u> Die Patientinnen und Patienten müssen mindestens ein messbares PN haben, definiert als eine Läsion von mindestens 3 cm, gemessen in einer Dimension. Patientinnen und Patienten, die sich einer Resektion des PN unterzogen haben sind teilnahmeberechtigt, sofern das PN unvollständig reseziert wurde und messbar ist. <u>Phase II:</u> Die Messbarkeit und Eignung für eine volumetrische MRT-Untersuchung der Zielläsion muss vor der Rekrutierung einer Patientin/eines Patienten beim NCI-POB bestätigt werden. Die Zielläsion wird als das klinisch relevanteste PN definiert, welches für eine volumetrische MRT-Untersuchung geeignet sein muss. PNs werden vor der Rekrutierung als „typisches PN“ vs. „noduläres PN“ vs. „solitär noduläres PN“ klassifiziert. 4. <u>Vorherige Therapie:</u> Patientinnen und Patienten kommen nur in Frage, wenn eine vollständige Resektion des Tumors nicht ohne ein erhebliches Risiko durchzuführen ist. ○ Da es keine standardmäßig wirksame Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit einer NF1 und einem PN gibt, können Patientinnen und Patienten in

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		dieser Studie behandelt werden, ohne dass sie zuvor eine medikamentöse Therapie gegen ihr PN erhalten haben. o Da bei Selumetinib keine wesentliche Myelosuppression zu erwarten ist, gibt es keine Begrenzung der Anzahl der vorherigen myelosuppressiven Therapien für PN oder andere mit NF1 assoziierte Tumormanifestationen wie z.B. ein optisches Gliom. o Patientinnen und Patienten, die zuvor Prüfpräparate oder eine biologische Therapie, wie beispielweise Tipifarnib, Pirfenidone, Peg-Intron, Sorafenib, Imatinib oder andere zielgerichtete Therapien erhalten haben, sind zur Rekrutierung zugelassen. Es müssen mindestens 4 Wochen seit einer auf das PN abgestimmten medikamentöse Therapie verstrichen sein. Patientinnen und Patienten, die eine vorherige medikamentöse Therapie für ihre PN erhalten haben, müssen sich von den akuten toxischen Wirkungen aller vorherigen Therapien auf Grad 1 der CTCAE v.4 erholt haben, bevor sie an dieser Studie teilnehmen o Wachstumsfaktoren, die die Anzahl oder Funktion der Thrombozyten oder der weißen Blutkörperchen unterstützen, dürfen nicht innerhalb der letzten 7 Tage vor der Aufnahme in die Studie verabreicht worden sein. o Vor der Aufnahme in die Studie müssen mindestens 6 Wochen vergangen sein, seit die Patientin/der Patient eine vorherige Strahlentherapie erhalten hat. o Es müssen mindestens 4 Wochen seit einer Operation verstrichen sein, wobei eine gute Wundheilung nachgewiesen werden muss. 5. <u>Leistungsstatus:</u> o Patientinnen und Patienten > 16 Jahre müssen einen Karnofsky-Index von ≥ 70 %, und Kinder ≤ 16 Jahre müssen einen Lansky-Index von ≥ 70 % aufweisen. Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer Lähmung unabhängig von ihrem PN an den Rollstuhl gebunden sind, sollten als gehfähig betrachtet werden, wenn sie sich aufrecht in ihrem Rollstuhl befinden. Ebenso werden Patienten mit einer eingeschränkten Mobilität zusätzlich zur Notwendigkeit mechanischer Unterstützung (wie beispielsweise eine Tracheotomie oder CPAP bei einem PN der Atemwege), für den Zweck dieser Studie als gehfähig betrachtet. 6. <u>Hämatologische Funktion:</u> Die Patientinnen und Patienten müssen eine absolute Neutrophilenzahl von ≥ 1500/µl, einen Hämoglobinwert

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		von ≥9g/dl und eine Thrombozytenzahl von ≥ 100.000/µl aufweisen. 7. Leberfunktion: Die Patientinnen und Patienten müssen einen Bilirubin-Wert innerhalb des 1,5-fachen oberen Grenzwertes für ihre Altersgruppe aufweisen und eine AST/ALT innerhalb ≤ der 3-fachen Obergrenze der Norm, mit Ausnahme derjenigen Patienten mit Gilbert-Syndrom. 8. Nierenfunktion: Die Patientinnen und Patienten müssen eine Kreatinin-Clearance/eine radioisotope GFR von ≥ 60ml/min/1,73m^2 aufweisen oder einen normalen Serumkreatinin-Wert entsprechend der Altersgruppe aufweisen: o 0,8 mg/dL bei ≤5 Jahren o 1,0 mg/dL bei 5 < Alter ≤ 10 Jahren o 1,2 mg/dL bei 10 < Alter ≤ 15 Jahren o 1,5 mg/dL bei >15 9. Herzfunktion: Eine normale Ejektionsrate (anhand von ECHO oder Herz-MRT) von ≥ 53 % (bei der Angabe eines Bereiches, wird der obere Wert des Bereiches verwendet); QTC oder QTcF von ≤ 450msec. 10. Ausreichender Blutdruck: Ein Blutdruck unter oder gleich des 95. Perzentils für Alter, Größe und Geschlecht. Ein akzeptabler Blutdruck kann mit Medikamenten zur Behandlung einer Hypertonie erreicht werden. 11. Informierte Einwilligung: Diagnostische oder Laboruntersuchungen, die ausschließlich zur Bestimmung der Eignung für diese Studie erfolgt sind, dürfen nur nach Einholung der schriftlichen, informierten Zustimmung aller Patientinnen und Patienten oder ihrer Erziehungsberechtigten (bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren) durchgeführt werden. Wenn angemessen, werden pädiatrische Patientinnen und Patienten in alle Diskussionen einbezogen. Dies kann durch einen der folgenden Vorgänge erreicht werden: a) das Screening-Protokoll des NCI-POB, b) ein vom IRB genehmigtes institutionelles Screening-Protokoll oder c) das studienspezifische Protokoll. Die Dokumentation der informierten Einwilligung für das Screening wird in der Forschungsakte der Patientinnen und Patienten aufbewahrt. Untersuchungen oder Prozeduren, die für die klinische Indikation (nicht ausschließlich zur Bestimmung der Eignung) durchgeführt wurden, können als Baseline-Werte verwendet werden, auch wenn diese vor Einholung der informierten Einwilligung erhoben worden sind.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		12. Bereitschaft, eine übermäßige Sonnenexposition zu vermeiden und einen angemessenen Sonnenschutz zu verwenden, wenn eine Sonnenexposition zu erwarten ist. 13. Bereitschaft, den Verzehr von Grapefruits oder Bitterorangen während der Studie zu vermeiden (sowie andere Produkte, die diese Früchte enthalten wie z. B. Säfte oder Marmeladen), da diese die Verstoffwechselung von Selumetinib beeinflussen können. **Ausschlusskriterien** Patientinnen und Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, kommen nicht für die Teilnahme an der Studie in Frage: 1. Schwangere oder stillende Frauen sind aufgrund des potenziellen Risikos von Nebenwirkungen auf Fötus oder Fruchtbarkeit durch ein Prüfpräparat ausgeschlossen. Vor der Aufnahme in die Studie muss bei allen Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest, entsprechend der Standards des NIH durchgeführt werden (Probandinnen in einem Alter ab 9 Jahren oder solchen mit einer pubertären Entwicklung). Männliche oder weibliche Personen im fortpflanzungsfähigen Alter dürfen nicht teilnehmen, wenn sie nicht zugestimmt haben eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Abstinenz zählt hierbei zu einer akzeptablen Methode der Geburtenkontrolle. 2. Phase I: Patientinnen und Patienten, bei denen die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffes innerhalb der ersten drei Zyklen (3 Monate) absehbar ist. Ein chirurgischer Eingriff im Zeitraum der DLT-Evaluation kann die Analyse der Adhärenz beeinträchtigen und/oder die Probandinnen und Probanden unevaluierbar machen. 3. Patientinnen und Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage ein Prüfpräparat erhalten haben. 4. Patientinnen und Patienten mit einer laufenden Strahlentherapie, Chemotherapie, gegen den Tumor gerichteten Hormontherapie, Immuntherapie oder Therapie mit Biopharmazeutikum. 5. Patientinnen und Patienten mit jeglichem Hinweis auf eine schwere oder unkontrollierte systemische Erkrankung, eine aktive Infektion, eine aktive Blutungsneigung oder eine Nierentransplantation, einschließlich aller Patientinnen und Patienten mit bekannter Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV werden von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit HIV, die einen adäquaten CD4-Wert vorweisen und keine antiretroviralen Medikamente benötigen, können eingeschlossen werden. 6. Patientinnen und Patienten, die nach Meinung des Prüfarztes möglicherweise nicht in der Lage sind, die

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Anforderungen der Sicherheitsüberwachung während der Studie zu erfüllen. 7. Patientinnen und Patienten, die nicht in der Lage sind, Kapseln im Ganzen zu schlucken, da diese nicht zerkleinert oder zerbrochen werden können. 8. Patientinnen und Patienten, bei denen kein MRT durchgeführt werden kann oder die eine Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung (anhand des MRT-Protokoll) vorweisen. Patientinnen und Patienten mit Prothesen, orthopädischen oder zahnmedizinischen Spangen, die die volumetrische Analyse der Ziel-PN im MRT beeinträchtigen würden. 9. Patientinnen und Patienten mit hartnäckiger Übelkeit und Erbrechen, chronischer gastrointestinaler Erkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen) oder signifikanter Darmresektionen, die eine adäquate Absorption verhindern würden. 10. Patientinnen und Patienten die zuvor mit Selumetinib oder einem anderen spezifischen MEK1/2-Inhibitor behandelt wurden (es sei denn die Probandin/der Proband erfüllt die Kriterien für eine erneute Behandlung). 11. Patientinnen und Patienten mit dem Nachweis eines Optikusglioms, eines malignen Glioms, eines malignen peripheren Nervenscheidentumors oder einer anderen Krebserkrankung, die eine Behandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie nötig macht. 12. Patientinnen und Patienten, bei denen Vitamin E von mehr als 100 % der empfohlenen Tagesdosis supplementiert wird. Jedes Vitamin E-haltige Multivitaminpräparat muss vor Beginn der Therapie abgesetzt werden. 13. Patientinnen und Patienten, die trotz antihypertensiver Therapie zur Kontrolle des Blutdrucks keinen ausreichenden Blutdruck erreichen. 14. <u>Herzfunktion:</u> a.) Bekannte vererbte Koronarerkrankung b.) Symptomatische Herzinsuffizienz (nach NYHA frühere oder aktuelle Kardiomyopathie Klasse II-IV oder schwere Herzklappenerkrankung) c.) Frühere oder aktuelle Kardiomyopathie d.) Schwere Herzklappenerkrankung e.) Vorgeschichte von Vorhofflimmern 15. <u>Ophthalmologische Erkrankungen:</u> a.) Aktuelle oder frühere Vorgeschichte einer zentralen serösen Netzhautschädigung b.) Aktueller oder frühere Vorgeschichte eines Netzhautvenenverschlusses.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		c.) Bekannter Augeninnendruckt (IOD) > 21 mmHg (oder ULN angepasst an Alter) oder unkontrolliertes Glaukom (unabhängig vom IOD). Patientinnen und Patienten mit bekanntem Glaukom und erhöhtem IOD, die kein bedeutendes Sehvermögen haben (nur Lichtwahrnehmung oder keine Lichtwahrnehmung) und die keine Schmerzen im Zusammenhang mit dem Glaukom verspüren, können nach Diskussion mit der Studienleitung in Frage kommen. d.) Patientinnen und Patienten, die eine andere signifikante Anomalien bei der augenärztlichen Untersuchung aufweisen, sollten mit der Studienleitung auf eine mögliche Eignung geprüft werden. e.) Augenärztliche Befunde, die auf ein langjähriges Gliom der Sehnervenbahn zurückzuführen sind (wie z. B. Sehverlust, Blässe des Sehnervs oder Strabismus) oder ein langjährig bestehendes orbito-temporales PN werden NICHT als signifikante Abnormität für die Zwecke der Studie betrachtet. 16. Patientinnen und Patienten mit einer bekannten starken Überempfindlichkeit gegenüber Selumetinib/eines Hilfsstoffes von Selumetinib, oder eine Vorgeschichte von allergischen Reaktionen, die auf Verbindung mit ähnlicher chemischer oder biologischer Zusammensetzung wie Selumetinib zurückzuführen sind. 17. Patientinnen und Patienten mit vor Kurzem erfolgter größerer Operationen innerhalb von mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Ausgenommen sind chirurgische Eingriffe für Gefäßzugänge. 18. Patientinnen und Patienten mit jeglicher Form ungelöster chronischer Toxizität ≥ 2 Grades nach CTCAE aus vorheriger Anti-NF1-Therapie. Ausgenommen hierbei ist eine Alopezie. 19. Patientinnen und Patienten, die nach klinischem Urteil Der Prüfärztin/des Prüfarztes nicht an der Studie teilnehmen sollten. Auch wenn dies kein Ausschlusskriterium ist, sollten die Patientinnen und Patienten, sofern klinisch nicht als indiziert angesehen, die Einnahme anderer zusätzlicher, nicht zu dieser Studie gehörender und möglicherweise mit den Studien-medikamenten interferierender Medikamente, vermeiden. Insbesondere sollten die Patientinnen und Patienten Medikamente vermeiden, von denen bekannt ist, dass diese die Aktivität der hepatischen mikrosomalen Isoenzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 entweder induzieren oder hemmen, da diese die Verstoffwechselung von Selumetinib beeinträchtigen können.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten	**Phase I**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
	Interventionen jeder Gruppe und zur Verwaltung usw.)	Es wurde ein standardmäßiges 3+3-Dosis-Eskalations-Schema verfolgt, um die MTD und die RP2D von Selumetinib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablem PN zu bestimmen. Toxizität, die während der ersten 3 Zyklen beobachtet wurde, wurde zur Definition der MTD herangezogen, angesichts der wahrscheinlichen Langzeit-expositionen gegenüber Selumetinib bei NF1-Patientinnen und -Patienten. In jeder Dosisstufe wurden 3 – 6 Patientinnen und Patienten mit Selumetinib behandelt. Die erste Kohorte erhielt eine Dosis von 20 mg/m² (diese wurde als sicher angesehen, da sie etwa 50 % der für Erwachsene empfohlenen Phase-II-Einzeldosis entspricht). Wenn bei keinen der ersten drei Patientinnen und Patienten während der drei Therapiezyklen eine DLT auftrat, sollten weitere drei Patienten mit der nächsthöheren Dosisstufe (30 mg/m²) behandelt werden. Die höchste Dosisstufe überstieg die MTD für Erwachsene um eine Dosisstufe. Die Dosisstufen wurden wie folgt definiert: (Dosislevel; Dosierung; %-Änderung) • -1; 12 mg/m²; -40 % • 1; 20 mg/m²; +/- 0 % • 1,5 (MTD); 25 mg/m²; +25 % • 2; 30 mg/m²; +50 % • 3; 40 mg/m²; +33 % (Äquivalent zur Erwachsenenden MTD) • 4; 50 mg/m²; +35 % Trat eine DLT während Zyklus 1 – 3 bei mindestens einer Patientin/einem Patienten der ersten Kohorte auf, so wurden weitere 3 Patientinnen und Patienten in diese Dosisstufe aufgenommen. Trat bei ≥ 1 der hinzugefügten Patientinnen und Patienten eine DLT auf, so wurde die MTD überschritten und die nächstniedrigere Dosisstufe wurde als MTD betrachtet. Wurde die MTD in der ersten Dosisstufe überschritten, wurde die nachfolgende Patientinnen- und Patientenkohorte mit der Dosisstufe -1 behandelt, was einer 30 %igen Dosisreduktion entsprach. Die Toxizität wurde anhand der NCI CTCAE eingestuft und ab einer Toxizität ≥ Grad 3, unter Berücksichtigung einiger Ausnahmen, als DLT festgelegt. **Phase II** In Phase II erhalten die Patientinnen und Patienten die aus der Phase I ermittelte MTD von 25 mg/m² BID. Die Verabreichung erfolgt in einem kontinuierlichen Dosierungsschema in etwa alle 12 Stunden. Die Dosis wurde auf 50 mg begrenzt, wenn die KOF ≥ 1,9m² betrug. Ein Therapiezyklus dauert 28 Tage ohne Ruhezeit zwischen den Zyklen. Die Behandlungsdauer beträgt mindestens 12 Monate und die Patientinnen und Patienten werden für 5 Jahre nach Beendigung der Einnahme des Studienmedikamentes oder für eine Dauer von 7 Jahren nachbeobachtet – je nachdem was länger ist.
5	Studienziel	**Phase I**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Das Ziel der Phase I der **SPRINT**-Studie ist es, die maximal tolerierte Dosis von Selumetinib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einer NF1 und inoperablen PN zu bestimmen. **Phase II** Daran anschließend soll in Phase II der **SPRINT**-Studie eine Bewertung der partiellen oder vollständigen Ansprechrate des Zielläsion auf Selumetinib bestimmt, wobei eine Ansprechrate von 15 % als Nullhypothese verfolgt wird. Die Alternativ-hypothese hierzu ist eine Ansprechrate von 36 %. Des Weiteren soll die Ansprechrate durch Charakterisierung der langfristigen Verträglichkeit, Sicherheit und der Ansprechdauer ergänzt werden.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**Phase I** **Primäre Zielkriterien** • Bestimmung der MTD, der erweiterten Verträglichkeit und der RP2D von Selumetinib, welches oral alle 12 Stunden nach einem kontinuierlichen täglichen Zeitplan für Zyklen von 28 Tagen ohne Ruhezeit zwischen den Zyklen bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 und inoperablem PN verabreicht wird. o Die MTD wird auf Basis der, während der ersten 3 Behandlungszyklen, beobachteten Toxizität definiert • Bestimmung der Plasma-Pharmakokinetik (PK) von Selumetinib zu den Zeitpunkten Baseline und Steady-State. o Blutproben wurden hierfür vor der ersten Selumetinib-Verabreichung und anschließend 0,5; 1; 2; 3; 5; 8; 10 – 12; 24 und 30 – 36 Stunden gewonnen. **Sekundäre Zielkriterien** • Bestimmung des Effektes von Selumetinib auf die Wachstumsrate von PN mittels automatisierter volumetrischer MRT-Untersuchung o Diese volumetrische MRT-Untersuchung findet zu Beginn (vor der Behandlung) und am Ende der Zyklen 5, 10 und nach jeweils 6 weiteren Zyklen (somit Zyklus 16, 22, 28 usw.) statt. o Zur Bestimmung der Antwortrate werden folgende Kriterien vorausgesetzt und sollten auf die Zielläsion angewandt werden: Partielles Ansprechen (PR): Eine ≥ 20 %ige Reduktion der Summe des Volumens aller Indexläsionen für ≥ 4 Wochen. Eine PR wird so lange als unbestätigt betrachtet, bis die Reduktion für mindestens 4 Wochen bestanden hat. Die beste Antwortrate wird als bestes Tumoransprechen auf die Behandlung abgeleitet und steht für die maximale Tumor-regression im Vergleich zur Baseline.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Stabile Erkrankung (SD): Eine < 20 %ige Zunahme und < 20 %ige Abnahme in der Summe des Volumens aller Indexläsionen über ≥ 4 Wochen. Progressive Erkrankung (PD): Eine < 20 %ige Zunahme des Volumens von mindestens einer Indexläsion im Vergleich zum Volumen vor der Behandlung, gemessen zu Beginn der Behandlung. Das Auftreten eines neuen diskreten subkutanen NF qualifiziert nicht direkt eine Krankheitsprogression. Eine Einstufung als PD allein anhand neuer oder verstärkter Symptome, sollte nicht erfolgen und durch eine wiederholte MRT-Untersuchung abgeklärt werden. • Bestimmung der Adhärenz bei Dauermedikation mit Selumetinib in dieser Patientinnen- und Patientenpopulation o Diese wird mit folgender Formel berechnet: $\frac{(geplante\ Dosis - verpasste\ Dosis)}{geplante\ Dosis} x\ 100$ • Beschreibung und Definition der Toxizität bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten unter Dauermedikation mit Selumetinib o Anhand folgender Untersuchungen: klinische Chemie, Hämatologie, Urinanalyse, Vitalparameter, körperliche Untersuchung, Körpergewicht, EKG/ECHO oder kardiales MRT, ophthalmologische Untersuchungen, Patiententagebuch und unerwünschte Ereignisse. **Phase II – Stratum 1** Für die Phase II muss die Messbarkeit und Eignung für eine volumetrische Analyse des Ziel-PN bei den Patientinnen und Patienten von der NCI-POB bestätigt worden sein. Zusätzlich müssen alle geplanten volumetrischen MRT-Untersuchung von einer führenden Expertin/einem führenden Experten in der REiNS Tumorbildgebenden Arbeitsgruppe durchgeführt werden. **Primäre Zielkriterien** • Bewertung der bestätigten partiellen und vollständigen Ansprechrate von Selumetinib, mittels volumetrischer MRT-Untersuchung bei Kindern und jungen Erwachsenen mit NF1 und inoperablem PN mit PN-bezogener Morbidität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie. o Diese volumetrische MRT-Untersuchung findet zu Beginn (vor der Behandlung) und vor den Zyklen 5, 9, 13, 17, 21, 25 (alle 4 Zyklen) und dann nach allen 6 Zyklen (somit Zyklus 31, 37, 43 usw.) statt.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		○ Zur Bestimmung der Antwortrate werden folgende Kriterien vorausgesetzt und sollten auf die Zielläsion angewandt werden: Vollständiges Tumoransprechen (CP): Verschwinden der Zielläsion Partielles Tumoransprechen (PR): Verringerung des Volumens des Ziel-PN um 20 % oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert. Das PR bleibt unbestätigt bei erster Feststellung, wird bestätigt, wenn es innerhalb von 3 – 6 Monaten erneut beobachtet wird und wird anhaltend, sobald das Ansprechen des Tumors für 6 Monate oder länger aufrechterhalten bleibt. Stabile Erkrankung (SD): Unzureichende Volumenveränderung gegenüber dem Ausgangswert, um als PR oder PD definiert zu werden (< 20 %ige Zunahme oder < 20 %ige Abnahme des Volumens des Ziel-PN). Progressive Erkrankung (PD): Zunahme des Volumens des Ziel-PN um 20 % oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert oder im Vergleich zum Zeitpunkt des besten Tumoransprechens nach Dokumentation eines PR. Das Auftreten eines neuen PN (mit Ausnahme neuer diskreter subkutaner Neurofibrome) oder eine eindeutige Progression bestehender klinisch relevanter nicht-Ziel-PN gilt ebenfalls als PD. ○ Alle Endpunkte der Tumorantwort (ORR, DOR, PFS, TTP und TTR) erfolgen anhand der volumetrischen 3D-MRT-Untersuchung des NCI-POB und basieren auf der Zielläsion. Die Endpunkte sind wie folgte definiert: Objektive Ansprechrate (ORR): Prozentsatz der Patientinnen und Patienten mit CR oder bestätigter PR, basierend auf denjenigen Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Hierbei werden die Daten bis zur Progression oder der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung vor dem Zyklus mit fehlender Progression mit einbezogen. Jede CR oder PR, die anschließend an eine NF1-PN-Behandlung nach Studienabbruch auftrat, wird nicht miteingeschlossen. Dauer des Ansprechens (DOR): Die Zeit von der MRT-Untersuchung vor dem Zyklus des ersten dokumentierten (und bestätigten) Ansprechens bis zu der MRT-Untersuchung vor dem Zyklus der dokumentierten Progression oder des Todes bei fehlender Krankheitsprogression. Das Ende des Tumor-ansprechens sollte mit der prä-Zyklus-MRT-Untersuchung der Progression oder des Todes, die für den PFS-Endpunkt genannt wurde, übereinstimmen. Der Zeitpunkt des ersten Tumoran-sprechens wird als die erste MRT-Untersuchung vor dem Zyklus definiert, die das erste Tumoransprechen für PR oder CR gezeigt hat. Sofern eine Patientin/ein Patient nach einem Tumor-ansprechen keine anschließende Progression erfährt, erfolgt die

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Zensierung der Patientin/des Patienten für die DOR-Analyse zur selben MRT-Untersuchung wie bei der PFS-Analyse. Progressionsfreies Überleben (PFS): Die Zeit von Beginn der Studienbehandlung bis zu der MRT-Untersuchung vor dem Zyklus, in der eine Progression oder der Tod festgestellt wurde – unabhängig davon, ob die Patientin/der Patient die Studientherapie abbrach oder eine andere NF1-PN-Behandlung vor der Progression erhielt. Patientinnen und Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse eine Progression oder der Tod eingetreten ist, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung vor einem Zyklus zensiert. Wenn bei einer Patientin/einem Patienten nach zwei oder mehr verpassten MRT-Untersuchung vor einem Zyklus eine Progression oder der Tod eintritt, wird die Patientin/der Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung vor dem Zyklus zensiert. Zeit bis zur Progression (TTP): Die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung vor dem Zyklus, in dem eine Progression festgestellt wurde – unabhängig davon, ob die Patientin/der Patient die Studientherapie abbrach oder eine andere NF1-PN-Behandlung vor der Progression erhielt. Patientinnen und Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse keine Progression stattgefunden hat, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung vor dem Zyklus zensiert. Tritt bei den Patientinnen und Patienten jedoch nach zwei oder mehr verpassten Zyklen eine Progression auf, wird die Patientin/der Patient bei der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung vor dem Zyklus zensiert. Wenn die Patientin/der Patient keine auswertbaren MRT-Untersuchungen vor dem Zyklus oder keine Baseline-Daten hat, wird sie/er an Tag 1 zensiert. Die TTP wird immer aus den geplanten MRT-Untersuchungen vor dem Zyklus abgeleitet. Zeit bis zum Ansprechen (TTR): Die Zeit von Beginn der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung vor dem Zyklus des ersten dokumentierten vollständigen Ansprechens des Tumors oder eines anschließend bestätigten partiellen Ansprechens. Die prä-Zyklus-MRT-Untersuchung des ersten dokumentierten Ansprechens sollte mit derjenigen übereinstimmen, die für die DOR-Analyse verwendet wird. Die TTR-Zeit wird immer aus den geplanten MRT-Untersuchungen vor dem Zyklus abgeleitet. Nur Patientinnen und Patienten, die ein komplettes oder ein bestätigtes partielles Ansprechen aufweisen, werden für die TTR berücksichtigt. **Sekundäre Zielkriterien** • Bewertung der bestätigten partiellen und vollständigen Ansprechrate von Selumetinib in der Gesamtpopulation aller behandelten Patientinnen und Patienten (Patientinnen und Patienten mit und ohne PN-bedingter Morbidität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie) und solchen mit „typischem PN“ vs. „nodulärem PN“ vs. „solitär nodulärem PN“

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		○ Hierfür werden volumetrische 3D-MRT-Untersuchungen verwendet und die gleiche Definition wie bei den primären Zielkriterien für eine PR zugrunde gelegt. • Bestimmen der Langzeitverträglichkeit und Sicherheit von Selumetinib ○ Hierfür werden detaillierte klinische Untersuchungen, Laboruntersuchungen, EKG/ECHO oder Herz-MRT, ophthalmologische Untersuchungen, Symptom Checklisten, Patiententagebücher, Unerwünschte Ereignisse und Evaluationen von Langzeit-Nachuntersuchungen verwendet. • Bestimmung der Ansprechdauer von Selumetinib ○ Diese wird anhand der DOR auf Basis von zentral ausgewerteten volumetrischen 3D-MRT-Untersuchungen bestimmt • Evaluation der Wirkung von Selumetinib auf die Knochenmineraldichte bei Patientinnen und Patienten am NCI mit beeinträchtigter Knochenmineraldichte zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie ○ Dies erfolgt durch eine DEXA • Charakterisierung der Wirkung von Selumetinib auf Schmerz, Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit ○ Hierfür werden die NRS-11-Schmerzskala, der Pain Interference Index, Pain Medication Survey, PedsQL, QOL Background Form und der 6-Minuten-Gehtest verwendet • Bestimmung der funktionellen Beeinträchtigung, die durch PN sekundär entstanden sind, und des Effektes von Selumetinib auf die funktionellen Ergebnisse in Abhängig von der Lokation des PN ○ PN der Augenhöhle: funktionale Untersuchung (Sehfähigkeit) ○ Atemwegs-PN: funktionale Untersuchung (Schlafstudien, Lungenfunktion) ○ Motor-PN: Kraft und Bewegungsfreiheit, Bewertung der Beinlänge, Grooved Pegboard-Test, PROMIS (Mobilität und obere Extremitäten) ○ Darm/Blasen-PN: DVQ ○ PN das andere Morbidität verursacht: PN-spezifische Funktionsbewertung, in Absprache mit Studienteam • Bestimmung der Wirkung von Selumetinib auf eine Entstellung ○ Auswertung von Foto- und/oder Videomaterial • Bestimmung des Effektes von Selumetinib auf die Wachstumsrate des PN, basierend auf der volumetrischen

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Analyse von MRT-Studien, die vor der Rekrutierung erhalten wurden (falls verfügbar und geeignet für eine volumetrische Analyse) • Bestimmung der Zeit bis zur Progression (TTP) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei progressivem PN o Dies erfolgt anhand von zentral ausgewerteten volumetrischen 3D-MRT-Untersuchungen o Eine Progression wird definiert als: ≥ 20 % Zunahme des PN-Volumens innerhalb von 12 – 15 Monaten vor Baseline • Vergleich der PFS mit dem Placeboarm der RCT 01-C-0222 o Dies erfolgt anhand von zentral ausgewerteten volumetrischen 3D-MRT-Untersuchungen entsprechend der REiNS Kriterien o Eine Progression wird definiert als: ≥ 20 % Zunahme des PN-Volumens innerhalb von 12-15 Monaten vor Baseline • Bestimmung der Pharmakokinetik von Selumetinib o Hierzu wird die PK an Tag 1 und dem Steady-State bestimmt • Bestimmung der Vorläuferzellen und Zytokine aus dem Knochenmark vor und während der Behandlung mit Selumetinib, um anschließend zu bewerten ob Veränderungen in Zell- und Zytokinprofilen mit dem Ansprechen korrelieren • Bei Patientinnen und Patienten, bei denen ein Tumor der Sehnervenbahn oder ein anderes Gliom vorliegt, welches keine Behandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie erfordert: Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf Veränderungen der Größe eines Tumors der Sehnervenbahn oder einem anderen Gliom. • Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf den MAP-Kinase-Weg in peripheren mononukleäre Blutzellen <u>Unerwünschte Ereignisse</u> Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jede Reaktion, Nebenwirkung oder jedes unerwünschte Ereignis, das während des Verlaufs der klinischen Studie im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels am Menschen auftritt, unabhängig davon, ob das Ereignis als mit der Behandlung zusammenhängend oder als klinisch bedeutsam angesehen wird. Für diese Studie umfassen UE sowohl vom Patienten berichtete Ereignisse als auch klinisch bedeutsame abnorme Befunde bei der körperlichen Untersuchung oder Laborauswertung. Eine neue Krankheit, ein neues Symptom, ein neues Zeichen oder eine klinisch signifikante Laboranomalie oder die Verschlechterung

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		eines bereits bestehenden Zustands oder einer bereits bestehenden Anomalie wird als ein UE gewertet. Alle UE, einschließlich klinisch signifikanter abnormaler Befunde bei Laboruntersuchungen, unabhängig vom Schweregrad, werden bis zur Rückkehr zum Ausgangswert oder bis zur Stabilisierung des Ereignisses verfolgt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mehr als 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Prüfpräparats auftreten und zumindest möglicherweise mit dem Prüfpräparat/der Intervention in Verbindung gebracht werden können, sollten erfasst und gemeldet werden. Ein abnormaler Laborwert wird als UE betrachtete, wenn diese durch eine der folgenden Eigenschaften gekennzeichnet ist: • Sie führt zum Abbruch der Studie • Ist mit klinischen Anzeichen oder Symptomen verbunden • Erfordert eine Behandlung oder eine andere therapeutisch Intervention • Ist mit dem Tod oder einem anderen schwerwiegenden UE, einschließlich eines Krankenhausaufenthaltes, verbunden • Wird von Prüfärztin/Prüfarzt als von signifikanter klinischer Bedeutung beurteilt Wird ein abnormales Laborergebnis als klinisch bedeutsam eingestuft, so werden nötige Maßnahmen durch die Prüfärztin/den Prüfarzt den Patientinnen und Patienten mitgeteilt. <u>Vermutete Nebenwirkung</u> Als vermutete Nebenwirkung gilt jedes unerwünschte Ereignis, bei dem die begründete Möglichkeit besteht, dass das Arzneimittel das unerwünschte Ereignis verursacht hat. Für die Zwecke der IND-Sicherheitsberichterstattung bedeutet „begründete Möglichkeit“, dass es Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Arzneimittel und dem unerwünschten Ereignis gibt. Ein Verdacht auf eine unerwünschte Wirkung impliziert einen geringeren Grad an Gewissheit über die Kausalität als eine unerwünschte Wirkung, d. h. jedes unerwünschte Ereignis, das durch ein Arzneimittel verursacht wird. <u>Unerwartete Nebenwirkung</u> Ein unerwünschtes Ereignis oder eine vermutete Nebenwirkung gilt als „unerwartet“, wenn diese nicht in der Prüferinformation aufgeführt ist oder nicht mit der beobachteten Spezifität oder dem beobachteten Schweregrad aufgeführt ist; oder, falls eine Prüferinformation nicht erforderlich oder verfügbar ist, nicht mit den im allgemeinen Prüfplan oder an anderer Stelle im aktuellen Antrag beschriebenen Risikoinformationen übereinstimmt. „Unerwartet“ bezieht sich auch auf unerwünschte Ereignisse oder vermutete unerwünschte Wirkungen, die in der Prüferinformation als bei einer Klasse von Arzneimitteln

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		auftretend oder aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels zu erwarten sind, aber nicht spezifisch als bei dem speziellen zu prüfenden Arzneimittel auftretend erwähnt werden. Schwerwiegend Ein nicht erwartetes Problem oder eine Protokollabweichung ist schwerwiegend, wenn es die Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses erfüllt oder wenn es die Sicherheit, das Wohlergehen oder die Rechte der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer oder anderer Personen gefährdet. Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis UE oder vermutete Nebenwirkung ist schwerwiegend, wenn es nach Ansicht des Prüfers oder des Sponsors zu einem der folgenden Ereignisse führt: • Tod • Lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelwirkung • Stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes • Anhaltende oder signifikante Unfähigkeit oder erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen • Eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler • Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern, können als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen angesehen werden, wenn sie nach angemessener medizinischer Beurteilung die Patientinnen und Patienten gefährden und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern, um eines der in dieser Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern Invalidität Eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit einer Person, normale Lebensfunktionen auszuführen. Lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelerfahrung Jedes UE oder jede vermutete Nebenwirkung, die den Patientinnen und Patienten nach Ansicht der Prüferin/des Prüfers oder Sponsors in die unmittelbare Gefahr bringt, an der auftretenden Reaktion zu sterben, d.h., es handelt sich nicht um eine Reaktion, die, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wäre, zum Tod hätte führen können. Protokollabweichung (NIH Definition) Jede Änderung, Abweichung oder Abweichung von dem vom IRB genehmigten Forschungsprotokoll. Nichteinhaltung (NIH Definition)

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Die Nichteinhaltung der geltenden NIH-Richtlinien zum Schutz von Menschen in der Forschung (HRPP), der IRB-Anforderungen oder der behördlichen Anforderungen zum Schutz von Menschen in der Forschung. **Änderung der Zielkriterien nach** Baseline **Phase I** Protokolländerung C – 30.04.2021 • Das sekundäre Ziel der Gewinnung von PBMC zur Beurteilung der Wirkung von Selumetinib auf die ERK-Phosphorylierung wurde entfernt. Alle Verweise auf dieses sekundäre pharmakodynamische Ziel wurden aus dem CSP entfernt. Dies geschah aufgrund der sehr schlechten Korrelationen zwischen Veränderungen der ERK-Phosphorylierung und Veränderungen in Tumorproben, aus anderen Analysen klinischer Studien. Protokolländerung G – 26.08.2013 • Die kardiale Toxizität wurde in die Definition der DLT aufgenommen, um zu klären als DLT angesehen werden sollte. • Eine Definition des klinischen Nutzens wurde hinzugefügt, um als Referenz für die Fortsetzung der Behandlung mit Selumetinib zu dienen, falls sich eine Patientin/ein Patient von der Toxizität erholt. **Phase II** Protokolländerung J – 28.12.2015 • Hinzufügung eines sekundären Ziels für die **SPRINT**-Phase II und eine Ergänzung der für dieses neue Ziel durchzuführenden pharmakodynamischen Bewertungen und Blutvolumenentnahmen (Phospho-ERK-Assay für PBMC). Auf Wunsch der EMA und AstraZeneca wurde das folgende sekundäre **SPRINT** Phase II-Ziel hinzugefügt: o Die Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf die ERK-Phosphorylierung in PBMC. • Die Definition des Anstiegs des PN-Volumens nach Dosisreduktion wurde geändert von „Anstieg des PN-Volumens ≥ 10 % aber < 20 %“ in „Anstieg des PN-Volumens ≥ 10 % gegenüber dem besten Ansprechen, aber ohne Erfüllung der Kriterien für eine progrediente Erkrankung“. Klarstellung der Definition der Zunahme des PN-Volumens nach einer Dosisreduktion, um Patientinnen und Patienten, die eine Zunahme des PN-Volumens nach einer Dosisreduktion aufwiesen, die Rückkehr auf das Dosierungsniveau vor der Dosisreduktion zu ermöglichen. **Veränderungen die vor dem Vorliegen der endgültigen, validierten Ergebnisse vorgenommen wurden**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Da keine Daten für Stratum 2 in Phase II aufgenommen wurden, findet keine statistische Analyse der Stratum 2 statt. • Das sekundäre Zielkriterium der Phase II Stratum I: „Bestimmung des Effektes von Selumetinib auf die Wachstumsrate des PN, basierend auf der volumetrischen Analyse von MRT-Studien, die vor der Rekrutierung erhalten wurden (falls verfügbar und geeignet für eine volumetrische Analyse)“ war explorativer Natur. Da keine Daten für Forschungszwecke erhoben worden sind, findet keine statistische Analyse statt. • Das sekundäre Zielkriterium der Phase II Stratum I: „Bei Patientinnen und Patienten, die sich zu dieser Studie anmelden und bei denen ein Tumor der Sehnervenbahn oder ein anderes Gliom vorliegt, welches keine Behandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie erfordert: Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf Veränderungen der Größe eines Tumors der Sehnervenbahn oder einem anderen Gliom.“ War explorativer Natur. Da keine Daten für Forschungszwecke erhoben worden sind, findet keine statistische Analyse statt. **Veränderungen die nach dem Vorliegen der endgültigen, validierten Ergebnisse vorgenommen wurden** • Der Schwellenwert für klinisch signifikante Verbesserungen der Exophthalmometrie wurde von > -2 mm auf < -2 mm korrigiert, da die Vorzeichenrichtung negativ sein muss, um anzuzeigen: je negativer der Wert, desto größer die Verbesserung. • Der Schwellenwert für klinisch signifikante Verbesserungen der HOTV oder Teller Acuity Sehtestkarte wurde von ≥ 0,2 logMAR auf < -0,2 logMAR korrigiert, da die Vorzeichenrichtung negativ sein muss, um anzuzeigen: je negativer der Wert, desto größer die Verbesserung • Es wurden die Fehlerspanne und der ICC sowohl für das PN-Volumen bei Baseline als auch für die prozentuale Änderung des PN-Volumens nach der Baseline erhoben. Die Einteilung wurde in dem Kapitel des SAP nicht differenziert. • Die Assoziation zwischen Post-Baseline longitudinalen Veränderungen der PRO/funktionellen Ergebnissen und Veränderungen des Tumorvolumens wurden beurteilt, die die Veränderungen in den klinischen Ergebnissen durch die Veränderungen des Tumorvolumens erklären und nicht andersherum. • Die zugehörigen 95 %-KI der Wachstumsrate wurden nicht basierend auf der Bootstrap-Methode reproduziert, da individuellen Patientendaten verfügbar waren und eine präzise Schätzung des Standardfehlers und des 95 %-KI ermöglicht haben.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Es wurden Referenzbereiche des lokalen Labors, anstelle der Projekt-Referenzbereiche verwendet, da für bestimmte Parameter eine Umrechnung zu fehlerhaften Grad-verschiebungen geführt hätten. Dosisreduzierungen wurden nicht gemäß SAP dargestellt, da keine Werte in der klinischen Datenbank hierzu eingetragen werden konnten und diese Reduzierungen somit nicht ausgewertet werden konnten.
7	Fallzahl (falls zutreffend: Zwischenanalysen und Abbruchregelungen)	**Fallzahlbestimmung** **Phase I** Es war geplant, bis zu 4 Dosisstufen mit Kohorten von 3 bis 6 Patientinnen und Patienten in jeder Dosisstufe zu untersuchen. Die Patientinnen- und Patientenrekrutierung sollten für die Ermittlung der RP2D in Dosisstufe 4 auf 12 Patientinnen und Patienten erweitert werden, um somit 6 Patientinnen und Patienten ≤ 12 Jahre und 6 Patientinnen und Patienten ≥ 13 Jahre einschließen zu können. Mit 3 Patientinnen und Patienten, die in jeder der 3 Dosisstufen eingeschlossen wurden und 12 Patientinnen und Patienten in der Dosisstufe 4, betrug die Mindestanzahl der für die Rekrutierung geplanten Patientinnen und Patienten 21. Die maximale Anzahl von Patientinnen und Patienten, die zur Durchführung dieser Studie erforderlich sind, betrug 30, wenn 6 Patientinnen und Patienten in jeder der 3 Dosisstufen und 12 Patientinnen und Patienten in der Dosisstufe 4 inkludiert werden sollten. **Phase II** Die Stichprobengröße für Phase II basiert auf einer angestrebten Ansprechrate von über 15 %, bei einem 2-seitigen 95 %-KI. Bei insgesamt 50 auswertbaren, symptomatischen Patientinnen und Patienten, hatte ein exakter Binomialtest, mit einem nominalen 1-seitigen Signifikanzniveau von 2,5 %, eine Power von 90 %. Dieser kann somit den Unterschied zwischen der Nullhypothese mit einer Ansprechrate von 15 % und der Alternativhypothese mit einer Ansprechrate von 36 % aufdecken. Bei 14 oder mehr der 50 Patientinnen und Patienten, würde die untere Grenze eines exakten 2-seitigen 95 %-KI für die Ansprechrate 16,2 % oder mehr betragen. Somit sind 14 oder mehr Antworten unter 50 auswertbaren Patientinnen und Patienten diejenige Zahl, die zu einer statistisch signifikanten 15 % Ansprechrate, basierend auf einem 2-seitigen KI, führen würde. Somit wird geplant, insgesamt 50 auswertbare Patientinnen und Patienten mit PN-bezogener Morbidität für das Stratum 1 zu rekrutieren, unabhängig von der Anzahl der asymptomatischen Patientinnen und Patienten, die dem Stratum 2 im gleichen Zeitraum zugeordnet werden. Es wird erwartet, dass nicht mehr als insgesamt 75 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, bis die 50 Patientinnen und Patienten mit einer PN-bezogenen Morbidität erreicht wurden. Bei 75 Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation, werden 19 oder mehr Antworten dieser 75 Patientinnen und Patienten (bei einer

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Ansprechrate von ≥ 25 %) mit einem niedrigerem zweitseitigen 95 %-KI in Verbindung gebracht, welcher die 15 % Ansprechrate übersteigt. Wenn weniger als 75 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, bevor 50 Patientinnen und Patienten mit einer PN-bezogenen Morbidität gefunden worden sind, wird der untere 95 %-KI ebenfalls konstruiert und in Bezug zum Ausschluss einer 15 % Ansprechrate diskutiert. **Phase I** **Behandlungsabbruch** Folgende Kriterien führen zu einem Ausschluss von der Protokolltherapie: 1. Nicht-medizinische oder administrative Gründe: a.) Verweigerung weiterer Behandlungen durch die Patientin/den Patienten b.) Ein Ausschluss wird im Interesse der Patientin/des Patienten als das Beste erachtet. c.) Schwerwiegende Verstöße gegen das Protokoll d.) Nichteinhaltung der Studienanforderungen 2. Patientinnen und Patienten, die eine DLT entwickeln (Phase I) oder eine Toxizität entwickeln, die eine Dosisanpassung erforderlich macht (Phase II) und die sich nicht innerhalb von 21 Tagen nach Absetzen des Medikamentes wieder auflöst 3. Wenn die DLT bei einer Patientin/einem Patienten, die/der die Behandlung nach zwei Dosisreduktionen wieder aufgenommen hat, erneut auftritt 4. Patientinnen und Patienten mit klinischen oder bildgebenden Hinweisen auf ein Fortschreiten der Erkrankung unter Behandlung 5. Patientinnen und Patienten, die eine gleichzeitig schwerwiegende Erkrankungen entwickeln, die eine weitere Verabreichung von Selumetinib ausschließt oder kontraindiziert. 6. Bei Patientinnen bei denen eine Schwangerschaft festgestellt wird, wird Selumetinib sofort und dauerhaft abgesetzt. 7. Patientinnen und Patienten, die sich einer vollständigen chirurgischen Resektion des PNs unterzogen haben. **Studienabbruch** Folgende Kriterien führen zu einem Ausschluss aus der **SPRINT** Phase I Studie: 1. Tod 2. Der Nachverfolgung verloren gegangen 3. Rücknahme der Zustimmung zur weiteren Datenübermittlung 4. Gescheitertes Screening

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		<u>Phase II</u> **<u>Behandlungsabbruch</u>** Folgende Kriterien führen zu einem Ausschluss von der Protokolltherapie: 1. Nicht-medizinische oder administrative Gründe: a.) Verweigerung weiterer Behandlungen durch die Patientin/den Patienten b.) Ein Ausschluss wird im Interesse der Patientin/des Patienten als das Beste erachtet. c.) Schwerwiegende Verstöße gegen das Protokoll d.) Nichteinhaltung der Studienanforderungen 2. Patientinnen und Patienten, die eine DLT entwickeln (Phase I) oder eine Toxizität entwickeln, die eine Dosisanpassung erforderlich macht (Phase II) und die sich nicht innerhalb von 21 Tagen nach Absetzen des Medikamentes wieder auflöst 3. Patientinnen und Patienten mit klinischen oder bildgebenden Hinweisen auf ein Fortschreiten der Erkrankung unter Behandlung 4. Patientinnen und Patienten, die eine gleichzeitig schwerwiegende Erkrankungen entwickeln, die eine weitere Verabreichung von Selumetinib ausschließt oder kontraindiziert. 5. Bei Patientinnen bei denen eine Schwangerschaft festgestellt wird, wird Selumetinib sofort und dauerhaft abgesetzt. 6. Patientinnen und Patienten, die sich einer vollständigen chirurgischen Resektion des PNs unterzogen haben. Vor der Dokumentation des Absetzens von Selumetinib, sollen alle Patientinnen und Patienten etwa 30 Tage nach der letzten Dosis einer Sicherheitsuntersuchung unterzogen werden. Anschließend sollen die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Langzeitsicherheitsbeurteilung weiter kontrolliert werden, bis sie die Kriterien für das Ausscheiden aus der Studie erfüllen. Nachbeobachtungsdaten sind für alle Patientinnen und Patienten erforderlich, außer die Einwilligung wurde zurückgezogen. Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer Selumetinib induzierten Toxizität permanent von der Behandlung ausgeschlossen wurden, sollen bis zum vollständigen Abklingen oder bis zur Stabilisierung der Toxizität, mindestens jedoch 30 Tage nach der letzten Dosis Selumetinib, überwacht werden – je nachdem was später eintritt. **Studienabbruch** Folgende Kriterien führen zu einem Ausschluss von der **SPRINT** Phase II Studie: 1. Tod 2. Der Nachverfolgung verloren gegangen

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		3. Rücknahme der Zustimmung zur weiteren Datenübermittlung 4. Erfüllung der Langzeitsicherheitsbeurteilung 5. Gescheitertes Screening
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung); Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nicht-Zufallisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblindung	Unverblindet, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	**Analyse Populationen** **Phase I – Analysesets** DLT Analysis Das DLT-Analyse-Set schloss alle Patientinnen und Patienten mit ein, die entweder die DLT-Bewertungsperiode mit ausreichender Dosierung erfüllt hatten (mindestens 85 % der verordneten Dosis wurden den Patientinnen und Patienten während der ersten 3 Behandlungszyklen verabreicht), oder die 1 oder mehr Dosen erhalten hatten und bei denen in diesem Zeitraum eine DLT aufgetreten ist. Das DLT-Analyse-Set wurde zur Bestimmung der RP2D Dosis, sowie zur Bewertung der Adhärenz unter Dauermedikation mit Selumetinib verwendet. Sicherheits-Analyse-Set Das SAS wird alle Patientinnen und Patienten umfassen, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Pharmakokinetik-Analyse-Set Das PK-Analyse Set wird alle Patientinnen und Patienten einschließen, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben und von denen mindestens eine Probe nach Einnahme der Dosis für die PK-Analyse gewonnen wurde. *Full Analysis Set* Das FAS wird alle Patientinnen und Patienten umfassen, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben (dies ist das gleiche wie bei dem SAS). **Phase II -Analysesets** *Full Analysis Set* Das FAS wird alle Patientinnen und Patienten umfassen, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben (dies ist das gleiche wie bei dem SAS). Sicherheits-Analyse-Set (SAS)

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Das SAS wird alle Patientinnen und Patienten umfassen, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Pharmakokinetik-Analyse-Set Das PK-Analyse-Set umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mit dem FAS analysiert wurden und von denen mindestens eine Probe nach Einnahme der Dosis für die PK-Analyse gewonnen wurde. **Statistische und analytische Methoden** Deskriptiv werden die Anzahl an Patientinnen und Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimal -und Maximalwerte für kontinuierliche Variablen, als auch Zahlen und Prozentsätze für kategoriale Variablen angegeben. Im Rahmen dieser Studie wurde keine formale Hypothesenprüfung durchgeführt. Für Phase I und II dieser Studie werden Alter, Gewicht, Größe, KOF, Geschlecht, Kultur und Ethnie der Patientinnen und Patienten angegeben. **Phase I – Primär** RP2D Evaluation der RP2D auf Basis des DLT Analyse-Set. Zusammenfassung der Dosisentscheidungen und DLTs während der ersten 3 Behandlungszyklen. Beinhaltet alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben, die Anzahl an Personen je Dosis und die Beschreibung und Anzahl der aufgetretenen DLTs. Pharmakokinetik Das PK-Analyse Set beinhaltet alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben und von denen mindestens eine Probe nach Einnahme der Dosis für die PK-Analyse gewonnen wurde. **Phase I – Sekundär** Volumenänderung der Zielläsion Änderungen im Wachstum des PN werden deskriptiv durch Zusammenfassung der prozentualen und absoluten Änderungen des PN-Volumens von der Baseline bis zu den geplanten Bewertungen vor dem Zyklus aufgeführt. Das durchschnittliche Tumorvolumen mit dem zugehörigen 95 %-KI wird ebenfalls grafisch über die Zeit hinweg dargestellt. Anhand von Wasserfalldiagrammen sollen die positivsten prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert dargestellt werden. Hierbei wird die beste prozentuale Veränderung als maximale Reduktion vom Ausgangswert oder (bei fehlender Reduktion) als minimaler Anstieg vom Ausgangswert bis zum DCO abgeleitet. Zusätzlich wird die beste prozentuale Veränderung des PN-Volumens jeder Patientin/jedes Patienten als separater Balken dargestellt und von der größten Zunahme zur größten Abnahme geordnet. Um das Tumorvolumen der einzelnen Patientinnen und Patienten darzustellen, wurde ein Spaghetti-Plot verwendet. Zusätzlich

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		wurden Spaghetti-Plots erstellt, die für jede Patientin/jeden Patienten die prozentuale Veränderung des Tumorvolumens als Linie über die Zeit darstellen und die Progression abbilden. Referenzlinien auf den Ebenen +20 % und -20 % Veränderung der Tumorgröße – die einer Progression oder partiellen Ansprechen entsprechen – wurden zu den Wasserfall- und Spider-Plots hinzugefügt. **Explorative Analysen in Phase I und II** Als explorativer Endpunkt wurde das partielle Volumen der Zielläsion, die der Zeitpunkt der Studienvisite und nach einer Unterbrechung erneut behandelte Patientinnen und Patienten untersucht. Phase I: ORR, DOR, TTR, Sicherheit Phase II: PN Wachstumsrate in NH-Studie; Vergleich NH-Studie und **SPRINT** hinsichtlich Ansprechrate und PFS; **Phase II – Primär** ORR Die ORR wird mit entsprechendem 2-seitigen exakten 95 %-KI, basieren auf der Clopper-Pearson-Methode, dargestellt. Die beste ORR, definiert als das beste Ansprechen von Beginn der Behandlung bis zur Progression oder der letzten auswertbaren volumetrischen MRT-Untersuchung, wird ebenfalls nach Kategorien (bestätigte PR, unbestätigte PR, stabile Erkrankung, Progression oder nicht auswertbar) zusammengefasst. Zusätzlich werden auch das Gesamtansprechen bei DCO nach Kategorien (CR, unbestätigte PR, bestätigte PR, stabile Erkrankung, Progression oder nicht auswertbar) und die ORR nach PN-Status bei Studieneinschluss (progressiv, nicht-progressiv oder unbekannt) zusammengefasst. Eine Sensitivitätsanalyse basierend auf einer unabhängigen zentralen Überprüfung (ICR) der Bildgebungsdaten wurde ebenfalls durchgeführt. Es wurden Kreuztabellen-Zusammenfassungen der PN-Ansprechrate durch die zentrale NCI-POB-Analyse gegenüber der ICR-Analyse erstellt, um die Übereinstimmung zwischen den Ziel-PN-Ansprechrate der zentralen NCI-POB-Analyse im Verhältnis zu den Antworten der ICR-Analyse zu bewerten. **Phase II – Sekundär** **Tumorvolumen** Änderungen im Wachstum des PN werden deskriptiv durch Zusammenfassung der prozentualen und absoluten Änderungen des PN-Volumens von der Baseline bis zu den geplanten Bewertungen vor dem Zyklus aufgeführt. Das durchschnittliche Tumorvolumen mit dem zugehörigen 95 %-KI wird ebenfalls grafisch über die Zeit hinweg dargestellt. Anhand von Wasserfalldiagrammen sollen die positivsten prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert dargestellt werden. Hierbei wird die beste prozentuale Veränderung als maximale Reduktion vom Ausgangswert oder (bei fehlender Reduktion) als minimaler Anstieg vom

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Ausgangswert bis zum DCO abgeleitet. Zusätzlich wird die beste prozentuale Veränderung des PN-Volumens jeder Patientin/jedes Patienten als separater Balken dargestellt und von der größten Zunahme zur größten Abnahme geordnet. Um das Tumorvolumen der einzelnen Patientinnen und Patienten darzustellen, wird ein Spaghetti-Plot verwendet. Zusätzlich werden Spaghetti-Plots erstellt, die für jede Patientin/jeden Patienten die prozentuale Veränderung des Tumorvolumens als Linie über die Zeit darstellen und die Progression abbilden. Referenzlinien auf den Ebenen +20 % und -20 % Veränderung der Tumorgröße – die einer Progression oder partiellen Ansprechen entsprechen – werden zu Wasserfall- und *Spider*-Plots hinzugefügt. In Phase II werden Patientinnen und Patienten, die bei Studieneintritt eine PN-Progression aufweisen und Patientinnen und Patienten, die eine oder mehrere Selumetinib-Dosisreduktionen aufgrund einer Toxizität hatten, im Wasserfalldiagramm markiert. Auch der Typ des PN (typisch, nodulär oder solitär) wird markiert. Das Tumorvolumen wird ebenfalls aufgeführt, einschließlich der primären PN-Läsionsstellen und der Bewertung des Ansprechens – wobei das beste Ansprechen gekennzeichnet wird. Die Zusammenfassungen und Abbildungen werden nach Dosisstufen aus Phase I dargestellt. **Analyse der Tumoransprechrate (ORR)** Für Phase II ist die ORR bei Patientinnen und Patienten mit PN-bezogener Morbidität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie der primäre Endpunkt. Für die Phase I ist die ORR ein explorativer Endpunkt und wird nach Dosisstufe dargestellt. Die ORR wird entsprechenden 2-seitigen exakten 95 %-KI auf Basis der Clopper-Pearson-Methode dargestellt. Für Phase I wird die ORR nach Dosisstufe und insgesamt zusammengefasst. Für Phase II wird nach PN-Status bei Baseline (progredient, nicht-progredient oder unbekannt) zusammengefasst. **Analyse der Dauer des Ansprechens (DOR)** Basierend auf der zentralen NCI-POB-Überprüfung der volumetrischen 3D-MRT-Bilder werden Kaplan-Meier-Diagramme der DOR nur von den Zielläsionen präsentiert. Zusätzlich wird die mediane DOR und der 95 %-KI mit dieser Methode berechnet. Anzahl und prozentualer Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten mit einer Tumoransprache, die vor Zyklus 9, 13, 17 und 25 im Ansprechen verbleiben, werden ebenfalls mit der KM-Methode zusammengefasst. Zusätzlich wird auch die mediane Dauer bis zum Beginn des Ansprechens ab Baseline mit entsprechendem 95 %-KI anhand der KM-Methode berechnet. Hierbei werden Anzahl und prozentualer Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten zusammengefasst, bei denen ein CR oder PR vor Zyklus 5, 9, 13, 17 und 25 auftrat. Klassifiziert nach dem Status des PN (progressiv, nicht-progressiv oder unbekannt) werden Swimmer-Plots erstellt, die das Tumoransprechen jeder Patientin/jedes Patienten während

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		der Behandlung zeigen. Beginn der bestätigten PR, Krankheitsprogression, eine anhaltende bestätigte PR, eine SD bei DCO oder ein Behandlungsabbruch werden anhand von grafischen Symbolen ergänzt. Für Phase I ist die DOR ein explorativer Endpunkt, bei dem Zusammenfassungen und Diagramme nach Dosisstufen dargestellt werden. **Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS)** Ein KM-Plot des PFS wird für die Patientinnen und Patienten in Phase II präsentiert. Die mediane PFS (berechnet aus dem KM-Diagramm mit einem 95 %-KI) und das prozentuale PFS bei den Bewertungen vor Zyklus 5, 9, 13, 17 und 25 werden zusammengefasst. **Analyse der Zeit bis zur Progression (TTP)** Ein KM-Plot der TTP wird für die Patientinnen und Patienten in Phase II präsentiert. Die mediane TTP (berechnet aus dem KM-Diagramm mit einem 95 %-KI) und die prozentuale TTP bei den Bewertungen vor Zyklus 5, 9, 13, 17 und 25 werden zusammengefasst. **Analyse der Zeit bis zum Ansprechen (TTR)** Ein KM-Plot der TTR wird für die Patientinnen und Patienten in Phase I und Phase II präsentiert. Die mediane TTR (berechnet aus dem KM-Diagramm mit einem 95 %-KI) und die prozentuale TTR bei den Bewertungen vor Zyklus 5, 9, 13, 17 und 25 werden zusammengefasst. Für Phase I wird die TTR nach Dosisstufe zusammengefasst. **Sensitivität und explorative Analyse für Phase II** Es wird eine unabhängige zentrale Überprüfung (ICR) der volumetrischen 3D-MRT-Untersuchungen gemäß REiNS-Kriterien durchgeführt. Diese Überprüfung dient als Sensitivitätsanalyse, um die Robustheit des zentralen Einzelgutachters bei der Analyse des primären Ziels der ORR und das sekundären Ziels der DOR in Phase II zu bewerten. Die ORR-, DOR- und Tumorvolumendaten, die auf dem ICR basieren, werden mit der gleichen statistischen Methode, wie für die Analyse von ORR, DOR und Tumorvolumina, nur für die ZL berechnet. Zusätzlich wird eine Konkordanzanalyse durchgeführt, um die zentrale NCI-POB-Tumorantworten im Verhältnis zu den ICR-Antworten zu beschreiben. Es werden Kreuztabellen des Tumoransprechens (CR, PR, SD, PD) durch das zentrale NCI-POB Review im Vergleich zum Tumoransprechen (CR, PR, SD, PD) aus dem ICR präsentiert. Separate Zusammenfassungen werden für ICR nach den modifizierten REiNS- und modifizierten RECIST 1.1 Kriterien präsentiert. **Analyse der DOR auf Basis der tatsächlichen Bewertungsdaten** Die Ableitung der DOR erfolgt basierend auf den geplanten volumetrischen MRT-Untersuchungen vor einem Zyklus, wobei jeder Zyklus 28 Tage beträgt. Für die DOR wird eine Sensi-

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		tivitätsanalyse unter Verwendung der tatsächlichen Daten der volumetrischen MRT-Untersuchung oder des Todes (falls eingetreten) durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse basierend auf den Bewertungen vor dem Zyklus zu bewerten. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, die nach 8 und 12 Monaten noch auf die Therapie ansprechen, werden ebenfalls nach der KM-Methode zusammengefasst. Die mediane Zeit bis zum Beginn des Ansprechens ab Beginn der Studienbehandlung und das entsprechende 95 %-KI werden ebenfalls auf Grundlage der KM-Methode berechnet. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen und Patienten mit einem Ansprechen bis Monat 4, 8 und 12 werden zusammengefasst. Nur Patientinnen und Patienten, die ein CR oder bestätigtes PR aufweisen, werden in die Analyse mit einbezogen. **Fehlerquote/Konfidenzintervall für Tumormessungen geschätzt durch Inter-Reader-Reliabilität** Um die Inter-Leser-Reliabilität zu bestimmen, werden zwei unabhängige PAREXEL-Radiologen die 3D-MRT-Scans Baseline, zu jedem einzelnen Zeitpunkt und als Gesamtüberprüfung bei den gleichen zehn Patientinnen und Patienten kontrollieren. Die vollständigen Patientenfälle werden zufällig von der Bildmanagement-Gruppe von PAREXEL ausgewählt und den Gutachtern von den Projektleitern zugewiesen. Mit Hilfe des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) werden die Übereinstimmungen zwischen den Gutachtern bewertet. Liegt keine Variation zwischen den Gutachtern vor, so liegt der Wert des ICC = 1. Ein Wert nahe 1 zeigt eine ausgezeichnete Übereinstimmung zwischen den beiden Bewertungen. Die Intra-Subjekt-Abweichung beschreibt die Fehlerquote bei den Tumormessungen und wird zusammengefasst, um die Fehlerquote aufgrund des ICR zu bewerten. **Explorative Analysen** Es werden explorative Analysen durchgeführt, um die Beziehung zwischen dem Tumorvolumen/der Ansprechrate und den, von den Patientinnen und Patienten berichteten und funktionellen Ergebnissen zu bewerten. • Korrelationsanalysen: o Untersuchung der Korrelation zwischen den von Patientinnen und Patienten/Eltern berichteten und funktionellen Ergebnissen und dem Tumorvolumen bei Baseline, anhand eines Streudiagramms und dem Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten. o Untersuchung der Korrelation zwischen den Veränderungen der von Patientinnen und Patienten /Eltern berichteten und funktionellen Ergebnissen und den Veränderungen des Tumorvolumens vor Zyklus 13. Die Tumormessungen werden als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Auch hier wird der

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Spearman-Rangkorrelationskoeffizient angegeben, als auch der 95 %-KI und der p-Wert. o Auswertung der Assoziation zwischen dem Tumoransprechen vor Zyklus 13 und der klinisch bedeutsamen Veränderung des PRO/der funktionellen Ergebnisse vor Zyklus 13, anhand eines exakten Fisher-Test. Sowohl Teststatistik, p-Wert und Kontingenztabelle werden erstellt. Die Analyse wird für alle oben genannten PRO/funktionellen Endpunkte durchgeführt. **Sensitivitätsanalyse: *Independent Centralized Review* (ICR):** Auf Anfrage der Zulassungsbehörde wurde ein retrospektives ICR der volumetrischen MRT-Scans von **SPRINT** Phase II Stratum 1 nach modifizierten REiNS- (Sensitivitätsanalyse) und modifizierten RECIST-Kriterien (explorative Analyse) durchgeführt. Die Independent Review Charter beschreibt das ICR und definiert die Prozesse, Rollen und Verantwortlichkeiten von AstraZeneca und PAREXEL (CSR Appendix 12.1.16). Das ICR wurde unter Verwendung derselben modifizierten REiNS-Kriterien durchgeführt, die von der zentralen Überprüfung des NCI-POB verwendet wurden Die Modifikation in den Standard-REiNS- und RECIST 1.1-Kriterien basierte auf der Verwendung nur der Zielläsion zur Ableitung des Ansprechens. Die ICR-Analyse wurde von PAREXEL Medical Imaging durchgeführt, wobei die volumetrischen MRTs von entweder von einem unabhängigen Ganzkörperradiologen oder einem Neuro-Radiologen durchgeführt wurde (2 Radiologinnen bzw. Radiologen und 1 Neuro-Radiologe waren verfügbar). **Zusätzliche Analysen: Vergleich zu externen Kontrollen** Wie im SAP präspezifiziert, werden die Ergebnisse der Zeit bis zur Progression (*Time to Progression*, TTP) und des progressionsfreien Überlebens (*Progression Free Survival*, PFS) aus dem Placebo-Arm der vom NCI-POB koordinierten Tipifarnib RCT (01-C-0222; nur Phase A) und der Studie NCI-08-C-0079 als externe Kontrolle für die Interpretation und Kontextualisierung der **SPRINT** Phase-II-Stratum-1-Wirksamkeitsdaten verwendet und sind in im Studienbericht enthalten. TTP/PFS-Daten von Patienten mit NF1 und inoperablen, progressiver PN, mit dem Potenzial, signifikante Symptome/Komplikationen zu verursachen aus dem Placebo-Arm der Tipifarnib-Studie 01-C-0222 werden hierfür herangezogen. Dieser externe Vergleich wurde als geplanter sekundärer Endpunkt in das **SPRINT** CSP aufgenommen. Zusätzlicher Kontext zu den Wirksamkeitsdaten aus **SPRINT** Phase II Stratum 1 wird durch PN-Wachstumsdaten aus der Studie NCI-08-C-0079 als externe Kontrolle bereitgestellt.
	Ergebnisse	

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	**<u>Phase I</u>** Insgesamt wurden 24 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen und erhielten mindestens 1 Dosis Selumetinib. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 29.06.2018 verblieben 16 (66,7 %) Patientinnen und Patienten in der Studie, von denen 13 (54,2 %) weiterhin Selumetinib erhielten. Somit wurde bei 11 Patientinnen und Patienten die Einnahme von Selumetinib beendet. Gründe hierfür waren: • Unerwünschtes Ereignis (3) • Krankheitsprogression (2) • Nicht gewillt Behandlung fortzuführen (2) • Behandlungszeitraum beendet (1) • Andere Gründe (3) o Im besten Interesse der Patientin/des Patienten (2) o Tumor wurde Resistent (1) Bei 3 Patientinnen und Patienten – 2 Patientinnen und Patienten unter 20 mg/m² und 1 Patientin/Patient unter 25 mg/m² - wurde die Behandlung vorübergehende unterbrochen. Die Behandlung bei der Patientin/dem Patienten unter 25 mg/m² wurde Aufgrund einer Rücknahme der Zustimmung beendet, nach einer Unterbrechung jedoch wieder aufgenommen – bei DCO bekam die Patientin/der Patient weiterhin die Studientherapie. Eine/Einer der zwei Patientinnen/Patienten unter 20 mg/m² beendete seine/ihre Teilnahme Aufgrund eines Nichtansprechens des Tumors auf Selumetinib (Andere Gründe). Auch hier wurde die Studientherapie nach einer Unterbrechung fortgeführt und bei DCO aufrechterhalten. Die dritte Patientin/der dritte Patient, auf 20 mg/m², unterbrach die Behandlung Aufgrund einer Rücknahme der Zustimmung. Nach einer Unterbrechung wurde die Studientherapie fortgeführt, jedoch erneut wegen des gleichen Grundes beendet. Bei 8 Patientinnen und Patienten wurde die Studienteilnahme beendet. Gründe hierfür waren: • Freiwilliges Abbrechen von Patientin/Patient (4) • Erkrankungsprogression (2) • Unerwünschtes Ereignis (1) • Andere Gründe (1) **<u>Phase II</u>** Insgesamt wurden 50 Patientinnen und Patienten in Stratum 1 der Phase II aufgenommen und erhielten mindestens 1 Dosis Selumetinib. Zum Zeitpunkt des DCO am 29. Juni 2018, verblieben 46 (92,0 %) der Patientinnen und Patienten in der Studie, wovon 34 (68,0 %) der Patientinnen und Patienten weiterhin die Studienmedikation erhielten.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Bei 16 Patientinnen und Patienten wurde die Studienmedikation abgesetzt. Gründe hierfür waren folgende: • Unerwünschtes Ereignis (6) • Erkrankungsprogression (3) • Ermessen der Prüferin/des Prüfers (3) • Behandlungszeitraum abgeschlossen (2) • Patientin/Patient nicht gewillt Behandlung fortzuführen (1) • Schwerer Verstoß gegen das Studienprotokoll (1) Von denjenigen Patientinnen und Patienten, bei denen die Studientherapie beendet wurde, beendeten 4 Patientinnen und Patienten die Teilnahme an der Studie aus folgenden Gründen: • Freiwilliger Abbruch durch Patientin/Patienten (2) • Der Nachverfolgung verloren gegangen (1) Andere Gründe (1)
13	Rekrutierung	**Allgemein** Es wurden Anstrengungen unternommen, um die Rekrutierung auf eine repräsentative Population auszuweiten. Dennoch muss bei einer gezielten Patientenpopulation ein Gleichgewicht zwischen einerseits Überlegungen zur Patientensicherheit und der Beschränkung der Anzahl an Personen, die potenziell toxischen oder unwirksamen Behandlungen ausgesetzt werden und andererseits der Notwendigkeit, geschlechtsspezifische und ethnische Aspekte in der klinischen Forschung zu berücksichtigen gefunden werden. **Phase I** Die Rekrutierung hat in vier Institutionen stattgefunden: NCI-POB, Children's Hospital of Philadelphia, *Cincinnati Children's Hospital Medical Center* und dem *Children's National Medical Center*. **Phase II** Zur Bewertung der Veränderung der PN-bezogenen Morbidität, wurden die Patientinnen und Patienten in zwei Strata aufgeteilt. In Stratum 1 befanden sich diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine PN-bezogene Morbidität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie aufwiesen. Patientinnen und Patienten, die keine signifikante PN-bezogene Morbidität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie hatten, jedoch ein Potenzial für die Entwicklung einer solchen vorwiesen, wurden in Stratum 2 aufgenommen.
14	Deskriptive Daten zu Baseline je nach Studienbedingungen	Die Phase II der **SPRINTSPRINT**-Studie ist bisher noch nicht abgeschlossen, somit gilt die Studie als laufend. **Phase I** Die Phase I der **SPRINT**-Studie hat am 21.09.2011 begonnen und die letzte Patientin/der letzte Patient wurde am 27.02.2014 eingeschlossen.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
	(demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika, Vergleich der Teilnehmer zu Baseline, die nicht nachbeobachtet werden konnten [*lost to follow-up*] und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen; Vergleich der Population mit der Zielpopulation [*population of interest*])	**Phase II** Die Phase II, Stratum 1 der **SPRINT**-Studie hat am 12.08.2015 begonnen und die letzte Patientin/der letzte Patient wurde am 22.08.2016 eingeschlossen. Der DCO für Phase II hat am 29.06.2018 stattgefunden. Phase II der Studie ist noch nicht abgeschlossen. Die Darstellung der dem AWG zugrunde liegenden Patientenpopulation erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.1
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Die vorliegende Studie ist eine nicht randomisierte, offen geführte und einarmige Studie.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	**Phase I** Alle 24 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Dosis Selumetinib. Für das FAS, SAS und DLT konnten alle 24 Patientinnen und Patienten inkludiert werden. Hinsichtlich des Zielkriteriums der PK konnten 18 Patientinnen und Patienten für das PK-Analyse-Set berücksichtigt werden. Von den anderen 6 Patientinnen und Patienten lag keine Probe, nach Einnahme von Selumetinib vor, die Voraussetzung für die Analyse war. Während der Phase I der **SPRINT**-Studie erhielten 12 Patientinnen und Patienten 20 mg/m². Von diesen brachen 2 Personen die Behandlung vorübergehen ab (Rücknahme der Zustimmung = 1; andere Gründe = 1). Insgesamt 7 Personen brachen die gesamte Behandlung ab (Unerwünschtes Ereignis = 1; Erkrankungsprogression = 1; nicht gewillt Behandlung fortzuführen = 1; andere Gründe = 3) und davon brachen 4 Personen die gesamte Studie ab (freiwilliges Abbrechen = 3; Erkrankungsprogression = 1). Aus der Gruppe derjenigen Patientinnen und Patienten, die 25 mg/m² Selumetinib erhielten, brach eine Patientin/ein Patient die Behandlung vorübergehend ab (Rücknahme der Zustimmung = 1), führte die Behandlung jedoch fort. In dieser Gruppe brach niemand die gesamte Behandlung oder Studie ab. In der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die 30 mg/m² Selumetinib erhielten, brach niemand die Behandlung vorübergehen ab. Insgesamt brachen 4 Personen die gesamte Behandlung ab (unerwünschtes Ereignis = 2; Erkrankungs-progression = ; Behandlungszeitraum erfüllt = 1; andere Grüne = 1) und 4 Personen brachen die gesamte Studie ab (freiwilliges Absetzen = 1; Erkrankungsprogression = 1; unerwünschtes Ereignis = 1; andere Gründe = 1).

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		<u>Phase II</u> Alle 50 Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Dosis Selumetinib. Alle 50 Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen. Während der Phase II der **SPRINT**-Studie erhielten 50 Patientinnen und Patienten 25mg/m² Selumetinib. Insgesamt 16 Patientinnen und Patienten setzten die Studienmedikation ab (unerwünschtes Ereignis = 6; Erkrankungsprogression = 3; Ermessen der Prüferin/des Prüfers = 3; Behandlungszeitraum erfüllt = 2; Nicht gewillt Behandlung fortzuführen = 1; schwerer Verstoß gegen Protokoll = 1) und 4 Patientinnen und Patienten brachen die gesamte Studie ab (freiwilliger Abbruch = 2; der Nachverfolgung verloren gegangen = 1; andere Gründe = 1).

a: nach TREND 2004.

ALT: Alanin-Aminotransferase; ASAEL: Agent Specific Adverse Event List; AST: Aminotransferase; BID: zweimal täglich; BiPAP Bilevel positive airway pressure; CAEPR: Comprehensive Adverse Event and Potential Risks List; CPAP: continuous positive airway pressure; CR: complete response; CRF Case report form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTEP: Cancer Therapy Evaluation Program; DCO: data cut-off; DEXA: Dual-energy X-ray absorptiometry; DLT: dose limiting toxicity; DOR: duration of response; ECHO: Echokardiographie; ERK: extracellular signal-regulated kinases; FAS: Full analysis set; GFR: glomerular filtration rate; HIV: human immunodeficiency virus; HRPP: Human Research Protection Program; ICC: intraclass correlation coefficient; ICR: independent central review; IOD: Intraokularer Druck; IRB: Institutional Review Board; KI: Konfidenzintervall KM-Methode: Kaplan-Meier-Methode; KOF: Körperoberfläche; LVEF Left ventricular ejection fraction; MRT: Magnetresonanztomographie; MTD: Maximal tolerated dose; NCI: National Cancer Institute; NF1: Neurofibromatose Typ 1; NIH: National Institute of Health; NYHA: New York Heart Association; ORR: objective response rate; PBMC: Peripheral blood mononuclear cells; PBTC: Pediatric Brain Tumor Conostium; PD: progressive disease; PedsQL: Pediatric Quality of Live Inventory; PFS: Progression-free Survival; PFT: Pulmonary function test; PK: Pharmacokinetics ; PN: plexiformes Neurofibrom; POB: pediatric oncology branch; PR: partial response; PRO: patient reported outcomes; PROMIS: Patient-reported outcomes measurement information system; QTC/QTcF: QT interval; REiNS: Response evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; RP2D: recommended Phase II dose; SAS: Safety Analysis Set; SD: stable disease; SPEER: Specific Protocol Exceptions to Expidited Reporting; TTP: time to progression; TTR: time to response; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper limit of normal

Quelle: (9, 27, 88, 97)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

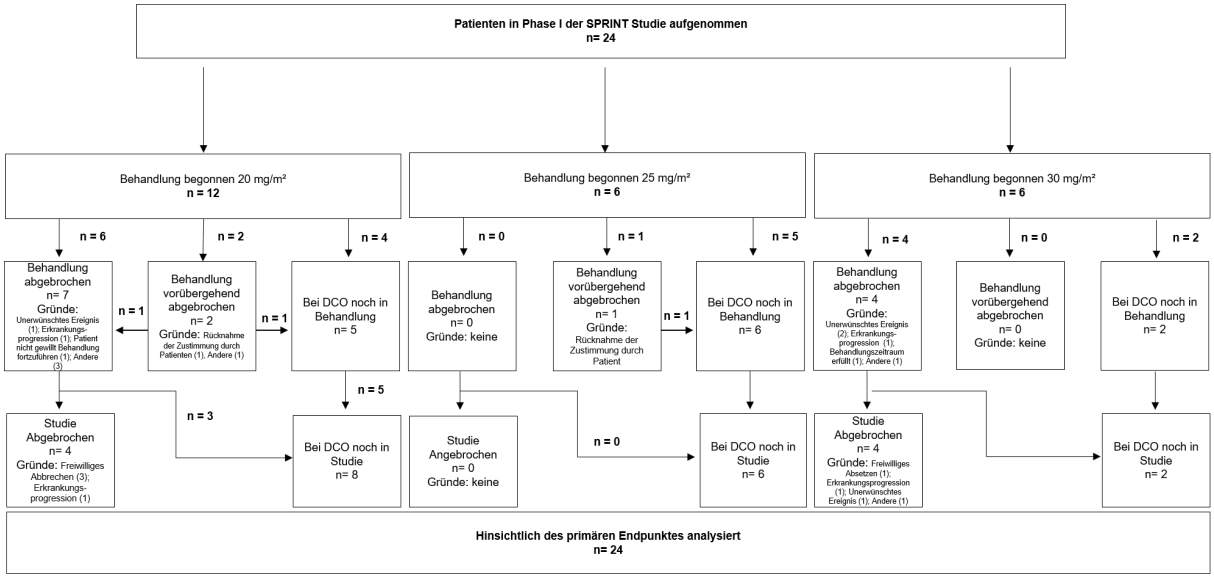

Abbildung 4-151 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **SPRINT** (Phase I)

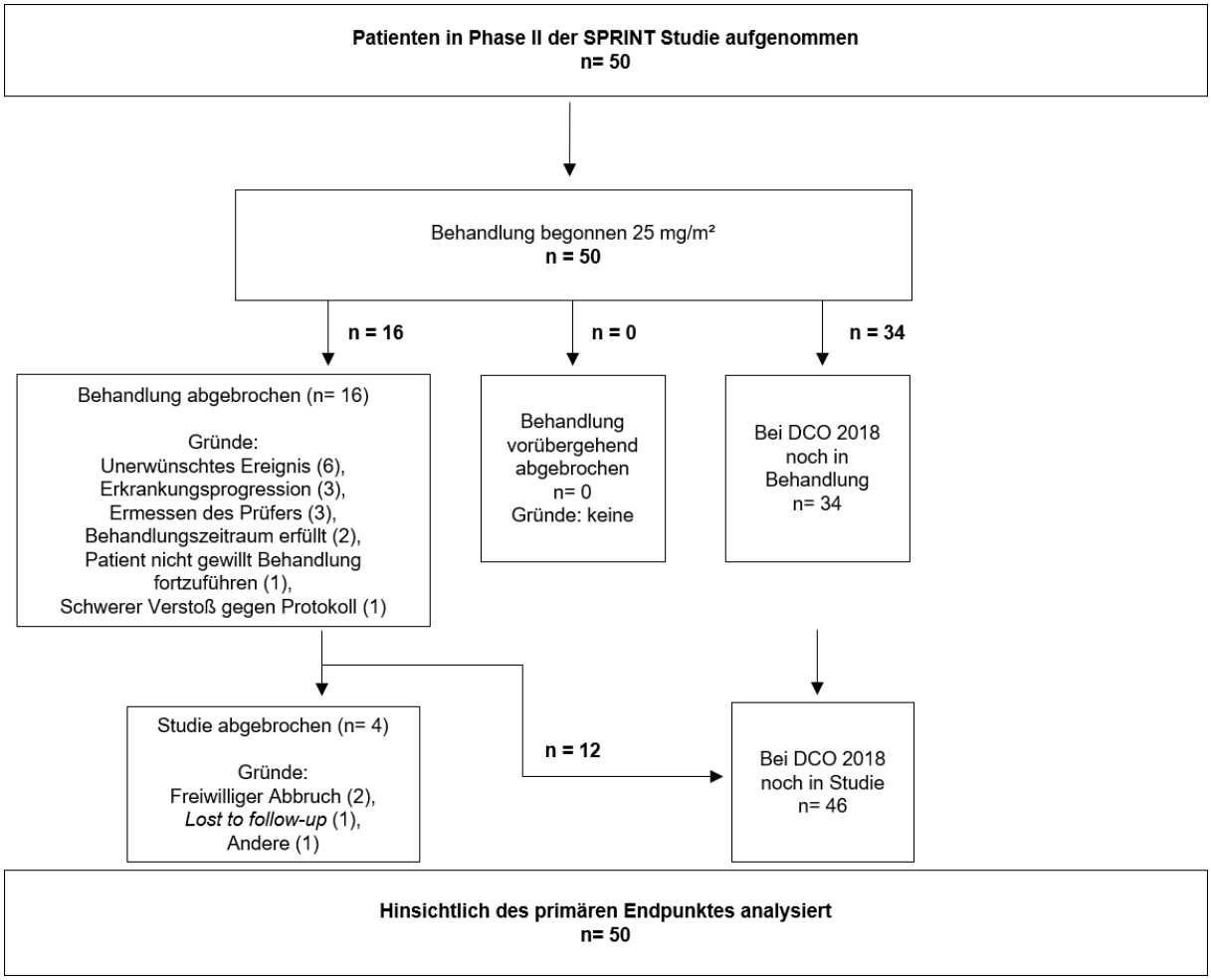

Abbildung 4-152 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **SPRINT** (Phase II, Stratum 1) – DCO2

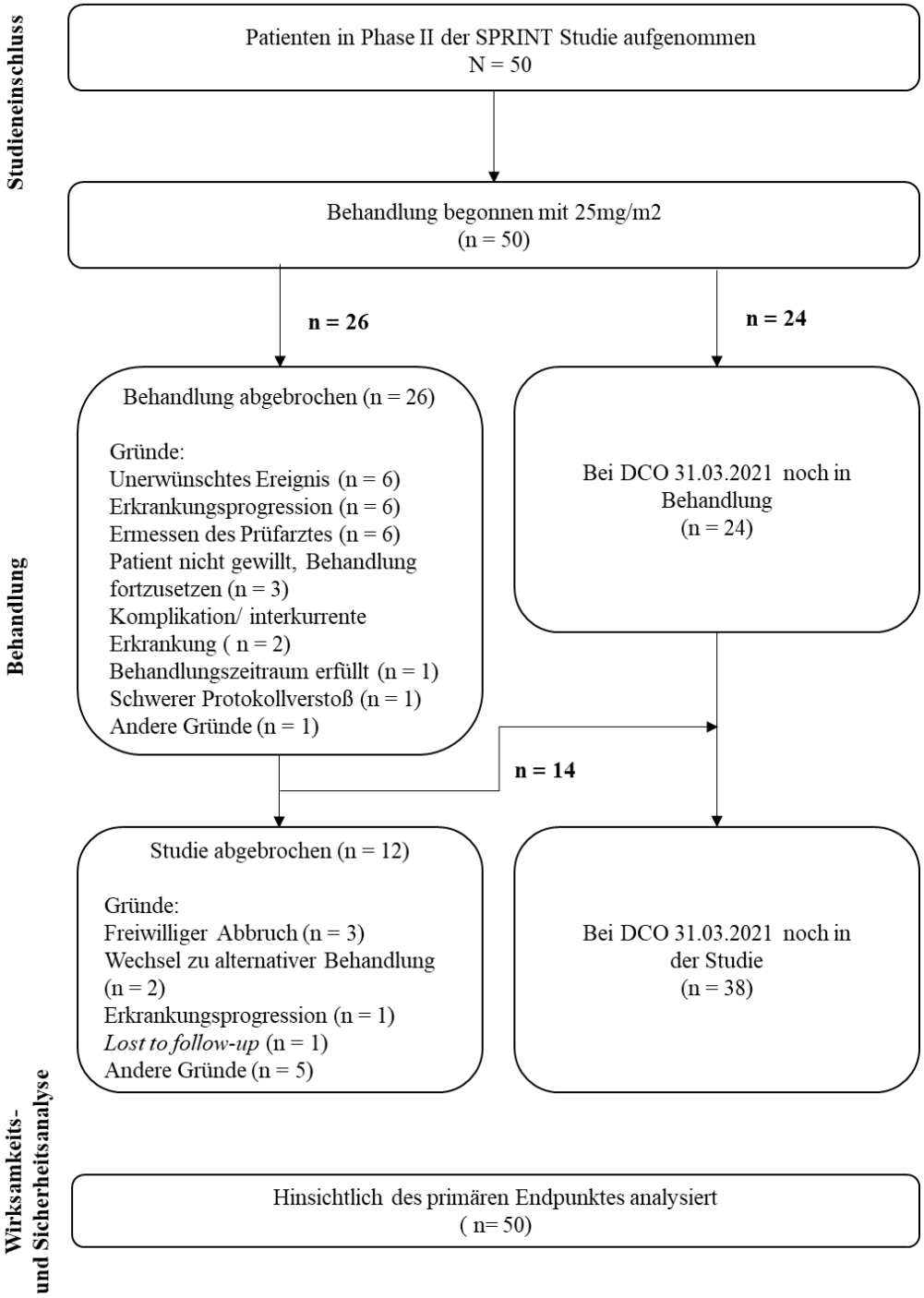

Abbildung 4-153 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **SPRINT** (Phase II, Stratum 1) – DCO3

Tabelle 4-248 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **D1346C00013**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
-	**Studienziel**	
2	Hintergrund/Begründung (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	Die Studie **D1346C00013** ist eine abgeschlossene, offene Phase-I-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Selumetinib, einem selektiven MEK1-Inhibitor, bei japanischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen und symptomatischen PN. Die Studie wurde durch verfügbare klinische Daten aus der **SPRINT**-Studie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen PN (Studie D1532C00057; NCT01362803) unterstützt. **Hintergrund** Bei pädiatrischen Patienten mit inoperablem und symptomatischem NF1-bedingtem PN besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf, da es keine zugelassene medizinische Behandlung zur Heilung, Vorbeugung oder Reduktion von PN gibt. Selumetinib ist ein oral verfügbarer, wirksamer und selektiver, ATP-unabhängiger MEK-Inhibitor. Selumetinib blockiert die MEK-Aktivität und den RAS-regulierten RAF/MEK/ERK-Signalweg. Eine MEK-Inhibition kann folglich die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen, bei denen der RAF/MEK/ERK-Signalweg aktiviert ist, hemmen.
-	**Methoden**	
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)	Die Studie wurde an 4 Zentren in Japan durchgeführt und umfasst insgesamt 12 Patientinnen und Patienten. **Einschlusskriterien** *Einverständniserklärung* 1) Diagnostische oder Laboruntersuchungen, die ausschließlich zur Feststellung der Eignung für diese Studie durchgeführt wurden, durften nur nach Einholung der schriftlichen Einwilligung aller Erziehungsberechtigten durchgeführt werden. Gegebenenfalls sollten pädiatrische Patientinnen und Patienten in alle Diskussionen einbezogen werden. Studien oder Verfahren, die aus klinischen Gründen (und nicht ausschließlich zur Feststellung der Eignung) durchgeführt wurden, konnten für die Ausgangswerte herangezogen werden, auch wenn die Studien vor Einholung der Einverständniserklärung durchgeführt worden waren. *Alter* 2) Drei Jahre alt oder älter und zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung höchstens 18 Jahre alt. Körperoberfläche $\geq 0{,}55\ m^2$, und in der Lage, das gesamte Studienmedikament (Kapseln) zu schlucken, ohne dass der gesamte Inhalt aus den Kapseln ausgepackt wird.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Diagnose der Krankheit 3) Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen und symptomatischen PN, die nach Beurteilung der Prüfärztin/des Prüfarztes PN-bezogene Morbiditäten (Symptome und/oder Komplikationen) aufwiesen. - Ein inoperables PN war definiert als PN, das chirurgisch nicht vollständig entfernt werden konnte, ohne dass ein erhebliches Morbiditätsrisiko besteht, weil es lebenswichtige Strukturen umschloss oder in deren Nähe lag, invasiv war oder eine hohe Vaskularität aufwies - Das PN musste Symptome oder Komplikationen verursachen, wie z. B. (aber nicht ausschließlich) Kopf- und Halsläsionen, die die Atemwege oder die großen Gefäße beeinträchtigen konnten, paraspinale Läsionen, die eine Myelopathie verursachen konnten, brachiale oder lumbale Plexusläsionen, die eine Nervenkompression und einen Funktionsverlust verursachen konnten, Läsionen, die zu einer Deformierung führen konnten (z. B. Augenläsionen) oder erheblich entstellend waren, Läsionen der Extremitäten, die eine Hypertrophie der Gliedmaßen oder einen Funktionsverlust verursachen konnten, sowie schmerzhafte Läsionen - Eine histologische Bestätigung des Tumors war bei konsistenten klinischen und radiologischen Befunden nicht erforderlich, sollte aber in Betracht gezogen werden, wenn klinisch der Verdacht auf eine maligne Entartung eines PN bestand - Ein PN war definiert als ein Neurofibrom, das entlang eines Nervs gewachsen ist und mehrere Faszikel und Verzweigungen betreffen konnte. Ein spinales PN betraf zwei oder mehr Ebenen mit Verbindungen zwischen den Ebenen oder erstreckte sich seitlich entlang des Nervs - Zusätzlich zu einem PN mussten die Patientinnen und Patienten mindestens ein weiteres diagnostisches Kriterium für NF1 aufweisen: o Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken mit einem größten Durchmesser von > 5 mm bei präpubertären Patientinnen und Patienten und > 15 mm bei post-pubertären Patientinnen und Patienten o Sommersprossen in der Achselhöhle oder Leiste o Optikusgliom o Zwei oder mehr Lisch-Knötchen (Iris-Hamartome). o Eine ausgeprägte Knochenveränderungwie eine Keilbeindysplasie oder eine Tibiapseudarthrose o Ein Verwandter ersten Grades mit NF1 4) Die Patientinnen und Patienten mussten mindestens ein messbares typisches oder noduläres PN haben, definiert als eine in einer Dimension gemessene Läsion von mindestens 3 cm, die auf mindestens 3 Bildgebungsschichten zu sehen war und eine einigermaßen gut definierte Kontur aufwies. Patientinnen und

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Patienten, die sich einer chirurgischen Resektion eines PN unterzogen hatten, waren teilnahmeberechtigt, sofern das PN unvollständig reseziert wurde und messbar war. Das Ziel-PN wurde als das klinisch relevanteste PN definiert, das einer volumetrischen MRT-Analyse zugänglich sein musste und entweder als typisch oder nodulär (d. h. nicht als solitärer Knoten) eingestuft wurde. Mindestens 9 Patientinnen und Patienten, die die oben genannten Kriterien erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen und erhielten eine Behandlung.
- Falls eine Patientin oder ein Patient eine PN-Läsion von < 3 cm in einer Dimension hatte, konnte die Patientin oder der Patient zur Teilnahme zugelassen werden, wenn das PN mindestens 2 cm in einer Dimension betrug und die Patientin oder der Patient erhebliche Komplikationen und/oder Symptome aufwies. Höchstens drei solcher Patientinnen und Patienten hätten eingeschlossen und behandelt werden können. Ihre Eignung musste sorgfältig mit dem Studienarzt besprochen werden.
5) Leistungsstatus: Patientinnen und Patienten > 16 Jahre mussten einen Karnofsky-Index von ≥ 70 haben, und Kinder ≤ 16 Jahre mussten einen Lansky-Index von ≥ 70 haben. Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer Lähmung infolge eines PN an den Rollstuhl gebunden waren, galten als gehfähig, wenn sie in ihrem Rollstuhl saßen. Ebenso wurden Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Mobilität aufgrund eines Bedarfs an mechanischer Unterstützung (wie z. B. eines Atemwegs-PN, das eine Tracheostomie oder einen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck erfordert) für die Zwecke der Studie ebenfalls als gehfähig betrachtet.
6) Adäquate hämatologische Funktion, definiert als absolute Neutrophilenzahl ≥1500 Zellen/µL, Hämoglobin ≥9 g/dL und Thrombozytenzahl ≥100.000 Zellen/µL. Die Patientinnen und Patienten durften 7 Tage vor der Screening-Untersuchung weder Wachstumsfaktoren noch Thrombozytentransfusionen erhalten.
7) Angemessene Organfunktion, wie folgt definiert: AST und ALT ≤ 2 x ULN, Gesamtbilirubin ≤ 1,5 x ULN, außer bei Patientinnen und Patienten mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom (≤ 2,5 x ULN). Geschätzte Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/Minute, berechnet nach der Formel von Cockcroft und Gault ([140 minus Alter] · Masse [kg]/[72 · Kreatinin mg/dL] multipliziert mit 0,85, falls weiblich) oder normales Serumkreatinin basierend auf dem Alter:
<table>
<tr><th>Alter (Jahre)</th><th>Maximales Kreatinin (mg/dL)</th><th>Maximales Kreatinin (µmol/L)</th></tr>
<tr><td>≤ 5</td><td>0,8</td><td>70,7</td></tr>
<tr><td>5 < Alter ≤ 10</td><td>1,0</td><td>88,4</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>10 < Alter ≤ 15</td><td>1,2</td><td>106,1</td></tr>
<tr><td>> 15</td><td>1,5</td><td>132,6</td></tr>
</table>
Reproduktion
8) Negativer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) bei weiblichen Patientinnen im gebärfähigen Alter. Eine Frau im gebärfähigen Alter war definiert als eine Person im Alter von 9 Jahren und älter oder eine Person mit pubertärer Entwicklung.
9) Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten für die Dauer der Studie (ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligung) und für mindestens 4 Wochen nach der letzten Selumetinib-Dosis chirurgisch steril sein oder eine akzeptable Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu verhindern.
10) Männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter mussten für die Dauer der Studie (ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligung) und für mindestens 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung chirurgisch steril sein (Vasektomie) oder eine akzeptable Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft der Partnerin zu verhindern. Männliche Teilnehmende durften während dieses Zeitraums kein Sperma spenden oder aufbewahren.
Ausschlusskriterien
Jedes der folgenden Kriterien wurde als Ausschlusskriterium für die Studie betrachtet:
1) Nachweis eines bösartigen peripheren Nervenscheidentumors.
2) Frühere bösartige Erkrankungen (mit Ausnahme von angemessen behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, In-situ-Zervixkarzinom, niedrig-gradigen Gliomen der Sehbahn im Zusammenhang mit NF1, die keine systemische Behandlung erforderten, oder anderen Krebserkrankungen, von denen der Teilnehmende seit ≥ 2 Jahren krankheitsfrei war oder die das Überleben nicht auf < 2 Jahre begrenzt hätten) oder andere Krebserkrankungen, die eine Behandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie erfordern. Hinweis: Diese Fälle mussten mit der Studienärztin/dem Studienarzt besprochen worden sein.
3) Eine lebensbedrohliche Krankheit, ein medizinischer Zustand oder eine Funktionsstörung eines Organsystems, die nach Ansicht der Prüfärztin/des Prüferarztes die Sicherheit des Teilnehmenden gefährden würden, die Absorption oder den Metabolismus von Selumetinib beeinträchtigten oder die Ergebnisse der Studie in unangemessener Weise gefährden könnten.
4) Patientinnen und Patienten mit klinisch bedeutsamen kardiovaskulären Erkrankungen im Sinne der folgenden Definition:
- Bekannte vererbte koronare Erkrankungen
</td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		- Blutdruck: o Blutdruck > 95. Perzentil für Alter, Größe und Geschlecht o Unkontrollierter Bluthochdruck (beim Screening: Blutdruck ≥ 150/95 mmHg trotz optimaler Therapie) - Akutes Koronarsyndrom innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Behandlung - Unkontrollierte Angina pectoris – Canadian Cardiovascular Society Grad II bis IV trotz medizinischer Therapie. - Symptomatische Herzinsuffizienz New York Heart Association Klasse II bis IV, frühere oder aktuelle Kardiomyopathie oder schwere Herzklappenerkrankung - Frühere oder aktuelle Kardiomyopathie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden Punkte: o Bekannte hypertrophe Kardiomyopathie o Bekannte arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie o Vorherige mäßige oder schwere Beeinträchtigung der LVEF < 45 % im Echokardiogramm oder gleichwertig in der MUGA, selbst wenn eine vollständige Erholung eingetreten ist - Ausgangs-LVEF unter dem LLN oder < 55 %, gemessen durch Echokardiogramm oder den LLN der Einrichtung für MUGA - Schwere Herzklappenerkrankung - Aktuelles oder früheres Vorhofflimmern - QTcF >450 ms oder andere Faktoren, die das Risiko einer QT-Verlängerung erhöhen 5) Bekannte Anamnese des humanen Immundefizienz-Virus, serologischer Status, der auf eine aktive HBV-, oder HCV-Infektion hinweist, oder eine unkontrollierte aktive systemische Infektion: - Patientinnen und Patienten, die einen positiven Hepatitis-B-Kernantikörper und ein negatives HBsAg aufwiesen, mussten vor Studieneinschluss ein negatives Ergebnis der HBV-Desoxyribonukleinsäure-PCR vorweisen. Patientinnen und Patienten, die HBsAg-positiv oder Hepatitis-B-PCR-positiv waren, wurden ausgeschlossen - Patientinnen und Patienten, die Hepatitis-C-Antikörper aufwiesen, mussten vor Studieneinschluss ein negatives HCV-Ribonukleinsäure-PCR-Ergebnis vorweisen. Diejenigen, die Hepatitis-C-PCR-positiv waren, wurden ausgeschlossen 6) Patientinnen und Patienten mit den folgenden ophthalmologischen Befunden/Zuständen: - Aktuelle oder frühere Ablösung des retinalen Pigmentepithels/zentrale seröse Retinopathie oder retinaler Venenverschluss.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		- IOD > 21 mmHg (oder ULN angepasst nach Alter) oder unkontrolliertes Glaukom (unabhängig vom IOD). Patientinnen und Patienten mit bekanntem Glaukom und erhöhtem Augeninnendruck, die keine nennenswerte Sehkraft (nur Lichtwahrnehmung oder keine Lichtwahrnehmung) und keine mit dem Glaukom zusammenhängenden Schmerzen hatten, konnten nach Rücksprache mit der Studienärztin/dem Studienarzt für die Studie zugelassen werden. - Jede andere signifikante Abnormität bei der augenärztlichen Untersuchung, die die Patientin/den Patienten nach Einschätzung der Prüfärztin/des Prüferarztes für die Teilnahme an der Studie ungeeignet macht. - Ophthalmologische Befunde, die auf ein seit langem bestehendes Gliom der Sehnervenbahn (z. B. Sehverlust, Blässe des Sehnervs oder Strabismus) oder eine seit langem bestehende orbito-temporale PN (z. B. Sehverlust, Strabismus) zurückzuführen sind, wurden für die Zwecke der Studie NICHT als signifikante Abnormität betrachtet. 7) Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung oder innerhalb eines Zeitraums, in dem das Prüfpräparat oder die systemische PN-Target-Behandlung noch nicht aus dem Körper ausgeschieden war (z. B. innerhalb eines Zeitraums von 5 "Halbwertszeiten"), ein Prüfpräparat oder eine andere systemische PN-Target-Behandlung (einschließlich Chemotherapie, Hormontherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie oder biologischer Therapie) erhalten haben, je nachdem, was nach Einschätzung der Prüfärztin/des Prüfarztes am geeignetsten war. 8) Unfähigkeit, sich einer MRT-Untersuchung zu unterziehen und/oder Kontraindikationen für eine MRT (z. B. Prothesen oder orthopädische oder zahnmedizinische Zahnspangen, die die volumetrische Analyse der Ziel-PN im MRT beeinträchtigen würden). 9) Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische Magen-Darm-Erkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen) oder eine signifikante Darmresektion, die die Absorption/Bioverfügbarkeit der oral verabreichten Studienmedikation beeinträchtigen könnte. 10) Vorherige Behandlung mit einem MEK-, RAS- oder RAF-Inhibitor (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Vemurafenib). 11) Supplementierung mit Vitamin E in Höhe von mehr als 100 % der empfohlenen Tagesdosis. Jedes Multivitaminpräparat, das Vitamin E enthält, musste vor Beginn der Selumetinib-Behandlung abgesetzt werden. 12) Einnahme von pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln oder Medikamenten, die bekanntermaßen starke Inhibitoren oder Induktoren der CYP3A4-Enzyme sind, es sei denn, diese

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Produkte konnten mindestens 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation sicher abgesetzt werden. 13) Ungelöste chronische Toxizität mit Ausnahme von Alopezie (Haarausfall) mit einem CTCAE-Grad ≥ 2 von einer früheren Krebstherapie einschließlich Bestrahlung. 14) Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung, mit Ausnahme der chirurgischen Anlage eines Gefäßzugangs. Oder eine größere Operation, die während des Behandlungszeitraums geplant war. 15) Bekannte schwere Überempfindlichkeit gegen Selumetinib oder einen Hilfsstoff in der Selumetinib-Formulierung oder allergische Reaktionen in der Vorgeschichte, die auf Verbindungen mit ähnlicher chemischer oder biologischer Zusammensetzung wie Selumetinib zurückzuführen sind. 16) Stillende oder Schwangere (es war erlaubt, das Stillen zu unterbrechen und an der Studie teilzunehmen; die Wiederaufnahme des Stillens nach Abschluss der Studie war jedoch nicht erlaubt). 17) Anzeichen einer anderen signifikanten klinischen Störung oder eines Laborbefunds, die nach Einschätzung der Prüfärztin/des Prüfarztes eine Teilnahme an der Studie nicht wünschenswert machten. 18) Entscheidung der Prüfärztin/des Prüfarztes, dass die Patientin/der Patient nicht an der Studie teilnehmen sollte, wenn es unwahrscheinlich ist, dass die Patientin/der Patient die Verfahren, Einschränkungen und Anforderungen der Studie einhält.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Verwaltung usw.)	**Art und Dosierung der Intervention** Die Patientinnen und Patienten erhielten Selumetinib BID ab Zyklus 1 Tag 1 in einer Dosis von 25 mg/m^2 kontinuierlich in 28-tägigen Zyklen ab der ersten Dosis. Die Dosierung wurde auf der Grundlage der KOF individualisiert, wobei die Mindest-KOF auf 0,55 m^2 festgelegt wurde. Die Dosis von Selumetinib wurde auf 50 mg BID begrenzt, wenn die KOF ≥ 1,9 m^2 war. **Dauer der Behandlung** Die Patientinnen und Patienten erhielten Selumetinib bis zum Fortschreiten der Erkrankung nach Entscheidung der Prüfärztin/des Prüfarztes oder bis zu inakzeptablen arzneimittelbezogenen Toxizitäten, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Patientinnen und Patienten (oder ihre Erziehungsberechtigten) erhielten ein Medikamententagebuch, in dem sie den genauen Zeitpunkt der Einnahme jeder einzelnen Dosis sowie die Gründe für eine versäumte Einnahme festhielten. Die Patientinnen und Patienten sollten 30 Tage nach der letzten Dosis bzw. dem Ende der Behandlung zu einer Sicherheitsbeobachtung kommen.
5	Studienziel	**Primäres Studienziel**

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib bei japanischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1-bedingten PN.
Sekundäres Studienziel
- Bewertung der Plasma-PK-Parameter von Selumetinib und dessen Metaboliten (N-Desmethylselumetinib) bei japanischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1-bedingten PN.
- Bewertung der Wirksamkeit von Selumetinib bei NF1-bedingten PN durch volumetrische-MRT-Analyse (basierend auf einer unabhängigen zentralen Überprüfung, ICR) bei japanischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1-bedingten PN.
- Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf die PN-bezogenen Morbiditäten (Symptome und/oder Komplikationen) durch die Prüfärztinnen/Prüfärzte bei japanischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1-bedingten PN.
- Bestimmung der Auswirkungen von Selumetinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei japanischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1-bedingten PN.</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)</td><td>
<table>
<tr><th>Zielsetzung</th><th>Endpunkt</th></tr>
<tr><td colspan="2">Primäres Studienziel</td></tr>
<tr><td>Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib bei japanischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1-bedingten PN.</td><td>UE, klinische Sicherheitslabor-Untersuchungen, ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter, Gewicht und Größe, Echokardiographie, augenärztliche Untersuchung, Knochenwachstum und Tanner-Stadium.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Sekundäres Studienziel</td></tr>
<tr><td>Bewertung der Plasma-PK-Parameter von Selumetinib und seinen Metaboliten (N-Desmethylselumetinib) bei japanischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1-bedingten PN.</td><td>PK-Parameter für Selumetinib und N-Desmethylselumetinib, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: AUC, AUC_{0-t}, C_{max}, t_{max} und $t_{1/2}$.</td></tr>
<tr><td>Bewertung der Wirksamkeit von Selumetinib bei NF1-</td><td>Tumoransprechen (ORR und DOR) durch unabhängige zentrale Überprüfung nach REiNS-Kriterien unter</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen	
		bedingter PN durch volumetrische MRT-Analyse (ICR beurteilt) bei japanischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1-bedingten PN.	Verwendung einer volumetrischen MRT-Bewertung.
		Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf die PN-bezogenen Morbiditäten (Symptome und/oder Komplikationen) durch die Prüfärztinnen/Prüfärzte bei japanischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1-bedingten PN.	CGIC für PN-bezogene Morbiditäten (Symptome und/oder Komplikationen) im Vergleich zum Ausgangswert auf der Grundlage der Beurteilung der Prüfärztin/des Prüfarztes.
		Bestimmung der Auswirkungen von Selumetinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei japanischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1-bedingten PN.	PedsQL (Selbst- und Fremdeinschätzung).
7	Fallzahl (falls zutreffend: Zwischenanalysen und Abbruchregelungen)	**Fallzahlbestimmung** Das primäre Studienziel war es, die Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib zu bestimmen. Aus diesem Grund basierte die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf dem Bestreben angemessene Daten zur Verträglichkeit, Sicherheit und PK zu erhalten und gleichzeitig so wenige Patientinnen und Patienten wie möglich mit Selumetinib zu behandeln. Neun bis zwölf japanische pädiatrische Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen und symptomatischen PN konnten in die Studie eingeschlossen werden. Mindestens neun der Patientinnen und Patienten mussten mindestens ein messbares typisches oder noduläres PN haben, das als eine in einer Dimension gemessene Läsion von mindestens 3 cm definiert war. Bis zu drei weitere Patientinnen und Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn sie eine PN-Läsion von weniger als 3 cm, aber mindestens 2 cm in einer	

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Dimension gemessen hatten und erhebliche Komplikationen und/oder Symptome aufwiesen. **Zwischenanalysen** Gemäß Studienprotokoll waren zwei Zwischenanalysen und eine finale Analyse geplant. Der erste Datenschnitt (DCO1) fand am 16. Juni 2020 statt, etwa sechs Monate nachdem die letzte Patientin/der letzte Patient ihre/seine erste Dosis Selumetinib erhalten hatte. Der zweite Datenschnitt (DCO2) fand am 08. Dezember 2021 statt, etwa zwölf Monate nachdem die letzte Patientin/der letzte Patient ihre/seine erste Dosis Selumetinib erhalten hatte. Die finale Analyse soll am Ende der Studie stattfinden, etwa 24 Monate nachdem die letzte Patientin/der letzte Patient ihre/seine erste Dosis Selumetinib erhalten hat (oder die letzte Visite des der letzten Patientin/des letzten Patienten, je nachdem, was zuerst eintritt). **Behandlungsabbruch** Die Patientinnen und Patienten konnten die Studienbehandlung in den folgenden Situationen abbrechen: - Entscheidung der Patientin/des Patienten. Es stand der Patienten/des Patienten bzw. den Eltern/ Erziehungsberechtigten frei, die Studienbehandlung jederzeit abzubrechen, ohne dass dadurch die weitere Behandlung beeinträchtigt wurde. Von einer Patientin/einem Patienten, die/der die Studienbehandlung abbrach, wurde normalerweise erwartet, dass sie/er weiterhin an der Studie teilnahm (z. B. zur Sicherheitsüberwachung), es sei denn, sie/er widerrief ausdrücklich ihre/seine Zustimmung zur weiteren Teilnahme an allen Studienverfahren und -bewertungen - UE, die nach Ansicht der Prüfärztin/des Prüfarztes oder von AstraZeneca eine weitere Verabreichung kontraindizieren. - Schwangerschaft oder Absicht, schwanger zu werden. - Schwerwiegende Nichteinhaltung des CSP, die nach Ansicht der Prüfärztin/des Prüfarztes oder von AstraZeneca einen Abbruch der Behandlung mit IP rechtfertigt (z. B. Weigerung, die geplanten Visiten einzuhalten). - Einleitung einer alternativen Krebstherapie einschließlich eines anderen IMP. - Patientinnen und Patienten, bei denen der Tumor schrumpfte und die Ziel-PN für eine Operation zugänglich wurde. - Patientinnen und Patienten, bei denen die Krankheit nach Entscheidung der Prüfärztin/des Prüfarztes fortgeschritten war. Die Wiedereinführung von Selumetinib konnte für Patientinnen und Patienten mit progredienter Erkrankung von Fall zu Fall in Absprache mit der Studienärztin/dem Studienarzt in Betracht gezogen werden, wenn dies im besten Interesse der Patientin/des Patienten lag. - In diesem Fall musste der Sponsor benachrichtigt und die Gründe für den Abbruch im Prüfbogen vermerkt werden, da dies im Interesse der Patientin/des Patienten lag.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Ein Abbruch der Studienbehandlung war NICHT gleichbedeutend mit einem vollständigen Ausstieg aus der Studie. **Studienabbruch** - Eine Patientin/ein Patient konnte jederzeit auf eigenen Wunsch aus der Studie austreten, oder sie/er konnte jederzeit nach dem Ermessen der Prüfärztin/des Prüfarztes aus Sicherheits-, Verhaltens-, Compliance- oder administrativen Gründen aus der Studie austreten. - Eine Patientin/ein Patient, der einen Ausstieg aus der Studie in Erwägung zog, musste von der Prüfärztin/dem Prüfarzt über geänderte Nachverfolgungsmöglichkeiten informiert werden (z. B. telefonischer Kontakt, Kontakt mit einem Verwandten oder behandelnder Ärztin/behandelndem Arzt oder Informationen aus der Krankenakte). - Zum Zeitpunkt des Ausstiegs aus der Studie sollte, wenn möglich, eine Visite zur frühzeitigen Beendigung der Studie durchgeführt werden. - Wenn die Patientin/der Patient ihre/seine Einwilligung zur Weitergabe von Informationen für die Zukunft zurückzieht, kann der Sponsor die vor dem Rückzug der Einwilligung erhobenen Daten behalten und weiterverwenden. - Wenn eine Patientin/ein Patient aus der Studie austrat, musste bestätigt werden, ob sie/er noch damit einverstanden war, dass die vorhandenen Proben gemäß der ursprünglichen Einwilligungserklärung verwendet wurden. Wenn sie/er die Rücknahme der Einwilligung zur Verwendung der Proben beantragte, mussten alle entnommenen und nicht getesteten Proben entsprechend den Angaben in der Einwilligungserklärung und den örtlichen Vorschriften vernichtet werden. Die Prüfärztin/der Prüfarzt musste die Entscheidung über die Verwendung vorhandener Proben in den Studienunterlagen vor Ort dokumentieren und das Studienteam informieren. Einzelheiten darüber, wann eine Patientin/ein Patient als "lost to follow-up" gilt, sind im CSP beschrieben.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung); Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nicht-Zufallisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblindung	Unverblindet, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	**Analyse-Populationen**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		- *Enrolled Set*: Das *Enrolled Set* bestand aus allen Patientinnen und Patienten, die die Einverständniserklärung unterschrieben haben. - Sicherheits-Analyse-Set (SAF): Das SAF umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. - Pharmakokinetik-Analyse-Set (PK-Analyse-Set): Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben und mindestens einen auswertbaren Konzentrationszeit-Datenpunkt nach Einnahme der Dosis hatten. **Statistische und analytische Methoden** - Für alle Variablen wurden je nach Bedarf deskriptive Statistiken verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden nach Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum zusammengefasst. Bei logarithmisch transformierten Daten war es angemessener, das geometrische Mittel, den Variationskoeffizienten, den Median, das Minimum und das Maximum anzugeben. Kategoriale Variablen wurden durch Häufigkeitsangaben und Prozentsätze für jede Kategorie zusammengefasst. - Wenn nicht anders angegeben, wurden die Prozentsätze aus der Gesamtpopulation des jeweiligen Analysesets berechnet. - Bei kontinuierlichen Daten wurden der Mittelwert und der Median im Vergleich zu den Originaldaten auf eine zusätzliche Dezimalstelle gerundet. Die Standardabweichung wurde im Vergleich zu den Originaldaten auf zwei zusätzliche Dezimalstellen gerundet. Minimum und Maximum wurden mit der gleichen Genauigkeit wie bei den Originaldaten angezeigt. - Bei kategorialen Daten wurden die Prozentsätze auf eine Dezimalstelle gerundet. - Deskriptive Zusammenfassungen für alle Endpunkte basierten auf dem geplanten Besuchsplan, sofern nicht anders angegeben (z. B. Baseline, Woche 1, Woche 3, Woche 5 usw.). - Bei Zusammenfassungen über einen längeren Zeitraum wurde der Studientag in Bezug auf das Datum der ersten Dosis berechnet. - Für alle Analysen wurde SAS® Version 9.4 oder höher verwendet. In dieser Studie wurden keine formellen statistischen Hypothesentests durchgeführt. Demografische Daten und Baseline Charakteristika basieren auf dem Sicherheits-Analyse-Set (SAF). Die PK-Analyse wurde auf der Grundlage des PK-Analyse-Sets durchgeführt. Wirksamkeit, Bewertung der

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		klinischen Ergebnisse, Exposition und Sicherheitsdaten wurden auf der Grundlage des SAF analysiert. **Wirksamkeitsanalyse** Die Wirksamkeit von Selumetinib auf der Grundlage des Tumoransprechens war ein sekundärer Endpunkt der Studie. Die Wirksamkeitsendpunkte ORR und DOR beruhten auf einer unabhängigen zentralen Bestimmung per REiNS-Kriterien und basierten auf einer Subgruppe der SAF für Teilnehmende mit messbarer Erkrankung zu Baseline. Objektive Ansprechrate (ORR) Die ORR war definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (cPR, definiert als Abnahme des Ziel-PN-Volumens um ≥ 20 % im Vergleich zum Ausgangswert und bestätigt durch einen nachfolgenden Scan innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach dem ersten Ansprechen) und basierte auf Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten hatten (Sicherheits-Analyse-Set, SAF) und bei denen eine messbare Erkrankung zu Beginn der Studie gemäß ICR per REiNS-Kriterien festgestellt worden war. SAF-Patienten, bei denen keine bildgebenden Untersuchungen durchgeführt worden waren, wurden als Non-Responder gezählt. Für die ORR wurden alle Scans herangezogen, unabhängig davon, ob geplant oder nicht. Die ORR wurde mit dem entsprechenden zweiseitigen exakten 95%-KI auf der Grundlage der Clopper-Pearson-Methode dargestellt. Bestes objektives Ansprechen (BOR) Das BOR war definiert als das beste Ansprechen, das vom Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung in Abwesenheit einer Krankheitsprogression bestimmt wurde. BOR wurde ebenfalls aufgelistet, nach Kategorie (CR, cPR, PR, SD, PD oder nicht beurteilbar) zusammengefasst und deskriptiv dargestellt. Die Zusammenfassung erfolgte zunächst für die Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten hatten (SAF) und bei denen zu Baseline eine messbare Erkrankung gemäß ICR per REiNS-Kriterien vorlag, die auch in die Analyse der ORR einbezogen wurde. Anschließend wurde diese Zusammenfassung nochmals erstellt, um alle Patientinnen und Patienten in die Analyseeinzubeziehen, einschließlich derjenigen, bei denen zu Baseline keine messbare Erkrankung gemäß ICR vorlag. Dauer des Ansprechens (DOR) Alle Patientinnen und Patienten, bei denen ein CR oder cPR vorlag, wurden in diese Analyse einbezogen. Die DOR war definiert als die Zeit des ersten dokumentierten Ansprechens (welches nachfolgend bestätigt wurde) bis zur Krankheits-

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		progression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression, bestimmt anhand eines unabhängigen zentralen Reviews (ICR) mittels REiNS-Kriterien. Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden als auswertbar für das Ansprechen betrachtet. Es wurden KM-Plots der DOR dargestellt. Die mediane DOR und das 95 %-KI wurden ebenfalls nach der KM-Methode berechnet und in einer zusammenfassenden Tabelle dargestellt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach 8 Monaten, 12 Monaten, 16 Monaten, 20 Monaten, 24 Monaten und ggf. weiteren Zeitpunkten noch auf die Behandlung ansprachen, wurden ebenfalls nach der KM-Methode zusammengefasst. Es wurden auch Swimmer-Plots erstellt, die das Profil jeder Patientin/jedes Patienten, die/der ansprach, deutlich zeigten. Zusätzliche grafische Symbole zur Darstellung des Beginns des vollständigen Ansprechens, des bestätigten partiellen Ansprechens, des Fortschreitens der Erkrankung, des anhaltenden bestätigten partiellen Ansprechens oder der stabilen Erkrankung bei DCO und des Abbruchs der Behandlung wurden hinzugefügt. <u>Volumenänderung der Zielläsion</u> Veränderungen des PN-Wachstums wurden deskriptiv durch Zusammenfassungen der prozentualen und absoluten Veränderung des PN-Volumens gegenüber dem Ausgangswert bewertet und für jeden Zeitpunkt dargestellt. Das durchschnittliche Tumorvolumen mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde auch im Zeitverlauf (geplante MRT-Untersuchungen) grafisch dargestellt. Diese Daten wurden nach den geplanten MRT-Bewertungen dargestellt und enthielten Zusammenfassungen aller geplanten MRT-Bewertungen, bei denen Daten bis zum DCO erhoben wurden. Die besten prozentualen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden deskriptiv zusammengefasst und mit Hilfe von Wasserfalldiagrammen grafisch dargestellt. Die beste prozentuale Veränderung wurde als maximale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert oder (bei fehlender Reduktion) als minimaler Anstieg vom Ausgangswert bis zur DCO ermittelt. Die beste prozentuale Veränderung des PN-Volumens jeder Patientin/ jedes Patienten wurde als separater Balken dargestellt, wobei die Balken in der Reihenfolge des größten Anstiegs und des größten Rückgangs angeordnet waren. Ein Spaghetti-Diagramm (auch Spider genannt), dass die Tumorvolumina der einzelnen Patientinnen und Patienten zeigt, wurde ebenfalls erstellt, um das PN-Volumen im Laufe der Zeit (geplante MRT-Bewertungen) darzustellen.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Zusätzlich wurden Spaghetti-Plots erstellt, die die prozentuale Veränderung des PN-Volumens jeder Patientin/jedes Patienten als Linie über die Zeit darstellten und eine Progression anzeigten. Den Wasserfall- und Spinnendiagrammen, in denen die prozentuale Veränderung des Tumorvolumens dargestellt wird, wurden Referenzlinien bei einer Veränderung der Tumorgröße von +20 % und -20 % hinzugefügt, die den Definitionen von Progression bzw. partiellem Ansprechen entsprechen. Die Art der PN ("typisch" oder "nodulär") bei Baseline wurde ebenfalls markiert. Das Tumorvolumen (beobachtet und Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) wurde ebenfalls aufgelistet, einschließlich der PN-Primärläsionsstelle und der Bewertung des Ansprechens. Das beste Ansprechen wurde in der Auflistung vermerkt. *Clinical Global Impression of Change* (CGIC) Der klinische Gesamteindruck (CGIC) wurde auf einer 7-Punkte-Skala (1 = viel besser bis 7 = viel schlechter) für alle Patientinnen und Patienten des SAF erhoben. Für die Bewertung durch die Prüfärztin/den Prüfarzt wurden deskriptive Statistiken (Häufigkeit und Prozente) für jede Antwortoption bei jedem geplanten Besuch bereitgestellt. Ein gestapeltes Säulendiagramm, das die Verteilung der Antworten bei jedem geplanten Besuch zeigte, wurde ebenfalls bereitgestellt. **Analysen zur Bewertung der klinischen Ergebnisse** Alle Analysen zur Bewertung der klinischen Ergebnisse wurden, sofern nicht anders angegeben, bei Patientinnen und Patienten des SAF durchgeführt. Die Analyse der Bewertungen der klinischen Ergebnisse basierte auf deskriptiven Statistiken, einschließlich der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, die für jeden geplanten Besuch in der Studie berechnet wurden. Verwendung von Schmerzmitteln Auf dem Formular für die Begleitmedikation wurden zu Beginn und bei jedem geplanten Besuch des Patienten Informationen über die zur Schmerzbekämpfung bei PN verwendeten Analgetika erfasst. Die Verwendung von Schmerzmitteln für PN wurde aufgelistet. Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem generischen PedsQL gemessen. Bei jeder Bewertung nach Baseline wurde die absolute Veränderung der PedsQL-Werte gegenüber Baseline als Wert nach Baseline minus dem Wert zu Baseline für jede multidimensionale Unterskala und den Gesamtscore berechnet. Für die Analyse der PedsQL wurden die selbstberichteten und die von den Eltern/Erziehungsberechtigten berichteten Fragebögen getrennt ausgewertet und dargestellt. Alle

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Altersgruppen innerhalb jeder multidimensionalen Unterskala wurden kombiniert, getrennt nach Selbst- und Eltern-/ Erziehungsberichten. Sowohl für die primären als auch für die sekundären Ergebnisse (Gesamtscore bzw. Unterskalen) wurden die folgenden deskriptiven Analysen erstellt: o Eine Tabelle mit deskriptiven Statistiken (N, Mittelwert, SD, Median, Minimum, Maximum und % fehlende Daten) für die PedsQL-Scores (Gesamtscore und die vier Unterskalen) und die Veränderung der PedsQL-Scores (Gesamtscore und die vier Unterskalen) gegenüber dem Ausgangswert. o Eine bidirektionale Verschiebungstabelle, die die Veränderung der PedsQL-Werte für jedes Item gegenüber dem Ausgangswert zeigt. o Ein Liniendiagramm mit den Mittelwerten und dem entsprechenden 95%-KI für jeden geplanten Besuch. o Ein Liniendiagramm mit der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten und dem entsprechenden 95%-KI für jeden geplanten Besuch. o Es wurde ein gestapeltes Säulendiagramm erstellt, das die Verteilung der Antworten bei jedem geplanten Besuch zeigt. Es wurden Zusammenfassungen über die Einhaltung der Vorgaben im Laufe der Zeit nach Besuchen (Anzahl der auswertbaren/erwarteten Ergebnisse) und die Gesamtquote für die Einhaltung der Vorgaben über die einzelnen Zeitpunkte hinweg erstellt. Die deskriptiven Statistiken für die Einhaltung der PedsQL umfassen auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Anzahl der eingegangenen Fragebögen und die Anzahl der vollständig ausgefüllten Fragebögen, sowohl in Zahlen als auch als Prozentsatz der erwarteten Fragebögen, sowie die Anzahl und den Anteil der Antworten auf jeden Abschnitt des Fragebogens. **Sicherheitsanalysen** UE wurden gemäß MedDRA Version 24.1 kodiert und die Einstufung des Schweregrads erfolgte anhand der NCI CTCAE Version 5.0. Es wurden alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (Treatment emergent adverse events, TEAE) erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumetinib und bis zu 30 Tage nach Abbruch der Selumetinib-Behandlung auftraten. **Unerwünschte Ereignisse (UE)** UE und SUE wurden während der gesamten Studie ab dem Datum der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Ereignisse wurden als behandlungsbedingt definiert, wenn sie am oder nach dem Datum der ersten Selumetinib-Dosis und innerhalb von 30 Tagen

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
nach der letzten Dosis auftraten oder sich verschlimmerten (durch die Prüfärztin/den Prüfarzt als eine Veränderung der Intensität berichtet). Jedes UE, das vor Beginn der Studienbehandlung auftrat und sich während der Behandlung nicht verschlimmerte, wurde in den UE-Listen als "Vorbehandlung" gekennzeichnet.

UEs von besonderem Interesse (AESI)

Die folgenden AESI wurden erhoben:
<table>
<tr><th>AESI</th><th>MedDRA Preferred Terms (PTs)</th></tr>
<tr><td>Augentoxizität</td><td>Chorioretinopathie (zentrale seröse Retinopathie [CSR]), Netzhautablösung, Netzhauteinriss, Sehen verschwommen, Sehverschlechterung, Glaskörpertrübungen, Photopsie, Augenerkrankung, Photophobie, Netzhautvenenverschluss (RVO), Abhebung des retinalen Pigmentepithels (retinale Pigmentepithelablösung [RPED]).</td></tr>
<tr><td>Lebertoxizität</td><td>Arzneimittelbedingter Leberschaden, ALT erhöht, AST erhöht.</td></tr>
<tr><td>Muskeltoxizität</td><td>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Muskuläre Schwäche, Myalgie, Rhabdomyolyse, Myoglobin im Blut erhöht, Myoglobin im Urin nachweisbar, akute Nierenschädigung, Myopathie.</td></tr>
<tr><td>Kardiale Toxizität</td><td>Auswurffraktion verkleinert, Ödem peripher, periphere Schwellung, Ödem, Funktionsstörung des linken Ventrikels, ventrikuläre Dysfunktion.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Nur für die pädiatrische Bevölkerung</td></tr>
<tr><td>Physeale Dysplasie</td><td>Metaphysäre Dysplasie, Multiple Epiphysendysplasie, Arthralgie, Gelenksteife, Hyperextension eines Gelenkes, Gangstörung, Untersetzte Statur.</td></tr>
<tr><td>Verschlucken der Kapsel</td><td>Ersticken, Brechreiz.</td></tr>
</table>

Laborauswertungen

Blut- und Urinproben zur Bestimmung der Hämatologie, der klinischen Chemie und der Urinanalyse wurden während der
</td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		gesamten Studie entnommen, vom Screening bis zur 30-tägigen Nachuntersuchung. Zusätzliche Proben wurden je nach klinischer Indikation entnommen. Qualitative Urinanalysen (Glukose, Hämoglobin, qualitatives Protein) wurden aufgeführt. Für jede Visite wurde die Veränderung der hämatologischen und klinisch-chemischen Werte gegenüber dem Ausgangswert nach der Verabreichung der Dosis während der Behandlung berechnet. Alle Laborergebnisse wurden in Standardeinheiten umgerechnet, und die CTCAE-Grade (Version 5.0) wurden bei jeder Visite gemäß den CTCAE-Grad-Kriterien definiert. Einige Parameter können sowohl hohe als auch niedrige Werte aufweisen; in diesen Fällen wurden CTCAE-Grade für jeden Satz hoher und niedriger Werte berechnet. Für die Zusammenfassungen der Leberchemie, ALT, AST und des Gesamtbilirubins wurde das Ergebnis als Vielfaches der oberen Normalgrenze (ULN) auf der Grundlage der Laborbereiche des Projekts berechnet. Hierbei wurden die Referenzbereiche des Standorts verwendet. Die absoluten Werte wurden mit dem Referenzbereich des Standorts verglichen und als niedrig (unter dem Bereich), normal (innerhalb des Bereichs oder an den Grenzen des Bereichs) und hoch (über dem Bereich) eingestuft. Die Zusammenfassungen der Laborergebnisse enthielten Änderungen der CTCAE-Klassifizierung im Laufe der Zeit, und die Auflistungen enthielten Referenzbereichs-indikatoren, um die als hoch oder niedrig eingestuften Ergebnisse hervorzuheben. Für jeden Laborparameter wurde der Höchst- oder Mindestwert nach der Behandlung (je nach Richtung des UE) festgelegt. Der Nenner, der in den Laborzusammenfassungen der CTCAE-Grade verwendet wurde, umfasste nur auswertbare Teil-nehmende, d. h. solche, die über ausreichende Daten verfügten, um die Möglichkeit einer Abnormität, wie unten definiert, zu haben. Zum Beispiel: o Wenn ein CTCAE-Kriterium eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert beinhaltete, mussten bei auswertbaren Teilnehmenden sowohl ein Wert vor der Verabreichung als auch mindestens ein Wert nach der Verabreichung aufgezeichnet werden. o Wenn ein CTCAE-Kriterium keine Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert berücksichtigt, muss für den Teilnehmenden nur ein Wert nach der Dosis aufgezeichnet werden, um auswertbar zu sein. <u>Vitalfunktionen</u> Die folgenden Vitalparameter wurden vor der Blutentnahme zu den im SAP genannten Zeitpunkten erhoben: Achseltemperatur (oC), Puls (Schläge/Min.), Atemfrequenz (Atemzüge/Min.) und

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Blutdruck (BP) (mmHg). Die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden für jede Bewertung vor dem Zyklus der Behandlung berechnet. <u>Größe und Gewicht</u> Die Körpergröße wurde in Zentimetern und das Gewicht in Kilogramm erfasst, entsprechend den im SAP beschriebenen geplanten Zeitpunkten. Die KOF wurde beim Screening und bei jeder MRT-Bewertung des Tumors berechnet. Größe und Gewicht wurden auf eine Dezimalstelle gerundet, die KOF auf zwei Dezimalstellen. Alle verfügbaren dokumentierten früheren Größen- und Gewichtsmessungen wurden beim Screening erhoben. <u>Elektrokardiogramme</u> Ein 12-Kanal-EKG wurde vor Ort erstellt. Die EKGs wurden ausgewertet, wenn dies klinisch angezeigt war. Die Teilnehmenden mussten 5 Minuten vor der Aufzeichnung des EKGs in Rückenlage und in Ruhe sein. Wurde ein abnormaler EKG-Befund bei der Screening-Untersuchung vom Prüfer als klinisch signifikant eingestuft, wurde er als Begleiterkrankung gemeldet. Während der Studie wurden klinisch bedeutsame abnorme EKG-Befunde, die beim Screening nicht vorlagen, als UE gemeldet. Falls vorhanden, sollten die klinischen Anzeichen und Symptome, die mit dem anormalen Befund einhergehen, als UE gemeldet werden, wobei die EKG-Anomalie als erklärende Information angegeben wurde. <u>Echokardiogramme</u> Die Echokardiogramme wurden vor Ort durchgeführt und ausgewertet. Die Echokardiogramme wurden zu Baseline und zu den geplanten Zeitpunkten ausgewertet, außer bei Zyklus 1 und Zyklus 4. DieLVEF sowie das enddiastolische und endsystolische linksventrikuläre Volumen wurden bei jeder Echokardiogramm-Bewertung erfasst. Die Patientinnen und Patienten wurden nach Möglichkeit während der gesamten Studie mit demselben Gerät und demselben Bediener untersucht. Bei Teilnehmenden, die zum Zeitpunkt des Absetzens von Selumetinib eine Abnahme der LVEF um ≥ 10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert und einen absoluten Wert unterhalb der unteren Normgrenze (LLN) aufwiesen, sollte nach Möglichkeit nach 30 Tagen eine Nachuntersuchung mit Echokardiogramm, EKG, Vitalwerten und Gewicht durchgeführt werden, um das Potenzial für eine Reversibilität zu bewerten. <u>Ophthalmologische Untersuchung</u> Alle Patientinnen und Patienten unterzogen sich einer eingehenden augenärztlichen Untersuchung (bestkorrigierte Sehschärfe, Augeninnendruck (IOD) und Spaltlampen-Fundoskopie) beim Screening, zu Beginn der Zyklen 2, 3, 5, 7 und

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		jährlich ab Beginn des Zyklus 13 sowie bei klinischer Indikation während der Behandlung. Wenn bei einer Patientin/einem Patient Symptome einer Sehstörung (einschließlich Verschwommensehen) auftraten, wurde eine vollständige augenärztliche Untersuchung, einschließlich einer Spaltlampenuntersuchung, durchgeführt. Wurde eine Anomalie festgestellt, konnten bei Bedarf auch eine Fundusfotografie und eine optische Kohärenztomografie durchgeführt werden. Wurde vor oder zum Zeitpunkt des Absetzens von Selumetinib eine Anomalie der Netzhaut beobachtet, wurde 30 Tage nach Absetzen von Selumetinib eine erneute augenärztliche Untersuchung durchgeführt, um die Reversibilität zu dokumentieren. <u>Leistungsstatus</u> Der Leistungsstatus wurde zu den im SAP genannten geplanten Zeitpunkten anhand der Karnofsky-Skala für Patientinnen und Patienten gemessen, die zum Zeitpunkt der Bewertung über 16 Jahre alt waren, und die Lansky-Skala wurde für Patientinnen und Patienten verwendet, die zum Zeitpunkt der Bewertung 16 Jahre oder jünger waren. Beide Skalen haben einen Wertebereich von 10 bis 100, wobei 10 den schlechtesten und 100 den besten Wert darstellt. <u>Wachstum der Knochen</u> Eine Röntgenaufnahme des Handgelenks wurde beim Screening und bei anderen Besuchen/Zyklen durchgeführt, wenn dies klinisch angezeigt war, um die Wachstumsplatten und das potenzielle Risiko einer Physeal-Dysplasie zu überwachen. Die Prüfärztin/der Prüfarzt achtete regelmäßig auf Anzeichen einer Physeal-Dysplasie (z. B. Gelenkschmerzen und Müdigkeit nach körperlicher Anstrengung, abnormaler Gang und Unregelmäßigkeiten der Wirbelsäule). Bei Kindern, die zum Zeitpunkt des Absetzens von Selumetinib Anzeichen einer Physeal-Dysplasie aufwiesen, wurde nach 30 Tagen eine Nachuntersuchung durchgeführt, um das Potenzial für eine Reversibilität zu bewerten. <u>Tanner-Stadien</u> Die Tanner-Stadien wurden beim Screening, zu Beginn jedes vierten Zyklus ab Zyklus 5 und dann zu Beginn jedes sechsten Zyklus ab Zyklus 25 bestimmt. Dabei wird die Geschlechtsreife beurteilt und je nach Standort bewertet.
	Ergebnisse	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist als Diagramm in Abbildung 4-152 (1. Datenschnitt vom 08.12.2021) und Abbildung 4-153 (2. Datenschnitt vom 16.06.2021) im Anschluss an die Tabelle dargestellt.
13	Rekrutierung	Keine Angaben

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
14	Deskriptive Daten zu Baseline je nach Studienbedingungen (demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika, Vergleich der Teilnehmer zu Baseline, die nicht nachbeobachtet werden konnten [*lost to follow-up*] und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen; Vergleich der Population mit der Zielpopulation [*population of interest*])	Insgesamt wurden 12 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen und erhielten mindestens eine Dosis Selumetinib. Zum DCO2 (08. Dezember 2021) waren 12 (100,0 %) Patientinnen und Patienten noch in der Studie und alle 12 (100,0 %) Patientinnen und Patienten erhielten weiterhin Selumetinib. Die Darstellung der dem AWG zugrunde liegenden Patientenpopulation erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Die vorliegende Studie ist eine nicht randomisierte, offen geführte und einarmige Studie.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	12 Patientinnen und Patienten erhielten das Studienmedikament (Selumetinib) und wurden in das SAF eingeschlossen.

a: nach TREND 2004.

AESI: *Adverse event of special interest*; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: *Area under the concentration-time curve;* AUC_{0-t}: *Area under the concentration-time curve from zero to the last measurable concentration*; BID: zweimal täglich; BOR: *Best Overall Response*; C_{max}: *Maximum plasma concentration*; CGIC: *Clinical Global Impression of Change*; cPR: *confirmed Partial Response*; CR: *Complete Response*; CSP: *Clinical Study Protocol*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CYP: Cytochrom P450; DCO: *Data cut-off*; DOR: *Duration Of Response*; eCRF: *electronic Case Report Form*; EKG: Elektrokardiogramm; HBsAg: *Hepatitis-B-Surface-Antigen*; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; ICR: *Independent Central Review*; IMP: *Investigational Medicinal product*; IOD: Intraokulärer Druck; IP: *Investigational Product*; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; KOF: Körperoberfläche; LLN: *Lower limit of norma*l; LVEF: *Left ventricular ejection fraction;* MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; MEK: Mitogenaktivierte Proteinkinase Kinase; MRT: Magentresonanztomographie; MUGA: *Multigated acquisition*; NCI: *National Cancer Institute*; NF1: Neurofibromatose Typ 1; ORR: *Objective Response Rate*; PCR: *Polymerase chain reaction*; PD: *Progressive Disease*; PedsQL: *Paediatric Quality of Life Inventory*; PK: Pharmakokinetik; PN: Plexiformes Neurofibrom; PR: *Partial Response*; PedsQL: *Paediatric Quality of Life Inventory*; QTc: *corrected QT interval*; QTcF: *QT interval corrected by Fridericia's method*; RAF: *Rapidly accelerated fibrosarcoma*; RAS: *Rat sarcoma*; REiNS: *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*; SAF: Sicherheits-Analyse-Set; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: *Stable Disease*; SoA: *Schedule of activities*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; $t_{1/2}$: *Terminal half-life*; TEAE: *Treatment emergent adverse events*; t_{max}: *Time to maximum plasma concentration*; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: *Upper limit of normal*

Quelle: (28, 30, 83, 98)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

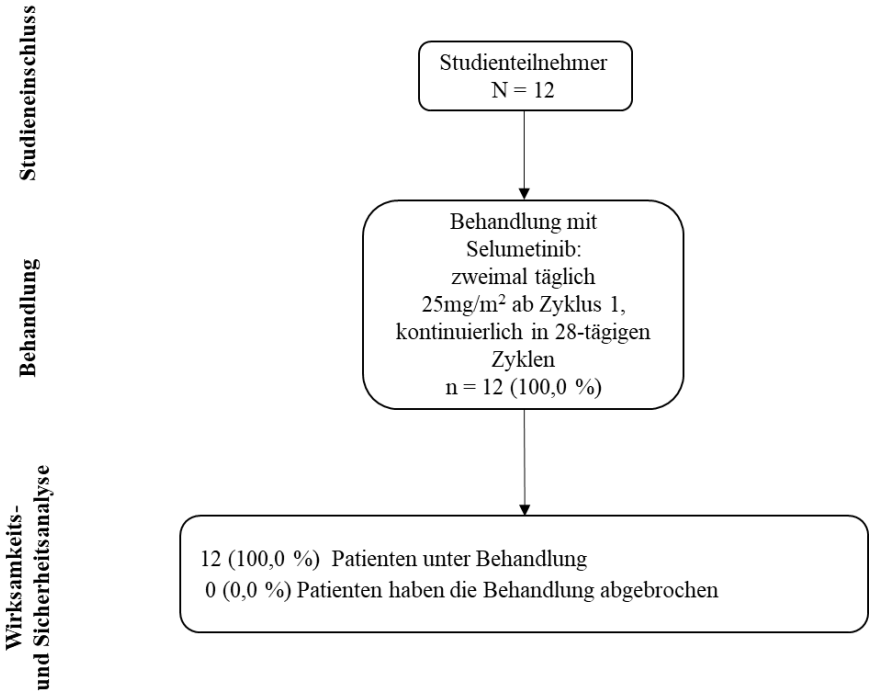

Abbildung 4-154 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **D1346C00013** – DCO1

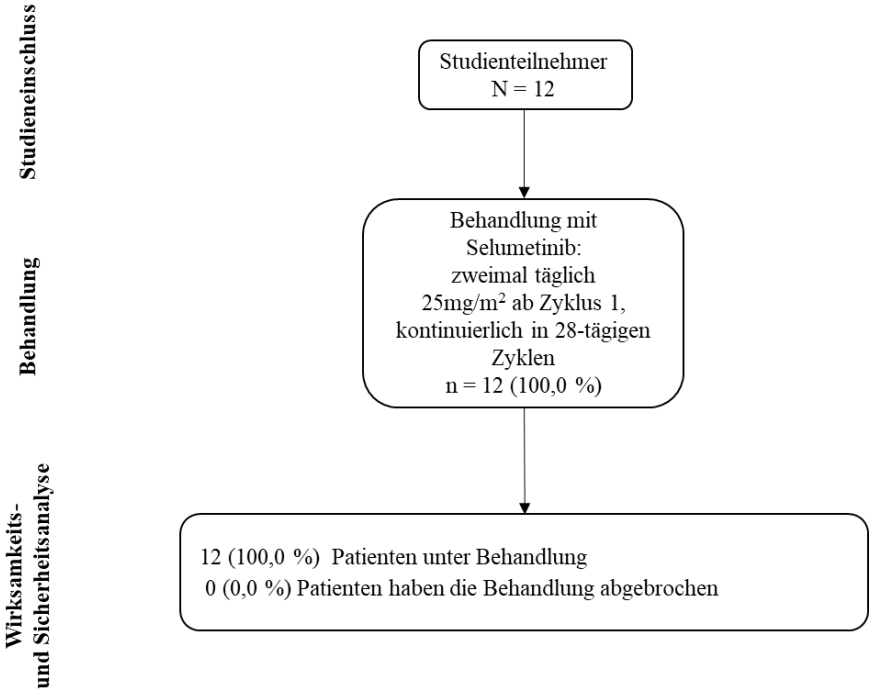

Abbildung 4-155 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **D1346C00013** – DCO2

Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **D1346C00011**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
-	**Studienziel**	
2	Hintergrund/Begründung (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	Die Studie **D1346C00011** ist eine offene Phase-I-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und klinischen Wirksamkeit von Selumetinib bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen PN. Die Studie umfasste zwei Kohorten: • Pädiatrische Kohorte (≥ 3 Jahre bis < 18 Jahre) • Erwachsenenkohorte (≥ 18 Jahre) **Hintergrund** Es besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf für Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen PN, da es keine zugelassene medizinische Behandlung zur Heilung, Vorbeugung oder Rückbildung der Krankheit gibt. Eine Reihe medizinischer Behandlungen wurde in frühen klinischen Studien für Patientinnen und Patienten mit NF1-bedingten PN untersucht, aber diese Studien berichteten nur über eine mäßige bis gar keine klinische Aktivität. Keine systemische Therapie konnte eine beständige und dauerhafte Tumorreduktion bewirken. Da die unaufhaltsam wachsenden Tumore Komorbiditäten hervorrufen, die Kinder von der frühen Kindheit bis zur Adoleszenz und über die gesamte Lebensspanne hinweg beeinträchtigen, besteht bei Patientinnen und Patienten mit inoperablen und progressiven PN ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf.
-	**Methoden**	
3	Patientinnen und Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Stichprobenmethode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)	Die Studie wurde an zwei Zentren in China durchgeführt und umfasste insgesamt 20 Patientinnen und Patientinnen in der pädiatrischen Kohorte und 17 Patientinnen und Patienten in der Erwachsenenkohorte. **Einschlusskriterien** *Einverständniserklärung* 1) Patientinnen und Patientinnen mussten in der Lage sein, nach Aufklärung eine unterzeichnete Einwilligung zu erteilen, die die Einhaltung der im ICF und im Studienprotokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen beinhaltet. Pädiatrische Kohorte: Die Zustimmung der Eltern bzw. des gesetzlichen Vertreters war erforderlich, wobei der/die pädiatrische Patient/Patientin nach Möglichkeit in den Zustimmungsprozess einbezogen werden sollte. Dies war entsprechend zu dokumentieren. 2) Vorlage einer unterzeichneten und datierten schriftlichen Einverständniserklärung vor allen vorgeschriebenen studienspezifischen Verfahren, Probenahmen und Analysen. Pädiatrische Kohorte: obligatorische Vorlage der unterzeichneten und datierten Einwilligung der

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Eltern/Erziehungsberechtigten in die Studie zusammen mit der pädiatrischen Einverständniserklärung, sofern zutreffend. Für Patientinnen und Patienten, die während der klinischen Studie das Alter der gesetzlichen Einwilligungsfähigkeit erreichten, war eine Benachrichtigung erforderlich, und der Patient musste eine neue Einverständniserklärung unterzeichnen. *Alter* 3) Pädiatrische Kohorte: Chinesische Patientinnen und Patienten im Alter von ≥3 Jahren und <18 Jahren mit einer Körperoberfläche ≥0,55 m^2 zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, die in der Lage waren, ganze Kapseln zu schlucken. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie mussten mindestens jeweils 6 Patientinnen und Patienten in die Altersgruppe 3 bis 11 Jahre und in die Altersgruppe 12 bis 17 Jahre eingeschlossen sein. Erwachsenenkohorte: Chinesische Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie ≥18 Jahre alt waren und ganze Kapseln schlucken konnten. *Diagnose der Erkrankung* 4) Alle Patientinnen und Patienten mussten (i) die Diagnose NF1 gemäß NIH Consensus Development Conference Statement 1988 und (ii) inoperable PN aufweisen. Zusätzlich zu einem PN mussten die Patientinnen und Patienten mindestens ein weiteres diagnostisches Kriterium für NF1 aufweisen (NIH-Erklärung zur Konsensus-Entwicklungs-konferenz von 1988): • Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken mit einem größten Durchmesser von >5 mm bei präpubertären Patientinnen und Patienten und >15mm bei post-pubertären Patientinnen und Patienten. • Sommersprossen in der Achsel- oder Leistengegend. • Optikusgliom. • Zwei oder mehr Lisch-Knötchen (Iris-Hamartome). • Eine ausgeprägte Knochenveränderung wie Keilbein-dysplasie oder eine Tibiapseudarthrose. • Ein Verwandter ersten Grades mit NF1. Ein PN war definiert als ein Neurofibrom, das entlang eines Nervs gewachsen ist und mehrere Faszikel und Verzweigungen betreffen konnte. Eine histologische Bestätigung des Tumors war bei konsistenten klinischen und radiologischen Befunden nicht erforderlich, sollte aber in Betracht gezogen werden, wenn klinisch der Verdacht auf eine maligne Entartung eines PN bestand. Ein inoperables PN war definiert als PN, das nicht vollständig chirurgisch entfernt werden konnte, ohne dass ein erhebliches Morbiditätsrisiko besteht, weil es lebenswichtige Strukturen umschloss oder in deren

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Nähe lag, invasiv war oder eine hohe Vaskularität aufwies. 5) Das PN musste Symptome oder Komplikationen verursachen, wie z. B. (aber nicht ausschließlich) Kopf- und Halsläsionen, die die Atemwege oder die großen Gefäße beeinträchtigen konnten, paraspinale Läsionen, die eine Myelopathie verursachen konnten, brachiale oder lumbale Plexusläsionen, die eine Nervenkompression und einen Funktionsverlust verursachen konnten, Läsionen, die zu einer Deformierung führen konnten (z. B. Augenläsionen) oder erheblich entstellend waren, Läsionen der Extremitäten, die eine Hypertrophie der Gliedmaßen oder einen Funktionsverlust verursachen konnten, sowie schmerzhafte Läsionen 6)) Die Patientinnen und Patienten mussten mindestens ein messbares typisches oder noduläres PN haben, definiert als eine in einer Dimension gemessene Läsion von mindestens 3 cm, die auf mindestens 3 Bildgebungsschichten zu sehen war und eine einigermaßen gut definierte Kontur aufwies. Patientinnen und Patienten, die sich einer chirurgischen Resektion eines PN unterzogen hatten, waren teilnahmeberechtigt, sofern das PN unvollständig reseziert wurde und messbar war. Das Ziel-PN wurde als das klinisch relevanteste PN definiert, das einer volumetrischen MRT-Analyse zugänglich sein musste und entweder als typisch oder nodulär (d. h. nicht als solitärer Knoten) eingestuft wurde. 7) Leistungsstatus: Patientinnen und Patienten > 16 Jahre mussten einen Karnofsky-Index von ≥ 70 haben, und Kinder ≤ 16 Jahre mussten einen Lansky-Index von ≥ 70 haben. Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer Lähmung infolge eines PN an den Rollstuhl gebunden waren, galten als gehfähig, wenn sie in ihrem Rollstuhl saßen. Ebenso wurden Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Mobilität aufgrund eines Bedarfs an mechanischer Unterstützung (wie z. B. eines Atemwegs-PN, das eine Tracheostomie oder einen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck erfordert) für die Zwecke der Studie ebenfalls als gehfähig betrachtet. 8) Adäquate hämatologische Funktion, definiert als absolute Neutrophilenzahl ≥1,5×10^9/L, Hämoglobin ≥9g/dL und Thrombozytenzahl ≥100×10^9/L. Patientinnen und Patienten durften 7 Tage vor der Screening-Untersuchung weder Wachstumsfaktoren noch Thrombozytentransfusionen erhalten haben. 9) Angemessene Organfunktion, wie folgt definiert: AST und ALT ≤ 2 x ULN, Gesamtbilirubin ≤ 1,5 x ULN, außer bei Patientinnen und Patienten mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom (≤ 2,5 x ULN). Geschätzte Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/Minute, berechnet nach der Formel von Cockcroft und Gault ([140 minus Alter] · Masse [kg]/[72 · Kreatinin mg/dL]

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
multipliziert mit 0,85, falls weiblich) oder normales Serumkreatinin basierend auf dem Alter:
<table>
<tr><th>Alter (Jahre)</th><th>Maximales Kreatinin (mg/dL)</th><th>Maximales Kreatinin (µmol/L)</th></tr>
<tr><td>≤ 5</td><td>0,8</td><td>70,7</td></tr>
<tr><td>5 < Alter ≤ 10</td><td>1,0</td><td>88,4</td></tr>
<tr><td>10 < Alter ≤ 15</td><td>1,2</td><td>106,1</td></tr>
<tr><td>> 15</td><td>1,5</td><td>132,6</td></tr>
</table>
Reproduktion
10) Negativer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) bei weiblichen Patientinnen im gebärfähigen Alter. Eine Frau im gebärfähigen Alter war definiert als eine Person im Alter von 9 Jahren und älter oder eine Person mit pubertärer Entwicklung.
11) Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten 1 Jahr postmenopausal sein (Amenorrhoe in den letzten 12 Monaten ohne alternative medizinische Ursache), chirurgisch steril sein oder eine akzeptable Verhütungsmethode für die Dauer der Studie (ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligung) und für mindestens 4 Wochen nach der letzten Selumetinib-Dosis anwenden, um eine Schwangerschaft zu verhindern. Als akzeptable Verhütungsmethode galt eine Kombination aus zwei Methoden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Implantate, Injektionspräparate, kombinierte orale Verhütungsmittel (z. B. die Antibabypille), einige Intrauterinpessare (z. B. Einsetzen eines Intrauterinpessars oder Intrauterinsystems) und ein sterilisierter männlicher Partner. Sexuelle Enthaltsamkeit war ebenfalls eine akzeptable Methode der Empfängnisverhütung. Zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung/ Geburtenkontrolle sollten konsequent und korrekt angewendet werden. Außerdem mussten die folgenden altersspezifischen Anforderungen erfüllt sein:
• Frauen im Alter von <50 Jahren galten als post-menopausal, wenn sie in den letzten 12 Monaten oder länger nach Beendigung einer exogenen Hormonbehandlung amenorrhoisch waren. Die LH- und FSH-Spiegel mussten ebenfalls im postmenopausalen Bereich liegen.
• Frauen im Alter von ≥50 Jahren galten als postmeno-pausal, wenn sie in den letzten 12 Monaten oder länger nach Beendigung aller exogenen Hormon-behandlungen amenorrhoisch waren, eine strahleninduzierte Oophorektomie hatten und die letzte Menstruation >1 Jahr zurücklag, eine chemotherapie-
</td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		induzierte Menopause mit einem Intervall von >1 Jahr seit der letzten Menstruation hatten oder entweder durch bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie chirurgisch steril waren. 12) Männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter mussten für die Dauer der Studie (ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligung) und für mindestens 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung durch eine vorherige Vasektomie chirurgisch steril sein oder eine akzeptable Verhütungsmethode anwenden (einschließlich der Verwendung von Kondomen mit spermiziden Schäumen/ Gelen oder echter Abstinenz), um eine Schwangerschaft der Partnerin zu verhindern. Männliche Teilnehmende durften während dieses Zeitraums kein Sperma spenden oder zur Samenbank bringen. **Ausschlusskriterien** Die Patientinnen und Patienten konnten nur in die Studie aufgenommen werden, wenn keines der folgenden Ausschlusskriterien zutraf: 1) Nachweis eines bösartigen peripheren Nervenscheidentumors. 2) Frühere bösartige Erkrankungen (mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom, In-situ-Zervixkarzinom oder einer anderen Krebserkrankung, von der der Teilnehmende seit ≥2 Jahren krankheitsfrei war oder die das Überleben nicht auf <2 Jahre begrenzt hätte) oder andere Krebserkrankungen, die eine Behandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie erforderten. Hinweis: Diese Fälle mussten mit der Studienärztin/dem Studienarzt besprochen worden sein. 3) Eine lebensbedrohliche Krankheit, ein medizinischer Zustand oder eine Funktionsstörung eines Organsystems, die nach Ansicht der Prüfärztin/des Prüferarztes die Sicherheit des Teilnehmenden gefährden würden, die Absorption oder den Metabolismus von Selumetinib beeinträchtigten oder die Ergebnisse der Studie in unangemessener Weise gefährden könnten. 4) Patientinnen und Patienten mit klinisch bedeutsamen kardiovaskulären Erkrankungen im Sinne der folgenden Definition: • Bekannte vererbte koronare Erkrankungen; • Blutdruck: o Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Blutdruck > 95. Perzentil für Alter, Größe und Geschlecht o Unkontrollierter Bluthochdruck (bei der Untersuchung: Blutdruck ≥ 150/95 mm/Hg trotz optimaler Therapie). • Akutes Koronarsyndrom innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Behandlung;

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Unkontrollierte Angina pectoris – Canadian Cardiovascular Society Grad II bis IV trotz medizinischer Therapie • Symptomatische Herzinsuffizienz New York Heart Association Klasse II bis IV, frühere oder aktuelle Kardiomyopathie oder schwere Herzklappenerkrankung • Frühere oder aktuelle Kardiomyopathie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden Punkte: o Bekannte hypertrophe Kardiomyopathie. o Bekannte arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie. o Vorangegangene mäßige oder schwere Beeinträchtigung der LVEF < 45 % im Echokardiogramm oder gleichwertig in der MUGA, selbst wenn eine vollständige Erholung eingetreten ist. • Ausgangs-LVEF unter dem LLN oder < 55%, gemessen durch Echokardiogramm oder den LLN der Einrichtung für MUGA; • Schwere Herzklappenerkrankung • Aktuelles oder früheres Vorhofflimmern • QT-Intervall korrigiert nach der Fridericia-Methode (QTcF) > 450 ms oder andere Faktoren, die das Risiko einer QT-Verlängerung erhöhen. 5) Bekannte Anamnese des humanen Immundefizienz-Virus, serologischer Status, der auf eine aktive HBV-, oder HCV-Infektion hinweist, oder eine unkontrollierte aktive systemische Infektion: • Patientinnen und Patienten, die einen positiven Hepatitis-B-Kernantikörper und ein negatives HBsAg aufwiesen, mussten vor Studieneinschluss ein negatives Ergebnis der HBV-Desoxyribonukleinsäure-PCR vorweisen. Patientinnen und Patienten, die HBsAg-positiv oder Hepatitis-B-PCR-positiv waren, wurden ausgeschlossen • Patientinnen und Patienten, die Hepatitis-C-Antikörper aufwiesen, mussten vor Studieneinschluss ein negatives HCV-Ribonukleinsäure-PCR-Ergebnis vorweisen. Diejenigen, die Hepatitis-C-PCR-positiv waren, wurden ausgeschlossen 6) Patientinnen und Patienten mit den folgenden ophthalmologischen Befunden/Zuständen: • Aktuelle oder frühere Ablösung des retinalen Pigmentepithels/zentrale seröse Retinopathie oder retinaler Venenverschluss; • IOD >21 mmHg (oder ULN angepasst nach Alter) oder unkontrolliertes Glaukom (unabhängig vom IOD). Patientinnen und Patienten mit bekanntem Glaukom und erhöhtem IOD, die keine nennenswerte Sehkraft

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		(nur Lichtwahrnehmung oder keine Lichtwahrnehmung) und keine mit dem Glaukom zusammenhängenden Schmerzen hatten, konnten nach Rücksprache mit der Studienärztin/dem Studienarzt zugelassen werden. • Jede andere signifikante Abnormität bei der augenärztlichen Untersuchung, die die Patientin/den Patienten nach Einschätzung der Prüfärztin/des Prüferarztes für die Teilnahme an der Studie ungeeignet machen würde. • Ophthalmologische Befunde, die auf ein seit langem bestehendes Gliom der Sehnervenbahn (z. B. Sehverlust, Blässe des Sehnervs oder Strabismus) oder eine seit langem bestehende orbito-temporale PN (z. B. Sehverlust, Strabismus) zurückzuführen waren, wurden für die Zwecke der Studie NICHT als signifikante Abnormität betrachtet. 7) Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung oder innerhalb eines Zeitraums, in dem das Prüfpräparat- oder die systemische PN-Target-Behandlung nicht aus dem Körper ausgeschieden wurde (z. B. ein Zeitraum von fünf "Halbwertszeiten"), ein Prüfpräparat- oder eine andere systemische PN-Target-Behandlung (einschließlich Chemotherapie, Hormontherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie oder biologischer Therapie) erhalten hatten oder erhalten, je nachdem, was nach Einschätzung der Prüfärztin/des Prüfarztes am geeignetsten war. 8) Unfähigkeit, sich einer MRT-Untersuchung zu unterziehen und/oder Kontraindikationen für eine MRT (z. B. Prothesen oder orthopädische oder zahnmedizinische Zahnspangen, die die volumetrische Analyse der Ziel-PN im MRT beeinträchtigen würden). 9) Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen) oder signifikante Darmresektionen, die die Absorption/Bioverfügbarkeit der oral verabreichten Studienmedikation beeinträchtigen würden. 10) Vorherige Behandlung mit einem MEK-, RAS- oder RAF-Inhibitor (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Vemurafenib). 11) Supplementierung mit Vitamin E in Höhe von mehr als 100 % der empfohlenen Tagesdosis. Jedes Multivitaminpräparat, das Vitamin E enthält, musste vor Beginn der Selumetinib Behandlung abgesetzt werden. 12) Einnahme von pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln oder Medikamenten, die bekanntermaßen starke Inhibitoren oder Induktoren der Enzyme Cytochrom P450 (CYP) 2C19 und CYP3A4 sind, es sei denn, diese Produkte konnten mindestens 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation sicher abgesetzt werden.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		13) Ungelöste chronische Toxizität mit Ausnahme von Alopezie (Haarausfall) mit einem CTCAE-Grad ≥ 2, die auf eine frühere Krebstherapie einschließlich Bestrahlung zurückzuführen war. 14) Patientinnen und Patienten, die innerhalb von mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung einen größeren chirurgischen Eingriff hatten, mit Ausnahme der chirurgischen Anlage eines Gefäßzugangs. Oder eine größere Operation, die während des Behandlungszeitraums geplant war. 15) Bekannte schwere Überempfindlichkeit gegen Selumetinib oder einen Hilfsstoff in der Selumetinib-Formulierung oder allergische Reaktionen in der Vorgeschichte, die auf Verbindungen mit ähnlicher chemischer oder biologischer Zusammensetzung wie Selumetinib zurückzuführen sind. 16) Stillende oder Schwangere (es war erlaubt, das Stillen zu unterbrechen und an der Studie teilzunehmen; die Wiederaufnahme des Stillens nach Abschluss der Studie war jedoch nicht erlaubt). 17) Anzeichen einer anderen signifikanten klinischen Störung oder eines Laborbefunds, die nach Einschätzung der Prüfärztin/des Prüfarztes eine Teilnahme an der Studie für den Patientinnen und Patienten nicht wünschenswert machen. 18) Entscheidung der Prüfärztin/des Prüfarztes, dass die Patientin/der Patient nicht an der Studie teilnehmen sollte, wenn es unwahrscheinlich ist, dass der Patient die Verfahren, Einschränkungen und Anforderungen der Studie einhält.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Verwaltung usw.)	**Art und Dosierung der Intervention** Die Patientinnen und Patienten erhielten zunächst Selumetinib in einer oralen Einzeldosis von 25 mg/m^2. Nach einer Auswaschphase von 2 Tagen wurde Selumetinib BID (etwa alle 12 Stunden) in einer Dosis von 25 mg/m^2 kontinuierlich in 28-tägige Zyklen verabreicht, ohne Pausen zwischen den Zyklen. Die Dosierung erfolgte auf der Grundlage der nach nachstehender Gleichung berechneten Körperoberfläche, die Dosen werden anhand eines Dosierungsnomogramms auf die nächsten 5 bis 10 mg gerundet. Die Körperoberfläche wurde beim Screening und bei jeder Visite zur Tumorbeurteilung berechnet. Die Dosis von Selumetinib wurde auf 50 mg begrenzt, wenn die Körperoberfläche ≥ 1,9 m^2 betrug. Bei Nachuntersuchungen im Rahmen der Tumorbeurteilung wurde die Selumetinib-Dosis entsprechend dem Dosierungsnomogramm an Veränderungen der Körperoberfläche angepasst. Berechnung der Körperoberfläche: • Für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 30 kg: KOF (m^2) = Körpergewicht (kg) × 0,035 + 0,1

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg: KOF (m^2) = 1,15 + (Körpergewicht [kg] - 30) × 0,02 • Für alle erwachsenen Patientinnen und Patienten: KOF (m^2) = 0,0061 × Körpergröße (cm) + 0,0128 × Körpergewicht (kg) - 0,01529 **Dauer der Behandlung** Die Patientinnen und Patienten erhielten Selumetinib bis zur Krankheitsprogression oder bis eine inakzeptable arzneimittelbezogene Toxizität auftrat, je nachdem, was zuerst eintrat.
5	Studienziel	**Primäre Studienziele** - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen PN. - Charakterisierung der PK von Selumetinib und seinen Metaboliten (N-Desmethylselumetinib) bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen PN. **Sekundäre Studienziele** - Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Selumetinib bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen PN hinsichtlich ORR, DOR, PFS, TTP und TTR - Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf Schmerzen bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen PN - Bestimmung der Auswirkung von Selumetinib auf die HRQoL - Bestimmung der Auswirkung von Selumetinib auf die körperliche Leistungsfähigkeit **Exploratorische Studienziele:** - Bewertung der Symptomatik anhand PGIS - Bewertung der Symptomatik anhand PGIC - Wirkung von Selumetinib auf die Entstellung

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th colspan="2">Studieninformationen</th></tr>
<tr><td rowspan="4">6</td><td rowspan="4">Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)</td><td>Primäre Zielsetzung</td><td>Endpunkte</td></tr>
<tr><td>Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen PN</td><td>Pädiatrische und Erwachsenenkohorte:
Sicherheit und Verträglichkeit wurden in Bezug auf UE, klinische Sicherheits-laboruntersuchungen, körperliche Untersuchung, Vitalparameter, Größe/ Gewicht, EKG, Echokardiogramm, ophthalmologische Untersuchung und Leistungsstatus bewertet.
Nur pädiatrische Kohorte: Sicherheit und Verträglichkeit wurden auch im Hinblick auf das Knochenwachstum und die Tanner-Stadien bewertet.
Zu den Bewertungen im Zusammenhang mit UEs gehörten:
• Vorkommen/Häufigkeit
• Zusammenhang mit der Studienmedikation nach Beurteilung der Prüfärztin/des Prüfarztes.
• CTCAE-Grad
• Schweregrad
• Tod
• UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen
• UE von besonderem Interesse (AESI)</td></tr>
<tr><td>Charakterisierung der PK von Selumetinib und seinem Metaboliten (N-Desmethylselumetinib) bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen PN</td><td>Die PK-Parameter für Selumetinib und N-Desmethylselumetinib sollten aus den folgenden Einzel- und Mehrfach-dosen abgeleitet werden. Dazu gehörten unter anderem:
Nach einer Einzeldosis:
• AUC
• AUC_{0-12}
• AUC_{0-t}
• C_{max}
• t_{max}
• $t_{1/2}$
Nach mehreren Dosen:
• $AUC_{0-12,ss}$
• $Cmax_{,ss}$
• Rac</td></tr>
<tr><td>Sekundäre Zielsetzung</td><td>Endpunkte</td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen	
		Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Selumetinib bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperabler PN hinsichtlich ORR, DoR, PFS, TTP und TTR	Die ORR wurde definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit vollständigem Ansprechen oder bestätigtem partiellen Ansprechen (definiert als Abnahme des Ziel-PN-Volumens um ≥20 % im Vergleich zum Ausgangswert, bestätigt durch einen nachfolgenden Scan innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach dem ersten Ansprechen), beurteilt durch die Prüfärztin/den Prüfarzt und eines unabhängigen zentralen Reviews (ICR) anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei Neurofibromatose und Schwannomatose (REiNS). DOR war definiert als die Zeit des ersten dokumentierten Ansprechens (das nachfolgend bestätigt wurde) bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes in Abwesenheit einer Krankheitsprogression, beurteilt durch die Prüfärztin/ den Prüfarzt und anhand eines ICR gemäß den REiNS-Kriterien. PFS war definiert als die Zeit ab der ersten Dosis bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, beurteilt durch die Prüfärztin/ den Prüfarzt und anhand eines ICR gemäß den REiNS-Kriterien. TTP war definiert als die Zeit ab der ersten Dosis bis zur Krankheits-progression, beurteilt durch die Prüf-ärztin/ den Prüfarzt und anhand eines ICR gemäß den REiNS-Kriterien. TTR war definiert als die Zeit ab der ersten Dosis bis zum ersten dokumentierten Ansprechen (das nach-folgend bestätigt wurde), beurteilt durch die Prüfärztin/ den Prüfarzt und anhand eines ICR gemäß den REiNS-Kriterien. Änderung der Tumorgröße der Zielläsion und Nicht-Zielläsionen

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen	
		Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf Schmerzen bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperabler PN	• FLACC-Skala (Patientinnen und Patienten im Alter von 3 Jahren) • Überarbeitete Fassung der Face Pain Scale - (Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahre) • NRS-11 (Erwachsenenkohorte) • PII (Erwachsenenkohorte; Selbstangaben und Angaben durch die Eltern in der pädiatrischen Kohorte) • Fragebogen zur Schmerzmedikation (Selbstauskunft in der Erwachsenenkohorte; Selbstauskunft der Eltern in der pädiatrischen Kohorte)
		Bestimmung der Wirkung von Selumetinib auf die HRQoL	• PedsQL (pädiatrische Kohorte; Selbst- und Fremdeinschätzung der Eltern) • EORTC QLQ-C30 und PlexiQoL (Erwachsenen-Kohorte)
		Bestimmung der Auswirkungen von Selumetinib auf die körperliche Leistungsfähigkeit	• PROMIS (obere Extremität; Selbst- und Fremdeinschätzung der Eltern in der pädiatrischen Kohorte) • PROMIS (Mobilität; Selbst- und Fremdeinschätzung der Eltern in der pädiatrischen Kohorte) • PROMIS Körperliche Funktion - Kurzformular 8c 7 Tage (Erwachsenenkohorte)
		Sondierungsziele:	**Endpunkte**
		Bewertung der Symptomatik anhand PGIS	• PGIS (Erwachsenenkohorte; Selbst- und Fremdeinschätzung der Eltern in der pädiatrischen Kohorte)
		Bewertung der Symptomatik anhand PGIC	• PGIC (Erwachsenenkohorte; Selbst- und Fremdeinschätzung der Eltern in der pädiatrischen Kohorte)
		Bestimmung der Wirkung von Selumetinib auf die Entstellung	• Fotografische Auswertung
7	Fallzahl (falls zutreffend: Zwischenanalysen und Abbruchregelungen)	**Fallzahlbestimmung** Die primären Ziele der Studie **D1346C00011** waren die Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und PK von Selumetinib. Ungefähr 16 pädiatrische und 16 erwachsene Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen PN wurden in die Studie eingeschlossen, um angemessene PK- und Sicherheitsdaten zu erhalten. Gemäß der chinesischen Phase-1-PK-Richtlinie waren mindestens 8 bis 12 Patientinnen und Patienten pro Kohorte erforderlich. Um Studienabbrecher und nicht auswertbare Fälle zu berücksichtigen, wurden 16 Patientinnen und Patienten in jede der beiden Kohorten aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung mussten jeweils	

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		mindestens 6 Patientinnen und Patienten in die Altersgruppen von 3 bis 11 Jahren und 12 bis 17 Jahren eingeschlossen sein. **Zwischenanalysen** Gemäß Studienprotokoll waren eine Zwischenanalyse, eine primäre Analyse sowie eine finale Analyse geplant. Für die Analyse der pädiatrischen Kohorte sowie der erwachsenen Kohorte wurden die gleichen Datenschnitte (DCO) berücksichtigt. Die primäre Datenschnitt war geplant, nachdem die letzte Visite des letzten Patienten, der Selumetinib erhalten hatte, nach Zyklus 10 erfolgt war. Der finale Datenschnitt war geplant, nachdem die letzte Visite des letzten Patienten nach Zyklus 24 erfolgt war. Darüber hinaus wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt, nachdem der letzte Patient die letzte Visite nach Ende des Zyklus 4 abgeschlossen hatte, um PK, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit bei chinesischen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen PN zu bewerten. Die Zwischenanalyse fand am 30. Januar 2022 statt, nachdem der letzte Patient, der Selumetinib erhalten hatte, die Visite am Ende von Zyklus 4 abgeschlossen hatte. Die Ergebnisse der Analyse (DCO: 30. Januar 2022) sind dem Interim-CSR zu entnehmen. Die primäre Analyse fand am 16. August 2022 statt, nachdem der letzte Patient, der Selumetinib erhalten hatte, die Visite am Ende von Zyklus 4 abgeschlossen hatte. Die Ergebnisse der Analyse (DCO: 16. August 2022) sind dem Primary-CSR zu entnehmen. Der dritte und finale DCO, findet statt, nachdem die letzte Visite des letzten Patienten, der Selumetinib erhalten hatte, nach Zyklus 24 stattgefunden hatte. **Behandlungsabbruch** Die Patientinnen und Patientinnen und Patienten konnten die Studienbehandlung in den folgenden Situationen abbrechen: - Entscheidung der Patientin/des Patienten. Es stand der Patientin/dem Patienten bzw. den Eltern/Erziehungsberechtigten frei, die Studienbehandlung jederzeit abzubrechen, ohne dass dadurch die weitere Behandlung beeinträchtigt wurde. Von einer Patientin/einem Patienten, die/der die Studienbehandlung abbrach, wurde normalerweise erwartet, dass sie/er weiterhin an der Studie teilnahm (z. B. zur Sicherheitsüberwachung), es sei denn, sie/er widerrief ausdrücklich ihre/seine Zustimmung zur weiteren Teilnahme an allen Studienverfahren und -bewertungen. - UE, die nach Ansicht der Prüfärztin/des Prüfarztes oder von AstraZeneca eine weitere Verabreichung kontraindizieren. - Schwangerschaft oder Absicht, schwanger zu werden. - Schwerwiegende Nichteinhaltung des CSP, die nach Ansicht der Prüfärztin/des Prüfarztes oder von AstraZeneca einen Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		rechtfertigt (z. B. Weigerung, die geplanten Besuche einzuhalten). - Einleitung einer alternativen Krebstherapie einschließlich einer anderen IP. - Patientinnen und Patienten, bei denen eine PR auftrat und bei denen die Ziel-PN für eine Operation zugänglich wurde. - Patientinnen und Patienten, bei denen die Krankheit fortgeschritten war. - Patientinnen und Patienten, die eine PR ihres PN erreichten und bei denen anschließend ein PN-Wachstum auftrat, das die Kriterien für eine Krankheitsprogression erfüllte (≥ 20 % Anstieg gegenüber dem besten Ansprechen), konnten die Studienbehandlung fortsetzen, solange ihr PN-Volumen weniger als 20 % über dem Ausgangswert lag und sie einen klinischen Nutzen ohne signifikante Toxizität hatten. Diese Patientinnen und Patienten wurden für die Analyse der Studienendpunkte weiterhin als Patientinnen und Patienten mit fortschreitender Erkrankung betrachtet. Die Bewertung des PN-Volumens sollte wie im Bewertungsschema beschrieben fortgesetzt werden, und wenn das PN-Volumen auf ≥ 20 % über dem Ausgangswert anstieg, wurde die Studienbehandlung abgesetzt. - In diesem Fall musste der Sponsor benachrichtigt und die Gründe für den Abbruch im Prüfbogen vermerkt werden. Ein Abbruch der Studienbehandlung war NICHT gleichbedeutend mit einem vollständigen Ausstieg aus der Studie. **Studienabbruch** Eine Patientin/ ein Patient konnte auf eigenen Wunsch jederzeit aus der Studie austreten (z. B. seine Einwilligung zurückziehen), ohne dass dies die weitere Behandlung beeinträchtigte. Eine Patientin/ein Patient, der einen Ausstieg aus der Studie in Erwägung zog, musste von der Prüfärztin/dem Prüfarzt über geänderte Nachverfolgungsmöglichkeiten informiert werden (z. B. telefonischer Kontakt, Kontakt mit einem Verwandten oder behandelnder Ärztin/behandelndem Arzt oder Informationen aus der Krankenakte). Wenn die Patientin/der Patient ihre/seine Einwilligung zur Weitergabe von Informationen für die Zukunft zurückzieht, kann der Sponsor die vor dem Rückzug der Einwilligung erhobenen Daten behalten und weiterverwenden. Wenn ein Patient oder seine Eltern/Erziehungsberechtigten von der Studie zurücktraten, konnte er/sie die Vernichtung der entnommenen Proben verlangen, was die Prüfärztin/der Prüfarzt in den Studienunterlagen des Standorts dokumentieren musste. Patientinnen und Patienten, die ihre Einwilligung zurückzogen, wurden gebeten, den Grund bzw. die Gründe und das Vorhandensein von UE anzugeben. Die Prüfärztin/der Prüfarzt würde die Patientinnen und Patienten je nach medizinischer Indikation weiterbehandeln.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		AstraZeneca oder ihr Beauftragter würde die Prüfärztin/den Prüfarzt auffordern, Informationen über den Vitalstatus der Patientinnen und Patienten (tot oder lebendig; ggf. Sterbedatum) am Ende der Studie aus öffentlich zugänglichen Quellen in Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften zu sammeln. Die Kenntnis des Vitalstatus am Ende der Studie für alle Patientinnen und Patienten war für die Integrität der Studie von entscheidender Bedeutung.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung); Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nicht-Zufallisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblendung	Unverblindet, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	**Analyse-Populationen** - Sicherheitsanalyse-Set (SAF): Das SAF umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. - Pharmakokinetik-Analyse-Set (PK-Analyse-Set): Das PK-Analyse-Set umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib gemäß Protokoll erhalten hatten und mindestens einen auswertbaren Konzentrationszeit-Datenpunkt nach Einnahme der Dosis hatten. **Statistische und analytische Methoden** In dieser Studie wurden keine formalen statistischen Hypothesentests durchgeführt. Demografische Daten und Baseline Charakteristika basieren auf dem SAF. Die PK-Analyse wurde auf Basis des PK-Analyse-Sets durchgeführt. Wirksamkeit, Bewertung der klinischen Ergebnisse und Sicherheitsdaten wurden auf der Grundlage des SAF analysiert. **Wirksamkeitsanalysen** Für alle Patientinnen und Patienten wurden die Daten zum Tumoransprechen gemäß REiNS verwendet, um das Ansprechen der Patientinnen und Patienten mittels REiNS-Kriterien zu bestimmen. Die Tumorbeurteilung wurde mittels volumetrischer 3D-MRT durchgeführt. Die radiologischen Grunduntersuchungen des Tumors wurden während der 28-tägigen Screening-Phase durchgeführt. Sofern klinisch nicht anders indiziert, wurden Tumorbeurteilungen der Ziel- und Nicht-Ziel-PN bei Screening und alle vier Zyklen (16±1 Wochen) nach der ersten Dosis für die ersten zwei Jahre (24 Zyklen) durchgeführt. Ab dem Ende von Zyklus 24 wurde

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		die Tumorbeurteilung alle 6 Zyklen (24 ± 1 Wochen) durchgeführt, solange die Patientin/ der Patient die Studienbehandlung erhielt oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abbrechen, wurden die Tumorbeurteilungen für etwa 1 Jahr fortgesetzt, sofern dies klinisch sinnvoll war. Der Untersuchungsplan sollte entsprechend dem regulären Untersuchungsintervall fortgesetzt werden. Um Verzerrungen zu minimieren, wurde die Tumorbeurteilung sowohl durch die Prüfärztin/den Prüfarzt sowie anhand eines ICR gemäß den REiNS-Kriterien vorgenommen. Alle radiologischen Scans aller Patientinnen und Patienten (einschließlich derjenigen, die bei außerplanmäßigen Visiten oder außerhalb der Besuchsfenster angefertigt wurden) wurden fortlaufend gesammelt und zur zentralen Analyse an ein von AstraZeneca beauftragtes Auftragsforschungsinstitut für die Bildgebung gesendet. Die Angaben zur Lage der Zielläsion und der Nicht-Zielläsion (falls relevant) werden ebenfalls gesammelt und an ein von AstraZeneca beauftragtes Auftragsforschungsinstitut für Bildgebung gesendet, um sicherzustellen, dass der unabhängige Reviewer auch die klinisch relevanteste PN verfolgt. Weitere Einzelheiten des ICR sind in der Independent Review Charter dokumentiert. <u>Objektive Ansprechrate (ORR)</u> Die ORR war definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten in der SAF, die ein vollständiges Ansprechen (CR) oder ein bestätigtes partielles Ansprechen (cPR, definiert als Verringerung des Volumens der PN-Zielläsion um ≥ 20 % im Vergleich zum Ausgangswert) gemäß den REiNS-Kriterien aufweisen. Eine PR war definiert als ein Ansprechen, das bei einer Visite erfasst und durch einen nachfolgenden Scan innerhalb von 3-6 Monaten nach dem ersten Ansprechen bestätigt wurde. Daten, die bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung bei Nichtfortschreiten der Erkrankung gewonnen wurden, wurden in die Bewertung der ORR einbezogen. Ein CR oder ein cPR, das nach einer nachfolgenden NF1-PN-Behandlung (nach Abbruch der Studienbehandlung) auftrat, wurde jedoch nicht in den Zähler für die Berechnung der ORR einbezogen (wobei die SAF den Nenner bildete). Die ORR wurde mit den entsprechenden zweiseitigen exakten 95 %-KI auf der Grundlage der Clopper-Pearson-Methode dargestellt. <u>Bestes objektives Ansprechen (BOR)</u> Das BOR war definiert als das beste Ansprechen, das vom Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung in Abwesenheit

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		einer Krankheitsprogression bestimmt wurde. Das BOR wurde ebenfalls nach Kategorien (CR, cPR, PR, SD, PD oder nicht beurteilbar) zusammengefasst und deskriptiv dargestellt. Dauer des Ansprechens (DOR) Die DOR war für alle Patientinnen und Patienten, bei denen ein CR oder cPR vorlag, definiert als die Zeit ab der MRT-Bewertung des ersten dokumentierten Ansprechens (welches im Falle einer PR nachfolgend bestätigt wurde) bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression, gemäß den REiNS-Kriterien. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob die Patientin/ der Patient vor der Krankheitsprogression (d. h. ab dem PFS-Ereignis oder der Zensierung - Datum des ersten Ansprechens + 1) die Studienbehandlung abgebrochen oder nach Abbruch der Studienbehandlung eine andere NF1-PN-Behandlung erhalten hatte. Das Ende des Ansprechens sollte mit der MRT-Bewertung der Progression oder dem Tod jeglicher Ursache zusammenfallen, die für den PFS-Endpunkt herangezogen wurde. Der Zeitpunkt des ersten Ansprechens wurde als der Zeitpunkt definiert, der zum ersten Ansprechen in Form von PR oder CR führte. Die DOR wurde außerdem zyklisch definiert (d. h. Datum des PFS-Ereignisses oder der Zensierung - Datum des ersten Ansprechens + 1)/28. KM-Plots der DOR wurden dargestellt. Die mediane DOR und das 95 %-KI wurden ebenfalls nach der KM-Methode berechnet und in einer zusammenfassenden Tabelle dargestellt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach 8 Monaten, 12 Monaten, 16 Monaten, 20 Monaten und 24 Monaten auf die Behandlung ansprachen, wurden ebenfalls nach der KM-Methode zusammengefasst. Das gleiche wurde basierend auf 4-24 Zyklen zusammengefasst. Nur Patientinnen und Patienten mit CP oder cPR wurden in die Analyse einbezogen. Es werden auch Swimmer-Plots erstellt, die das Profil jeder Patientin/ jedes Patienten zeigten. Zusätzliche grafische Symbole zur Darstellung des Beginns des vollständigen Ansprechens, des bestätigten partiellen Ansprechens, der Krankheitsprogression, des anhaltenden bestätigten partiellen Ansprechens oder der stabilen Erkrankung bei DCO und des Abbruchs der Behandlung wurden hinzugefügt. Progressionsfreies Überleben (PFS) Das progressionsfreie Überleben war definiert ab der ersten Dosis Selumetinib bis zur MRT-Bewertung einer objektiven Progression gemäß den REiNS-Kriterien, beurteilt durch die Prüfärztin/ den Prüfarzt und ICR, oder bis zum Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob die Patientin/ der Patient vor der Krankheitsprogression (d. h. ab PFS-Ereignis oder der Zensierung - Datum der ersten Dosis der

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Studienbehandlung + 1) die Studienbehandlung abgebrochen oder nach Abbruch der Studienbehandlung eine andere NF1-PN-Behandlung erhalten hatte. Das PFS wurde außerdem zyklisch definiert (d. h. Datum des PFS-Ereignisses oder Zensierung - Datum der ersten Dosis + 1)/28. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse weder eine Krankheitsprogression erfahren hatten noch verstorben waren, wurden bei ihrer letzten auswertbaren MRT-Untersuchung zensiert. Wenn die Patientin/der Patient nach zwei oder mehr verpassten MRT-Untersuchungen eine Krankheitsprogression erfuhr oder starb, wurde die Patientin/der Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung zensiert. Die Einzelheiten der Zensierung sind Tabelle 15 des SAP zu entnehmen. Lagen für den Patient/ die Patientin keine auswertbaren MRT-Untersuchungen oder keine Daten zu Studienbeginn vor, wurde sie/er an Tag 1 zensiert, es sei denn, sie/er verstarb innerhalb von zwei Zyklen nach Studienbeginn. KM-Plots des PFS wurden dargestellt. Das mediane PFS und das 95 %-KI (falls auswertbar) wurden ebenfalls nach der KM-Methode berechnet und in einer zusammenfassenden Tabelle dargestellt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach 4 Monaten, 8 Monaten, 12 Monaten, 16 Monaten, 20 Monaten und 24 Monaten auf die Behandlung ansprachen, wurden ebenfalls nach der KM-Methode zusammengefasst. Das gleiche wurde basierend auf 4-24 Zyklen zusammengefasst. <u>Zeit bis zur Krankheitsprogression (TTP)</u> Die Zeit bis zur Krankheitsprogression (TTP) war definiert als die Zeit ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumtetinib bis zur MRT-Bewertung einer objektiven Krankheitsprogression, unabhängig davon, ob die Patientin/ der Patient vor der Krankheitsprogression (d. h. ab Progression - Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung + 1) die Studienbehandlung abgebrochen oder nach Abbruch der Studienbehandlung eine andere NF1-PN-Behandlung erhalten hatte. Die TTP wurde außerdem zyklisch definiert (d. h. Datum der Progression - Datum der ersten Dosis der Studienmedikation + 1)/28. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Krankheitsprogression erfahren haben, wurden bei ihrer letzten auswertbaren MRT-Untersuchung zensiert. Wenn die Patientin/der Patient nach zwei oder mehr verpassten MRT-Untersuchungen eine Krankheitsprogression erfuhr, wurde die Patientin/der Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung zensiert. Lagen für den Patient/ die Patientin keine auswertbaren MRT-Untersuchungen oder keine Daten zu Studienbeginn vor, wurde sie/er an Tag 1 zensiert Die TTP wurde immer auf der Grundlage des Datums der

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		tatsächlichen MRT-Untersuchung und nicht der Visite berechnet. KM-Plots der TTP wurden dargestellt. Die mediane TTP und das 95 %-KI (falls auswertbar) wurden ebenfalls nach der KM-Methode berechnet und in einer zusammenfassenden Tabelle dargestellt. Der prozentuale Anteil der TTP wurde nach 4 Monaten, 8 Monaten, 12 Monaten, 16 Monaten, 20 Monaten und 24 Monaten nach der KM-Methode zusammengefasst. Das gleiche wurde basierend auf 4-24 Zyklen zusammengefasst. <u>Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</u> Die TTR war definiert als die Zeit ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur MRT-Bewertung der ersten dokumentierten CR oder einer anschließend bestätigten PR gemäß den REiNS-Kriterien (d. h. Datum des ersten Ansprechens - Datum der ersten Dosis der Studienmedikation + 1). Das Datum des ersten dokumentierten Ansprechens sollte, mit dem für den Endpunkt DOR verwendeten Datum übereinstimmen. Die TTR wurde außerdem zyklisch definiert (d. h. Datum des ersten Ansprechens - Datum der ersten Dosis + 1)/28. Die TTP wurde immer auf der Grundlage des Datums der tatsächlichen MRT-Untersuchung und nicht der Visite berechnet. Nur Patientinnen und Patienten mit CP oder cPR wurden in die Analyse der TTR einbezogen. Die TTR (d. h. die Anzahl der Patienten in % basierend auf der Anzahl der Responder für jede Kohorte) wurde zum Zeitpunkt der MRT-Bewertung, bei der das Ansprechen erstmals beobachtet wurde,.zusammen gefasst. Die Zeitpunkte umfassten 4 Monate, 8 Monate, 12 Monate, 16 Monate, 20 Monate und 24 Monate. Die Ergebnisse wurden auf der Grundlage von 4 bis 24 Zyklen zusammengefasst. Darüber hinaus wurden auch deskriptive zusammenfassende Statistiken (d. h. Minimum, Maximum, Median, Q1 und Q3) vorgelegt. <u>Änderung der Tumorgröße der Zielläsion und Nicht-Zielläsion</u> Veränderungen des PN-Wachstums wurden anhand der MRT-Untersuchungen zu Studienbeginn und der Untersuchungen während der Behandlung sowohl für die Ziel-Läsionen als auch für Nicht-Zielläsionen ausgewertet. Sowohl die prozentuale als auch die absolute Veränderung des PN-Volumens gegenüber dem Ausgangswert wurde bei jeder Untersuchung berechnet. Veränderungen des PN-Wachstums wurden deskriptiv durch Zusammenfassungen der prozentualen und absoluten Veränderung des PN-Volumens gegenüber dem Ausgangswert bewertet und für jeden Zeitpunkt für Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen dargestellt. Das durchschnittliche Tumorvolumen mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde auch im Zeitverlauf (Post-Zyklus Untersuchung) grafisch dargestellt. Diese Daten wurden nach den geplanten

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		MRT-Bewertungen dargestellt und enthielten Zusammenfassungen aller geplanten MRT-Bewertungen, bei denen Daten bis zum DCO erhoben wurden. Die besten prozentualen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden deskriptiv zusammengefasst und mit Hilfe von Wasserfalldiagrammen grafisch dargestellt. Die beste prozentuale Veränderung wurde als maximale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert oder (bei fehlender Reduktion) als minimaler Anstieg vom Ausgangswert bis zur DCO ermittelt. Die beste prozentuale Veränderung des PN-Volumens jeder Patientin/jedes Patienten wurde als separater Balken dargestellt, wobei die Balken in der Reihenfolge des größten Anstiegs und des größten Rückgangs angeordnet waren. Ein Spaghetti-Diagramm (auch Spider genannt), dass die Tumorvolumina der einzelnen Patientinnen und Patienten zeigen, wurde ebenfalls erstellt, um das PN-Volumen im Laufe der Zeit (Post-Zyklus Untersuchung) darzustellen. Zusätzlich wurden Spaghetti-Plots erstellt, die die prozentuale Veränderung des PN-Volumens jeder Patientin/jedes Patienten als Linie über die Zeit darstellten und eine Progression anzeigten. Den Wasserfall- und Spinnendiagrammen, in denen die prozentuale Veränderung des Tumorvolumens dargestellt wird, wurden Referenzlinien bei einer Veränderung der Tumorgröße von +20 % und -20 % hinzugefügt, die den Definitionen von Progression bzw. partiellem Ansprechen entsprechen. Das Tumorvolumen (beobachtet und Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) wurde ebenfalls aufgelistet, einschließlich der PN-Primärläsionsstelle und der Bewertung des Ansprechens. Das beste Ansprechen wurde in der Auflistung vermerkt. **Analysen zur Bewertung der klinischen Ergebnisse** Zur Bewertung der klinischen Ergebnisse wurden in der Studie Outcomes sowohl durch die Patientin/ den Patienten als auch durch Beobachter berichtet. HRQoL, Auswertungen zu Schmerzen, PROs und relevante Auswertungen für die Ziel-PN wurden zu Studienbeginn (außer bei PGIC) und dann am Ende jedes Zyklus bis zum 4. Zyklus, am Ende jedes zweiten Zyklus bis zum Ende des 12. Zyklus, am Ende jedes vierten Zyklus bis zum 24. Zyklus und danach alle sechs Zyklen durchgeführt, solange die Patientinnen und Patienten die Studienbehandlung erhielten. Alle Analysen zur Bewertung der klinischen Ergebnisse wurden, sofern nicht anders angegeben, bei Patientinnen und Patienten des SAF durchgeführt. Die primäre Analyse der Bewertungen der klinischen Ergebnisse basierte auf deskriptiven Statistiken, einschließlich der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, die für jeden geplanten Besuch in der Studie berechnet wurden. Darüber hinaus wurde die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mit Hilfe eines MMRM analysiert, wobei der Ausgangswert und die geplante Visite als feste exploratorische

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Variablen in das Modell aufgenommen werden, sofern mindestens zehn Patienten an eine Visite durchgeführt hatten Schmerz Die Wirkung von Selumetinib auf Schmerzen wird anhand der FLACC-Skala (Kinder im Alter von 3 Jahren), der überarbeiteten Faces Pain Scale (Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren), der NRS-11-Skala (nur Erwachsenenkohorte), der PII-Skala (Erwachsenenkohorte; Selbst- und Elternangaben in der pädiatrischen Kohorte) und der Umfrage zur Schmerzmedikation (alle Patientinnen und Patienten) bewertet. FLACC-Schmerzskala (3 Jahre) Bei jeder Bewertung nach Studienbeginn wurde die absolute Veränderung des Gesamtscores der Schmerzintensität seit Studienbeginn berechnet, indem der vom Wert nach Studienbeginn der Wert zu Studienbeginn abgezogen wird. Die einzelnen FLACC-Skalenwerte und die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert werden aufgelistet, und es wird ein Liniendiagramm mit den Mittelwerten und den Mittelwerten der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und dem entsprechenden 95%-KI für jeden geplanten Besuch erstellt. Faces Pain Scale - Revidiert (4 bis 17 Jahre) Bei Kindern im Alter von 4 bis 17 Jahren wurde die Schmerzintensität anhand der überarbeiteten Faces-Schmerzskala gemessen, die anhand von Bildern eine Bewertung auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (sehr starke Schmerzen) vornimmt. Die Veränderung des primären Ergebnisses im Vergleich zum Ausgangswert wurde mit Hilfe einer MMRM-Analyse, analysiert, sofern genügend Daten vorhanden waren. Numeric Rating Scale (NRS)-11 (nur Erwachsenenkohorte) Die Schmerzintensität in der Erwachsenenkohorte wurde anhand der NRS11 gemessen-, die aus drei Fragen besteht, die auf einer Skala von 0 = „keine Schmerzen“ bis 10 = „schlimmste vorstellbaren Schmerzen“, bewertet werden. Für jede der drei Fragen wurde die Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM analysiert, sofern genügend Daten vorhanden waren. Pain-Interference-Index (PII) Die durch Schmerzen hervorgerufene Beeinträchtigungen wurden anhand des PII erhoben. Höhere Werte bedeuten eine stärkere Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten. Die Analysen wurden für die

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		selbstberichteten Werte und die von den Eltern berichteten Werte getrennt durchgeführt. Fragebogen zur Schmerzmedikation Informationen über alle Schmerzmittel, die von den Patientinnen und Patienten zur Schmerzkontrolle verwendet wurden, wurden im Fragebogen zur Schmerzmedikation erfasst. Die Verwendung von Schmerzmitteln wurde aufgelistet. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) (pädiatrische Kohorte) Bei jeder Bewertung nach Studienbeginn wurde die absolute Veränderung der PedsQL-Werte gegenüber Studienbeginn als Wert nach Studienbeginn minus dem Wert zu Studienbeginn für jede multidimensionale Subskala und den Gesamtscore berechnet. Für die Analyse der PedsQL wurden die selbstberichteten und die von den Eltern berichteten Fragebögen getrennt ausgewertet Sowohl für die primären als auch für die sekundären Ergebnisse (Gesamtscores bzw. Subskalen) wurden die in Abschnitt 4.2.6 des SAP beschriebenen Analysen durchgeführt. EORTC QLQ-C30 und PlexiQoL (Erwachsenenkohorte) Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die in verschiedene Skalen und einem globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Bei jeder Nachbeurteilung wurde die absolute Veränderung der EORTC QLQ-C30-Scores gegenüber dem Ausgangswert berechnet, und zwar als Wert nach dem Ausgangswert minus dem Ausgangswert für jede Symptomskala, jeden funktionellen Bereich, jedes der sechs Einezelitems (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und den globalen Gesundheitsstatus. Die Veränderung der primären Ergebnisse gegenüber dem Ausgangswert wurden mit Hilfe eines MMRM weiter analysiert, sofern genügend Daten vorhanden waren. PlexiQoL bewertet die Lebensqualität anhand einer Reihe von Fragen, die mit "richtig" oder "falsch" beantwortet werden können. Bei jeder Bewertung nach Studienbeginn wurde die absolute Veränderung der Gesamtpunktzahl (abgeleitet aus den 18 Fragen) gegenüber Studienbeginn als Wert nach Studienbeginn minus Wert zu Studienbeginn berechnet. Körperliches Funktionieren

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Der PROMIS Fragebogen umfasst eine Reihe von personenzentrierten Maßnahmen zur Bewertung und Überwachung der körperlichen, geistigen und sozialen Gesundheit von Erwachsenen und Kindern. Die PROMIS Physical Functioning Scales (PROMIS-Website, 2016) bewerten die Bereiche Mobilität und Funktion der oberen Extremitäten und umfassen Mobilitätsitems wie "Ich kann eine Treppe hinaufgehen, ohne mich an etwas festzuhalten" und Items zu den oberen Extremitäten wie "Ich kann mein Hemd oder meine Hose zuknöpfen". Die Proxy-Items der Eltern sind parallel zu den Items der Kinder. Für die Rohwerte der Bereiche Mobilität, obere Extremitäten und körperliche Funktion Short Form werden die in Abschnitt 4.2.6 des SAP beschriebenen Analysen durchgeführt. Für die Item-Scores wird eine deskriptive Statistik erstellt. Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in den Bereichen Mobilität, obere Extremitäten und Physical Function Short Form raw scores wurden mit Hilfe eines MMRM analysiert, sofern genügend Daten vorhanden waren. <u>Patient's Global Impression of Symtom Severity (PGIS)</u> Um den Schweregrad der Symptomatik von Patientinnen und Patienten zu bewerten, wurde das PGIS-Instrument verwendet, um auf einer 6-stufigen Skala (0 = keine Symptome, 1 = sehr leicht, 2 = leicht, 3 = mäßig, 4 = stark, 5 = sehr stark) jeweils einen Wert für die Tumorschmerzen, die allgemeinen Schmerzen und die tumorbezogenen Probleme zu ermitteln. Die Selbsteinschätzung der Patientinnen und Patienten und die Bewertungen der Eltern für jedes der drei Items wurden getrennt ausgewiesen. Für jede der drei Fragen wurden folgende Angaben gemacht: • Deskriptive Statistiken (Anzahl und prozentualer Anteil) für jede Antwortoption bei jeder geplanten Visite. Ein gestapeltes Säulendiagramm, das die Verteilung der Antworten bei jedem geplanten Besuch zeigte, wurde ebenfalls bereitgestellt. <u>Patient's Global Impression of Change (PGIC)</u> Um Veränderungen aus Sicht der Patientinnen und Patienten zu bewerten, wurde eine angepasste Version des PGIC-Instruments verwendet, um Tumorschmerzen, allgemeine Schmerzen und tumorbezogene Probleme im Vergleich zum Ausgangswert zu beurteilen. Die Bewertung erfolgt auf einer 7-Punkte-Skala (1 = sehr stark verbessert bis 7 = sehr stark verschlechtert) und wird sowohl von den

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Patientinnen und Patienten selbst als auch von den Eltern eingeschätzt. Die Selbsteinschätzung der Patientinnen und Patienten und die Bewertungen der Eltern für jedes der drei Items wurden getrennt ausgewiesen. Für jede der drei Fragen wurden folgende Angaben gemacht: • Deskriptive Statistiken (Anzahl und prozentualer Anteil) für jede Antwortoption bei jeder geplanten Visite. Ein gestapeltes Säulendiagramm, das die Verteilung der Antworten bei jedem geplanten Besuch zeigte, wurde ebenfalls bereitgestellt. **Entstellung** Für die Analyse der Entstellung wurden gegebenenfalls anonymisierte Fotos PN-bedingter Morbidität in den Einzelstudien zur Verfügung gestellt. **Sicherheitsanalysen** Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden während der gesamten Studie ab dem Datum Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Ereignisse wurden als behandlungsbedürftig definiert, wenn sie während des im Prüfplan festgelegten Behandlungszeitraums, einschließlich der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit, auftraten oder sich verschlimmerten (durch die Prüfärztin/den Prüfarzt als eine Veränderung der Intensität berichtet). Für die pädiatrische Kohorte werden nach der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit bis zum Ende der langfristigen Nachbeobachtungszeit zur Sicherheit nach der Behandlung alle SUE unabhängig von der Kausalität und alle UEs, die in kausalem Zusammenhang mit Selumetinib standen, erfasst. Jedes UE, das vor Beginn der Studien-behandlung auftrat und sich während der Behandlung nicht verschlimmert, wurde getrennt von den behandlungsbedingten UE erfasst. **Unerwünschte Ereignisse (UE)** Unerwünschte Ereignisse wurden unter Verwendung der neuesten MedDRA-Version kodiert und gemäß CTCAE Version 5.0 eingestuft. Sofern nicht anders angegeben, wurden bei der Darstellung der UE die Daten aus allen Behandlungszyklen kombiniert. Alle UE wurden sowohl hinsichtlich SOC und PT sowie des CTCAE-Grades aufgelistet und in Form von Anzahl (n) und Prozentsatz (%) beschrieben. Ein Ereignis, das während innerhalb des relevanten Zeitraums einmal oder mehrmals auftrat, wird als eine Beobachtung im Zähler des Anteils berücksichtigt (sofern nicht anders angegeben). Der Nenner des Anteils umfasst alle Patientinnen und Patienten des SAF. UE wurden ab dem Screening und dann am Ende jedes Zyklus bis zum 4. Zyklus, am Ende jedes 2. Zyklus bis zum Ende des

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>12. Zyklus, am Ende jedes 4 Zyklus bis zum 24. Zyklus und dann alle 6 Zyklen erhoben, solange die Patientin/der Patient die Studienbehandlung erhält. 30 Tage nach der letzten Dosis bzw. dem Ende der Behandlung wurde sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patientinnen und Patienten eine Nachuntersuchung durchgeführt. Ein Long-Term-Follow-up (6 und 12 Monate nach der Behandlung) erfolgte nur bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten, um Daten zu UE, Größe und Gewicht sowie das Tanner-Stadium zu erfassen.
UEs von besonderem Interesse (AESI)
Die folgenden AESI wurden erhoben:
<table>
<tr><th>AESI</th><th>MedDRA Bevorzugte Begriffe (PTs)</th></tr>
<tr><td>Augentoxizität</td><td>Chorioretinopathie (zentrale seröse Retinopathie [CSR]), Netzhautablösung, Netzhaut-einriss, Sehen verschwommen, Sehverschlechterung, Glaskörpertrübungen, Photopsie, Augenerkrankung, Photophobie, Netzhautvenenverschluss (RVO), Abhebung des retinalen Pigmentepithels (retinale Pigmentepithelablösung [RPED]).</td></tr>
<tr><td>Lebertoxizität</td><td>Arzneimittelbedingter Leberschaden, ALT erhöht, AST erhöht.</td></tr>
<tr><td>Muskeltoxizität</td><td>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Muskuläre Schwäche, Myalgie, Rhabdomyolyse, Myoglobin im Blut erhöht, Myoglobin im Urin nachweisbar, akute Nierenschädigung, Myopathie.</td></tr>
<tr><td>Kardiale Toxizität</td><td>Auswurffraktion verkleinert, Ödem peripher, periphere Schwellung, Ödem, Funktionsstörung des linken Ventrikels, ventrikuläre Dysfunktion.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Nur für die pädiatrische Bevölkerung</td></tr>
<tr><td>Physeale Dysplasie</td><td>Metaphysäre Dysplasie, Multiple Epiphysendysplasie, Arthralgie, Gelenksteife, Hyper-extension eines Gelenkes, Gang-störung, Untersetzte Statur.</td></tr>
<tr><td>Verschlucken der Kapsel</td><td>Ersticken, Brechreiz.</td></tr>
</table>
Laborauswertungen</td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Blut- und Urinproben zur Bestimmung der Hämatologie, der klinischen Chemie und der Urinanalyse wurden während der gesamten Studie entnommen, vom Screening bis zur 30-tägigen Nachuntersuchung. Zusätzliche Proben wurden je nach klinischer Indikation entnommen. Qualitative Urinanalysen (Glukose, Hämoglobin, qualitatives Protein) wurden durchgeführt. Für jede Visite wurde die Veränderung der hämatologischen und klinisch-chemischen Werte gegenüber dem Ausgangswert nach der Verabreichung der Dosis während der Behandlung berechnet. Alle Laborergebnisse wurden in Standardeinheiten umgerechnet, und die CTCAE-Grade (Version 5.0) wurden bei jeder Visite gemäß den CTCAE-Grad-Kriterien definiert. Einige Parameter können sowohl hohe als auch niedrige Werte aufweisen; in diesen Fällen wurden CTCAE-Grade für jeden Satz hoher und niedriger Werte berechnet. Standort-Referenzbereiche wurden zur Ableitung von CTCAE-Graden in allen Laboruntersuchungen mit Ausnahme der Leberchemie verwendet. Für die Zusammenfassungen der Leberwerte ALT, AST, ALP und Gesamtbilirubin wurde die untere Grenze der Norm (LLN) auf Projektebene festgelegt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der untere Grenzwert auf Standortebene größer als 0 ist. Ein Reaktionswert, der unter diesem Wert liegt, wurde als klinisch nicht sinnvoll erachtet. Daher wurde der untere Grenzwert auf Projektebene von 0 angesetzt. Die obere Grenze des Normalwerts (ULN) wurde für jede Kohorte auf der Standortebene definiert, da jede Kohorte einen Standort hat und die beiden Kohorten getrennt analysiert wurden. Für die pädiatrische Kohorte gab es für ALP eine zusätzliche separate ULN auf Standortebene, die auf dem Geschlecht basierte. Der Nenner, der in den Laborzusammenfassungen der CTCAE-Grade verwendet wurde, umfasste nur auswertbare Teilnehmende, d. h. solche, die über ausreichende Daten verfügten, um die Möglichkeit einer Abnormität, wie unten definiert, zu haben. Zum Beispiel: o Wenn ein CTCAE-Kriterium eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert beinhaltete, musste bei auswertbaren Teilnehmenden sowohl ein Wert vor der Verabreichung als auch mindestens ein Wert nach der Verabreichung aufgezeichnet werden. o Wenn ein CTCAE-Kriterium keine Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert berücksichtigt, muss für den Teilnehmenden nur ein Wert nach der Dosis aufgezeichnet werden, um auswertbar zu sein. <u>Körperliche Untersuchungen</u>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Eine vollständige körperliche Untersuchung wurde vor Beginn der Selumetinib-Behandlung (d. h. zu Beginn der Behandlung und zu den in Abschnitt 3.1 des SAP beschriebenen geplanten Zeitpunkten) durchgeführt, einschließlich einer Beurteilung des allgemeinen Erscheinungsbildes, der Atemwege, des Herz-Kreislauf-Systems, des Abdomens, der Haut, des Kopfes und Halses (einschließlich Ohren, Augen, Nase und Rachen), der Lymphknoten, der Schilddrüse, des Bewegungsapparats (einschließlich Wirbelsäule und Extremitäten) und des neurologischen Systems. Abnormale, klinisch bedeutsame Befunde wurden als Anamnese erfasst, wenn sie während des Screenings festgestellt wurden, und als UE, wenn sie nach dem Screening auftraten oder sich verschlimmerten. Vitalfunktionen Die folgenden Vitalparameter wurden vor der Blutentnahme zu den im SAP genannten Zeitpunkten erhoben: Achseltemperatur (oC), Puls (Schläge/Min.), Sauerstoffsättigung (%) anhand Pulsoxymetrie, Atemfrequenz (Atemzüge/Min.) und Blutdruck (BP) (mmHg). Die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden für jede Bewertung vor dem Zyklus der Behandlung berechnet. Größe und Gewicht Die Größe wurde in Zentimetern und das Gewicht in Kilogramm angegeben. Bei pädiatrischen Probanden sollten alle verfügbaren dokumentierten vorangegangenen Größen- und Gewichtsmessungen beim Screening erhoben werden. Elektrokardiogramme Ein 12-Kanal-EKG wurde vor Ort erstellt. Die EKGs wurden ausgewertet, wenn dies klinisch angezeigt wurde. Die Teilnehmenden mussten 5 Minuten vor der Aufzeichnung des EKGs in Rückenlage und in Ruhe sein. Wurde ein abnormer EKG-Befund bei der Screening-Untersuchung vom Prüfer als klinisch signifikant eingestuft, wurde er als Begleiterkrankung gemeldet. Während der Studie wurden klinisch bedeutsame abnorme EKG-Befunde, die beim Screening nicht vorlagen, als UE gemeldet. Falls vorhanden, sollten die klinischen Anzeichen und Symptome, die mit dem anormalen Befund einhergehen, als UE gemeldet werden, wobei die EKG-Anomalie als erklärende Information angegeben wurde. Echokardiogramme Die Echokardiogramme wurden vor Ort durchgeführt und ausgewertet. Die Echokardiogramme wurden zu Studienbeginn und zu den geplanten Zeitpunkten ausgewertet, Die LVEF sowie das enddiastolische und endsystolische linksventrikuläre Volumen wurden bei jeder Echokardiogramm-Bewertung erfasst. Die Patientinnen und Patientinnen und Patienten wurden nach Möglichkeit während der gesamten Studie mit demselben Gerät und demselben Bediener untersucht.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Ophthalmologische Untersuchung Alle Patientinnen und Patientinnen und Patienten unterziehen sich einer eingehenden augenärztlichen Untersuchung (bestkorrigierte Sehschärfe, Augeninnendruck (IOD) und Spaltlampen-Fundoskopie) beim Screening und zu geplanten Zeitpunkten, sowie wenn klinisch indiziert während der Behandlung. Wenn bei einer Patientin/einem Patienten Symptome einer Sehstörung (einschließlich Verschwommensehen) auftraten, wurde eine vollständige augenärztliche Untersuchung, einschließlich einer Spaltlampenuntersuchung, durchgeführt. Wurde eine Anomalie festgestellt, konnten bei Bedarf auch eine Fundusfotografie und eine optische Kohärenztomografie durchgeführt werden. Wurde vor oder zum Zeitpunkt des Absetzens von Selumetinib eine Anomalie der Netzhaut beobachtet, wurde 30 Tage nach Absetzen von Selumetinib eine erneute augenärztliche Untersuchung durchgeführt, um die Reversibilität zu dokumentieren. Leistungsstatus Der Leistungsstatus wurde zu den im SAP genannten geplanten Zeitpunkten anhand der Karnofsky-Skala für Patientinnen und Patientinnen und Patienten gemessen, die zum Zeitpunkt der Bewertung über 16 Jahre alt waren, und die Lansky-Skala wurde für Patientinnen und Patientinnen und Patienten verwendet, die zum Zeitpunkt der Bewertung 16 Jahre oder jünger waren. Beide Skalen haben einen Wertebereich von 10 bis 100, wobei 10 den schlechtesten und 100 den besten Wert darstellt. Wachstum der Knochen In die jährliche Wachstumsbeurteilungen wurden Informationen wie Größenmessungen, Pubertätsstadien (Tanner-Staging) und Knochenalter, falls klinisch angezeigt, integriert. Kinder mit beeinträchtigter Wachstumsgeschwindigkeit sollten je nach klinischer Indikation zur Beurteilung an einen pädiatrischen Endokrinologen überwiesen werden und bis zum Erreichen der endgültigen Erwachsenengröße beobachtet werden. Eine Röntgenaufnahme der Hand und des Handgelenks wurde beim Screening und bei anderen Besuchen/Zyklen durchgeführt, wenn dies klinisch angezeigt wurde, um die Wachstumsplatten und das potenzielle Risiko einer Physeal-Dysplasie zu überwachen. Die Prüfärztin/der Prüfarzt achtete regelmäßig auf Anzeichen einer Physe- Dysplasie (z. B. Gelenkschmerzen und Müdigkeit nach körperlicher Anstrengung, abnormaler Gang und Unregelmäßigkeiten der Wirbelsäule). Bei Kindern, die zum Zeitpunkt des Absetzens von Selumetinib Anzeichen einer Physe-Dysplasie aufwiesen, wurde nach 30 Tagen eine Nachuntersuchung durchgeführt, um das Potenzial für eine Reversibilität zu bewerten.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Tanner-Stadien Die Tanner-Stadien wurden bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten bestimmt. Dabei wird die Geschlechtsreife beurteilt und je nach Standort bewertet. **Sensitivitätsanalysen** Diskrepanz zwischen Prüfärztin/ Prüfarzt und ICR Die Diskrepanz zwischen der Bewertung durch Prüfärztin/Prüfarzt und IRC wurde zur Beurteilung der ORR herangezogen, um die Zuverlässigkeit des/der einzelnen Prüfärztin/Prüfarztes zu beurteilen. Die Bewertungen wurden nach der gleichen Methode erstellt. Es werden tabellarische Zusammenfassungen des Tumoransprechens (CR, PR, SD, PD)) sowohl durch Prüfärztin/Prüfarzt als auch durch das ICR vorgelegt.
	Ergebnisse	
12	Patientinnen und Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientinnen und Patientenfluss ist als Diagramm in Abbildung 4-154 (Interimsdatenschnitt vom 30.01.2022) und Abbildung 4-155 (primärer Datenschnitt vom 16.08.2022) im Anschluss an die Tabelle dargestellt.
13	Rekrutierung	Keine Angaben
14	Deskriptive Daten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen (demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika, Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten [*lost to follow-up*] und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen; Vergleich der Population mit der Zielpopulation [*population of interest*])	Insgesamt wurden 20 Patientinnen und Patienten in die pädiatrische Kohorte der Studie aufgenommen, davon erhielten 16 Patientinnen und Patienten mindestens eine Dosis Selumetinib. Zum DCO (16. August 2022) waren davon 16 Patientinnen und Patienten (100,0 %) noch in der Studie und alle 16 Patientinnen und Patienten (100,0 %) erhielten weiterhin Selumetinib. Die Darstellung der dem AWG zugrunde liegenden Patientinnen und Patientenpopulation erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Die vorliegende Studie ist eine nicht randomisierte, offen geführte und einarmige Studie.
16	Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten	16 Patientinnen und Patienten erhielten das Studienmedikament (Selumetinib) und wurden in das SAF eingeschlossen.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen

a: nach TREND 2004.

AESI: *Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse*; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: *Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve;* AUC_{0-t} : *Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von Null bis zur letzten messbaren Konzentration*; BID: zweimal täglich; BOR: *Best Overall Response*; C_{max} *: Maximale Plasmakonzentration;* cPR: *bestätigtes partielles Ansprechen*; CR: *vollständiges Ansprechen*; CSP: *Klinisches Studienprotokoll*; CSR: Klinischer Studienbericht; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CYP: Cytochrom P450; DCO: *Data cut-off*; DOR: *Duration Of Response*; EKG: Elektrokardiogramm; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; HBsAg: *Hepatitis-B-Surface-Antigen*; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; ICF: Informed Consent Form; ICR: *Independent Central Review*; IOD: Intraokulärer Druck; IP: *Investigational Product*; HRQoL: Health-related Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; KOF: Körperoberfläche; LH: Luteinisierendes Hormon; LLN: *Lower limit of* normal; LVEF: *Linksventrikuläre Auswurffraktion;* MedDRA: *Medizinisches Wörterbuch für Regulierungsaktivitäten*; MEK: Mitogenaktivierte Proteinkinase Kinase; MRT: Magentresonanztomographie; MUGA: *Multigated acquisition;* NF1: Neurofibromatose Typ 1; NIH: *National Institutes of Health*; ORR: *Objektive Ansprechrate*; PCR: *Polymerase-Kettenreaktion*; PD: *Progressive Erkrankung*; PedsQL: *Pädiatrisches Lebensqualitätsinventar*; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PFS: Progression Free Survival; PK: Pharmakokinetik; PN: Plexiformes Neurofibrom; PR: *Partielles Ansprechen*; PedsQL: *Paediatric Quality of Life Inventory*; PROMIS: *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System;* QTcF: *QT-Intervall korrigiert nach der Fridericia-Methode*; RAF: *Rasch akzeleriertes Fibrosarkom*; RAS: *Ratten-Sarkom*; REiNS: *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*; SAF: Sicherheits-Analyse-Set; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: *Stable Disease;* SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; $t_{1/2}$: *Terminale Halbwertszeit*; t_{max} : *Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration*; TTP: Time to Progression; TTR: Time to Response; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: *Upper limit of normal*

Quelle: (29, 84, 85, 99)

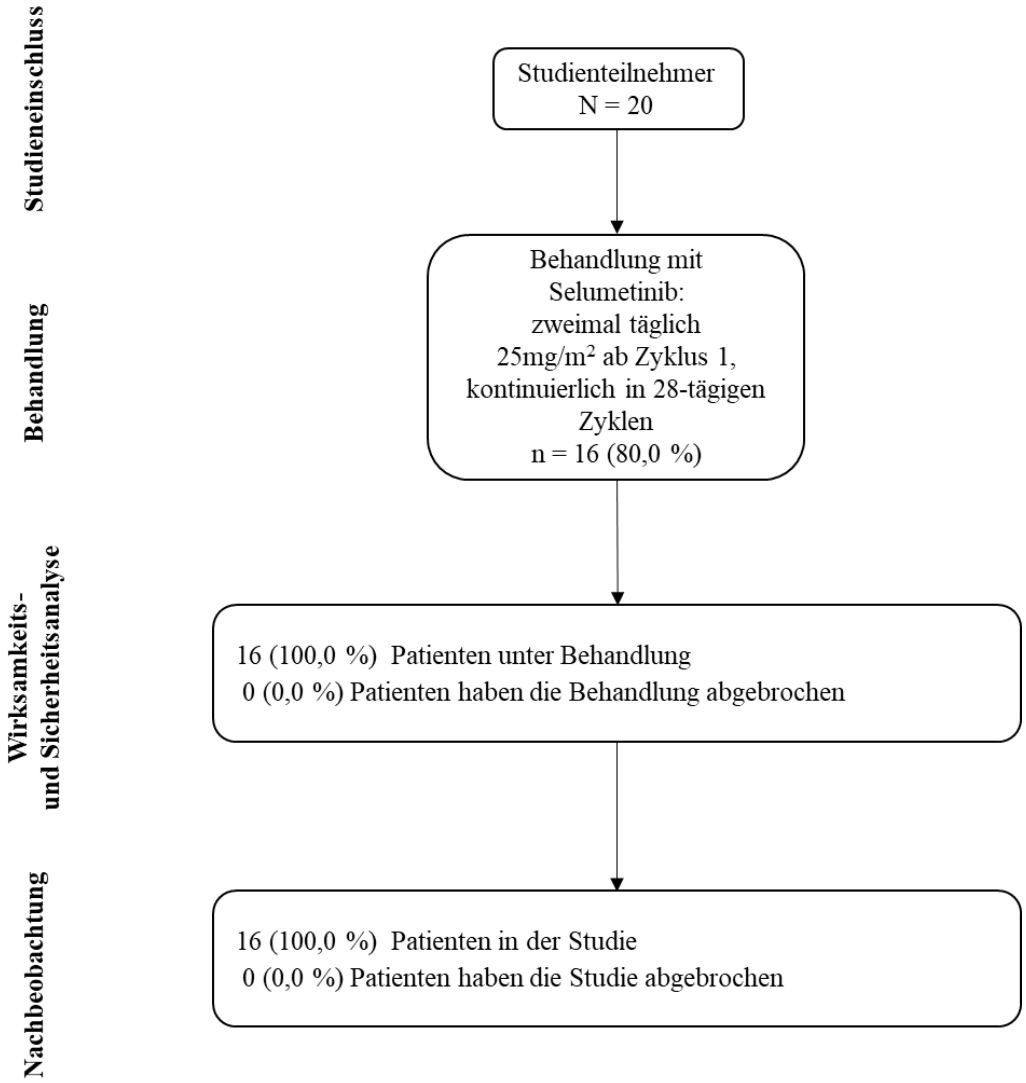

Abbildung 4-156 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **D1346C00011** – Interimsdatenschnitt

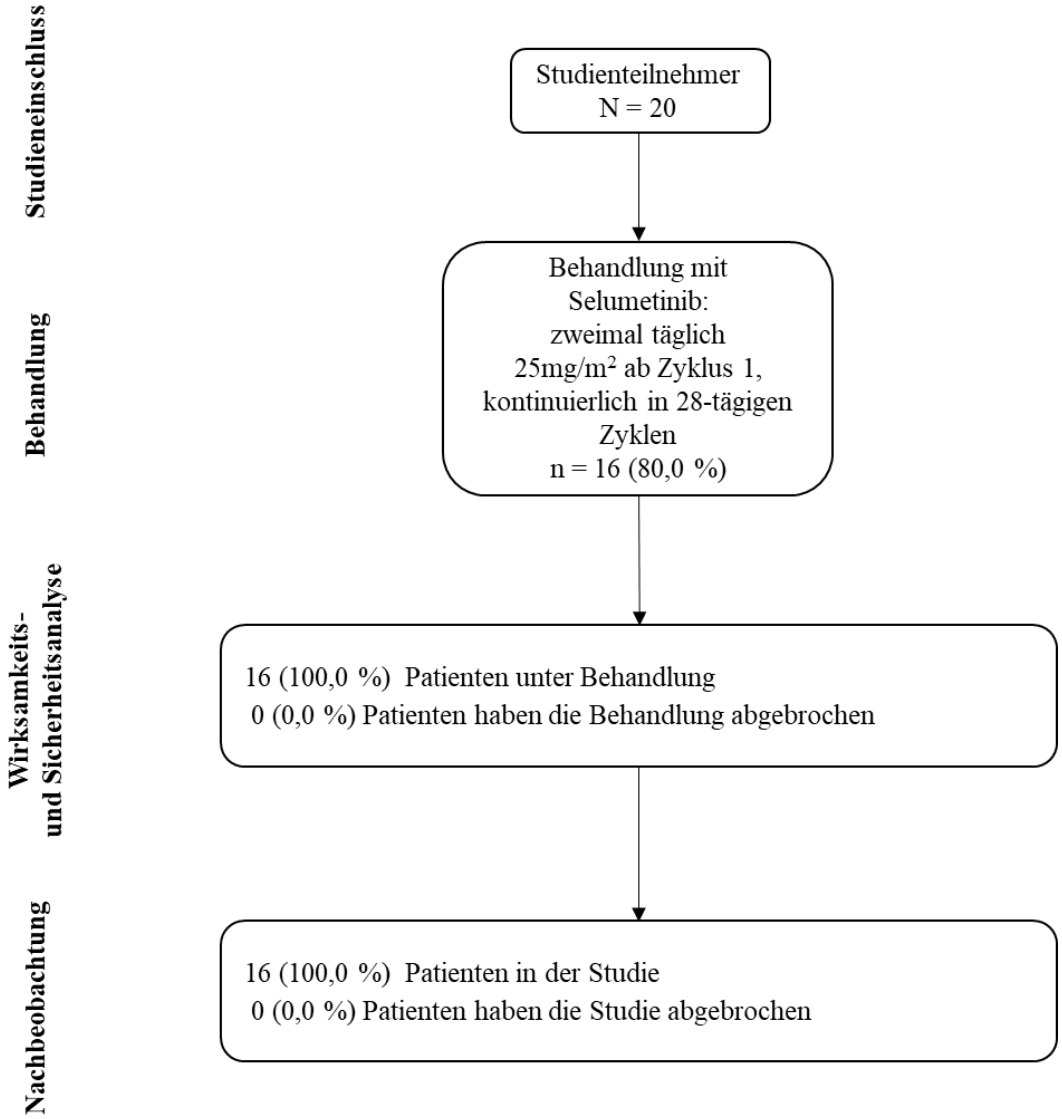

Abbildung 4-157 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **D1346C00011** – primärer Datenschnitt

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-250 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie **SPRINT**

Studie: SPRINT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol: 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)	A
Statistical Analysis Plan: 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)	B
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)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Studie (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Studie (A, B, C).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Studie (A, B, C).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene hat für einarmige Studien nicht zu erfolgen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Todesfälle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Gesamtmortalität, erhoben über die Todesfälle, stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im jeweiligen Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Gesamtmortalität keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Volumenänderung der Zielläsion

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenänderung der Zielläsion erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren

identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Ansprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Ansprechens erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist

davon auszugehen, dass dem Endpunkt Ansprechen keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des PFS erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des PFS unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial

beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt PFS keine relevante Verzerrung zugrunde liegt. (A, B, C).

Endpunkt: Schmerz anhand des NRS-11

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Schmerzintensität erfolgte mittels der NRS-11-Skala, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Mindestens eine Frage wurde jedoch von mindestens 96,7 % der Patientinnen und Patienten beantwortet. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse

unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Schmerz anhand der NRS-11 keine relevante Verzerrung zugrunde liegt. (A, B, C).

Endpunkt: Zeit bis zur Schmerzlinderung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Zeit bis zur Schmerzlinderung erfolgte mittels der NRS-11-Skala, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Die Rücklaufquoten lagen für die Beantwortung von mindestens einer Frage bei 96,7 %. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein.
Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die

Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Zeit bis zur Schmerzlinderung anhand der NRS-11 keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Pain Interference Index (PII)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Beeinträchtigung des Schmerzes erfolgte anhand des PII, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Die Erhebung der Beeinträchtigung durch Schmerzen wurde bei Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren bei Baseline selbstberichtet und bei Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren bei Baseline elternberichtet erhoben. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem waren die Rücklaufquoten sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII durchgehend

über 90 % für die Beantwortung aller Fragen. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein.
Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Beeinträchtigung des Schmerzes anhand des PII keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Motorfunktion: PROMIS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der selbstberichteten Motorfunktion erfolgte mittels PROMIS, welches ein valides und anerkanntes Instrument ist. Da der PROMIS objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Motorfunktion unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem wurde der komplette Fragebogen von über 75 % der Patientinnen und Patienten (mit Ausnahme des Zyklus 37 der elternberichteten Itembank Mobilität [5–7 Jahre]) und für mindestens eine Frage konsistent von ebenfalls über 75 % der Patientinnen und Patienten beantwortet. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Motorfunktion: PROMIS keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Motorfunktion: MMT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Kraft eines einzelnen Muskels oder einer Muskelgruppe erfolgte mittels MMT, welches ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da der MMT objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Muskelkraft unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.
Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Motorfunktion: MMT keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Motorfunktion: ROM

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bewegungsfreiheit wird objektiv erfasst, daher erfolgt die Beurteilung dieses Endpunkts unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Motorfunktion: ROM keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Geschicklichkeitstest erfolgt mittels Grooved-Pegboard, welches ein valides und etabliertes Instrument zur Quantifizierung der Geschicklichkeit darstellt. Da der Grooved-Pegboard-Test objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Geschicklichkeit unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Motorfunktion: Greifkraft und Schlüsselgriff

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da die Messung der Greifkraft und der Kraft des Schlüsselgriffs mittels eines Dynamometers erfolgt, ist diese sehr objektiv. Somit erfolgte die Beurteilung des Endpunktes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Motorfunktion: Greifkraft und Schlüsselgriff keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da die Messung der Beinlängendiskrepanz objektiv ist, erfolgte die Beurteilung des End-punktes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grund-sätzlich reproduzierbar. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnis-gesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Sehfähigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Sehfähigkeit wird objektiv durch Bestimmung der Sehschärfe mittel HOTV-Sehtesttafel oder Teller-Acuity-Sehtesttafel sowie der Bestimmung des Exophthalmus erfasst. Es handelt sich hierbei um valide und etablierte Standarduntersuchungen, daher erfolgt die Beurteilung dieser Endpunkte unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Sehfähigkeit keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Atemfunktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Atemfunktion wird objektiv mittel FEV1/0.75, R20 und dem AHI erfasst. Es handelt sich hierbei um valide und etablierte Standarduntersuchungen. Daher erfolgt die Beurteilung dieser Endpunkte unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Atemfunktion keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Darm- und Blasenfunktion: DVQ

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Darm- und Blasenfunktion wurde mittels des DVQ erhoben, welcher ein etabliertes Instrument darstellt. Die Rücklaufquoten für den selbstberichteten DVQ sind mit weniger als 20 % niedrig. Die Rücklaufquote für den elternberichteten DVQ sind jedoch durchgehend hoch, alle Fragen wurden konsistent von mindestens 60 % der Eltern, mindestens eine Frage jedoch von mindestens 80 % der Eltern beantwortet. Der DVQ wird objektiv erfasst, daher erfolgt die Beurteilung der Darm- und Blasenfunktion unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Darm- und Blasenfunktion mittels DVQ keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Symptomcheckliste

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung des Vorhandenseins und des Ausmaßes der Symptome erfolgte anhand einer Symptomcheckliste. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Symptome unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem sind für die Checkliste konsistent von über 80% der Patientinnen und Patienten Angaben vorhanden. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Symptomcheckliste keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Ausdauer: 6MWT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem 6MWT handelt es sich um ein valides und etabliertes Instrument, daher erfolgt die Beurteilung dieses Endpunkts unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.
Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Ausdauer: 6MWT keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Global Impression of Change (GIC)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der GIC wird objektiv erfasst, somit erfolgt die Beurteilung der Veränderung des Gesundheitszustandes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem sind für den GIC mit Ausnahme für Zyklus 49 von über 70 % der Patientinnen und Patienten bzw. der Eltern vollständige Angaben vorhanden. Von über 88 % der Patientinnen und Patienten für den selbstberichteten sowie den elternberichteten GIC wurde mindestens eine der Fragen beantwortet. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt GIC keine relevante Verzerrung zugrunde liegt. (A, B, C).

Endpunkt: PedsQL

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der PedsQL ist ein valider und etablierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. Da er objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Lebensqualität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem wurden zu jedem Zeitpunkt (mit Ausnahme von Zyklus 3 und 5) alle Fragen für den selbstberichteten PedsQL von über 70,0 % der Patientinnen und Patienten beantwortet. Mindestens eine Frage wurde für den selbstberichteten PedsQL von über 95,0 % beantwortet. Für den elternberichteten PedsQL sind ebenso hohe Rücklaufquoten zu den einzelnen Visiten (z. B. überwiegend über 90 % für die Beantwortung von mindestens einer Frage) zu beobachten. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt PedsQL keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bestimmung der UE erfolgt anhand MedDRA Version 24.0 und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der NCI CTCAE Kriterien Version 4.0. Demnach erfolgt die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE.
Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt UE keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Tabelle 4-251 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie **D1346C00013**

Studie: D1346C00013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol - **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). Version 4.0.	A
Statistical Analysis Plan - **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).	B
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	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine einarmige Studie (A, B, C).

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine einarmige Studie (A, B, C).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine einarmige Studie (A, B, C).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00013** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00013** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene hat für einarmige Studien nicht zu erfolgen.

Endpunkt: Todesfälle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00013** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00013** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Gesamtmortalität, erhoben über die Todesfälle, stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im jeweiligen Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Gesamtmortalität keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Volumenänderung der Zielläsion

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00013** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00013** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Ansprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00013** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00013** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Ansprechens erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Ansprechen keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Clinical Global Impression of Change (CGIC)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00013** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00013** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der CGIC wird objektiv erfasst, somit erfolgt die Beurteilung der Veränderung des Gesundheitszustandes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt CGIC keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: PedsQL

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00013** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00013** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der PedsQL ist ein valider und etablierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. Da er objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Lebensqualität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Insgesamt lag die Rücklaufquote bei 100,0 %, basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten/Eltern von denen erwartet wurde, dass sie den PedsQL ausfüllen. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt PedsQL keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00013** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00013** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bestimmung der UE erfolgt anhand MedDRA Version 24.1 und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der NCI CTCAE Kriterien Version 5.0. Demnach erfolgt die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt UE keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Tabelle 4-252 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie **D1346C00011**

Studie: D1346C00011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol - **D1346C00011**: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Version 3.0.	A
Statistical Analysis Plan - **D1346C00011**: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Version 3.0.	B
Interim 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.	C
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.	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine einarmige Studie (A, B, C, D).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine einarmige Studie (A, B, C, D).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine einarmige Studie (A, B, C, D).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C, D).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C, D).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C, D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene hat für einarmige Studien nicht zu erfolgen.

Endpunkt: Todesfälle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C, D).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C, D).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C, D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Gesamtmortalität, erhoben über die Todesfälle, stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im jeweiligen Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Gesamtmortalität keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C, D).

Endpunkt: Volumenänderung der Zielläsion

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C, D).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C, D).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C, D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C, D).

Endpunkt: Ansprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C, D).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C, D).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C, D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Ansprechens erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Ansprechen keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C, D).

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C, D).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C, D).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C, D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des PFS erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt PFS keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C, D).

Endpunkt: PII

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C, D).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C, D).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C, D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Beeinträchtigung des Schmerzes erfolgte anhand des PII, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Die Erhebung der Beeinträchtigung durch Schmerzen wurde bei Patientinnen und Patienten im Alter von 8–18 Jahren bei Studienbeginn selbstberichtet und bei Patientinnen und Patienten im Alter von 5–18 Jahren bei Studienbeginn elternberichtet erhoben. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem waren die Rücklaufquoten sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII durchgehend bei 100 %. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen

Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt PFS keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C, D).

Endpunkt: PROMIS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C, D).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C, D).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C, D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Motorfunktion erfolgte mittels PROMIS, welches ein valides und anerkanntes Instrument ist. Da der PROMIS objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Motorfunktion unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem waren die Rücklaufquoten sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PROMIS durchgehend bei 100 %. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt PROMIS keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C, D).

Endpunkt: PedsQL

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C, D).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C, D).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C, D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der PedsQL ist ein valider und etablierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. Da er objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Lebensqualität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Insgesamt lag die Rücklaufquote bei 100,0 %, basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten/Eltern von denen erwartet wurde, dass sie den PedsQL ausfüllen. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt PedsQL keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C, D).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patientinnen und Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die Selumetinib erhalten haben und den Analysekriterien entsprachen (C, D).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C, D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bestimmung der UE erfolgt anhand MedDRA Version 25.0 und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der NCI CTCAE Kriterien Version 5.0. Demnach erfolgt die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent im Studienbericht beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP und Studienbericht überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt UE keine relevante Verzerrung zugrunde liegt (A, B, C, D).

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: