

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Selumetinib

Nutzenbewertung nach Fristablauf

Datum der Veröffentlichung: 2. Oktober 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	11
2.3 Endpunkte	19
2.3.1 Mortalität.....	20
2.3.2 Morbidität.....	21
2.3.3 Lebensqualität	44
2.3.4 Sicherheit	45
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	46
2.4 Statistische Methoden.....	48
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	48
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	49
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	49
3.2 Mortalität	53
3.3 Morbidität	53
3.4 Lebensqualität.....	64
3.5 Sicherheit	65
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	75
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Selumetinib	75
4.2 Design und Methodik der Studie.....	75
4.3 Mortalität	76
4.4 Morbidität	76
4.5 Lebensqualität.....	78
4.6 Sicherheit	79
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	82
Referenzen	86
Anhang	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis.....	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie SPRINT.....	11
Tabelle 3:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie SPRINT (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)	16
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention der Studie SPRINT Phase II Stratum 1	17
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie SPRINT.....	19
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie SPRINT Phase II Stratum 2	47
Tabelle 7:	Allgemeine Angaben; Studie SPRINT Phase II Stratum 1 (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)	49
Tabelle 8:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie SPRINT Phase II Stratum 1 (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)	50
Tabelle 9:	Begleitmedikation; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)	52
Tabelle 10:	GIC – selbstberichtet (Alter: 8–18 Jahre) und elternberichtet (Alter: 5–7 Jahre), Responderanalysen zur Verbesserung, definiert als „sehr viel besser“ oder „viel besser“; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS – Alter: 8–18 Jahre bzw. 5–7 Jahre (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)	53
Tabelle 11:	NRS-11 – Responderanalysen für den schlimmsten Schmerz: Verbesserung/ Verschlechterung um ≥ 2 Punkte; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS – Alter: 8–18 Jahre (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021).....	54
Tabelle 12:	Schmerzlinderung für „Schmerz des Ziel-PN“, Responderanalysen; Studie SPRINT Phase II Stratum 1; FAS – Alter: 8–18 Jahre (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)	55
Tabelle 13:	Veränderungen im Grooved Pegboard Test; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS – Ab 5 Jahren mit einem PN in den oberen Extremitäten oder mit bekannter Kompression des zervikalen oder oberen thorakalen Rückenmarks (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021).....	56
Tabelle 14:	PROMIS-Skalen „Mobilität“ und „Obere Extremitäten“, MMRM-Analysen; Studie SPRINT Phase II Stratum 1; FAS – Alter: 8–18 Jahre (patientenberichtet) mit Motor-PN-bezogener Morbidität (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021).....	57
Tabelle 15:	PROMIS-Skalen „Mobilität“ und „Obere Extremitäten“, deskriptive Analysen; Studie SPRINT Phase II Stratum 1; FAS – Alter: 5–7 Jahre mit Motor-PN-bezogener Morbidität (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)	57
Tabelle 16:	Sehschärfe – HOTV-Test, Responderanalysen für Verbesserungen/ Verschlechterung um $\geq 0,2$ logMAR; Studie SPRINT Phase II Stratum 1; FAS – mit PN der Augenhöhle (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021).....	58
Tabelle 17:	Symptomcheckliste (selbst- oder fremdbeurteilt), Responderanalysen für eine Verbesserung/Verschlechterung um eine Antwortkategorie; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)	59

Tabelle 18:	PedsQL – selbstberichtet (Alter: 8–18 Jahre) und elternberichtet (Alter: 3–7 Jahre), Responderanalyse für eine Verbesserung um 15 Punkte; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS – Alter: 8–18 Jahre bzw. 3–7 Jahre (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)	64
Tabelle 19:	Zusammenfassung der UE; Studie SPRINT Phase II, Stratum 1; Sicherheitspopulation (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021).....	65
Tabelle 20:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, Sicherheitspopulation (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)	65
Tabelle 21:	Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder höher) mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, Sicherheitspopulation (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021).....	69
Tabelle 22:	SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA-Systemorganklasse; Studie SPRINT Phase II Stratum 1; Sicherheitspopulation (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021).....	70
Tabelle 23:	UE von besonderem Interesse (SMQ und zugeordnete Preferred Terms und seltene SMQ bzw. Preferred Terms); Studie SPRINT Phase II Stratum 1, Sicherheitspopulation (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021).....	70
Tabelle 24:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie SPRINT Phase II Stratum 1; FAS (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)	82
Tabelle 25:	Veränderung des Tumolvolumens, „Beste erreichbare prozentuale Volumenreduktion“; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021).....	89
Tabelle 26:	Objektive Ansprechrate; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)	90
Tabelle 27:	Progressionsfreies Überleben; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)	92
Tabelle 28:	Veränderungen der 6-Minuten-Gehstrecke; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS ab 5 Jahren mit PN der unteren Extremitäten, Kompression des Rückenmarks und PN der oberen Atemwege (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021).....	93

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6-Minuten-Gehtest (Six-Minute Walk Test)
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATS	American Thoracic Society
BOR	Bestes Objektives Ansprechen (Best Objective Response)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DVQ	Dysfunctional Voiding Questionnaire
eCRF	elektronischer Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIC	Global Impression of Change
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICR	Independent Centralized Review
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MMT	Manueller Muskeltest
MPNST	Maligner peripherer Nervenscheidentumor
MRC	Medical Research Council
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
NCI POB	Pediatric Oncology Branch des National Cancer Institute
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NRS-11	Numeric Rating Scale (Schmerzskala)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
PD	Progrediente Erkrankung (Progressive Disease)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PII	Pain Interference Index
PII-P	Pain Interference Index – Parent-Report
PN	Plexiformes Neurofibrom
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient-Reported Outcome

PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
pU	pharmazeutischer Unternehmer
REiNS	Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Selumetinib (Koselugo®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Selumetinib in seiner Sitzung am 26. September 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 3. Juli 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Oktober 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Selumetinib (Koselugo®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [3]:

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

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 25 mg/m² Körperoberfläche, zweimal täglich oral eingenommen (alle 12 Stunden). Die Dosierung wird auf den einzelnen Patienten bzw. die einzelne Patientin, basierend auf der Körperoberfläche (mg/m²), individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 5mg- oder 10mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg) gerundet.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname/ -nummer	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als rele- vant für die Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
Studie SPRINT ¹⁾	Ja	Ja	Ja ²⁾	--
Studie D1346C00013 ²⁾	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Phase-I-Studie, Beobachtungsdauer (DS: 08.12.2021) mit im Median ca. 12 Monaten kürzer als 4 Jahre der Studie SPRINT (DS: 31.03.2021). • Anzahl an Personen (N = 12) geringer im Vergleich zu Studie SPRINT (N = 50). • Versorgungskontext: Studie mit japanischer Population. • Daten für finalen DS (23.12.2022) nicht vorliegend, voraussichtlich erst im Q3 2023.
Studie D1346C00011 ³⁾	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Phase-I-Studie, Beobachtungsdauer (DS: 16.08.2022) mit im Median ca. 11 Monaten kürzer als 4 Jahre der Studie SPRINT (DS: 31.03.2021). • Anzahl an Personen (N = 16) geringer im Vergleich zu Studie SPRINT (N = 50). • Versorgungskontext: Studie mit chinesischer Population.
Studien zu externen Kontrollen				
NCI-08-C-0079 ⁴⁾	Ja	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Für den DS (31.03.2021) werden Daten zu PFS und Änderung im Tumolvolumen in den Studienunterlagen vorgelegt, jedoch ergibt sich keine Änderung zur Vorbewertung [19]: Hinreichende Vergleichbarkeit mit Population der Studie SPRINT nicht nachgewiesen (Unterschiede in Ein- und Ausschlusskriterien sowie Baseline-Charakteristika wie Alter und Tumolvolumen zu Baseline). • Mangelnde Informationsgrundlage, z. B. detaillierte Informationen zu Patientenfluss und Baseline-Charakteristika fehlen, keine Informationen, wie Endpunkte der Studie operationalisiert wurden. • Keine systematische Literaturrecherche und Auswahl nach Confounder.

Studienname/-nummer	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Placebo-Arm der Studie 01-C-0222 ⁴⁾	Ja	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Für aktuellen DS (31.03.2021) der Studie SPRINT wurde kein indirekter Vergleich vorgelegt. • Keine Änderung zur Vorbewertung [19]: Hinreichende Vergleichbarkeit mit Population der Studie SPRINT nicht nachgewiesen. • Mangelnde Informationsgrundlage, z. B. detaillierte Informationen zu Patientenfluss und Baseline-Charakteristika fehlen, keine Informationen, wie Endpunkte der Studie operationalisiert wurden. • Keine systematische Literaturrecherche und Auswahl nach Confounder.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Bei Studie D1346C00013 handelt es sich um eine einarmige offene Phase-I-Studie bei japanischen Patientinnen und Patienten. Die Durchführung der Studie fand zwischen August 2020 und März 2023 statt.

³⁾ Bei Studie D1346C00011 handelt es sich um eine laufende einarmige offene Phase-I-Studie bei chinesischen Patientinnen und Patienten.

⁴⁾ Die Studie zum natürlichen Verlauf wurde als externe Kontrolle bereits im Rahmen der Erstbewertung ausgeschlossen [19].

Abkürzungen: DS: Datenschnitt; EPAR: European Public Assessment Report; PFS: Progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Zur Nutzenbewertung für Selumetinib herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Selumetinib [2]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [14]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie SPRINT [4,5,6,7,8]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie SPRINT. Studie und Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie SPRINT

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Die Studie SPRINT beinhaltet eine Phase I und eine Phase II.</p> <p>Phase I Ziel von Phase I war die Bestimmung der maximal tolerierten Dosis von Selumetinib bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 und inoperablen PN. Die Phase I bestand aus einer offenen, einarmigen, dosisesskalierenden, multizentrischen Studie mit Selumetinib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen PN.</p> <p>Phase II Ziel von Phase II war die Untersuchung von Sicherheit und Wirksamkeit von Selumetinib bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 und inoperablen PN. Auch dieser Studienphase lag ein offenes, einarmiges, multizentrisches Studiendesign zugrunde. Für Phase II wurden die Patientinnen und Patienten in eines von zwei Strata aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stratum 1: Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lag bereits eine PN-bezogene Morbidität vor. • Stratum 2: Keine signifikante klinische Morbidität, jedoch bestand das Potential für eine solche. <p>Als PN-bezogene Morbidität galten durch PN hervorgerufene Schmerzen, Entstellung oder Funktionseinschränkungen (Sehverlust, Störung der Gesichtsmotorik, Hörverlust, Probleme beim Schlucken, Sprachbehinderung, Blockierung der Atemwege, Beeinträchtigung der Atmung, Störung der Blasenfunktion, Störung der Darmfunktion, Muskelschwäche, Einschränkung des Bewegungsumfangs, sensorische Störungen, andere). Es sollen 50 Personen in Phase II Stratum 1 eingeschlossen werden, wobei mind. 30 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 und 18 Jahren sein sollen.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten sollten für insgesamt 7 Jahre nach Beginn oder 5 Jahre nach Beendigung der Behandlung mit Selumetinib in der Studie SPRINT nachverfolgt werden, je nachdem was länger ist.</p> <p>Die Studie ist laufend. Die letzte Studienvsiste ist für Januar 2025 geplant.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter in Phase I: Zwischen ≥ 3 und ≤ 18 Jahren. • Alter in Phase II: Zwischen ≥ 2 und ≤ 18 Jahren + $\geq 0,55$ m² Körperoberfläche. • Diagnostizierte NF1 mit mind. einem inoperablem PN (PN 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). • PN¹⁾ verursacht eine signifikante Morbidität (Stratum 1) oder hat das Potential eine signifikante Morbidität zu verursachen (Stratum 2), bspw. (jedoch nicht ausschließlich) in Form von folgenden Veränderungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kopf- und Halsläsionen, die eine Kompression der Atemwege oder großer Gefäße verursachen (können); ○ Paraspinal-Läsionen, die eine Myelopathie verursachen (können); ○ Läsionen des Plexus brachialis (Armgeflecht) oder Plexus lumbalis (Lendenervengeflecht), die zu einer Nervenkompression und einem Funktionsverlust führen (können);

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Läsionen, die zu schwerwiegenden Deformierungen (z. B. Augenläsionen) oder zu deutlichen Entstellungen führen (können); ○ Läsionen der Extremitäten, die eine Hypertrophie der Gliedmaßen oder einen Funktionsverlust verursachen (können); ○ Schmerzhafte Läsionen. ● PN war definiert als ein Neurofibrom, welches entlang eines Nervs gewachsen ist und mehrere Faszikel und Verzweigungen betreffen kann. Ein spinales PN umfasst 2 oder mehr Ebenen mit Verbindungen zwischen den Ebenen oder erstreckt sich entlang des Nervs. Zusätzlich zu einem PN müssen alle Teilnehmenden entweder einen positiven Befund in einem Gentest für eine NF1 haben oder mind. ein anderes der hier aufgeführten diagnostischen Kriterien für eine NF1 aufweisen: <ul style="list-style-type: none"> ○ 6 oder mehr Café-au-lait-Flecken ($\geq 0,5$ cm bei präpubertären oder $\geq 1,5$ cm bei post-pubertären Patientinnen und Patienten); ○ Sommersprossen in Achselhöhle oder Leiste; ○ Optikusgliom; ○ 2 oder mehr Lisch-Knötchen; ○ eine ausgeprägte Knochenveränderung (Dysplasie des Keilbeins oder Dysplasie/Ausdünnung der Röhrenknochenrinde); ○ einen Verwandten ersten Grades mit NF1. ● Messbare Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens ein messbares PN definiert als eine Läsion von mind. 3 cm in einer Dimension. ○ Teilnahme nach einer Resektion des PN möglich, sofern das PN unvollständig reseziert wurde und messbar ist. ○ Phase II: Messbarkeit und Eignung für eine volumetrische MRT-Untersuchung der Zielläsion. Als Zielläsion wird das klinisch relevanteste PN definiert, welches für eine volumetrische MRT-Untersuchung geeignet sein muss. ● Vorherige Therapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens 4 Wochen zwischen Absetzen einer medikamentösen Therapie für PN und Einschluss in die Studie. ○ Erholung von akuten, toxischen Effekten der Vortherapien auf \leq Grad 1 vor Einschluss in die Studie. ○ Wachstumsfaktoren, die die Anzahl oder Funktion der Thrombozyten oder der weißen Blutkörperchen unterstützen, dürfen nicht innerhalb der letzten 7 Tage vor Aufnahme in die Studie verabreicht worden sein. ○ Vor Aufnahme in die Studie müssen mind. 6 Wochen seit Erhalt einer Strahlentherapie vergangen sein. ○ Es müssen mind. 4 Wochen seit einer Operation verstrichen sein, wobei eine gute Wundheilung nachgewiesen werden muss. ● Performance-Status <ul style="list-style-type: none"> ○ Teilnehmende > 16 Jahre: Karnofsky-Index ≥ 70 %. ○ Teilnehmende ≤ 16 Jahre: Lansky-Index ≥ 70 %. ○ Personen, 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. ○ Personen mit einer eingeschränkten Mobilität zusätzlich zur Notwendigkeit mechanischer Unterstützung (bspw. Tracheotomie oder CPAP bei einem Atemwegs-PN) werden für den Zweck dieser Studie als gehfähig betrachtet. ● Hämatologische Funktion <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\mu\text{l}$. ○ Hämoglobinwert ≥ 9 g/dl. ○ Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Leberfunktion <ul style="list-style-type: none"> ○ Bilirubin-Wert $\leq 1,5$-fach ULN für ihre Altersgruppe mit Ausnahme von Personen mit Gilbert-Syndrom. ○ AST/ALT ≤ 3-fach ULN. • Nierenfunktion: Kreatinin-Clearance oder radioisotope GFR von ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder normaler Serumkreatinin-Wert entsprechend der Altersgruppe: <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,8 mg/dl bei ≤ 5 Jahren. ○ 1,0 mg/dl bei < 5 bis ≤ 10 Jahren. ○ 1,2 mg/dl bei < 10 bis ≤ 15 Jahren. ○ 1,5 mg/dl bei > 15 Jahren. • Herzfunktion <ul style="list-style-type: none"> ○ Normale Ejektionsrate (anhand von Echokardiografie oder Herz-MRT) von ≥ 53 % (bei Angabe eines Bereichs wird der obere Wert des Bereichs verwendet). ○ QTC oder QTcF von ≤ 450 ms. • Blutdruck <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 95. Perzentil für Alter, Größe und Geschlecht. ○ Ein akzeptabler Blutdruck kann mit Medikamenten zur Behandlung einer Hypertonie erreicht werden. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase I: Personen, bei denen die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs innerhalb der ersten drei Zyklen (3 Monate) absehbar ist. • Einnahme eines Prüfpräparats innerhalb der letzten 30 Tage. • Laufende Strahlentherapie, Chemotherapie, gegen den Tumor gerichtete Hormontherapie, Immuntherapie oder Therapie mit einem Biopharmazeutikum. • Schwere oder unkontrollierte systemische Erkrankung, aktive Infektion, aktive Blutungsneigung oder Nierentransplantation, Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV. Personen mit HIV, die einen adäquaten CD4-Wert vorweisen und keine antiretroviralen Medikamente benötigen, können eingeschlossen werden. • Hartnäckige Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankung (z. B. entzündliche Darmerkrankungen) oder signifikante Darmresektion, die eine adäquate Absorption verhindern würde. • Personen, 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). • Personen mit dem Nachweis eines Optikusglioms, eines malignen Glioms, eines MPNST oder einer anderen Krebserkrankung, die eine Behandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie nötig machte. • Personen, 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. • Herzfunktion <ul style="list-style-type: none"> ○ Bekannte vererbte Koronarerkrankung. ○ Symptomatische Herzinsuffizienz (nach NYHA frühere oder aktuelle Kardiomyopathie Klasse II–IV oder schwere Herzklappenerkrankung). ○ Frühere oder aktuelle Kardiomyopathie. ○ Schwere Herzklappenerkrankung. ○ Vorgeschichte von Vorhofflimmern.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Ophthalmologische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktuelle oder frühere Vorgeschichte einer zentralen serösen Netzhautschädigung. ○ Aktueller Netzhautvenenverschluss oder Netzhautvenenverschluss in der Vorgeschichte. ○ Bekannter IOD > 21 mmHg (oder ULN angepasst an Alter) oder unkontrolliertes Glaukom (unabhängig vom IOD). Personen 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. ○ Personen, die eine andere signifikante Anomalie bei der augenärztlichen Untersuchung aufweisen, sollten durch die Studienleitung auf eine mögliche Eignung für die Teilnahme geprüft werden. ○ 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. • Personen mit größeren Operationen innerhalb von mind. 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung; ausgenommen chirurgische Eingriffe für Gefäßzugänge. • Personen mit jeglicher Form bestehender chronischer Toxizität mit CTCAE-Grad ≥ 2 aus vorheriger Anti-NF1-Therapie. Ausgenommen hierbei ist eine Alopezie.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Phase I Gescreent gesamt: N = k. A. Eingeschlossen: N = 24, davon 6 Personen mit der zulassungskonformen Dosierung 25 mg/m² Körperoberfläche BID.</p> <p>Phase II Stratum 1 Gescreent gesamt: N = k. A. Eingeschlossen: N = 50</p> <p>Phase II Stratum 22) Gescreent gesamt: N = k. A. Eingeschlossen: N = k. A.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 4 Zentren in den USA.</p> <p>Studienzeitraum September 2011 – laufend (voraussichtliches Ende Januar 2025).</p> <p>Phase I Erste/r Patient/in, erste Visite: 21.09.2011 Letzte/r Patient/in letzte Visite: k. A. Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> • 04.01.2016 • 29.06.2018 • 27.02.2021 (keine Daten eingereicht) </p> <p>Phase II Erste/r Patient/in eingeschlossen: 12.08.2015 Letzte/r Patient/in letzte Visite: 22.08.2016 Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse: 29.06.2018 • Interimsdatenschnitt: 29.03.2019 (nur Sicherheit) • Interimsdatenschnitt: 31.03.2021 (aufgrund bedingter Zulassung von EMA gefordert) </p>

Charakteristikum	Beschreibung
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Phase I</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der maximal tolerierbaren Dosis, der erweiterten Verträglichkeit und der empfohlene Phase-II-Dosis. • Plasma-Pharmakokinetik. <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wachstumsrate des PN mittels MRT-Volumenmessung. • Adhärenz. • Toxizität. <p>Phase II</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>ORR, partielle und vollständige Ansprechrate, in Stratum 1.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate in der Gesamtpopulation der behandelten Personen und in Subgruppen mit „typischem PN“ vs. „nodulärem PN“ vs. „solitär nodulärem PN“. • Langzeitverträglichkeit und Sicherheit. • DOR. • Knochenmineraldichte bei Patientinnen und Patienten am NCI mit beeinträchtigter Knochenmineraldichte zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie. • Schmerz mittels NRS-11, PII, Pain Medication Survey. • Lebensqualität mittels PedsQL. • Körperliche Funktionsfähigkeit mittels 6MWT. • Funktionelle Beeinträchtigung sekundär durch PN <ul style="list-style-type: none"> ○ PN der Augenhöhle: funktionale Untersuchung (Sehfähigkeit); ○ Atemwegs-PN: funktionale Untersuchung (Schlafstudien, Lungenfunktion); ○ Motor-PN: Kraft und Bewegungsfreiheit, Bewertung der Beinlänge, Grooved Pegboard Test, PROMIS (Skalen „Mobilität“ und „Obere Extremitäten“); ○ Darm-/Blasen-PN: Fragebogen zur Blasen- und Darmfunktion; ○ PN, das andere Morbidität verursacht: PN-spezifische Funktionsbewertung, in Absprache mit Studienteam. • Entstellung mittels fotografischer oder Videoauswertung. • Wachstumsrate des PN mittels MRT-gestützter Analyse. • TTP und PFS bei progressivem PN. • Vergleich des PFS für progressive PN mit dem Placebo-Arm der Studie 01-C-0222. • Pharmakokinetik. • Veränderungen in Zell- und Zytokinprofilen und Korrelation mit dem Ansprechen. • Bei Personen, 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 eines anderen Glioms. • Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf den MAP-Kinase-Weg (ERK-Phosphorylierung) in peripheren mononukleären Blutzellen.

¹⁾ 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.

²⁾ Es wurden mit dem Dossier keine Daten zu Phase II Stratum 2 der Studie SPRINT eingereicht.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BID: zweimal täglich; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; EMA: European Medicines Agency; FI: Fachinformation; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; IOD: Intraokulärer Druck; k. A.: keine Angabe; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinasen; MPNST: Maligner peripherer Nervenscheidentumor; MRT: Magnetresonanztomographie; NCI: National Cancer

Institute; NF1: Neurofibromatose Typ 1; NRS-11: Numeric Rating Scale; NYHA: New York Heart Association; ORR: Objektive Ansprechrate; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PFS: Progressionsfreies Überleben; PII: Pain Interference Index; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; QTC: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall; QTcF: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Friderica; TTP: Zeit bis zur Progression; ULN: Upper Limit of Normal.

Es werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Studie SPRINT zur Phase II Stratum 1 dargestellt, da diese, anders als Stratum 2, dem Anwendungsgebiet entsprechen.

Protokolländerungen

Es wurden 9 Änderungen des Originalprotokolls vom 06.04.2011 nach Abschluss der Rekrutierung der Phase I vorgenommen.

*Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie SPRINT
(Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)*

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version K (26.04.2016) (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen : k. A.)	Überarbeitung der „Comprehensive Adverse Events and Potential Risk List“ bezüglich Reporting der auf die Behandlung mit Selumetinib zurückzuführenden UE.
Version L (10.08.2016) (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Personen, die nach Dosisreduktion aufgrund von Toxizitäten und erneutem Tumorstadium auf eine 5-Tage-/2-Tage-Dosierung mit der Ursprungsdosis gewechselt waren, wurde die kontinuierliche Dosierung mit der Ursprungsdosis erlaubt. • 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 Personen etwa 30 Tage nach der letzten Dosis der Studientherapie eine Sicherheitsuntersuchung absolvieren.
Version M (28.09.2016) (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Kriterien für den Beginn nachfolgender Behandlungszyklen wurden aktualisiert, um Personen, bei denen eine Gewichtszunahme \geq Grad 3 auftrat, die Möglichkeit zu geben, nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals mit einer reduzierten Dosis bei \leq Grad 2 erneut zu beginnen. • Aktualisierung des Zeitraums für die Screening-MRT-Untersuchung von innerhalb von 4 bis 6 auf innerhalb von 6 Wochen vor Aufnahme in die Studie geändert. • Anhang VIII des Studienprotokolls wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass Personen, die eine Tracheotomie hatten, welche die, durch das PN verursachte, Atemwegsobstruktion umging, keine Schlafstudienauswertung benötigten. Personen, die eine CPAP- oder BiPAP-Unterstützung benötigten, sollten eine Baseline-Schlafstudie in ihrer häuslichen Umgebung durchführen lassen. • Anhang VIII des Studienprotokolls (Atemwegsfunktion) wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass Personen mit einer Tracheotomie keine Lungenfunktions-tests durchführen müssen.
Version N (18.06.2018) (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Überarbeitung der „Comprehensive Adverse Events and Potential Risk List“.

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version O (14.11.2018, nach 1. Datenschnitt) (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass das volumetrische MRT, das 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-MRT bei Studieneinschluss. • Aktualisierung der Abschnitte zu den Kriterien für das Absetzen der Protokolltherapie und den Kriterien für das Verlassen der Studie, damit die Patientinnen und Patienten länger in Behandlung bleiben können.
Version P (14.01.2019) (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Überarbeitung der „Comprehensive Adverse Events and Potential Risk List“.
Version Q (14.08.2019)	<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung des Protokolls bezüglich CAEPR-Information zu Selumetinib. • Ergänzende Erklärung zur Differenzierung der Anforderungen des CTEP gegenüber „NIH Intramural Research Programm“.
Version R (17.04.2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzende Information im Protokoll bezüglich des Risikos eines Hämatoms. • Aktualisierte Definition der Therapie-Adhärenz: Teilnehmende, die mind. 80 % der verschriebenen Dosis per Zyklus erhalten haben, werden als adhärenz definiert und somit mit dem Studienprotokoll als compliant definiert. • Erhebung klinischer Endpunkte (PRO und Funktionsuntersuchungen) werden nur vor Zyklus 49 durchgeführt, ab den darauffolgenden Zyklen nur wenn klinisch indiziert.

Abkürzungen: BiPAP: Bilevel Positive Airway Pressure; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; k. A.: keine Angabe; MRT: Magnetresonanztomographie; NIH: National Institute of Health; PN: Plexiformes Neurofibrom; PRO: Patient-Reported Outcome; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie SPRINT Phase II Stratum 1

Intervention
<p>Selumetinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: 25 mg/m² Körperoberfläche BID alle 12 Stunden tgl. für einen Zyklus von 28 Tagen. • Die Dosis wurde auf die nächste 10mg-Stufe gerundet und bei einer Körperoberfläche von $\geq 2 \text{ m}^2$ gedeckelt. • Die Einnahme sollte ungefähr alle 12 Stunden und auf leeren Magen erfolgen, ohne Essen oder Trinken 2 h vor und 1 h nach der Einnahme. • Die Behandlung erfolgte in Zyklen von 28 Tagen ohne Einnahmepausen zwischendurch. Nach Beendigung eines Behandlungszyklus war die Weiterbehandlung mit der gleichen Dosis möglich, wenn Toxizitäten, die eine Anpassung der Dosierung notwendig machten, aufgetreten waren (siehe unten). • Bei Personen, bei denen ebensolche Toxizitäten aufgetreten sind, mussten sich diese auf Grad ≤ 1 zurückgebildet haben, bevor ein neuer Zyklus begonnen werden konnte. • Falls innerhalb von 21 Tagen nach Beendigung des Zyklus kein Rückgang der Toxizität erfolgte, musste die Therapie beendet werden. • Folgende Ausnahmen waren möglich <ul style="list-style-type: none"> ○ Klarer klinischer Nutzen (partiell Ansprechen oder stabile Erkrankung bei Personen mit progressiver Erkrankung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses oder Verbesserung von Symptomen oder Funktionen) durch die Therapie. Erholung innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung der Therapie sollte erfolgte. ○ Bei einer Gewichtszunahme Grad ≥ 3 war eine Fortsetzung der Therapie im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals möglich, wenn sich die Gewichtszunahme auf \leq Grad 2 zurückgebildet hatte.

Intervention
<p><u>Toxizitäten, die eine Anpassung der Dosierung notwendig machten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen der Dosierungen waren notwendig bei jeglichen UE \geq Grad 3, welche möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv durch Selumetinib verursacht wurden. • Es wurden Ausnahmen für verschiedene Laborwertabweichungen, Hautauschlag und gastrointestinale Toxizität definiert, die entweder nach Absetzen der Behandlung innerhalb von 2 Wochen zurückgingen oder durch Supplementation bzw. supportive Interventionen behandelbar waren. Für Gewichtszunahme und Katarakte wurden ebenfalls Ausnahmeregelungen definiert. • Weitere UE, welche eine Änderung der Dosierung erforderten, waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kardiale Toxizität. ○ Grad 2 Harnwegsobstruktion, welche mind. möglicherweise mit der Einnahme von Selumetinib in Verbindung steht (und klar nicht durch einen Tumor verursacht wurde). ○ Netzhautablösung Grad 2. ○ Pneumonie Grad 2. ○ Jegliche auf die Behandlung mit Selumetinib zurückzuführende Toxizität des Grades 2, welche länger als 7 Tage anhält, welche nicht toleriert wird und nicht durch supportive Standardmaßnahmen kontrolliert werden kann. ○ Netzhautvenenthrombose (bei Auftreten permanente Beendigung der Therapie). ○ Dosisanpassungen. • Nach Pausieren der Therapie aufgrund von Toxizitäten und Rückbildung der Toxizitäten, Wiederaufnahme der Therapie mit einer um 25 bis 33 % reduzierten Dosis. Dosisreduktionen waren zweimal möglich, bevor die Therapie aufgrund von Toxizitäten beendet werden musste. Eine Erhöhung auf die ursprüngliche Dosis sollte nicht erfolgen. • Bei Wachstum des Tumorumfanges um ≥ 10 % und keinem Erreichen der Kriterien für einen Progress und wenn die Selumetinib-Dosis gut vertragen wurde, war eine Wiederaufnahme der Therapie mit der ursprünglichen Dosierung für 5 Tage und der reduzierten Dosis für 2 Tage möglich. Sollte trotz Erhöhung der Dosis ein weiteres Wachstum des Tumors erfolgen und die 5+2-Dosierung gut vertragen werden, konnte die Dosierung an allen Tagen auf die Anfangsdosis erhöht werden. <p><u>Dauer der Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Teilnehmende mit einer dokumentierten Krankheitsprogression in den 1,5 Jahren vor Einschluss in die Studie (definiert als ≥ 20 % Zunahme des Tumorumfanges (oder ≥ 13 % Zunahme des Produkts der längsten 2 perpendikularen Durchmesser des Tumors oder ≥ 6 % Zunahme des längsten Durchmessers) gab es keine Limitation der Behandlungsdauer. Die Therapie konnte durch das ärztliche Prüfpersonal im Interesse der Patientin / des Patienten beendet werden. • Bei Teilnehmenden ohne Krankheitsprogression in den 1,5 Jahren vor Studieneintritt und ohne Ansprechen (Reduktion des Tumorumfanges um ≥ 20 %) sollte die Behandlung nach 2 Jahren beendet werden. <ul style="list-style-type: none"> ○ Sollte in den Follow-up-Untersuchungen im Anschluss an die 2-jährige Therapie ein Progress festgestellt werden (Wachstum ≥ 15 % im Vergleich zum Behandlungsende innerhalb von ungefähr 2 Jahren), konnte die Therapie mit Selumetinib wiederaufgenommen werden. ○ Bei Personen mit Ansprechen gemäß Bildgebung wurde die Behandlungsdauer nicht begrenzt, außer bei darauffolgender Krankheitsprogression oder Erreichen anderer Kriterien, die eine Beendigung der Therapie notwendig machen. • Bei Teilnehmenden mit einem partiellen Ansprechen, in denen nach der Therapie mit Selumetinib der Tumor durch eine Operation teilweise entfernt werden kann, konnte die Therapie nach der Operation fortgesetzt werden, wenn der Tumor nach der Operation weiter messbar war. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geeignete Antibiotika, Unterstützung mit Blutprodukten, Antiemetika, allgemeine supportive Maßnahmen. Für die Behandlung spezifischer Nebenwirkungen wurden Leitlinien mit Behandlungsoptionen formuliert. • Einnahme von Kortikosteroiden zur Kontrolle der NF1-Symptomatik oder aus anderen Gründen. • Die Einnahme der Begleitmedikation sollte über die Studiendauer möglichst unverändert bleiben.

Intervention
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Chemotherapien, Strahlentherapie, Immuntherapien, biologische Therapien, hämatopoetische Wachstumsfaktoren oder andere Prüfsubstanzen. • Vitamin-E-Dosen größer als 100 % der täglich empfohlenen Dosis, Vitamin E in Form von Supplementen (auch Multivitamin) sollen nicht eingenommen werden, da Vitamin E bereits in der Selumetinib-Kapsel enthalten ist. • Einnahme von Selumetinib mit Vorsicht bei Personen, die ebenfalls Kumarin-haltige Antikoagulantien, z. B. Warfarin, einnehmen. • Personen sollen Medikamente vermeiden, die die Aktivität der hepatischen, mikrosomalen Isoenzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 beeinflussen. Welche Medikamente das betraf, wurde auf einer Liste festgehalten, die regelmäßig aktualisiert wurde.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; NF1: Neurofibromatose Typ 1; UE: Unerwünschte Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie SPRINT

Studie SPRINT Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzen- bewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
Veränderung des Tumorumfanges	Morbidität	Ja	Nein ¹⁾
Ansprechen			
Objektive Ansprechrate (ORR) ²⁾		Ja	Nein ¹⁾
Bestes objektives Ansprechen (BOR)		Ja	Nein
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)		Ja	Nein
Dauer des Ansprechens (DOR)		Ja	Nein
Progressionsfreies Überleben (PFS)		Ja	Nein ¹⁾
Globalbeurteilung der klinischen Veränderung Global Impression of Change (GIC)		Ja	Ja
Schmerz			
Numeric Rating Scale (NRS-11)		Ja	Ja
Pain Interference Index (PII)		Ja	Nein
Motorfunktion			
Manueller Muskeltest (MMT)		Ja	Nein
Greifkraft und Kraft des Schlüsselgriffs		Ja	Nein
Bewegungsumfang der Gelenke		Ja	Nein
Unterschiede in der Beinlänge	Ja	Nein	

Studie SPRINT Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzen- bewertung
Grooved Pegboard Test	Morbidität	Ja	Ja
PROMIS – Skalen „Mobilität“ u. „Obere Extremitäten“		Ja	Ja
Ophthalmologische Endpunkte			
Sehschärfe		Ja	Ja ³⁾
Proptosis / Exophthalmus		Ja	Nein
Atemfunktion			
Einsekundenkapazität (FEV _{1/0,75})		Ja	Nein
Atemwegswiderstand (R ₂₀)		Ja	Nein
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)		Ja	Nein
Darm- und Blasenfunktion Dysfunctional Voiding Questionnaire (DVQ)		Ja	Nein
Symptomatik – Symptomcheckliste		Ja	Ergänzend
Gehfähigkeit – 6-Minuten-Gehtest (6MWT)		Ja	Nein ¹⁾
Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)		Lebensqualität	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Endpunkt wird im Anhang dargestellt.

²⁾ Primärer Endpunkt.

³⁾ Gemessen mittels HOTV-Sehtafel.

Abkürzungen: PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheit erfasst. Patientinnen und Patienten sollten für insgesamt 7 Jahre nach Beginn oder 5 Jahre nach Beendigung der Behandlung mit Selumetinib nachverfolgt werden, je nachdem was länger ist. In Protokoll oder SAP wurden keine Analysen bezüglich des Gesamtüberlebens präspezifiziert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (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“.

Validität

Es wird davon ausgegangen, dass die Erfassung von Todesfällen als Sicherheitsendpunkt valide erfolgte.

2.3.2 Morbidität

Veränderung des Tumorumfanges

Der Endpunkt „Veränderung des Tumorumfanges“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Erhebung der Volumenänderung des als Zielläsion definierten PN erfolgte mittels 3D-Magnetresonanztomographie (MRT) automatisiert nach einem festgelegten MRT-Protokoll. Die volumetrische Analyse der MRT-Aufnahmen erfolgte zentral am NCI POB (Pediatric Oncology Branch des National Cancer Institute); das Volumen wurde unmittelbar nach der Messung durch eine Expertin bzw. einen Experten einer Arbeitsgruppe des Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REINS) zur Tumorbildgebung gemäß den REINS-Kriterien evaluiert [12]. Zusätzlich wurde im SAP eine unabhängige Bewertung durch einen externen Dienstleister (Independent Centralized Review (ICR)) festgelegt. Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte retrospektiv in einem Durchgang. Es standen hierfür 3 Radiologen (2 Radiologen, 1 Neuroradiologe) zur Verfügung. Unterschiede zwischen den Auswertungen des NCI POB und des ICR gab es im Bild-Analyse-Verfahren zur Kennzeichnung der Konturen der zu interessierenden Region und im Umgang mit partiellen Läsionen des Ziel-PN.

Zu Baseline sollten alle messbaren PN mittels MRT erfasst werden. Das klinisch relevanteste, inoperable PN, welches mittels volumetrischer 3D-MRT-Messung erfasst werden konnte, wurde durch das ärztliche Prüfpersonal als Zielläsion ausgewählt. Es wurden Regeln festgelegt, wie damit umgegangen werden sollte, wenn die Zielläsion Post-Baseline nur teilweise messbar war. Laut SAP wurde die absolute und die prozentuale Änderung vom jeweiligen Erhebungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline berechnet sowie die größte Reduktion des Tumorumfanges bzw. minimalste Vergrößerung deskriptiv berichtet. Als Responderanalyse wird a priori eine Reduktion um mindestens 20 % gegenüber Baseline definiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es soll das klinisch relevanteste inoperable PN als Ziel-PN definiert werden, jedoch sind für die Auswahl des klinisch relevantesten PN keine genauen Kriterien genannt.

Patientenrelevanz

Die Erhebung des Endpunkts „Veränderung des Tumorumfanges“ operationalisiert mittels bildgebender Verfahren wird nicht als unmittelbar patientenrelevant angesehen. Durch das Volumen, welches die PN einnehmen, können je nach Lokalisation eine Vielzahl von Symptomen ausgelöst werden, welche die Patientinnen und Patienten im Alltag sehr stark funktional einschränken und psychisch belasten können, z. B. durch zum Teil deutlich sichtbare Entstellungen. Die Erhebung erfolgt jedoch nicht in Zusammenhang einer für die Patientin oder den Patienten spürbaren Symptomatik und es werden nicht alle (klinisch relevanten) PN in der Betrachtung berücksichtigt. Eine Volumenreduktion der Tumore wird im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch als Therapieziel betrachtet, da diese die relevante Ausprägung der Erkrankung darstellen und ursächlich sind für eine ggf. bestehende Symptomatik mit Funktionseinschränkungen sowie mit Entstellung einhergehen können.

Validität

Die Validität des Endpunkts „Veränderung des Tumorzvolumens“ wurde in einer retrospektiven Studie von Gross et al. (2018) [21] anhand 57 Personen im Alter von im Median 13 Jahren (min; max: 5,2; 31,3) mit NF1-PN und in einer prospektiven Studie von Wolters et al. (2015) [35] zum natürlichen Krankheitsverlauf anhand 60 Kindern und Jugendlichen im durchschnittlichen Alter von 12,7 Jahren (min; max: 6,3; 18,8) untersucht. Die prospektive Untersuchung zeigt, dass das Tumorzvolumen mit Schmerz als NF1-PN verbundene Komorbidität assoziiert ist, die retrospektive Untersuchung stützt diese Aussage [21,35].

Gemäß den Leitlinien sind die Tumore größtenteils sichtbar und ein chirurgischer Eingriff ist häufig notwendig. Eine Volumenreduktion könne dann zur Symptomlinderung beitragen [9,10]. Eine Überwachung des Tumorzwachstums mittels MRT wird empfohlen, da diese in maligne Formen übergehen können [10].

Es wird die klinisch relevanteste Zielläsion zur Auswertung des Endpunkts herangezogen. Weitere bei den Patientinnen und Patienten vorliegende PN, die ebenfalls klinisch relevant sind jedoch nicht als Zielläsion definiert wurden und mit einer spürbaren Symptomatik einhergehen können oder nicht volumetrisch messbare PN, bleiben unberücksichtigt.

Im Studienbericht zum Datenschnitt vom 29.06.2018 wurden bei einer Konkordanzanalyse zum Teil Unterschiede zwischen der Auswertung mittels NCI POB und ICR festgestellt. Bei der Auswertung durch das NCI POB war der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei dem ein partielles Ansprechen (basierend auf dem für die Tumorzvolumenreduktion festgelegten Schwellenwert von 20 %) diagnostiziert wurde, höher (n = 33 (66,0 %)), als bei der Auswertung durch das ICR (n = 22 (44,0 %)). Der pU gibt Unterschiede in der Operationalisierung und den Auswertungsverfahren zwischen NCI POB und ICR an, die zu Unterschieden bei der Zuordnung zwischen bestätigtem partiellem Ansprechen und stabiler Erkrankung führten. Eine Übereinstimmung zwischen NCI POB und ICR beim partiellen Ansprechen konnte bei 42 % der Teilnehmenden beobachtet werden. Die Auswertung der Aufnahmen durch das NCI POB wurde durch eine Person vorgenommen. Es bleibt unklar, inwiefern die Ergebnisse reliabel sind, da Untersuchungen mit dem gleichen Verfahren / der gleichen Operationalisierung (NCI POB), bspw. durch eine weitere Person, nicht durchgeführt wurden.

Für das a priori definierte Responsekriterium von 20 % wurden mit dem Dossier keine Validierungsstudien eingereicht. Die Eignung des Responsekriteriums kann daher nicht beurteilt werden. Die Erfassung des Tumorzvolumens erfolgt rein anhand bildgebender Verfahren durch eine Person. Zu Auswahlkriterien des Ziel-PN konnten keine Angaben identifiziert werden, andere PN werden in die Auswertung nicht einbezogen. Aufgrund der beschriebenen Limitationen wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Auf Basis des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens zu Selumetinib [18,19,20] und da eine Reduktion des Tumorzvolumens zur Symptomlinderung beitragen kann, werden die Ergebnisse der Analyse „Beste erreichbare prozentuale Volumenreduktion“ im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt. Die präspezifizierte Responderanalyse zur Reduktion des Tumorzvolumens um 20 % wird durch den Endpunkt „Ansprechen“ abgebildet.

Ansprechen

Der Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ (ORR) wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Die Endpunkte „Bestes Objektives Ansprechen“ (BOR), „Zeit bis zum Ansprechen“ (TTR) und „Dauer des Ansprechens“ (DOR) werden aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Erhebung zum Ansprechen erfolgte mittels 3D-MRT nach einem festgelegten MRT-Protokoll (Details siehe Operationalisierung zur Veränderung des Tumorzvolumens).

Es galten folgende, leicht abweichende Responsekriterien:

- Vollständiges Ansprechen (CR): Verschwinden der Zielläsion.
- Partielles Ansprechen (PR): Verringerung des Volumens der Ziel-PN um 20 % oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert. Das PR gilt als unbestätigt beim ersten Nachweis, bestätigt, wenn es innerhalb von 3 bis 6 Monaten erneut beobachtet wird, und anhaltend, wenn das Ansprechen für 6 Monate oder länger anhält.
- Stabile Erkrankung: Unzureichende Volumenveränderung, um entweder als PR oder PD eingestuft zu werden.
- Progrediente Erkrankung (PD): Zunahme des Volumens der Ziel-PN um 20 % oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert oder zum Zeitpunkt des besten Ansprechens nach Nachweis eines PR. Das Auftreten neuer PN (mit Ausnahme von einzelnen, neuen subkutanen Neurofibromen) oder eine eindeutige Progression bestehender klinisch relevanter Nicht-Ziel-PN wird ebenfalls als PD betrachtet. Eine Verschlimmerung bestehender Symptome oder das Auftreten neuer Symptome, die länger als 7 Tage andauern und von denen man annimmt, dass sie eindeutig mit dem PN zusammenhängen, sollten durch eine Wiederholung der MRT-Untersuchung bewertet werden. Patientinnen und Patienten sollten nicht allein aufgrund neuer oder verstärkter Symptome als Personen mit fortschreitender Erkrankung eingestuft werden, ohne dass der Fall mit dem ärztlichen Prüfpersonal besprochen wurde.
- ORR (primärer Endpunkt) wurde definiert als der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten der Sicherheitspopulation des Stratums 1 der Phase II, welche ein CR oder PR erreichen. Es wurden Daten bis zur Progression oder bis zum letzten evaluierbaren Messzeitpunkt herangezogen.
- Als BOR wird das beste Ansprechen auf die Behandlung gewertet, definiert als die maximale Schrumpfung des Tumors im Vergleich zum Ausgangswert.
- Die TTR-Analyse wurde im SAP, jedoch nicht im Studienprotokoll spezifiziert. TTR war definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung vor einem neuen Behandlungszyklus, bei dem ein CR oder ein unbestätigtes PR (sofern dieses im Nachgang bestätigt wird) festgestellt wird.
- DOR wird für Personen mit CR und PR berechnet als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen bis zur dokumentierten Progression oder bis zum Tod jedweder Ursache. Die Zensierungen erfolgten wie für PFS.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es werden keine konkreten Kriterien zur Auswahl des Ziel-PN beschrieben.

Patientenrelevanz

Ein Ansprechen verbunden mit einer für die Patientin / den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Der pU beschreibt im Dossier, dass durch das Volumen, welches die PN einnehmen, je nach Lokalisation eine Vielzahl von Symptomen ausgelöst werden können, welche die Patientinnen und Patienten im Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten können.

Die Symptomatik findet bei der Bewertung des Ansprechens jedoch keine Berücksichtigung. Zudem ist unklar, ob das Erreichen des (partiellen) Ansprechens im Sinne einer Volumenreduktion des Ziel-PN von 20 % oder mehr zwangsläufig mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Symptomatik einhergeht.

Das Ansprechen wird durch die radiologisch festgestellte Volumenänderung einer zu Baseline festgelegten Zielläsion definiert; weitere PN werden nicht berücksichtigt. Bspw. bedeutet ein CR nicht, dass die Patientin / der Patient keine PN mehr aufweist, sondern lediglich, dass die Zielläsion verschwunden ist. Weitere PN könnten demzufolge weiterhin vorliegen und mit einer für die Patientin / den Patienten spürbaren Symptomatik einhergehen. Ebenfalls bleiben nicht volumetrisch messbare PN bei der Bewertung des Ansprechens unberücksichtigt, können jedoch zur Morbidität beitragen. PN können komplexe Formen annehmen und netzartig und verdrängend wachsen [10]. Nicht volumetrisch messbare PN können wesentlich zum klinischen Bild beitragen, werden in der vorliegenden Operationalisierung jedoch nicht berücksichtigt.

ORR und BOR werden aus diesen Gründen nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet. Die mit einem Ansprechen einhergehende mögliche Verbesserung der Symptomatik sollte sich in anderen Endpunkten der Kategorien „Morbidität“ und „Lebensqualität“ widerspiegeln. ORR und BOR stellen zudem keine validierten Surrogate eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar. Demzufolge können auch TTR und DOR nicht als patientenrelevant gewertet werden.

Validität

Für die Bewertung der Validität der Messung des Tumorumfanges mittels MRT siehe Abschnitt „Veränderung des Tumorumfanges“.

Für die Responseschwelle von 20 % einer Reduktion im Tumorumfang wurden keine Validierungsstudien eingereicht.

Auf Basis des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens zu Selumetinib [18,19,20] wird der Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ im Anhang berichtet.

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Progressionsfreies Überleben (PFS) war definiert als die Zeit vom 1. Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Bewertung, in der eine Progression oder der Tod durch jegliche Ursache festgestellt wurde, unabhängig davon, ob die Patientin / der Patient die Studientherapie abbrach oder eine andere NF1-PN-Behandlung (nach Absetzen der Studienbehandlung) vor der Progression erhielt.

Die Progression war anhand der REINS-Kriterien definiert als eine mindestens 20%ige Zunahme des Volumens der Zielläsion, gemessen anhand volumetrischer MRT-Aufnahmen. Das Auftreten neuer PN (mit Ausnahme von einzelnen, neuen subkutanen Neurofibromen) oder eine eindeutige Progression bestehender klinisch relevanter Nicht-Ziel-PN wird ebenfalls als PD betrachtet. Eine

Verschlimmerung bestehender Symptome oder das Auftreten neuer Symptome, die länger als 7 Tage andauern und von denen man annimmt, dass sie eindeutig mit dem PN zusammenhängen, sollte durch eine Wiederholung der MRT-Untersuchung bewertet werden. Patientinnen und Patienten sollten nicht allein aufgrund neuer oder verstärkter Symptome als Personen mit fortschreitender Erkrankung eingestuft werden, ohne dass der Fall mit dem ärztlichen Prüfpersonal besprochen wurde.

Zusätzlich zum PFS wurde die Zeit bis zur Progression (TTP) erfasst. Diese war definiert als die Zeit vom 1. Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung, in der eine objektive Progression festgestellt wurde, unabhängig davon, ob die Patientin / der Patient die Studientherapie abbrach oder eine andere NF1-PN-Behandlung (nach Absetzen der Studienbehandlung) vor der Progression erhielt.

Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse weder eine Krankheitsprogression erfahren hatten noch verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten auswertbaren MRT-Untersuchung zensiert. Wenn eine Person nach zwei oder mehr verpassten Untersuchungen bzw. ab Zyklus 31 nach einer verpassten Untersuchung eine Krankheitsprogression erfuhr oder verstarb, wurde sie/er zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Bewertung zensiert. Falls für eine Person keine auswertbaren MRT-Bewertungen oder keine Baseline-Daten vorlag, wurde sie zum 1. Tag des 1. Zyklus der Studienbehandlung zensiert, es sei denn, die Person verstarb innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

PFS stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, ist ein patientenrelevanter Teilaspekt, der im Endpunkt „Todesfälle“ abgebildet ist. Ein Progress, festgestellt durch bildgebende Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin / den Patienten spürbaren Symptomatik, wird als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet.

Validität

Aufgrund der nicht unmittelbaren Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt. Für die Bewertung der Validität der Messung des Tumorumfanges mittels MRT siehe Abschnitt „Veränderung des Tumorumfanges“.

Auf Basis des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens zu Selumetinib [18,19,20] wird der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ im Anhang dargestellt.

Globalbeurteilung der klinischen Veränderung

Der Endpunkt „Global Impression of Change“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Globalbeurteilung der klinischen Veränderung wurde mittels Global Impression of Change (GIC) erfasst, einer 1-Item-Skala zur Bewertung der klinischen Bedeutung von Veränderungen der Schmerzintensität oder anderer Erkrankungen.

In der Studie SPRINT wurde eine angepasste Version des GIC mit 3 Items verwendet. Gemessen wurde die Veränderung der Tumorschmerzen, der Gesamtschmerzen sowie der PN-bedingten Morbidität gegenüber dem Zeitpunkt vor Einnahme der Studienmedikation. Die Bewertung erfolgte auf einer 7-Punkte-Skala (1 = sehr viel besser; 2 = viel besser; 3 = wenig besser; 4 = keine Veränderung; 5 = wenig schlechter; 6 = viel schlechter; 7 = sehr viel schlechter).

Bei Kindern ab 8 Jahren erfolgte eine Selbsteinschätzung, bei Kindern ≥ 5 Jahre erfolgte eine Fremdeinschätzung durch die Eltern/Betreuungsperson.

Responder mit einer bedeutenden Veränderung im GIC waren definiert als die Antwortkategorien „sehr viel besser“ und „viel besser“ bzw. „viel schlechter“ und „sehr viel schlechter“. Die Analysen wurden für den vorliegenden Datenschnitt post hoc für das Dossier durchgeführt.

Es erfolgte keine Erhebung zum Therapieende und in der Langzeitnachbeobachtung.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Ab Studienvisite vor Zyklus 49 war zudem vorgesehen, den Endpunkt nur wenn klinisch indiziert zu erheben. Die Erhebung erfolgte nur bei Personen unter Selumetinib-Therapie und nicht nach Behandlungsabbruch. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die klinische Veränderung der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Die patientenberichtete Erfassung der Globalbeurteilung der klinischen Veränderung wird als patientenrelevant erachtet. Eine durch die Eltern berichtete klinische Veränderung kann für eine bestimmte Patientenpopulation als patientenrelevant erachtet werden, z. B. für jüngere oder kognitiv beeinträchtigte Kinder, die nicht in der Lage sind, den Fragebogen selbst auszufüllen; dies trifft in der vorliegenden Studie nur auf eine Teilpopulation zu. Die Fremdbewertung durch Erziehungsberechtigte wird daher für die Altersgruppe 5–7 Jahre als adäquat angesehen. Es bleibt jedoch unklar, weshalb für die Altersgruppe < 5 Jahren eine Erhebung mittels einer elternberichteten Version nicht vorgesehen war.

Validität

Die Validität des Endpunkts „Global Impression of Change“ wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren [18,19,20] bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

Schmerz

Numeric Rating Scale

Der Endpunkt „Numeric Rating Scale“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Numeric Rating Scale (NRS-11) ist eine 11-stufige numerische Ratingskala zur Selbst-beurteilung der Intensität der auftretenden Schmerzen. Kinder ab einem Alter von 8 Jahren beurteilten die Intensität ihrer schlimmsten Schmerzen in der letzten Woche auf der NRS-11 von 0 („keine Schmerzen“) bis 10 („schlimmste vorstellbare Schmerzen“). Laut SAP wurden insgesamt 4 Fragen zur Schmerzintensität mittels NRS-11 erhoben. Es wurde der Schmerz bezogen auf die durch das ärztliche Prüfpersonal festgelegte Zielläsion (nur Version 2) sowie für Versionen 1 und 2 eines selbst durch die Patientin / den Patienten gewähltes wichtiges PN, der Gesamttumorschmerz und andere Schmerzen (als Beispiel werden hier Kopf- oder Rückenschmerzen genannt) bewertet. Von den Patientinnen und Patienten, die bei der Baseline-Untersuchung Version 1 des Fragebogens ausfüllten, wurden nur jene in die Ergebnisanalyse bezüglich des Schmerzes der Zielläsion einbezogen, deren selbstgewähltes PN mit der durch das ärztliche Prüfpersonal bestimmten Zielläsion übereinstimmte.

Es waren Responderanalysen mit einer in SAP 5.0 festgelegten Responderschwelle von 2 Punkten vorgesehen.

Zudem wurden 2 weitere Definitionen für Schmerzlinderung formuliert:

1. Für Personen mit einem Score $\geq X$ Punkte zu Baseline: Schmerzlinderung entspricht einer Abnahme von $\geq X$ Punkten ohne Erhöhung des Schmerzmittel-Scores.
2. Für Personen mit einem Score $\geq X$ Punkte zu Baseline: Schmerzlinderung entspricht einer Abnahme von $\geq X$ Punkten ohne Erhöhung des Schmerzmittel-Scores; ODER für Personen mit einem Score $< X$ Punkte und einem Schmerzmittel-Score ≥ 2 Punkte zu Baseline: Schmerzlinderung entspricht einem stabilen oder verminderten NRS-11-Score bei gleichzeitiger Abnahme des Schmerzmittel-Scores um eine Stufe.

X soll in beiden Definitionen einem Wert von 2, 1 oder des in der Studie abgeleiteten Clinically Meaningfully Threshold (CMT) entsprechen.

Der Schmerzmittel-Score war in Anlehnung an das Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zum Schmerzmitteleinsatz folgendermaßen definiert:

- Score 0: Kein Schmerzmittel
- Score 1: Nicht-Opioidanalgetika
- Score 2: Niederpotente Opioidanalgetika
- Score 3: Hochpotente Opioidanalgetika und neuropathische Schmerzmittel

Der Schmerzmittel-Score wurde anhand des Schmerzmitteleinsatzes in den letzten 7 Tagen vor Erhebung der NRS-11 gebildet. Bei der Einnahme mehrerer Schmerzmedikamente wurde der höchste Score-Wert herangezogen.

Zeit bis zur Schmerzlinderung

Als Zeit bis zur Schmerzlinderung wurde der Zeitraum von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur ersten beobachteten Schmerzlinderung berechnet. Personen ohne Schmerzlinderung wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung der NRS-11 zensiert. Bei Definition 1 wurden zudem Teilnehmende mit einem Schmerzmittel-Score < 2 zu Baseline zensiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Aufgrund des Bezugszeitraums von 7 Tagen ermöglicht die Operationalisierung keine Aussagen darüber, inwieweit eine dauerhafte Schmerzlinderung erreicht wird. Ab Studienvisite vor Zyklus 49 war vorgesehen, den Endpunkt nur wenn klinisch indiziert zu erheben. Die Erhebung erfolgte nur bei Personen unter Selumetinib-Therapie und nicht nach Behandlungsabbruch. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht den Schmerz der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider.

Patientenrelevanz

Das Auftreten von Schmerzen und deren Intensität ist patientenrelevant.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „Numeric Rating Scale“ wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib [19] bereits bewertet und wird als größtenteils valide sowie die Responseschwelle von 2 Punkten als adäquat eingeschätzt.

Der auf die Zielläsion bezogene Schmerz wurde je nach Fragebogenversion mit unterschiedlichen Fragen erhoben. Zudem liegen für Teilnehmende, die in Fragebogenversion 1 eine andere als die Zielläsion zur Bewertung der Schmerzintensität auswählten, keine Angaben vor. Dies kann zu Einschränkungen der Validität führen.

Pain Interference Index

Der Endpunkt „Pain Interference Index“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Eine durch Schmerzen hervorgerufene Beeinträchtigung wurde mittels Pain Interference Index (PII) erhoben. Kinder und Jugendliche ab 8 Jahren beantworteten den PII selbst. Eltern von Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 18 Jahren füllten die Eltern-/Betreuerversion (Pain Interference Index – Parent-Report (PII-P)) aus. In beiden Versionen (PII, PII-P) wird anhand von 6 Items erfragt, in welchem Umfang vorhandene Schmerzen innerhalb der letzten Woche einen Einfluss auf Schule, Freizeitaktivitäten, Freunde treffen, Laune, körperliche Aktivitäten und Schlafen hatten. Die Befragten beantworten die Items auf einer 7-Punkte-Likert-Skala von 0 („gar nicht“) bis 6 („komplett“). Es wird ein Gesamtwert als Mittelwert über alle Items gebildet.

Es sollten Responderanalysen für den PII mit einer aus der Studie abgeleiteten Responderschwelle (ankerbasiert: anhand GIC für Tumorschmerz und andere Schmerzen; verteilungsbasiert: halbe Standardabweichung der Baseline-Werte) für Verbesserungen, Verschlechterungen und keine Änderungen durchgeführt werden. Als Responderschwelle wurde 0,75 für den PII (entspricht 12,5 % der Skalenspannweite) und 1,78 für den PII-P (entspricht 29,7 % der Skalenspannweite) im Studienbericht verwendet. Im Dossier werden Post-hoc-Responderanalysen mit einer Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite (0,9 Punkte) dargestellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar.

Die in der Studie SPRINT eingesetzte Version des PII/PII-P unterscheidet sich zum Teil von der Version, welche in der Literatur beschrieben und in den Validierungsstudien eingesetzt wurde. Zum einen bestehen Unterschiede im Bezugszeitraum, der bei 7 Tagen in der Studie SPRINT und bei 2 Wochen in der publizierten Version liegt. Weiterhin sind einige Fragen anders formuliert als in der publizierten Version; z. B. Studie SPRINT: 1. „Has your pain made it hard for you to pay attention (for example, do classwork, homework, read)?“, 6. „Has your pain made it hard for you to sleep?“ vs. Martin et al (2015) [25]: „Has Your Pain: 1. Made it difficult for you to do schoolwork?“, „6. Affected your sleep?“.

Ab Studienvisite vor Zyklus 49 war vorgesehen, den Endpunkt nur wenn klinisch indiziert zu erheben. Die Erhebung erfolgte nur bei Personen unter Selumetinib-Therapie und nicht nach Behandlungsabbruch. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die durch Schmerzen hervorgerufene Beeinträchtigung der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider.

Patientenrelevanz

Das Auftreten von Schmerzen und der Einfluss von Schmerzen auf Alltagsaktivitäten berichtet durch die Betroffenen ist patientenrelevant.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des PII wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib [19] bereits bewertet und als nicht ausreichend valide bewertet. Mit dem vorliegenden Nutzen-dossier reicht der pU keine weiterführenden Informationen zur Validierung des Endpunkts ein, sodass die Einschätzung der Vorbewertung bestehen bleibt.

Die in den Validierungsstudien eingesetzte Version des PII unterscheidet sich von der in der Studie SPRINT eingesetzten Version hinsichtlich Bezugszeitraum und Formulierung einiger Fragen.

Dies kann zu anderen psychometrischen Eigenschaften führen, als den in den Validierungsstudien. In der Gesamtschau ist die Validität der in der Studie SPRINT eingesetzten Version des PII nicht ausreichend belegt, um für die Nutzenbewertung herangezogen werden zu können.

Motorfunktion

Manueller Muskeltest

Der Endpunkt „Manueller Muskeltest“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Bei allen Patientinnen und Patienten mit PN, die eine motorische Dysfunktion, Schwäche oder eine Kompression des Rückenmarks verursachen oder verursachen können, sollte die Kraft aller Muskelgruppen untersucht werden. Diese Bewertung/Messung sollte nach Möglichkeit durch ein Mitglied der Rehabilitationsmedizin, der Physiotherapie oder der Physikalischen Therapie durchgeführt und idealerweise bei jedem Besuch von derselben Untersuchungsperson vorgenommen werden.

Die Kraft der Muskelgruppen wurde mittels manueller Muskeltests (MMT) nach der Methodik des Medical Research Council (MRC) [27] erhoben. 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 Gesamtwert des MMT entspricht dem Mittelwert der Kraft sämtlicher Muskeln, die im gleichen Körperquadranten wie das PN liegen. Anhand der Skala des MRC wird nach einem festgelegten Protokoll die jeweilige Muskelkraft auf einer 6-stufigen Skala bewertet [27]:

- 0 – Keine Muskelkontraktion
- 1 – Sicht- oder tastbare Kontraktion
- 2 – Bewegung ohne Einfluss der Schwerkraft möglich
- 3 – Bewegung gegen Schwerkraft möglich
- 4 – Bewegung gegen Schwerkraft und Widerstand möglich
- 5 – Normale Muskelkraft

Die Skalenwerte konnten durch Verwendung um $\pm 0,3$ Punkte auf- bzw. abgewertet werden.

Insgesamt konnten 17 Muskeln bzw. Muskelgruppen in sitzender oder liegender (Bauch, Rücken, Seite) Position untersucht werden. Zu Baseline sollten alle Muskeln untersucht werden und in den Follow-up-Untersuchungen nur die betroffenen bzw. potentiell betroffenen Muskelgruppen. Zum Vergleich sollte auch die kontralaterale Seite untersucht werden. Wenn die kontralaterale Seite auch potentiell betroffen war, sollte eine dritte Extremität getestet werden, um die Gesamtstärke zu bestimmen. Die Muskeln, welche in den Follow-up-Untersuchungen evaluiert werden sollten, wurden durch das Studienteam basierend auf der Lokalisation des PN und den Ergebnissen der Baseline-Untersuchung festgelegt.

Bewertung

Die Tests sollten durch ausgebildetes Personal (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Physikalische Therapie) durchgeführt werden, sodass von einer Erhebung durch geschultes Personal ausgegangen wird. Die exakte Testdurchführung innerhalb der Studie wird nicht näher beschrieben. Die, gemäß Modul 4, Auf- bzw. Abrundung des Scores um $\pm 0,3$ Punkte ändert die Skala im Vergleich zur Literatur. Im Studienprotokoll wird die Auf- bzw. Abrundung um 0,5 Punkte beschrieben. In Modul 4 wird jedoch darauf hingewiesen, dass die einfache Verwen-

derung von 0,5 Punkten nicht möglich sei, da jedes „±“ eine individuelle Stufe darstellt (z. B. ist 4+ nicht dasselbe wie 5 in dieser Ordinalskala).

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass der Test nur bei einem Teil der Patientenpopulation (Personen mit PN, die eine motorische Dysfunktion, Schwäche oder eine Kompression des Rückenmarks verursachen oder verursachen können) eingesetzt wurde. Personen, bei denen sich im Laufe der Studie ein PN in diesem Bereich entwickelte, wurden somit nicht erfasst.

Die Erhebung erfolgte zudem nur bei Personen unter Selumetinib-Therapie und nicht nach Behandlungsabbruch. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Muskelkraft der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider.

Patientenrelevanz

Der MMT erscheint patientenrelevant bezüglich der Verbesserung des Gesundheitszustands.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des MMT wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib [19] bereits bewertet und als nicht valide bewertet. Mit dem vorliegenden Nutzendossier reicht der pU weiterführende Informationen zur Erhebung des Endpunkts ein.

Der MMT wurde entwickelt, um Untersuchungen zu Nervenverletzungen bei Kriegsversehrten durchzuführen [23]. Der pU legt als Nachweis der Validität und Reliabilität die Publikation einer Studie bei erwachsenen, kritisch kranken Patientinnen und Patienten auf Intensivstationen vor [11]. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Kinder und Jugendliche mit NF1 wird angezweifelt. Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen (n = 33) auf einer Kinderintensivstation zeigten, dass die Untersuchung bei Kindern nicht immer möglich sind, z. B. bei jüngeren Kindern, aufgrund kognitiver Einschränkungen, fehlender Kooperation oder Schmerzen [32]. Eine Untersuchung an 12 Kindern mit Duchenne-Muskeldystrophie kam zu dem Schluss, dass regelmäßige Schulungen der Untersuchenden notwendig sind, um eine ausreichende Reliabilität (Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) > 0,75) zu erhalten [13]. In der erwähnten Studie auf der Kinderintensivstation wurden Schulungen der Untersuchenden durchgeführt und gute Kennwerte für die Test-Retest-Reliabilität erhalten [32]. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, dass eine solche Schulung innerhalb der Studie erfolgte, jedoch sollte die Messung durch ausgebildetes Personal erfolgen. Es ist dennoch unklar, inwieweit die Muskelkraft in der Studie mittels MMT objektiv erfasst werden konnte. Innerhalb der Studie sollte möglichst dieselbe Untersuchungsperson die Teilnehmenden zu allen Zeitpunkten untersuchen. Dadurch werden Unterschiede aufgrund unterschiedlicher Testdurchführung innerhalb eines Individuums minimiert. Zwischen den Individuen können bei unterschiedlichen Untersuchenden große Variationen auftreten. In den Untersuchungen zur Reliabilität wurde jedoch nie die in der Studie SPRINT verwendete Skala mit Auf- und Abrundung jeder Stufe um $\pm 0,3$ Punkte verwendet, bei der durch eine feinere Skalierung eine reliable Erhebung erschwert wird. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse bezüglich Reliabilität ist somit fraglich. Insgesamt bestehen Zweifel, inwieweit in der Studie SPRINT eine reliable Erhebung des MMT erfolgte. Die Ergebnisse des MMT werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Greifkraft und Kraft des Schlüsselgriffs

Der Endpunkt „Greifkraft und Kraft des Schlüsselgriffs“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Angaben zur Testdurchführung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Aus dem Studienprotokoll geht hervor, dass Greifkraft und Kraft des Schlüsselgriffs (grip and (key) pinch strength) in Kilogramm bzw. Pounds bestimmt werden sollte. Wie die Bestimmung erfolgen sollte, geht aus dem Studienprotokoll nicht hervor. Im Dossier wird beschrieben, dass die Bestimmung mittels Dynamometer erfolgte. Diese Bewertung/Messung sollte nach Möglichkeit durch ein Mitglied der Rehabilitationsmedizin, der Physiotherapie oder der Physikalischen Therapie durchgeführt und idealerweise bei jedem Besuch von derselben Untersuchungsperson vorgenommen werden.

Die Greifkraft und die Kraft des Schlüsselgriffs wurde bei Kindern und Jugendlichen mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion gemessen. Ob eine PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied das ärztliche Prüfpersonal bei Studienbeginn auf Basis der Lage der PN und der vorhandenen Symptome.

Die Analyse erfolgt auf Basis von Veränderungen gegenüber Baseline in Messeinheit.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Es konnten keine Angaben, bspw. durch ein Testmanual, zur Durchführung der Messung identifiziert werden.

Es ist zu berücksichtigen, dass der Test nur bei einem Teil der Patientenpopulation (Personen mit PN-assoziiierter Morbidität der Motorfunktion) eingesetzt wurde. Personen, bei denen sich im Laufe der Studie ein PN in diesem Bereich entwickelte, wurden somit nicht erfasst.

Die Erhebung erfolgte nur bei Personen unter Selumetinib-Therapie und nicht nach Behandlungsabbruch. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Greifkraft und Kraft des Schlüsselgriffs der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider.

Patientenrelevanz

Einschränkungen der Greifkraft und der Kraft des Schlüsselgriffs können zu erheblichen Einschränkungen der Handmotorik führen. Der Endpunkt wird als patientenrelevant erachtet.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib [19] bereits bewertet und als nicht valide bewertet. Mit dem vorliegenden Nutzendossier reicht der pU keine weiterführenden Quellen zur standardisierten Messmethodik des Endpunkts ein, sodass die Einschätzung der Vorbewertung bestehen bleibt.

Generell ist bei ausreichender Standardisierung eine reliable Messung möglich [26]. Die Greifkraft steigt bei Kindern mit zunehmenden Alter an [26], sodass die Beurteilung der Messwerte ohne Bezug zu altersstandardisierten Normwerten, wie in der Studie SPRINT durchgeführt, keine verlässlichen Aussagen bezüglich der Wirksamkeit der Intervention in einer unkontrollierten Studie zulässt.

Bewegungsumfang der Gelenke

Der Endpunkt „Bewegungsumfang der Gelenke“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Angaben zur Testdurchführung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Bei allen Personen mit PN, die eine motorische Dysfunktion, Schwäche oder eine Kompression des Rückenmarks verursachen oder verursachen können, sollte der Bewegungsumfang aller Gelenke untersucht werden. Diese Bewertung/Messung sollte nach Möglichkeit durch ein Mitglied der Rehabilitationsmedizin, der Physiotherapie oder der Physikalischen Therapie durchgeführt und idealerweise bei jedem Besuch von derselben Untersuchungsperson vorgenommen werden.

Zu Baseline sollten alle festgelegten Gelenke/Bewegungen untersucht werden und in den Follow-up-Untersuchungen nur die betroffenen bzw. potentiell betroffenen Gelenke. Für alle Gelenke/Bewegungen wurde der Bewegungsumfang in Grad angegeben. Zum Vergleich sollte auch die kontralaterale Seite untersucht werden. Die Gelenke, welche in den Follow-up-Untersuchungen evaluiert werden sollten, wurden durch das Studienteam basierend auf der Lokalisation des PN und den Ergebnissen der Baseline-Untersuchung festgelegt und folgendermaßen kategorisiert: Hals / Obere Extremitäten / Untere Extremitäten / Andere.

Konkrete Angaben zur Durchführung und Standardisierung der Untersuchung des Bewegungsumfangs konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar, da keine Angaben, bspw. durch ein Testprotokoll, zur Durchführung der Messung vorliegen.

Es ist zu berücksichtigen, dass die Untersuchung nur bei einem Teil der Patientenpopulation (Personen mit PN, die eine motorische Dysfunktion, Schwäche oder eine Kompression des Rückenmarks verursachen oder verursachen können) eingesetzt wurde. Personen, bei denen sich im Laufe der Studie ein PN in diesem Bereich entwickelte, wurden somit nicht erfasst.

Die Erhebung erfolgte nur innerhalb von Personen unter Selumetinib-Therapie und nicht nach Behandlungsabbruch. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht den Bewegungsumfang der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider.

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“.

Starke Einschränkungen des Bewegungsumfangs einzelner Gelenke können zu Funktionseinschränkung führen. Der Endpunkt wird daher als patientenrelevant erachtet.

Validität

Die Validität kann nicht beurteilt werden, da keine Angaben zur Durchführung der Messung vorliegen. Ohne Standardisierung kann nicht von Reliabilität ausgegangen werden und eine reliable Messung ist zur validen Erhebung notwendig [16].

Unterschied in der Beinlänge

Der Endpunkt „Unterschied in der Beinlänge“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Bei Personen mit PN im lumbosakralen Plexus oder darunter sollte die Beinlänge jedes Beins gemessen werden, um die Unterschiede in der Beinlänge zu untersuchen. Die Messungen erfolgten liegend mit Hüft- und Knieextension von der Spina iliaca anterior superior zum Malleolus medialis des Knöchels. Zudem wurde erfasst, ob bei Vorliegen eines Unterschieds in der Beinlänge ein Beckenschiefstand diagnostizierbar war. Die Messungen sollten zu den Studienvisiten idealerweise durch dieselben Personen durchgeführt werden.

Die Auswertung erfolgt auf Basis der durchschnittlichen Änderung im Vergleich zu Baseline.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Es ist zu berücksichtigen, dass der Test nur bei einem Teil der Patientenpopulation (Personen mit PN im lumbosakralen Plexus oder darunter) eingesetzt wurde. Personen, bei denen sich im Laufe der Studie ein PN in diesem Bereich entwickelte, wurden somit nicht erfasst.

Generell werden altersstandardisierte Normwerte bei Messung der Beinlänge bei Kindern und Jugendlichen befürwortet. Die Auswertung erfolgte nicht standardisiert.

Patientenrelevanz

Eine ausgeprägte Diskrepanz in der Beinlänge kann zu einem Beckenschiefstand sowie einer Ausgleichsskoliose der Wirbelsäule führen und mit Schmerzen, Verspannungen und einem erhöhten Verschleiß einhergehen. Geringe Diskrepanzen sind dagegen ohne nennenswerten Krankheitswert. In der vorliegenden Operationalisierung kann zwischen morbiditätsrelevanten und nicht-relevanten Veränderungen nicht unterschieden werden. Die Veränderung des Unterschieds in der Beinlänge wird daher nicht als per se patientenrelevant erachtet.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt

Grooved Pegboard Test

Der Endpunkt „Grooved Pegboard Test“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Alle Kinder und Jugendlichen ab einem Alter von 5 Jahren mit einem PN in den oberen Extremitäten oder mit bekannter Kompression des zervikalen oder oberen thorakalen Rückenmarks sollten sich dem Grooved Pegboard Test unterziehen.

Bei diesem Test müssen 25 schlüsselartige Stifte (pegs) in Löcher mit zufällig angeordneten Schlitzern auf der Stecktafel eingesetzt werden. Die Stifte müssen hierbei gedreht werden, damit sie in das Loch passen. Erhoben wird die Zeit bis zur Vervollständigung der Stecktafel. Kinder im Alter von 5 bis 8 Jahren mussten nur die ersten beiden Reihen der Stecktafel (entsprechend 10 Stifte) vervollständigen.

Der Test wurde jeweils einmal mit der dominanten Hand und einmal mit der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Zusätzlich zu der Unterscheidung nach der Händigkeit wurde auch jeweils die

Lokalisation des PN berücksichtigt und die Ergebnisse jeweils einmal für die Hand auf der Seite des PN sowie für die Hand auf der anderen Seite dargestellt. Falls eine bilaterale PN-Beeinträchtigung vorhanden war, wurde zwischen der mehr beeinträchtigten und der weniger beeinträchtigten Hand unterschieden.

Im Studienprotokoll sind standardisierte Anweisungen für die Untersuchenden formuliert.

Zur Auswertung wurde ein anhand altersabhängiger Normwerte aus dem Manual (Mittelwert und Standardabweichung) standardisierter Z-Score herangezogen sowie die Anzahl der fallengelassenen Stifte. Es wurden Veränderungen dieser Variablen im Vergleich zu Baseline berechnet.

Es erfolgte keine Erhebung nach Beendigung der Studienmedikation in der Langzeitnachsbeobachtung.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Es ist zu berücksichtigen, dass der Test nur bei einem Teil der Patientenpopulation (Personen mit PN in den oberen Extremitäten oder mit bekannter Kompression des zervikalen oder oberen thorakalen Rückenmarks) eingesetzt wurde. Personen, bei denen sich im Laufe der Studie ein PN in diesem Bereich entwickelte, wurden somit nicht erfasst. Die Erhebung erfolgte weiterhin bei Personen unter Selumetinib-Therapie und nicht nach Behandlungsabbruch. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Ergebnisse zum Grooved Pegboard Test der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider.

Patientenrelevanz

Der Grooved Pegboard Test misst die manuelle Geschicklichkeit und die Auge-Hand-Koordination und wird daher als patientenrelevant angesehen.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „Grooved Pegboard Test“ wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Verfahren ebenfalls als valide eingeschätzt [18,19,20].

Anhand welcher Normwerte die Berechnung der Z-Scores erfolgte wird in Studienprotokoll und SAP nicht beschrieben. Laut Angaben in Modul 4 wurden altersabhängige Normwerte aus dem Handbuch für die Berechnung der Z-Scores herangezogen. Im vorgelegten Handbuch [24] werden jedoch ausschließlich alters- und geschlechtsspezifische Normwerte für Kinder unter 9 Jahren gelistet. Für Kinder und Jugendliche ab 9 Jahren liegen sowohl alters- und geschlechtsspezifische als auch ausschließlich altersspezifische Normwerte vor. Es ist daher unklar, welche Normwerte für die Auswertung tatsächlich verwendet wurden. Angaben zur Normstichprobe wie bspw. Stichprobengröße und Gesundheitszustand konnten nicht identifiziert werden. Die Repräsentativität der Normstichprobe kann daher nicht beurteilt werden.

PROMIS – Skalen „Mobilität“ und „Obere Extremitäten“

Der Endpunkt „PROMIS – Skalen „Mobilität“ und „Obere Extremitäten““ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Erhebung der Fragebögen des Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) für körperliche Funktionsfähigkeit erfolgte bei allen Personen mit PN, welche die Motorfunktion beeinträchtigten.

PROMIS ist ein System, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur selbst- und fremdberichteten Beurteilung des Wohlbefindens besteht. Der domänenspezifische Ansatz basiert auf der Idee, dass Gesundheitsmerkmale wie Schmerz und körperliche Funktion nicht auf eine bestimmte Krankheit beschränkt sind. Die PROMIS-Fragebögen stellen somit generische Instrumente dar. Die Domänen sind als Itembanken organisiert, aus denen individuell Items ausgewählt werden können. Die pädiatrischen Itembanken (für Kinder im Alter von 5 bis 17 Jahren) umfassen generische Instrumente zur Erfassung von Funktionen, Symptomen, Verhaltensweisen und Gefühlen. Es stehen sowohl Instrumente zur Selbsteinschätzung (für Kinder ab 8 Jahren) als auch zur Fremdbeurteilung (Eltern-/Betreuerversion für Kinder zwischen 5 und 17 Jahren) zur Verfügung.

Die PROMIS-Entwicklungsgruppe schlägt für jede Itembank eine Kurzform vor. Innerhalb der Studie SPRINT erfolgte die Erhebung der pädiatrischen PROMIS-Itembank „Körperliche Funktionsfähigkeit“ und den dafür erstellten Kurzformen (jeweils 8a, Version 1.0) für die Dimensionen „Mobilität“ und „Obere Extremitäten“. Kinder im Alter von 8 bis 18 Jahren füllten eigene Fragebögen aus, Eltern von Kindern im Alter von 5 bis 18 Jahren füllten die Eltern-/Betreuerversion aus.

In der Studie SPRINT wurde durch das ärztliche Prüfpersonal überprüft, inwiefern eine PN-assoziierte Morbidität der Motorfunktion auf Basis der Lage des PN und den vorhandenen Symptomen vorlag.

Scoring

Die Kurzform „Mobilität“ bezieht sich auf einfache Bewegung (bspw. Aufstehen, Beine bewegen, auf Zehenspitzen stehen, Treppensteigen ohne Festhalten) und fragt nach der Möglichkeit Sport mit gleichaltrigen Kindern zu treiben, dabei mithalten zu können und körperliche Aktivitäten auszuführen, die man möchte. Die Beantwortung erfolgte mithilfe einer 5-Punkte-Likert-Skala (4–0 Punkte) je Item: ohne Schwierigkeiten / mit etwas Schwierigkeiten / mit einigen Schwierigkeiten / mit viel Schwierigkeiten / nicht in der Lage, es zu tun. Zudem wird nach der Verwendung von Gehhilfen und eines Rollstuhls mit folgenden Antwortmöglichkeiten gefragt: keine Nutzung / ein bisschen / manchmal / meistens / immer.

Die Kurzform „Obere Extremitäten“ erfragt unter anderem die Möglichkeiten Schuhe und T-Shirt anzuziehen, Knöpfe zu schließen, schwere Türen zu öffnen, aufzuschließen, mit Stift oder Bleistift zu schreiben. Auch hier erfolgt die Beantwortung auf der oben beschriebenen 5-Punkte-Likert-Skala. Die Eltern-/Betreuerversionen erfragen die gleichen Aktivitäten jeweils in Bezug auf das eigene Kind. Der Bezugszeitraum umfasst jeweils die letzten 7 Tage.

Gemäß Manual weisen sowohl der Mobilitätsscore als auch der Score für die oberen Extremitäten in Version 1.0 einen Wertebereich der Rohwerte von 0 bis 32 für die Eltern-/Betreuerversion und ebenfalls 0–32 Punkte für die Kinderversion der Kurzform „Mobilität“ auf. Die Kinderversion der Kurzform für „Obere Extremitäten“ weist gemäß Manual einen Wertebereich von 0 bis 30 Punkten auf. Wie sich diese maximale Gesamtpunktzahl aus den im Protokoll abgedruckten Fragebögen mit 9 bzw. 10 Fragen ergibt, kann nach Aufaddieren der maximal erreichbaren Punktzahl nicht nachvollzogen werden. Es werden sowohl Rohwerte als auch T-Scores mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 in der Studie SPRINT berechnet. Als Referenzpopulation

wird eine US-amerikanische Allgemeinbevölkerung verwendet. Höhere Werte beschreiben eine bessere körperliche Funktion. Im Dossier werden Post-hoc-Responderanalysen der Rohwerte mit einem Responsekriterium von 15 % dargestellt.

Die Auswertung erfolgte nur für die Teilnehmenden mit Einschränkungen in der Motorik. Es erfolgte keine Erhebung nach Beendigung der Studienmedikation in der Langzeitnachbeobachtung.

Bewertung

Das Scoring der Fragebögen ist nicht nachvollziehbar beschrieben. Es besteht eine Diskrepanz zwischen der erreichbaren Maximalpunktzahl für die Rohwerte der im Protokoll abgebildeten Fragebögen und der im Manual angegebenen.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass der Fragebogen nur bei einem Teil der Patientenpopulation (Personen mit PN-bezogenen Störungen der Motorfunktion zu Studienbeginn) eingesetzt wurde. Testpersonen, bei denen sich im Laufe der Studie eine Störung der Motorfunktion entwickelte, wurden nicht erfasst. Ab Studiervisite vor Zyklus 49 war vorgesehen, den Endpunkt nur wenn klinisch indiziert, zu erheben. Die Erhebung erfolgte weiterhin nur bei Patientinnen und Patienten unter Selumetinib-Therapie und nicht nach Behandlungsabbruch. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die körperliche Funktionsfähigkeit der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider.

Patientenrelevanz

Die patientenberichtete Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit mittels PROMIS wird als patientenrelevant erachtet. Eine durch die Eltern berichtete körperliche Funktionsfähigkeit mittels PROMIS kann für eine bestimmte Patientenpopulation als patientenrelevant erachtet werden, z. B. für jüngere oder kognitiv beeinträchtigte Kinder, die nicht in der Lage sind, den Fragebogen selbst auszufüllen. Diese trifft in der vorliegenden Studie nur auf eine Teilpopulation zu.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „PROMIS – Skalen „Mobilität“ und „Obere Extremitäten““ wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib bereits bewertet und als ausreichend valide eingeschätzt [18,19,20]. Die Fremdbewertung durch Erziehungsberechtigte wird für die Altersgruppe 5–7 Jahre als adäquat angesehen.

Die im Dossier dargestellten Responderanalysen beruhen auf einer Responderschwelle entsprechend 15 % der Skalenspannweite von 0 bis 32 Punkten. Diese Skalenspannweite ergibt sich jedoch nicht aus den im Studienprotokoll abgebildeten Fragebogenversionen. Die Responderanalysen werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen und anstelle dessen die kontinuierlichen Analysen dargestellt.

Ophthalmologische Endpunkte

Sehschärfe

Der Endpunkt „Sehschärfe“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Ermittlung des Fernvisus erfolgte für alle Teilnehmenden der Studie SPRINT mit orbitalen PN. Die Bestimmung sollte mittels HOTV- oder Teller-Acuity-Sehtesttafeln erfolgen. Beim HOTV-Test müssen die Buchstaben H, O, T und V in abnehmender Größe erkannt werden. Es sollte das HOTV-ATS-Protokoll der Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG) mit einem Abstand von 3 Metern verwendet werden.

Bei Kindern, die zu jung waren, um einen HOTV-Test zuverlässig durchzuführen, wurde die Sehschärfe mittels Teller-Acuity-Sehtesttafeln gemessen. Dabei muss ein Streifenmuster von einer grauen Oberfläche unterschieden werden. Die Streifen variieren in Breite und im Abstand. Je enger die Streifen nebeneinanderliegen, desto schwieriger wird deren visuelle Wahrnehmung. Beginnend mit einem niederfrequenten Gitter (grobe Streifen), betrachtet der Beobachter das Blickverhalten des Kindes. Basierend auf einer Vielzahl von Hinweisen (z. B. Fixation, Augenbewegungen, Kopfbewegungen oder Zeigen), beurteilt der Beobachter, ob das Kind das Gitter auf jeder Karte sehen kann. Der Abstand zu den Sehtesttafeln sollte 55 cm betragen. Zu jedem Testzeitpunkt sollte das gleiche Verfahren angewendet werden.

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 der Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels. Ein abnehmender logMAR-Wert entspricht einer Verbesserung der Sehschärfe. Die Sehschärfe sollte für das Alter zum Zeitpunkt des Tests korrigiert und eine altersbasierte Sehschärfe berechnet werden. Im Protokoll wird eine Veränderung von $\geq 0,2$ logMAR als signifikant betrachtet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die genaue Durchführung des Sehtests mittels Teller-Acuity-Tafeln ist jedoch unklar, da kein Testprotokoll und keine Details zur Testdurchführung im Studienprotokoll beschrieben werden. Teller-Acuity-Sehtesttafeln gibt es in verschiedenen Ausführungen. Auch die Art der verwendeten Tafeln wird nicht beschrieben. Ab Studiervisite vor Zyklus 49 war vorgesehen den Endpunkt, nur wenn klinisch indiziert, zu erheben. Die Erhebung erfolgte nur bei Patientinnen und Patienten unter Selumetinib-Therapie und nicht nach Behandlungsabbruch.

Patientenrelevanz

Die Sehschärfe wird als unmittelbar patientenrelevant angesehen.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

HOTV-Sehtafel

Die Validität des HOTV-Test wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib bereits bewertet und als valide eingeschätzt.

Teller-Acuity-Sehtesttafeln

Die Validität der Teller-Acuity-Sehtesttafeln wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib bereits bewertet und als nicht valide eingeschätzt.

Responderschwelle

Gemäß REiNS Visual Outcomes Committee existiert keine validierte Definition einer klinisch signifikanten Veränderung für die Sehschärfe [15]. Es wird eine Änderung um 0,2 logMAR oder größer als Responderschwelle empfohlen, da dies ungefähr der doppelten Variation entspricht, die zwischen unterschiedlichen Testdurchführenden und Testsessions beobachtet wird. Eine Bestätigung der klinisch signifikanten Veränderungen zu einem späteren Zeitpunkt im Studienverlauf wird empfohlen.

Zusammenfassung

Die Messung der Sehschärfe mittels HOTV-Test wird als valide und reliabel erachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die mittels Teller-Acuity-Sehtesttafeln gemessene Sehschärfe sind die Informationen zur Operationalisierung nicht ausreichend und die Durchführung/

Standardisierung des Tests ist nicht nachvollziehbar. Diese wird daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Die gewählte Responderschwelle von 0,2 logMAR erscheint plausibel.

Proptosis / Exophthalmus

Der Endpunkt „Proptosis / Exophthalmus“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz nicht dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Exophthalmometrische Messungen der Proptosis sollten während der gesamten Studiendauer mit demselben Gerät für jede Person durchgeführt werden. Die Messungen wurden dreimal bei jeder Studienvisite durchgeführt und anschließend gemittelt. Der Typ des Exophthalmometers und die Basis zwischen den Augenhöhlenrändern sollten bei jeder Messung und jeder Studienvisite gleich sein, es sei denn, das Kind hatte zwischen den Messzeitpunkten ein deutliches Wachstum des Gesichts. Die Messung des Ausmaßes der Proptosis wird in mm angegeben. Für die Auswertung werden Veränderungen der Proptosis > 2 mm als signifikant angesehen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Das REiNS Visual Outcomes Committee beschreibt bezüglich Proptosis, dass die funktionelle Auswirkung einer Änderung in der Proptosis unklar ist [15]. Zudem ist unklar, welche Relevanz mögliche mit einer Proptosis einhergehende Entstellungen im Anwendungsgebiet haben.

Validität

Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Atemfunktion

Einsekundenkapazität

Der Endpunkt „Einsekundenkapazität“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Validität als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Einsekundenkapazität ($FEV_{1/0,75}$) wird mittels Spirometrie (Lungenfunktionstest) bei allen Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege (obere Atemwege / extrathorakal und untere Atemwege / intrathorakal) erhoben. Bei Vorschulkindern wird $FEV_{0,75}$ anstelle von FEV_1 verwendet. Responderanalysen waren geplant für eine Verbesserung oder Verschlechterung um $\geq 12\%$ im Vergleich zu Baseline. Auf Grundlage des REiNS-Komitees für klinische Studien wurde seitens pU eine Zunahme des $FEV_{1/0,75}$ -Werts um 12% im Vergleich zu Baseline als klinisch relevante Verbesserung beschrieben [31].

Es wurden zusätzlich mit dem Dossier Post-hoc-Analysen für eine Responderschwelle von 15% eingereicht.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch keine konkreten Angaben, bspw. durch ein Testprotokoll, zur standardisierten Durchführung des Tests vor.

Patientenrelevanz

Die Einsekundenkapazität ist kein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt. Die Validität der Einsekundenkapazität als Surrogat patientenrelevanter Morbiditätsendpunkte wird weder vom pU hergeleitet noch durch entsprechende Literatur ausreichend gestützt.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Atemwegswiderstand

Der Endpunkt „Atemwegswiderstand“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Validität als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Atemwegswiderstand bei 20 Hertz (R_{20}) wurde mittels Impulsoszillometrie bei allen Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege (obere Atemwege / extrathorakal und untere Atemwege / intrathorakal) erhoben.

Responderanalysen waren geplant für eine Verbesserung oder Verschlechterung um $\geq 20\%$ im Vergleich zu Baseline. Auf Grundlage des REiNS-Komitees für klinische Studien wurde seitens pU eine Abnahme des R_{20} -Werts im Vergleich zu Baseline als klinisch relevante Verbesserung beschrieben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch keine konkreten Angaben, bspw. durch ein Testprotokoll, zur standardisierten Durchführung des Tests vor.

Patientenrelevanz

Der Atemwegswiderstand ist kein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt. Die Validität des Atemwegswiderstands als Surrogat patientenrelevanter Morbiditätsendpunkte wird weder vom pU hergeleitet noch durch entsprechende Literatur ausreichend gestützt.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Apnoe-Hypopnoe-Index

Der Endpunkt „Apnoe-Hypopnoe-Index“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Validität als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Patientinnen und Patienten mit PN der Atemwege (obere Atemwege / extrathorakal und untere Atemwege / intrathorakal) sollten sich einer Schlafuntersuchung unterziehen. Diese war nicht notwendig für Patientinnen und Patienten mit einer Tracheotomie, welche die Obstruktion der Atemwege umgeht. Teilnehmende mit CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) oder BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) sollten die Schlafuntersuchung mit ihren Einstellungen von zu Hause aus durchführen.

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) erfasst die Anzahl der Schlafstörungen (Apnoe- und Hypopnoe-Ereignisse) pro Stunde im Schlaf (i. d. R. 8 Stunden oder mehr). Patientinnen und Patienten wurden bei der Studienvisite als schlafgestört eingestuft (ja / nein), wenn der AHI > 1 betrug. Für Personen mit einem AHI > 5 zu Baseline wurde eine klinisch relevante Verbesserung in Abhängigkeit vom Ausgangswert bestimmt [31].

Der Endpunkt wurde zu Baseline vor Behandlungsbeginn untersucht. Bei normalem Ergebnis sollte die Untersuchung zur Studienvisite vor Zyklus 13 erneut erhoben werden und danach nur, wenn klinisch indiziert, zum Monitoring. Bei unnormalen/auffälligen Ergebnissen sollte die Erhebung zur Studienvisite vor Zyklus 5, 9, 13 und danach jährlich erhoben werden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch keine konkreten Angaben, bspw. durch ein Testprotokoll, zur standardisierten Durchführung des Tests vor.

Patientenrelevanz

Der AHI ist kein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt. Die Validität des AHI als Surrogat patientenrelevanter Morbiditätsendpunkte wird weder vom pU hergeleitet noch durch entsprechende Literatur ausreichend gestützt.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Darm- und Blasenfunktion

Der Endpunkt „Dysfunctional Voiding Questionnaire“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Darm- und Blasenfunktion wurde mittels Dysfunctional Voiding Questionnaire (DVQ) erhoben. Der Fragebogen sollte bei allen Personen mit Blasen- oder Darmstörung eingesetzt werden. Ob eine PN-bezogene Störung der Darm- und Blasenfunktion vorliegt, wurde zu Studienbeginn durch das Prüfpersonal diagnostiziert. Falls die Person dazu in der Lage war, erfolgte die Beantwortung durch Selbstbewertung. Andernfalls war eine Fremdbewertung durch ein Elternteil oder die betreuende Person vorgesehen. In Modul 4 führt der pU aus, dass der Fragebogen von allen Personen ab 8 Jahren selbst berichtet wurde. Beim DVQ handelt es sich um einen Symptomfragebogen zur Erfassung des Schweregrads von Darm- und Blasenfunktionsstörungen, bestehend aus 13 Symptom-Items und einem Feedback-Item zur Bewertung des Fragebogens. Die Beantwortung der Items erfolgt auf einer 5-Punkte-Likert-Skala. Aus den 13 Symptom-Items wird ein Gesamtwert gebildet, der von 0 bis 52 Punkten reicht, wobei höhere Werte einer höheren Symptomlast entsprechen. Ein Gesamtwert von ≥ 11 Punkten wird vom pU als Schwelle zur Klassifikation einer Darm- und Blasenfunktionsstörung angegeben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es ist zu berücksichtigen, dass der Fragebogen nur bei einem Teil der Patientenpopulation (Personen mit PN-bezogenen Störungen der Darm- und Blasenfunktion zu Studienbeginn) eingesetzt wurde. Personen, bei denen sich im Laufe der Studie eine Störung der Darm- und Blasenfunktion entwickelte, wurden somit nicht erfasst. Die Erhebung erfolgte nur bei Personen unter Selumetinib-Therapie und nicht nach Behandlungs-

abbruch. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Darm- und Blasenfunktion der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider.

Patientenrelevanz

Störungen der Darm- und Blasenfunktion sind patientenrelevant und treten im Krankheitsbild der PN auf.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Der Fragebogen wurde zur Selbstbewertung bei Personen ab einschließlich 9 Jahren entwickelt und ist in der Entwicklungsstudie auch als Vancouver Nonneurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction / Dysfunctional Elimination Syndrome Questionnaire benannt [1]. Bei jüngeren Personen können Eltern die Bewertung vornehmen. Inwiefern sich Selbst- und Fremdbewertung bei dem Fragebogen strukturell unterscheiden ist unklar. Der pU nimmt getrennte Auswertungen vor.

Die Validität des DVQ wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib bereits bewertet und als nicht ausreichend valide bewertet [19]. Mit dem vorliegenden Nutzendossier reicht der pU keine weiterführenden Informationen zur Validierung des Endpunkts ein, sodass die Einschätzung der Vorbewertung bestehen bleibt.

Symptomatik

Der Endpunkt „Symptomcheckliste“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Operationalisierung ergänzend berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Mithilfe der Symptomcheckliste wird das Ausmaß von 36 Symptomen innerhalb der letzten 2 Wochen erfragt. Die Symptomcheckliste sollte von der teilnehmenden Person selbst ausgefüllt werden, sofern diese in der Lage dazu war. Falls nicht, sollten Eltern bzw. Erziehungsberechtigte die Checkliste ausfüllen. Die Symptomcheckliste sollte zu allen Zeitpunkten von der gleichen Person ausgefüllt werden. Die Beantwortung erfolgte auf einer 5-stufigen Likert-artigen Skala (mit den Antwortkategorien: überhaupt nicht / ein wenig / etwas / ziemlich viel / viel) auf die Frage, inwiefern die Symptome ein Problem für die befragte Person darstellten.

Folgende Symptome wurden abgefragt: Fatigue/Müdigkeit; Schlafprobleme; Verringerter Appetit; Erhöhter Appetit; Kopfschmerzen; Sehstörungen; Vermindertes Hörvermögen; Wunde Stellen im Mund; Schwierigkeiten beim Schlucken; Würgen; Schnarchen; Häufiges Aufwachen in der Nacht; Husten; Keuchen; Schwierigkeiten beim Atmen; Schmerzen in der Brust; Herzklopfen/-flattern; Kurzatmigkeit bei Belastung; Kurzatmigkeit in Ruhe; Anschwellen der Füße/Hände; Unterleibsschmerzen; Sodbrennen; Übelkeit; Erbrechen; Diarrhö; Verstopfungen; Stuhlinkontinenz; Schmerzen beim Urinieren; Erhöhte Harnfrequenz / Erhöhter Harndrang; Schwierigkeiten beim Beginn des Urinierens; Harninkontinenz; Schwäche; Muskelschmerzen; Schwindel; Taubheitsgefühl; Kribbeln.

Im Dossier werden Häufigkeiten für die einzelnen Antwortkategorien dargestellt sowie gemäß SAP präspezifizierte Responderanalysen für eine Verbesserung/Verschlechterung um eine Antwortkategorie angegeben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur zum Teil nachvollziehbar. Es ist unklar, anhand welcher Kriterien entschieden wurde, ob die Teilnehmenden selbst die Symptomcheckliste ausfüllten oder eine Checkliste von Eltern/Betreuungsperson ausgefüllt wurde.

Die Erhebung erfolgte nur bei Personen unter Selumetinib-Therapie und nicht nach Behandlungsabbruch. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Symptomatik der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider.

Patientenrelevanz

Das Auftreten der oben genannten Symptome ist patientenrelevant.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkt „Symptomcheckliste“ wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren [19] zu Selumetinib bereits als relevant bewertet. Mit dem vorliegenden Verfahren reicht der pU keine weiterführenden Quellen ein.

In den Studienunterlagen wurden keine Informationen zu Entwicklung, Item-Auswahl und Validierung der Symptomcheckliste identifiziert. Es ist daher bspw. unklar, inwieweit die abgefragten Symptome alle wesentlichen Symptome der Erkrankung abbilden. Zudem ist unklar, ob die Formulierung der Items und Antwortkategorien eindeutig verständlich für die Teilnehmenden und deren Eltern war und ob es Unterschiede im Antwortverhalten zwischen Teilnehmenden und Eltern gab. Jedoch könnten einzelne Symptome ausreichend valide durch eine andere Person erfasst werden.

Die Responder-Definition (Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 1 Antwortkategorie) für eine Veränderung um eine Antwortkategorie entspricht $> 15\%$ der Skalenspannweite und kann damit für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Der Endpunkt wird aufgrund unklarer Operationalisierung in der Nutzenbewertung ergänzend berücksichtigt.

Gefähigkeit

Der Endpunkt „6-Minuten-Gehtest“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Gefähigkeit wurde mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT) anhand der zurückgelegten Strecke in Metern bei allen Patientinnen und Patienten ab 5 Jahren mit PN der unteren Extremitäten, mit einer Rückenmarkskompression, mit PN der Atemwege und mit PN-assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion erhoben. Die Bewertung sollte, wenn möglich, durch ein Mitglied der Rehabilitationsmedizin, der Physiotherapie oder der Physikalischen Therapie erfolgen. Die Tests wurden zu ausgewählten Studienvisiten jeweils vor der Behandlung bzw. den Therapiezyklen sowie am Ende der Therapie durchgeführt. Neben der Gehstrecke wurden die prozentual erreichte Normalstrecke mit Referenzwerten der Publikation von Geiger et al. (2007) [17] sowie die Gehgeschwindigkeit (Meter/Minute) erhoben.

Auswertungen

- Als klinisch relevante Veränderung hat der pU einen Schwellenwert mit einer absoluten Veränderung von ≥ 30 m (Verbesserung / Verschlechterung / keine Veränderung) präspezifiziert.
- Absolute Änderung gegenüber Baseline.
- Normaldistanz zurückgelegt (%).
- Mittlere Veränderung der zurückgelegten Strecke mittels MMRM (Mixed Model Repeated Measures) [95%-KI]. 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.

Es erfolgte keine Erhebung nach Beendigung der Studienmedikation in der Langzeitnachsbeobachtung.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitestgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch keine konkreten Angaben, bspw. durch ein Testprotokoll, zur standardisierten Durchführung des Tests vor.

Ab Studienvisite vor Zyklus 49 war zudem vorgesehen, den Endpunkt nur wenn klinisch indiziert zu erheben. Die Erhebung erfolgte nur bei Personen unter Selumetinib-Therapie und nicht nach Behandlungsabbruch. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Gehfähigkeit der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider.

Patientenrelevanz

Die Gehfähigkeit als eine zentrale körperliche Funktion des alltäglichen Lebens ist geeignet zur Erfassung der körperlichen Belastbarkeit und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Der Endpunkt „6-Minuten-Gehtest“ wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib bereits bewertet und aufgrund der unklaren Validität ergänzend im Anhang berichtet. Es wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass bei Einhaltung der Vorgaben der Richtlinie der American Thoracic Society (ATS) valide Testergebnisse erzielt werden können. Die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse des 6MWT ist bei qualitätssichernden Maßnahmen auch bei Kindern hoch [28]. Zu diesen Maßnahmen gehören z. B. Schulungen des Studienpersonals, standardisierte Formulierungen der Ermutigungen nach bestimmten Zeiteinheiten, Messung durch dieselbe Person, ein bis zwei Probe-Testläufe. Zur Durchführung des Tests und Einhaltung der Maßnahmen der ATS finden sich in den vorliegenden Studienunterlagen keine Angaben. Eine abschließende Beurteilung zur standardisierten Durchführung des Tests sowie zur Validität der Testergebnisse ist nicht möglich.

Der vom pU vorgeschlagene Normwertvergleich (Prozentsatz der vorhergesagten Normalstrecke) wird als nicht valide angesehen, da für die Ableitung der Referenzwerte die Testprozedur der ATS modifiziert wurde und ein Handlauftrad als Motivation genutzt wurde und unklar ist, ob eine ähnliche Testdurchführung auch innerhalb der Studie SPRINT stattfand [17,28].

Als klinisch relevante Veränderung wird in der Studie SPRINT eine Veränderung von ≥ 30 m präspezifiziert. Bezugnehmend auf die Erstbewertung zum Datenschnitt vom 29.06.2018 wird hierfür auf eine Untersuchung zur Enzyersatztherapie mit Velmanase alfa bei Kindern und Erwachsenen mit Alpha-Mannosidose. In der Publikation findet sich keine Herleitung der Relevanzschwelle für den 6MWT. Eine Übertragbarkeit auf das vorliegende Anwendungsgebiet erscheint nicht sachgerecht. Allgemein ist davon auszugehen, dass eine Schwelle für klinisch relevante Veränderungen im 6MWT erkrankungs- bzw. populationsspezifisch abzuleiten ist, wobei sowohl Art der Erkrankung, Erkrankungsschwere als auch individuelle Eigenschaften wie z. B. Alter und Geschlecht einen relevanten Einfluss auf die klinische Relevanzschwelle haben können. Aufgrund der genannten Einschränkungen werden die verwendeten Relevanzschwellen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die ergänzende Darstellung erfolgt daher für die rohen Distanzwerte der 6-Minuten-Gehstrecke. Aufgrund des einarmigen Studiendesign können bei dieser Darstellungsweise Therapie- und Alterseffekte auf die zurückgelegte Distanz nicht voneinander unterschieden werden.

2.3.3 Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory

Der Endpunkt „Pediatric Quality of Life Inventory“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0 [34]. Das Instrument umfasst multidimensionale Skalen zur Selbst- und Fremdeinschätzung für Kinder und Eltern zur Beurteilung der Lebensqualität bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 2 bis 25 Jahren. Der PedsQL ist eine standardisierte pädiatrische Lebensqualitätsskala, die sowohl generische als auch krankheitsspezifische Module umfasst. Sie besteht aus einer Kernskala zur globalen Lebensqualität (23 Items), die 4 Subskalen enthält:

- Körperliche Funktion (8 Items)
- Emotionale Funktion (5 Items)
- Soziale Funktion (5 Items)
- Schulische Funktion (5 Items)

Jedes Item wird auf einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet (0 = nie ein Problem; 1 = fast nie ein Problem; 2 = manchmal ein Problem; 3 = oft ein Problem; 4 = fast immer ein Problem). Die Items werden umgekehrt bewertet und linear in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte verweisen auf eine bessere Lebensqualität. Ein Gesamtskalenwert berechnet sich aus der Summe aller Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen. Sofern mehr als 50 % der Items in der Skala unbeantwortet sind, wird der Skalenwert nicht berechnet.

Verfügbar sind verschiedene Versionen des PedsQL für die Selbstauskunft gestaffelt nach Alter der Patientinnen und Patienten von 5 bis 25 Jahren (Kleinkind: 5–7 Jahre; Kind: 8–12 Jahre; Jugendliche/r: 13–18 Jahre; junge/r Erwachsene/r: 18–25 Jahre) und für die Fremdbewertung durch die Eltern, ebenfalls gestaffelt nach Alter der Patientinnen und Patienten von 2 bis 18 Jahren (Kleinkind: 2–4 Jahre; junges Kind: 5–7 Jahre; Kind: 8–12 Jahre; Jugendliche/r: 13–18 Jahre). Für die Studie SPRINT fand eine Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch Kinder im Alter von 8 bis 18 Jahren statt, eine Fremdeinschätzung durch Eltern oder Betreuungsperson (Fremdbewertung) bei Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren. In der Studie SPRINT wurde die Akutversion des PedsQL mit einem Bezugszeitraum von 7 Tage verwendet.

Gemäß SAP sollte eine Responderschwelle innerhalb der Studie mithilfe des GIC (Tumor-bezogene Morbidität jeweils für korrespondierende Selbst- oder Fremdbewertung) abgeleitet werden. Darüber hinaus werden aus der Literatur abgeleitete [33] klinisch relevante Sensitivitätsschwellenwerte pro Subskala und für den Gesamtwert berichtet. In Modul 4 stellt der pU Post-hoc-Responderanalysen für Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline um 15 Punkte auf der transformierten Skala dar.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Ab Studienvisite vor Zyklus 49 war vorgesehen, den Endpunkt nur wenn klinisch indiziert zu erheben. Die Erhebung erfolgte nur bei Personen unter Selumetinib-Therapie und nicht nach Behandlungsabbruch. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Lebensqualität der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider.

Es ist unklar, warum die Akutversion des PedsQL mit einem Bezugszeitraum von 7 Tagen eingesetzt wurde und nicht die Standardversion mit einem Bezugszeitraum von einem Monat.

Patientenrelevanz

Die patientenberichtete Erfassung der Lebensqualität mittels PedsQL wird als patientenrelevant erachtet. Eine durch die Eltern berichtete Lebensqualität mittels PedsQL kann für eine bestimmte Patientenpopulation, z. B. jüngere oder kognitiv beeinträchtigte Kinder, die nicht in der Lage sind, den Fragebogen selbst auszufüllen, als patientenrelevant erachtet werden. Dies trifft in der vorliegenden Studie nur auf eine Teilpopulation zu. Die Fremdbewertung durch Erziehungsberechtigte wird für die Altersgruppe 3–7 Jahre als adäquat angesehen.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „Pediatric Quality of Life Inventory“ wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren [18,19,20] zu Selumetinib bereits bewertet und als valide eingeschätzt.

Es werden die in Modul 4 dargestellten Responderanalysen für Teilnehmende mit einer Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline um 15 Punkte auf der transformierten Skala dargestellt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind definiert als alle ungünstigen und unbeabsichtigten Zeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefundes), Symptome oder Krankheit, die zeitlich mit der Anwendung einer medizinischen Behandlung oder eines Verfahrens in Verbindung gebracht werden, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Behandlung oder dem Verfahren besteht (Zuordnung „nicht verwandt“, „unwahrscheinlich“, „möglich“, „wahrscheinlich“ oder „definitiv“). Alle UE, einschließlich klinisch signifikanter abnormaler Laborbefunde, werden unabhängig vom Schweregrad bis zu ihrem Abklingen oder ihrer Stabilisierung nachverfolgt. UE wurden ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation erfasst und sollten, je nachdem was zuerst eintrat, bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zu einem Studienabbruch gemeldet werden. UE, die behandlungsbedingt, erwartet, anhaltend oder bis 30 Tage nach Behandlungsende nicht abgeklungen waren (z. B. Alopezie), werden nach Ablauf der 30-Tage-Frist nicht weiterverfolgt.

Für die Gesamtraten wurde Ereignisse, die im elektronischen Case Report Form (eCRF) als „definitiv“, „potenziell“ und „wahrscheinlich“ mit der Erkrankung in Zusammenhang stehend berichtet wurden, wurden in der Analyse nicht mit einbezogen. Eine vollständige Beschreibung der Ereignisse konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind alle UE, die zu folgenden Ereignissen führen:

- Tod
- lebensbedrohliches unerwünschtes Ereignis
- stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
- eine anhaltende oder erhebliche Behinderung/Invalidität
- eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler und
- andere medizinisch bedeutsame Ereignisse.

Die Kodierung der UE erfolgte mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 21. UE wurden zudem nach Systemorganklasse und Preferred Term zusammengefasst.

Die Einteilung des Schweregrads der UE basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute.

Im SAP wird die Auswertung von UE von besonderem Interesse genannt, jedoch keine Aufzählung der zu untersuchenden Ereignisse vorgenommen. Gemäß Interimsstudienbericht (Datenschnitt: 29.06.2018) wurden übergeordnet „Standardised MedDRA Queries“ (SMQ) und UE von besonderem Interesse definiert. Bis auf „Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes“ und „Epiphysäre Dysplasie“, wurden UE gemäß Preferred Term erstellt, während für die beiden genannten UE von besonderem Interesse „High Level Terms“ erstellt wurden. Folgende übergeordneten SMQ wurden gemäß Interimsstudienbericht (Datenschnitt: 29.06.2018 und 31.03.2021) erhoben:

- Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes
- Auswirkungen der oralen Mukositis
- Auswirkungen auf das Knochenmark
- Die Netzhaut betreffende Ereignisse
- Kardiologische Ereignisse
- Muskuläre Ereignisse
- Epiphysäre Dysplasie

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist überwiegend nachvollziehbar. Es kann nicht beurteilt werden, ob die Auswertung unter Nicht-Berücksichtigung der Ereignisse der Grunderkrankung adäquat erfolgte.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Der Erhebung der UE wird überwiegend als valide angesehen. Es sollen UE mit einem möglichen Zusammenhang mit der Erkrankung nicht in die Analysen der Gesamtraten eingehen. Die Auswahl dieser Ereignisse unterliegt der Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals, wodurch eine subjektive Wertung der UE erfolgt und die Nicht-Berücksichtigung der UE maßgebend vom ärztlichen Prüfpersonal abhängig ist. Eine Operationalisierung dieser Ereignisse wird vom pU nicht vorgelegt. Die Validität der Nicht-Berücksichtigung der Ereignisse kann nicht beurteilt werden, daher wird die Auswertung nicht berücksichtigt.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie SPRINT Phase II Stratum 2

Endpunkt	Studienvisite	Baseline	Vor den Zyklen							Alle 6 Zyklen	Alle 12 Zyklen	Alle 24 Zyklen	Therapie- ende	Langzeit- FUP
			3	5	6	9	13	17	21					
Todesfälle			Erhebung erfolgte im Rahmen der Sicherheit bzw. über Teilnahme an Studienvisiten.											
Veränderung des Tumorstadiums ¹⁾²⁾	X		X		X	X	X	X	X	X			X	X ³⁾
Objektive Ansprechrate (ORR) ¹⁾²⁾⁴⁾	X		X		X	X	X	X	X	X			X	X ³⁾
Progressionsfreies Überleben (PFS) ¹⁾²⁾	X		X		X	X	X	X	X	X			X	X ³⁾
Global Impression of Change (GIC)		X	X		X	X			X		X		X	X ⁵⁾
Numeric Rating Scale (NRS-11)	X	X	X		X	X			X		X		X	X ⁵⁾
Grooved Pegboard Test	X		X		X	X			X		X		X	X ⁵⁾
PROMIS – Skalen „Mobilität“ und „Obere Extremitäten“	X	X	X		X	X			X		X		X	X ⁵⁾
Sehschärfe (HOTV-Test)	X		X		X	X			X		X		X	X ⁵⁾
Symptomcheckliste	X	X	X		X	X	X	X	X	X			X	X
Gehfähigkeit (6-Minuten-Gehstrecke) ¹⁾	X		X		X	X			X		X		X	X ⁵⁾
Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)	X	X	X		X	X			X		X		X	X ⁵⁾
Unerwünschte Ereignisse			Kontinuierliche Erhebung bis 30 Tage nach Beendigung der Einnahme der Studienmedikation.											

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend im Anhang dargestellt.

²⁾ Erhoben über Tumorstadium mittels MRT.

³⁾ In der Langzeitnachbeobachtungsphase soll der Endpunkt zunächst für das erste halbe Jahr 2 x, anschließend 1 x jährlich für 2 Jahre und darauffolgend alle 2 Jahre oder wenn klinisch indiziert erhoben werden.

⁴⁾ Primärer Endpunkt.

⁵⁾ Gemäß Interimsstudienbericht (Datenschnitt: 31.03.2021) sollten PRO und funktionelle Endpunkte nach Studienvisite vor Zyklus 49 nur erhoben werden, wenn klinisch indiziert.

Abkürzungen: FUP: Follow-up; MRT: Magnetresonanztomographie; PRO: Patient-Reported Outcome; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Eine Definition für die ITT-Population wird in Studienprotokoll und SAP nicht genannt. Laut Modul 4 entspricht die ITT-Population für Phase II Stratum 1 dem FAS.
- Full Analysis Set (FAS) / Sicherheitspopulation (N = 50): Alle Personen, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben.

Für verschiedene Morbiditätsendpunkte und deren Auswertungen werden Teilpopulationen definiert; diese sind in Kapitel 2.3.2. beschrieben.

Datenschnitte

- Interimsdatenschnitt 1: 29.06.2018 (Primäre Analyse)
- Interimsdatenschnitt 2: 29.03.2019 (nur Daten zur Sicherheit)
- Interimsdatenschnitt 3: 31.03.2021 (von der EMA angefordert)

Für die Nutzenbewertung werden die Datenschnitte des von der European Medicines Agency (EMA) angeforderten Interimsdatenschnitts vom 31.03.2021 herangezogen.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Systematische Subgruppenanalysen für bestimmte Merkmale, die über alle Endpunkte hinweg durchgeführt werden, waren laut SAP nicht geplant.

Im Dossier (Modul 4) werden folgende Subgruppenanalysen post hoc dargestellt, sofern in jeder Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen der Studie vorhanden waren:

- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Status des Ziel-PN (progressiv; nicht-progressiv; unbekannt)

Aufgrund des insgesamt kleinen Stichprobenumfangs und fehlender Tests auf Interaktionen werden diese Subgruppenanalysen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wurden größtenteils deskriptive Auswertungen geplant. Der pU legt mit dem Dossier zudem zum Teil Post-hoc-Responderanalysen mit einer Response-schwelle von $\geq 15\%$ für Patient-Reported Outcomes (PRO) bzw. funktionelle Endpunkte vor.

Für einige Analysen der PRO und funktionalen Endpunkte wurden MMRM-Analysen geplant. Als primäres Ziel gilt die Analyse von Baseline bis zur Studienvisite vor Zyklus 13. In diese Analysen werden alle Teilnehmenden mit einem Baseline-Wert einbezogen. Es wurden nur gemessene Werte in der Analyse berücksichtigt. Die Analyse soll zu allen Zeitpunkten erfolgen, bei denen für 10 oder mehr Teilnehmende Daten erhoben wurden.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Fehlende Werte wurden in der Regel nicht imputiert.

Für einige Analysen der PRO und funktionalen Endpunkte wurden MMRM-Analysen mit Missing-at-Random-Annahme durchgeführt. Sollten Analysen der fehlenden Werte auf eine Abweichung von der Missing-at-Random-Annahme hinweisen, so sollte der Einfluss der fehlenden Werte auf die Analyse untersucht werden.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Die vom pU vorgelegten Analysen werden als geeignet angesehen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential wird aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie SPRINT als hoch angesehen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 7: Allgemeine Angaben; Studie SPRINT Phase II Stratum 1 (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Allgemeine Angaben	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID
FAS ¹⁾ , n (%)	50 (100)
Sicherheitspopulation ¹⁾ , n (%)	50 (100)
Anteil an Personen in der Studie bis Datenschnitt, n (%)	38 (76,0)
Erhalt der Studienmedikation	24 (48,0) ²⁾
Verbleib in Studie ohne Erhalt der Studienmedikation	14 (28,0)
Abbruch der Studie, n (%)	12 (24,0)
Andere Gründe ³⁾	5 (10,0)
Freiwilliger Abbruch seitens der Patientin / des Patienten	3 (6,0)
Wechsel zu einer anderen Behandlung	2 (4,0)
Krankheitsprogression	1 (2,0)
Lost to Follow-up	1 (2,0)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	26 (52,0)
Aufgrund von:	
UE	6 (12,0)
Krankheitsprogression	6 (12,0)
Entscheidung Ärztin/Arzt	6 (12,0)
Patientin/Patient möchte die Behandlung nicht mehr erhalten	3 (6,0)
Komplizierte/Interkurrente Erkrankung	2 (4,0)
Behandlungsperiode abgeschlossen	1 (2,0)
Lost to Follow-up	1 (2,0)
Tod	0 (0,0)
Protokollverletzung ³⁾	1 (2,0)
Entzug der Einverständniserklärung	3 (6,0)
Andere Gründe	1 (2,0)
<i>Mediane Behandlungsdauer⁴⁾</i>	
Tage (min; max)	1.573,0 (28; 2.036) ⁵⁾⁶⁾
Jahre (min; max)	4,6 (k. A.)
<i>Beobachtungsdauer in Zyklen⁷⁾</i>	
Median (min; max)	45,0 (0,0; 72,0)

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Es haben 2 Personen (4,0 %) erneut mit einer Behandlung mit Selumetinib begonnen.

³⁾ Schwerwiegende fehlende Compliance zum Studienprotokoll.

⁴⁾ Gesamtbehandlungsdauer: (Zeitpunkt Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation – Zeitpunkt Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation + 1).

⁵⁾ Alle Personen haben mind. eine Dosisunterbrechung erfahren. Als Dosisunterbrechung wurde eine Unterbrechung von mind. einem Tag gezählt. Die mediane Zeit der tatsächlichen Behandlungsdauer, abzüglich aller Dosisunterbrechungen, betrug 1.496,5 Tage (min; max: 26; 2.001).

⁶⁾ Es finden sich widersprüchliche Angaben zur medianen Behandlungsdauer. Im Studienbericht wird eine mediane Behandlungsdauer von 1.583 Tagen angegeben.

⁷⁾ Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Die Beobachtungsdauer wurde für den Zeitraum vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Datenschnitt oder dem Abbruch der Studie (je nachdem, was früher eintrat) berechnet.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KOF: Körperoberfläche; UE: Unerwünschtes Ereignis.

**Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie SPRINT Phase II Stratum 1
(Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)**

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Charakterisierung der Studienpopulation	Selumetinib 25 mg/m² KOF BID N = 50
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	10,3 (3,9) 10,2 (3,5; 17,4)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	30 (60,0) 20 (40,0)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> europäisch afrikanisch asiatisch unbekannt	42 (84,0) 4 (8,0) 1 (2,0) 3 (6,0)
<i>Region, n (%)</i> Nordamerika Europa	49 (98,0) 1 (2,0)
Teilnehmende mit vorangegangener Therapie der PN, n (%) Medikamentöse Therapie Operation Strahlentherapie	39 (78,0) 31 (62,0) 28 (56,0) 1 (2,0)
<i>Karnofsky-Index, n (%)</i> 90 – Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome 80 – Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome	n = 3 1 (33,3) 2 (66,7)
<i>Lansky-Index, n (%)</i> 100 – Volle Aktivität, normal 90 – Kleine Einschränkungen in körperlich schweren Aktivitäten 80 – Aktiv, aber schnelle Ermüdung 70 – Stärkere Einschränkung, weniger Zeit für spielerische Aktivitäten	n = 47 6 (12,8) 24 (51,1) 13 (27,7) 4 (8,5)
<i>NF1-Diagnosekriterien, n (%)</i> 6 oder mehr Café-au-lait-Flecken Freckling in der Achselhöhle oder in der Leistengegend Optikusgliom 2 oder mehr Lisch-Knötchen Typische Knochenveränderungen Verwandte/r ersten Grades mit NF1 Andere Manifestation	49 (98,0) 42 (84,0) 22 (44,0) 19 (38,0) 12 (24,0) 15 (30,0) 32 (64,0)
<i>Krankheitsdauer (Jahre), Median (min; max)</i> Zeit ab Diagnose von NF1 bis Beginn der Behandlung Zeit ab Diagnose des PN bis Beginn der Behandlung	n = 48 8,0 (2,0; 16,5) n = 45 6,3 (0,7; 16,5)
<i>Klassifikation des Ziel-PN, n (%)</i> typisch nodulär einzeln nodulär	45 (90,0) 4 (8,0) 1 (2,0)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Charakterisierung der Studienpopulation	Selumetinib 25 mg/m² KOF BID N = 50
<i>Status des Ziel-PN, n (%)</i>	
progressiv	23 (46,0)
nicht-Progressiv	27 (54,0)
<i>Ziel-PN zugeschriebene Morbidität, n (%)</i>	
Orbital (Sehen)	10 (20,0)
Entstellung	44 (88,0)
Atemwege	16 (32,0)
Motordysfunktion	33 (66,0)
Darm- oder Blasendysfunktion	10 (20,0)
Andere Dysfunktion	12 (24,0)
<i>Schmerzen aufgrund des Ziel-PN, n (%)</i>	
ja	26 (52,0)
nein	22 (44,0)
fehlend	2 (4,0)
<i>Anzahl an durch PN verursachte Morbiditäten Median (min; max)</i>	3 (1; 4)
<i>Lokalisation des Ziel-PN, n (%)</i>	
Kopf	9 (18,0)
Kopf/Hals	8 (16,0)
Hals	-
Hals/Rumpf	12 (24,0)
Rumpf	5 (10,0)
Rumpf/Extremitäten	12 (24,0)
Extremitäten	4 (8,0)
Auge	-
Kopf (Gesicht oder Hals), unspezifiziert	-
Becken	-
<i>Volumen des Ziel-PN (ml)</i>	
MW (SD)	837,1 (925,0)
Median (min; max)	487,5 (5,6; 3820,0)
<i>Volumen aller PN zu Baseline (ml)</i>	
MW (SD)	970,0 (979,49)
Median (min; max)	561,0 (5,6; 3931,0)
<i>Anzahl an PN Median (min; max)</i>	k. A.
<i>Anzahl an Nicht-Ziel-PN Median (min; max)</i>	0

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; k. A.: keine Angabe; KOF: Körperoberfläche; MW: Mittelwert; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: Plexiformes Neurofibrom; SD: Standardabweichung.

Begleitmedikation

Tabelle 9: Begleitmedikation; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Begleitmedikation mit einer Häufigkeit > 20 % ATC-Klasse	Selumetinib ²⁾ 25 mg/m ² KOF BID N = 50 n (%)
Serotonin-5HT3-Rezeptorantagonisten	32 (64,0)
Anilide	34 (68,0)
Andere Antibiotika zur topischen Anwendung	34 (68,0)
Propionsäure-Derivate	27 (54,0)
Antiinfektiva zur Behandlung der Akne	26 (52,0)
Cephalosporine der 1. Generation	23 (46,0)
Piperazin-Derivate	26 (52,0)
Kortikosteroide, mittelstark wirksam (Gruppe II)	22 (44,0)
Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum	19 (38,0)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	10 (20,0)
Andere Dermatika	19 (38,0)
Osmotisch wirkende Laxanzien	18 (36,0)
Vaseline und Fett-haltige Mittel	18 (36,0)
Kortikosteroide, schwach wirksam (Gruppe I)	18 (36,0)
Zentral wirkende Sympathomimetika	18 (36,0)
Imidazol- und Triazol-Derivate	17 (34,0)
Vitamin D und Analoga	16 (32,0)
Aminoalkylether	16 (32,0)
Andere Analgetika und Antipyretika	15 (30,0)
Selektive Beta2-Adrenozeptoragonisten	15 (30,0)
Tetrazykline	14 (28,0)
Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren	13 (26,0)
Kortikosteroide, stark wirksam (Gruppe III)	12 (24,0)
Peroxide	12 (24,0)
Kombination aus Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl. Derivate	12 (24,0)
Lincosamid-Derivate	12 (24,0)
Histamin-H2-Rezeptorantagonisten	11 (22,0)
Cephalosporine, 3. Generation	11 (22,0)
Neuraminidase-Inhibitor	11 (22,0)
Melatonin-Rezeptor-Agonisten	11 (22,0)
Impfstoffe	10 (20,0)
Andere Antihistaminika zum systemischen Einsatz	10 (20,0)
Nicht-spez. Phytopharmaka und Traditionelle Arzneimittel	10 (20,0)

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (Klassifikationssystem); BID: zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KOF: Körperoberfläche.

3.2 Mortalität

Es wurde kein Todesfall in der Studie SPRINT Phase II Stratum 1 bis zum Datenschnitt vom 31.03.2021 berichtet.

3.3 Morbidität

Globalbeurteilung der klinischen Veränderung

Die Darstellung der für das Dossier post hoc ermittelten Responder für eine Verbesserung der selbstberichteten Ergebnisse der klinischen Veränderung erhoben mittels GIC ist für Teilnehmende im Alter zwischen 8 und 18 Jahren auf den Zeitraum bis zur Studiervisite vor Zyklus 13 bzw. der elternberichteten Version für Teilnehmende im Alter zwischen 5 und 7 Jahren bis zur Studiervisite vor Zyklus 25 beschränkt, da danach die Rücklaufquote, bezogen auf die Subpopulation, bei unter 70 % lag. (Tabelle 10).

Tabelle 10: GIC – selbstberichtet (Alter: 8–18 Jahre) und elternberichtet (Alter: 5–7 Jahre), Responderanalysen zur Verbesserung, definiert als „sehr viel besser“ oder „viel besser“; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS – Alter: 8–18 Jahre bzw. 5–7 Jahre (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 GIC – Responderanalysen zur Verbesserung ¹⁾	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID			
	Alter: 8–18 Jahre selbstberichtet N = 34		Alter: 5–7 Jahre elternberichtet N = 14	
	n ²⁾	Vor Zyklus 13 n (% ³⁾)	n ²⁾	Vor Zyklus 25 n (% ³⁾)
Tumorschmerz ⁴⁾	29	15 (44,1)	13	8 (57,1)
Gesamtschmerz ⁴⁾	29	12 (35,3)	13	6 (42,9)
Tumor-assoziierte Morbidität ⁴⁾	29	17 (50,0)	13	9 (64,3)

¹⁾ Verbesserung definiert als Erreichen der Antwortkategorien „sehr viel besser“ oder „viel besser“.

²⁾ Anzahl an Personen mit verfügbaren Daten.

³⁾ Prozentualer Anteil bezogen auf die Subpopulation (Alter: 8–18 Jahre bzw. 5–7 Jahre).

⁴⁾ Neben Responderanalysen zur Untersuchung einer Verbesserung, wurden Post-hoc-Analysen zur Untersuchung einer Verschlechterung durchgeführt. Eine Verschlechterung, definiert als Erreichen der Antwortkategorien „sehr viel schlechter“ oder „viel schlechter“, wurde bei keinem Teilnehmenden beobachtet.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; GIC: Global Impression of Change; KOF: Körperoberfläche.

Schmerz

Numeric Rating Scale

Die im SAP präspezifizierten Responderanalysen für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 2 Punkte des mittels NRS-11 gemessenen schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 7 Tage sind in Tabelle 11 für die (Teil-)Population der 8- bis 18-Jährigen in der Studie SPRINT dargestellt. Die Darstellung erfolgt bis zum Erhebungszeitpunkt vor Zyklus 13. Zum nächsten Erhebungszeitpunkt vor Zyklus 25 lag die Rücklaufquote für alle Schmerz-Operationalisierungen (Schmerz Patienten-bestimmtes PN; Schmerz Ziel-PN; Gesamttumorschmerz; Andere Schmerzen) unter 70 % und die Ergebnisse werden nicht berichtet. Für „Andere Schmerzen“ wurde zu keinem Erhebungszeitpunkt nach Baseline eine Rücklaufquote von über 70 % erreicht. Der Grund dafür ist unklar.

**Tabelle 11: NRS-11 – Responderanalysen für den schlimmsten Schmerz: Verbesserung/
Verschlechterung um ≥ 2 Punkte; Studie SPRINT Phase II Stratum 1,
FAS – Alter: 8–18 Jahre (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)**

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 NRS-11 ¹⁾ – Responderanalysen	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID Alter: 8–18 Jahre N = 34			
	Baseline		Vor Zyklus 13	
	n ²⁾	MW (SD)	n ²⁾	n (%) ³⁾
Schmerz Patienten-bestimmtes PN Verbesserung um ≥ 2 Punkte ⁴⁾ Verschlechterung um ≥ 2 Punkte ⁵⁾	33	3,4 (3,18)	29	17 (50,0) 0 (0,0)
Schmerz Ziel-PN ⁶⁾ Verbesserung um ≥ 2 Punkte ⁷⁾ Verschlechterung um ≥ 2 Punkte ⁸⁾	26	3,2 (3,15)	24	12 (35,3) 0 (0,0)
Gesamttumorschmerz Verbesserung um ≥ 2 Punkte ⁹⁾ Verschlechterung um ≥ 2 Punkte ¹⁰⁾	28	3,0 (3,13)	23	– ¹¹⁾
Andere Schmerzen Verbesserung um ≥ 2 Punkte ¹²⁾ Verschlechterung um ≥ 2 Punkte ¹³⁾	29	3,9 (2,75)	22	– ¹¹⁾

¹⁾ Skalenspannweite von 0 „keine Schmerzen“ bis 10 „schlimmste vorstellbare Schmerzen“.

²⁾ Verfügbare Werte zur Visite.

³⁾ Prozentualer Anteil bezogen auf die 34 Personen, bei denen der Fragebogen erhoben wurde.

⁴⁾ Zu Baseline wiesen 11 Personen (33,3 %) einen Wert < 2 auf und konnten sich demzufolge nicht um 2 Punkte verbessern.

⁵⁾ Zu Baseline wiesen 4 Personen (12,1 %) einen Wert > 8 auf und konnten sich demzufolge nicht um 2 Punkte verschlechtern.

⁶⁾ Zielläsion wurde durch das ärztliche Prüfpersonal ausgewählt.

⁷⁾ Zu Baseline wiesen 10 Personen (38,4 %) einen Wert < 2 auf und konnten sich demzufolge nicht um 2 Punkte verbessern.

⁸⁾ Zu Baseline wiesen 3 Personen (11,5 %) einen Wert > 8 auf und konnten sich demzufolge nicht um 2 Punkte verschlechtern.

⁹⁾ Zu Baseline wiesen 13 Personen (46,4 %) einen Wert < 2 auf und konnten sich demzufolge nicht um 2 Punkte verbessern.

¹⁰⁾ Zu Baseline wies 1 Person (3,6 %) einen Wert > 8 auf und konnten sich demzufolge nicht um 2 Punkte verschlechtern.

¹¹⁾ Keine Ergebnisdarstellung, da Rücklaufquote unter 70 %.

¹²⁾ Zu Baseline wiesen 13 Personen (46,4 %) einen Wert < 2 auf und konnten sich demzufolge nicht um 2 Punkte verbessern.

¹³⁾ Zu Baseline wiesen 9 Personen (31,0 %) einen Wert < 2 auf und konnten sich demzufolge nicht um 2 Punkte verbessern.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KOF: Körperoberfläche; MW: Mittelwert; NRS-11: Numeric Rating Scale; PN: Plexiformes Neurofibrom; SD: Standardabweichung.

Schmerzlinderung für „Schmerz des Ziel-PN“

In Tabelle 12 sind die Responderanalysen zur Schmerzlinderung für den „Schmerz des Ziel-PN“ erhoben mittels NRS-11 dargestellt.

Tabelle 12: Schmerzlinderung für „Schmerz des Ziel-PN“, Responderanalysen; Studie SPRINT Phase II Stratum 1; FAS – Alter: 8–18 Jahre (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Schmerzlinderung für „Schmerz des Ziel-PN“, Responderanalysen	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID Alter: 8–18 Jahre	
	Schmerzlinderung gemäß Definition 1 ¹⁾ N = 34 ²⁾	Schmerzlinderung gemäß Definition 2 ³⁾ N = 34 ²⁾
<i>Vor Visite 13</i>		
Verfügbare Daten, n (%) ⁴⁾	14 (41,2)	16 (47,1)
Personen mit Ereignis, n (%) ⁴⁾	11 (32,4)	11 (32,4)
Innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums⁵⁾		
Verfügbare Daten ⁶⁾ , n (%) ⁴⁾	26 (76,5)	26 (76,5)
Personen mit Schmerzlinderung, n (%) ⁴⁾	14 (41,2)	15 (44,1)
Zensierte Daten ⁷⁾ , n (%) ⁴⁾	12 (35,3)	11 (32,4)
<i>Dauer bis zur Schmerzlinderung (Monate)</i> Median [95%-KI] ⁸⁾	1,87 [1,74; 3,55]	3,71 [1,87; n. b.]

¹⁾ Schmerzlinderung ist definiert nur für Personen mit einem Score ≥ 2 Punkte zu Baseline: Schmerzlinderung entspricht einer Abnahme von ≥ 2 Punkten ohne Erhöhung des Schmerzmittel-Scores.

²⁾ Zu Baseline waren Angaben von 26 Personen (76,5 %) zum Analgetika-Verbrauch (gemäß WHO-Skala) verfügbar.

³⁾ Schmerzlinderung ist definiert für Personen mit einem Score ≥ 2 Punkte zu Baseline ODER für Personen mit einem Score < 2 Punkte und einem Schmerzmittel-Score ≥ 2 Punkte zu Baseline: Schmerzlinderung entspricht einer Abnahme von ≥ 2 Punkten ohne Erhöhung des Schmerzmittel-Scores ODER für Personen mit einem Score < 2 Punkte und einem Schmerzmittel-Score ≥ 2 Punkte zu Baseline entspricht eine Schmerzlinderung einem stabilen oder verminderten NRS-11-Score bei gleichzeitiger Abnahme des Schmerzmittel-Scores um mind. eine Stufe.

⁴⁾ Prozentualer Anteil bezogen auf die FAS-Subpopulation „Alter: 8–18 Jahre“.

⁵⁾ Die Ergebnisse entsprechen den Angaben des Interimsdatenschnitts vom 29.06.2018.

⁶⁾ Symptomatische Personen mit einem Score ≥ 2 Punkten zu Baseline.

⁷⁾ Alle Personen ohne Schmerzlinderung gemäß der jeweiligen Definition wurden zensiert.

⁸⁾ Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; n. b.: nicht berechenbar; NRS-11: Numeric Rating Scale; PN: Plexiformes Neurofibrom; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Motorfunktion

Grooved Pegboard Test

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse des Endpunkts „Grooved Pegboard Test“ dargestellt. Die Auswertung erfolgte post hoc für das Dossier (Modul 4). Es werden sowohl die Rohwerte für die für den Test benötigte Zeit als auch die Z-Scores dargestellt.

Laut Studienprotokoll sollte die Erhebung des Grooved Pegboard Tests bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 5 Jahren mit einem PN in den oberen Extremitäten oder mit bekannter Kompression des zervikalen oder oberen thorakalen Rückenmarks erfolgen (N = 33). Die Ergebnisdarstellung im Studienbericht erfolgt für die Population mit Motor-PN-bezogener Morbidität. Die Anzahl an Personen mit PN in den oberen Extremitäten oder mit bekannter Kompression des zervikalen oder oberen thorakalen Rückenmarks wird im Studienbericht mit 25 angegeben. Die Teilnahmequoten werden bezogen auf diese Population berechnet. Ab der Studienvsiste vor

Zyklus 25 lag die Teilnahmequote unter 70 %, sodass die Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Tabelle 13: Veränderungen im Grooved Pegboard Test; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS – Ab 5 Jahren mit einem PN in den oberen Extremitäten oder mit bekannter Kompression des zervikalen oder oberen thorakalen Rückenmarks (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Veränderungen im Grooved Pegboard Test	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID N = 25 ¹⁾			
	n ²⁾	Zeit [s] Median (min; max)	Z-Score für Zeit ³⁾ Median (min; max)	Fallengelassene Pegs Median (min; max)
Alle Teilnehmenden – Dominante Hand (N = 25)				
Baseline	25	86,1 (41,0; 164,7)	1,1 (-1,0; 12,4)	1 (0; 6)
Veränderung zu Baseline Vor Zyklus 13	22	-2,46 (-61,3; 202,4)	-0,35 (-12,2; 19,5)	0 (-3; 6)
Alle Teilnehmenden – Nicht-dominante Hand (N = 25)				
Baseline	24	100,1 (46,0; 505,9)	2,2 (-0,9; 39,2)	1 (0; 18)
Veränderung zu Baseline Vor Zyklus 13	21	-11,7 (-121,9; 134,8)	-0,62 (-11,0; 10,1)	0 (-16; 5)
Teilnehmende mit unilateraler PN – Beeinträchtigte Hand (N = 17)				
Baseline	16	88,8 (41,0; 505,9)	1,46 (-0,9; 39,2)	1,5 (0; 18)
Veränderung zu Baseline Vor Zyklus 13	15	-2,7 (-121,9; 70,4)	-0,50 (-11,0; 0,6)	-1 (-16; 2)
Teilnehmende mit unilateraler PN – Nicht-beeinträchtigte Hand (N = 17)				
Baseline	17	92,5 (41,0; 300,0)	1,78 (-1,0; 12,4)	1 (0; 8)
Veränderung zu Baseline Vor Zyklus 13	16	-3,6 (-111,0; 202,4)	-0,47 (-12,2; 19,5)	0 (-3; 6)
Teilnehmende mit bilateraler PN – Dominante Hand (N = 8)				
Baseline	8	88,9 (51,0; 137,0)	1,93 (-0,1; 6,8)	0 (0;1)
Veränderung zu Baseline Vor Zyklus 13	6	-18,6 (-43,1; 84,0)	-1,28 (-4,1; 11,3)	0 (-1; 0)
Teilnehmende mit bilateraler PN – Nicht-dominante Hand (N = 8)				
Baseline	8	94,2 (46,0; 209,8)	2,14 (-0,2; 6,2)	0 (0; 4)
Veränderung zu Baseline Vor Zyklus 13	6	5,67 (-12,9; 134,8)	0,92 (-1,2; 10,1)	1 (-1; 5)

¹⁾ Der Test wurde bei Kindern zwischen 5 und 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler / oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN erhoben.

²⁾ Anzahl an Personen mit verfügbaren Daten.

³⁾ Alters- (und geschlechts-)standardisierter Z-Score.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KOF: Körperoberfläche; PN: Plexiformes Neurofibrom.

PROMIS – Skalen „Mobilität“ und „Obere Extremitäten“

Die Darstellung der gemäß SAP präspezifizierten Analysen zur körperlichen Funktionsfähigkeit erhoben mittels PROMIS ist auf den Zeitraum bis zur Studienvsiste vor Zyklus 13 beschränkt, da danach die Rücklaufquote bei unter 70 % liegt, bezogen auf das FAS mit Motor-PN-bezogener Morbidität. Die körperliche Funktionsfähigkeit wird für Kinder ≥ 8 Jahre direkt über die Befragung der Kinder erhoben und ist damit über die Patientenversion der PROMIS-Scores „Mobilität“ und „Obere Extremitäten“ abgebildet (Tabelle 14). Für die Eltern-/Betreuerversion des PROMIS liegen keine separaten Auswertungen für Kinder < 8 Jahre vor.

*Tabelle 14: PROMIS-Skalen „Mobilität“ und „Obere Extremitäten“, MMRM-Analysen;
Studie SPRINT Phase II Stratum 1; FAS – Alter: 8–18 Jahre (patientenberichtet) mit
Motor-PN-bezogener Morbidität (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)*

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 PROMIS patientenberichtet MMRM-Analysen	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID N = 33 ¹⁾			
	Baseline		Änderung zu Baseline vor Zyklus 13	
	n ²⁾	MW (SD)	n ²⁾	LSM [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ³⁾
Skala „Mobilität“	23	46,57 (6,54)	20	1,51 [-1,54; 4,57]; 0,327
Skala „Obere Extremitäten“	22	45,95 (12,91)	19	1,70 [-1,15; 4,54]; 0,238

¹⁾ Personen im Alter von 8 bis 18 Jahren bei Studienbeginn mit PN-assoziiierter Morbidität.

²⁾ Anteil an Personen mit verfügbaren Daten.

³⁾ Berechnet mittels MMRM mit Messwert für die jeweiligen Zeitpunkte, Baseline-Wert, Alter, Anzahl an Morbiditäten zu Baseline und Baseline x Zeitpunkt-Interaktion.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; LSM: Least Square Mean; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SD: Standardabweichung.

Die Auswertung der Eltern-/Betreuerversion innerhalb des FAS zwischen 5 und 7 Jahren wird in Tabelle 15 dargestellt. Die Darstellung der Ergebnisse zur körperlichen Funktionsfähigkeit erhoben mittels PROMIS ist auf den Zeitraum bis zur Studienvsiste vor Zyklus 13 beschränkt, da danach die Rücklaufquote bei unter 70 % liegt, bezogen auf das FAS mit Motor-PN-bezogener Morbidität. Es werden deskriptive Analysen vorgelegt. Es werden nur die Änderung der T-Scores im Vergleich zu Baseline dargestellt.

*Tabelle 15: PROMIS-Skalen „Mobilität“ und „Obere Extremitäten“, deskriptive Analysen;
Studie SPRINT Phase II Stratum 1; FAS – Alter: 5–7 Jahre mit Motor-PN-bezogener
Morbidität (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)*

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 PROMIS elternberichtet	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID N = 9 ¹⁾			
	Baseline ²⁾		Änderung zu Baseline vor Zyklus 13 ²⁾³⁾	
	n ⁴⁾	MW (SD)	n ⁴⁾	MW (SD)
Skala „Mobilität“	8	35,23 (12,90)	7	3,96 (4,02)
Skala „Obere Extremitäten“	8	36,15 (5,87)	7	1,67 (4,11)

¹⁾ Personen im Alter von 5 bis 7 Jahren.

²⁾ Dargestellt sind T-Scores basierend auf der US-Allgemeinbevölkerung mit einem MW von 50 und einer SD von 10. Höhere Werte entsprechen einer besseren körperlichen Funktion.

³⁾ Es werden die Änderung zu Baseline angegeben. Weitere Analysen wurden nicht vorgelegt.

⁴⁾ Anzahl an Personen mit verfügbaren Daten.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KOF: Körperoberfläche; MW: Mittelwert; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SD: Standardabweichung.

Ophthalmologische Endpunkte

Sehschärfe

In Tabelle 16 sind die Ergebnisse für die im SAP präspezifizierten Analysen zur Sehschärfe dargestellt. Insgesamt wiesen 10 Personen ein orbitales PN auf. Für 5 dieser Personen war keine Verbesserung der Sehschärfe möglich, da das durch das PN betroffene Auge entfernt worden war ($n = 2$), das Sehen auf Licht- und Lagewahrnehmung begrenzt war ($n = 1$) oder die Betroffenen keine Lichtwahrnehmung ($n = 2$) mehr aufwiesen. Dies wurde bei der Berechnung der Rücklaufquoten berücksichtigt.

Im weiteren Verlauf beträgt der Rücklauf bis Zyklus 37 mindestens 70 %. Ergebnisse vor Zyklus 49 werden aufgrund des geringen Rücklaufs ($< 70\%$) nicht dargestellt.

Tabelle 16: Sehschärfe – HOTV-Test, Responderanalysen für Verbesserungen/Verschlechterung um $\geq 0,2$ logMAR; Studie SPRINT Phase II Stratum 1; FAS – mit PN der Augenhöhle (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Sehschärfe – HOTV-Test Responderanalysen	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID N = 10 ¹⁾	
	Von PN betroffenes Auge	Von PN nicht-betroffenes Auge
Baseline (logMAR) MW (SD)	$n = 5^{2)}$ 0,54 (0,38)	$n = 7^{2)}$ 0,01 (0,11)
Vor Zyklus 37, n (%) ³⁾	$n = 4^{2)}$	$n = 5^{2)}$
Verbesserung um $\geq 0,2$ logMAR	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschlechterung um $\geq 0,2$ logMAR	1 (20,0)	0 (0,0)

¹⁾ Anzahl an Personen mit einem orbitalen PN.

²⁾ Anteil an Personen mit verfügbaren Daten.

³⁾ Prozentualer Anteil an Personen bezogen auf die FAS-Subpopulation „Personen mit einer orbitalen PN“ und verfügbaren Daten zu Baseline.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KOF: Körperoberfläche; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution; MW: Mittelwert; PN: Plexiformes Neurofibrom; SD: Standardabweichung.

Symptomatik

Symptomcheckliste (ergänzend dargestellt)

Die Ergebnisse zur Veränderung der mit der Symptomcheckliste erfassten Symptome ist in Tabelle 17 zusammengefasst. Die Auswertung erfolgte post hoc für das Dossier (Modul 4).

Die Rücklaufquote beläuft sich ab dem Erhebungszeitpunkt vor Zyklus 37 auf unter 70 % (n = 31, Rücklaufquote 62 %), weshalb eine Darstellung der Ergebnisse nur bis zum Erhebungszeitraum vor Zyklus 25 erfolgt.

Tabelle 17: Symptomcheckliste (selbst- oder fremdbeurteilt), Responderanalysen für eine Verbesserung/Verschlechterung um eine Antwortkategorie; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Symptomcheckliste (selbst- oder fremdbeurteilt), Responderanalysen (ergänzend dargestellt)	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID N = 50 ¹⁾	
	Baseline ²⁾	Vor Zyklus 25
	n (%) ³⁾	n (%) ³⁾
n	50 (100)	35 (70,0)
<i>Müdigkeit/Fatigue</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 17 (34,0) 2: 21 (42,0) 3: 5 (10,0) 4: 4 (8,0) 5: 3 (6,0)	14 (28,0) 8 (16,0)
<i>Schlafprobleme</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 22 (44,0) 2: 12 (24,0) 3: 7 (14,0) 4: 7 (14,0) 5: 2 (4,0)	17 (34,0) 2 (4,0)
<i>Verringerter Appetit</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 34 (68,0) 2: 6 (12,0) 3: 3 (6,0) 4: 5 (10,0) 5: 2 (4,0)	9 (18,0) 4 (8,0)
<i>Erhöhter Appetit</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 36 (72,0) 2: 9 (18,0) 3: 3 (6,0) 4: 1 (2,0) 5: 1 (2,0)	6 (12,0) 8 (16,0)
<i>Kopfschmerzen</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 28 (56,0) 2: 13 (26,0) 3: 7 (14,0) 4: 2 (4,0) 5: 0 (0,0)	10 (20,0) 9 (18,0)
<i>Sehstörungen</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 43 (86,0) 2: 5 (10,0) 3: 2 (4,0) 4: 0 (0,0) 5: 0 (0,0)	3 (6,0) 3 (6,0)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Symptomcheckliste (selbst- oder fremdbeurteilt), Responderanalysen (ergänzend dargestellt)	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID N = 50 ¹⁾	
	Baseline ²⁾	Vor Zyklus 25
	n (%) ³⁾	n (%) ³⁾
<i>Vermindertes Hörvermögen</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 47 (94,0) 2: 1 (2,0) 3: 2 (4,0) 4: 0 (0,0) 5: 0 (0,0)	3 (6,0) 1 (2,0)
<i>Wunde Stellen im Mund</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 45 (90,0) 2: 4 (8,0) 3: 1 (2,0) 4: 0 (0,0) 5: 0 (0,0)	5 (10,0) 2 (4,0)
<i>Schwierigkeiten beim Schlucken</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 44 (88,0) 2: 3 (6,0) 3: 1 (2,0) 4: 0 (0,0) 5: 2 (4,0)	4 (18,0) 0 (0,0)
<i>Würgen</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 43 (86,0) 2: 5 (10,0) 3: 2 (4,0) 4: 0 (0,0) 5: 0 (0,0)	5 (10,0) 1 (2,0)
<i>Schnarchen</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 31 (62,0) 2: 7 (14,0) 3: 4 (8,0) 4: 3 (6,0) 5: 5 (10,0)	13 (26,0) 3 (6,0)
<i>Häufiges Aufwachen in der Nacht</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 26 (52,0) 2: 11 (22,0) 3: 7 (14,0) 4: 4 (8,0) 5: 2 (4,0)	16 (32,0) 3 (6,0)
<i>Husten</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 26 (52,0) 2: 17 (34,0) 3: 5 (10,0) 4: 1 (2,0) 5: 1 (2,0)	12 (24,0) 7 (14,0)
<i>Giemen</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 44 (88,0) 2: 2 (4,0) 3: 2 (4,0) 4: 1 (2,0) 5: 1 (2,0)	3 (6,0) 1 (2,0)
<i>Schwierigkeiten beim Atmen</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 44 (88,0) 2: 5 (10,0) 3: 1 (2,0) 4: 0 (0,0) 5: 0 (0,0)	4 (8,0) 1 (2,0)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Symptomcheckliste (selbst- oder fremdbeurteilt), Responderanalysen (ergänzend dargestellt)	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID N = 50 ¹⁾	
	Baseline ²⁾	Vor Zyklus 25
	n (%) ³⁾	n (%) ³⁾
<i>Schmerzen in der Brust</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 48 (96,0) 2: 1 (2,0) 3: 1 (2,0) 4: 0 (0,0) 5: 0 (0,0)	1 (2,0) 1 (2,0)
<i>Herzklopfen/-flattern</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 46 (92,0) 2: 3 (6,0) 3: 1 (2,0) 4: 0 (0,0) 5: 0 (0,0)	2 (4,0) 0 (0,0)
<i>Kurzatmigkeit bei Belastung</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 36 (72,0) 2: 8 (16,0) 3: 5 (10,0) 4: 1 (2,0) 5: 0 (0,0)	8 (12,0) 2 (4,0)
<i>Kurzatmigkeit in Ruhe</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 47 (94,0) 2: 3 (6,0) 3: 0 (0,0) 4: 0 (0,0) 5: 0 (0,0)	2 (4,0) 1 (2,0)
<i>Anschwellen der Füße/Hände</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 49 (98,0) 2: 0 (0,0) 3: 0 (0,0) 4: 1 (2,0) 5: 0 (0,0)	0 (0,0) 1 (2,0)
<i>Unterleibsschmerzen</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 33 (66,0) 2: 11 (22,0) 3: 5 (10,0) 4: 0 (0,0) 5: 1 (2,0)	8 (16,0) 9 (18,0)
<i>Sodbrennen</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 46 (92,0) 2: 2 (4,0) 3: 2 (4,0) 4: 0 (0,0) 5: 0 (0,0)	1 (2,0) 3 (6,0)
<i>Übelkeit</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 38 (76,0) 2: 8 (16,0) 3: 4 (8,0) 4: 0 (0,0) 5: 0 (0,0)	2 (4,0) 7 (14,0)
<i>Erbrechen</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 44 (88,0) 2: 6 (12,0) 3: 0 (0,0) 4: 0 (0,0) 5: 0 (0,0)	2 (4,0) 5 (10,0)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Symptomcheckliste (selbst- oder fremdbeurteilt), Responderanalysen (ergänzend dargestellt)	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID N = 50 ¹⁾	
	Baseline ²⁾	Vor Zyklus 25
	n (%) ³⁾	n (%) ³⁾
<i>Diarrhö</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 39 (78,0) 2: 6 (12,0) 3: 4 (8,0) 4: 0 (0,0) 5: 1 (2,0)	7 (14,0) 5 (10,0)
<i>Verstopfungen</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 38 (76,0) 2: 7 (14,0) 3: 5 (10,0) 4: 0 (0,0) 5: 0 (0,0)	3 (6,0) 3 (6,0)
<i>Stuhlinkontinenz</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 45 (90,0) 2: 4 (8,0) 3: 1 (2,0) 4: 0 (0,0) 5: 0 (0,0)	4 (8,0) 1 (2,0)
<i>Schmerzen beim Urinieren</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 46 (92,0) 2: 3 (6,0) 3: 1 (2,0) 4: 0 (0,0) 5: 0 (0,0)	1 (2,0) 3 (6,0)
<i>Erhöhte Harnfrequenz / Erhöhter Harndrang</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 40 (80,0) 2: 5 (10,0) 3: 5 (10,0) 4: 0 (0,0) 5: 0 (0,0)	5 (10,0) 1 (2,0)
<i>Schwierigkeiten beim Beginn des Urinierens</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 44 (88,0) 2: 4 (8,0) 3: 1 (2,0) 4: 1 (2,0) 5: 0 (0,0)	2 (4,0) 4 (8,0)
<i>Harninkontinenz</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 42 (84,0) 2: 2 (4,0) 3: 3 (6,0) 4: 2 (4,0) 5: 1 (2,0)	3 (6,0) 1 (2,0)
<i>Schwäche</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 34 (68,0) 2: 4 (8,0) 3: 6 (12,0) 4: 3 (6,0) 5: 3 (6,0)	11 (22,0) 1 (2,0)
<i>Muskelschmerzen</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 28 (56,0) 2: 9 (18,0) 3: 7 (14,0) 4: 4 (8,0) 5: 2 (4,0)	12 (24,0) 1 (2,0)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Symptomcheckliste (selbst- oder fremdbeurteilt), Responderanalysen (ergänzend dargestellt)	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID N = 50 ¹⁾	
	Baseline ²⁾	Vor Zyklus 25
	n (%) ³⁾	n (%) ³⁾
<i>Schwindel</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁵⁾	1: 44 (88,0) 2: 5 (10,0) 3: 1 (2,0) 4: 0 (0,0) 5: 0 (0,0)	2 (4,0) 6 (12,0)
<i>Taubheitsgefühl</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 45 (90,0) 2: 3 (6,0) 3: 1 (2,0) 4: 1 (2,0) 5: 0 (0,0)	2 (4,0) 0 (0,0)
<i>Kribbeln</i> Verbesserung ⁴⁾ Verschlechterung ⁴⁾	1: 41 (82,0) 2: 5 (10,0) 3: 2 (4,0) 4: 1 (2,0) 5: 1 (2,0)	4 (8,0) 1 (2,0)

¹⁾ Es wurden für alle Personen des FAS Symptome mittels der PN-Symptomcheckliste erhoben.

²⁾ Antwortkategorien: 1 – überhaupt nicht; 2 – ein wenig; 3– etwas; 4 – ziemlich viel; 5 – viel.

³⁾ n = Anzahl an verfügbaren Daten; n (%) = Prozentualer Anteil bezogen auf das FAS.

⁴⁾ Veränderung definiert als Verbesserung oder Verschlechterung um eine Antwortkategorie.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KOF: Körperoberfläche; PN: Plexiformes Neurofibrom.

3.4 Lebensqualität

Die Darstellung der patientenberichteten Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben für die Altersgruppe 8–18 Jahre mittels PedsQL ist auf den Zeitraum bis zur Studienvisite vor Zyklus 13 beschränkt, da danach die Rücklaufquote bei unter 70 % lag. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird für Kinder ≥ 8 Jahre direkt über die Befragung der Kinder erhoben und ist damit über die Patientenversion des PedsQL abgebildet.

Für die Patientenpopulation 5–7 Jahre werden die Ergebnisse der elternberichteten Version bis zur Studienvisite vor Zyklus 25 dargestellt, da danach die Rücklaufquote bei unter 70 % lag.

Tabelle 18: PedsQL – selbstberichtet (Alter: 8–18 Jahre) und elternberichtet (Alter: 3–7 Jahre), Responderanalyse für eine Verbesserung um 15 Punkte; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS – Alter: 8–18 Jahre bzw. 3–7 Jahre (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 PedsQL – Responderanalysen für eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte ¹⁾	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID							
	PedsQL – selbstberichtet Alter: 8–18 Jahre N = 34				PedsQL – elternberichtet Alter: 3–7 Jahre N = 16			
	Baseline		Vor Zyklus 13		Baseline		Vor Zyklus 25	
	n ²⁾	MW (SD) ³⁾	n ²⁾	n ⁴⁾ (%)	n ²⁾	MW (SD) ³⁾	n ²⁾	n ⁴⁾ (%)
Gesamtwert	33	73,9 (20,7)	29	7 (20,6) ⁵⁾	16	61,0 (18,2)	13	6 (37,5) ⁶⁾
Körperliche Funktion	33	75,5 (23,0)	29	10 (29,4) ⁵⁾	16	57,2 (27,1)	13	6 (37,5) ⁶⁾
Emotionale Funktion	33	75,9 (22,8)	29	11 (32,4) ⁸⁾	16	62,2 (22,9)	13	6 (37,5) ⁷⁾
Soziale Funktion	33	75,9 (23,4)	29	9 (26,5) ⁸⁾	16	63,1 (23,4)	13	4 (25,0) ⁸⁾
Schulische Funktion	28	66,3 (27,5)	23	- ⁹⁾	15	64,0 (22,0)	10	- ⁹⁾

¹⁾ Es wurden zusätzlich zu den Responderanalysen für eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte für das Dossier (Modul 4) Post-hoc-Responderanalysen für eine Verschlechterung um ≥ 15 Punkte eingereicht.

²⁾ Anteil an Personen mit verfügbaren Daten.

³⁾ Transformierte Skala.

⁴⁾ Anteil an Personen mit Ansprechen. Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die FAS-Subpopulation (Alter: 8–18 Jahre bzw. 3–7 Jahre).

⁵⁾ Es wurde bei 4 von 34 Personen (11,8 %) eine Verschlechterung um mind. 15 Punkte berichtet.

⁶⁾ Es wurde bei 3 von 16 Personen (18,8 %) eine Verschlechterung um mind. 15 Punkte berichtet.

⁷⁾ Es wurde bei keiner Person eine Verschlechterung um mind. 15 Punkte berichtet.

⁸⁾ Es wurde bei 5 von 34 Personen (14,3 %) bzw. 5 von 16 Personen (31,3 %) eine Verschlechterung um mind. 15 Punkte berichtet.

⁹⁾ Keine Darstellung, da Rücklaufquote unter 70 %.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KOF: Körperoberfläche; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

3.5 Sicherheit

Ergebnisse zur Sicherheit innerhalb der Studie SPRINT Phase II Stratum 1 bis zum Datenschnitt vom 31.03.2021 sind in Tabelle 19 zusammengefasst. Die mediane Behandlungsdauer mit Selumetinib wird mit 1.573 Tagen (\cong 4,6 Jahren) für den Datenschnitt vom 31.03.2021 angegeben. Die Nachbeobachtung der Sicherheit sollte bis 30 Tage nach Beendigung der Behandlung erfolgen.

Für die Gesamtraten wurden in Modul 4 Ereignisse, die im eCRF möglicherweise mit der Erkrankung in Zusammenhang stehend, nicht mit in die Analyse einbezogen. Eine vollständige Beschreibung der Ereignisse konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Somit kann nicht beurteilt werden, ob die Auswertung unter Nicht-Berücksichtigung der Ereignisse der Grunderkrankung adäquat erfolgte.

Tabelle 19: Zusammenfassung der UE; Studie SPRINT Phase II, Stratum 1; Sicherheitspopulation (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem ...	Selumetinib 25 mg/m² KOF BID N = 50 n (%)
UE (ergänzend dargestellt)	49 (98,0)
UE CTCAE-Grad \geq 3	34 (68,0)
SUE	15 (30,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ¹⁾	6 (12,0)

¹⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, je nachdem was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; KOF: Körperoberfläche; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 20 sind die Ergebnisse zu den UE mit Inzidenz \geq 10 % nach MedDRA-Systemorgan-klasse und Preferred Term für den Interimsdatenschnitt vom 31.03.2021 dargestellt.

Tabelle 20: UE mit Inzidenz \geq 10 % nach MedDRA-Systemorgan-klasse und Preferred Term; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, Sicherheitspopulation (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 UE mit Inzidenz \geq 10 % MedDRA-Systemorgan-klasse Preferred Term	Selumetinib 25 mg/m² KOF BID N = 50 n (%)
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	49 (98,0)
Alopezie	12 (24,0)
Dermatitis akneiform ¹⁾	28 (56,0)
Trockene Haut	34 (68,0)
Ekzem	14 (28,0)
Änderung der Haarfarbe	12 (24,0)
Schmerzen der Haut	5 (10,0)
Pruritus ¹⁾	26 (52,0)
Ausschlag makulo-papulös ¹⁾	25 (50,0)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 UE mit Inzidenz \geq 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Selumetinib 25 mg/m² KOF BID N = 50 n (%)
Untersuchungen	49 (98,0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	19 (38,0)
Amylase erhöht	10 (20,0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	23 (46,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	12 (24,0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht ¹⁾	39 (78,0)
Kreatinin im Blut erhöht ¹⁾	17 (34,0)
Ejektionsfraktion erniedrigt ¹⁾	13 (26,0)
Hämoglobin erhöht	13 (26,0)
Lipase erhöht	16 (32,0)
Lymphozytenzahl vermindert ¹⁾	15 (30,0)
Lymphozytenzahl erhöht	13 (26,0)
Neutrophilenzahl vermindert ¹⁾	19 (38,0)
Thrombozytenzahl vermindert ¹⁾	6 (12,0)
Gewicht erhöht	5 (10,0)
Leukozytenzahl vermindert ¹⁾	11 (22,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	49 (98,0)
Bauch aufgetrieben	5 (10,0)
Abdominalschmerz	25 (50,0)
Schmerzen im Oberbauch	21 (42,0)
Obstipation	21 (42,0)
Zahnkaries	5 (10,0)
Diarrhö	37 (74,0)
Nausea	36 (72,0)
Schmerzen im Mund	5 (10,0)
Stomatitis ¹⁾	26 (52,0)
Erbrechen	43 (86,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	48 (96,0)
Dehydratation	8 (16,0)
Verminderter Appetit	13 (26,0)
Hyperglykämie	15 (30,0)
Hyperkaliämie	12 (24,0)
Hypermagnesiämie	6 (12,0)
Hypernatriämie	10 (20,0)
Hypoalbuminämie	26 (52,0)
Hypoglykämie	16 (32,0)
Hypokaliämie	15 (30,0)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 UE mit Inzidenz \geq 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Selumetinib 25 mg/m² KOF BID N = 50 n (%)
Hypokalzämie ¹⁾	15 (30,0)
Hyponatriämie	11 (22,0)
Hypophosphatämie	9 (18,0)
Hypomagnesiämie	5 (10,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	44 (88,0)
Fatigue	28 (56,0)
Grippeähnliche Erkrankung	16 (32,0)
Lokalisiertes Ödem	9 (18,0)
Peripheres Ödem ¹⁾	9 (18,0)
Schmerz	11 (22,0)
Pyrexie	31 (62,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	41 (82,0)
Husten	23 (46,0)
Epistaxis	16 (32,0)
Verstopfte Nase	20 (40,0)
Schmerzen im Oropharynx	26 (52,0)
Allergische Rhinitis	17 (34,0)
Rhinorrhoe	7 (14,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	42 (84,0)
Paronychie ¹⁾	28 (56,0)
Otitis media	15 (30,0)
Infektion der oberen Atemwege	13 (26,0)
Pharyngitis	9 (18,0)
Pharyngitis durch Streptokokken	7 (14,0)
Pneumonie	5 (10,0)
Sinusitis	7 (14,0)
Hautinfektion	9 (18,0)
Zellulitis	5 (10,0)
Konjunktivitis	6 (10,0)
Follikulitis	5 (10,0)
Harnwegsinfektionen	5 (10,0)
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes	39 (78,0)
Arthralgie	11 (22,0)
Rückenschmerzen	11 (22,0)
Nackenschmerzen	9 (18,0)
Schmerz in den Extremitäten	18 (36,0)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 UE mit Inzidenz \geq 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Selumetinib 25 mg/m² KOF BID N = 50 n (%)
Erkrankungen des Nervensystems	36 (72,0)
Schwindel	15 (30,0)
Kopfschmerz	28 (56,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	31 (62,0)
Hämaturie	15 (30,0)
Proteinurie	14 (28,0)
Harninkontinenz	9 (18,0)
Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems	29 (58,0)
Anämie ¹⁾	27 (54,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	29 (58,0)
Sturz	14 (28,0)
Frakturen	11 (22,0)
Psychiatrische Erkrankungen	25 (50,0)
Angst	7 (14,0)
Reizbarkeit	5 (10,0)
Schlaflosigkeit	12 (24,0)
Augenerkrankungen	22 (44,0)
Tränensekretion verstärkt	8 (16,0)
Augenschmerzen	5 (10,0)
Verschwommenes Sehen ¹⁾	7 (14,0)
Vaskuläre Erkrankungen	17 (34,0)
Hypertonie	10 (20,0)
Herzerkrankungen	13 (26,0)
Sinustachykardie	11 (22,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	15 (30,0)
Ohrenschmerzen	7 (14,0)
Erkrankungen des Immunsystems	6 (12,0)
Überempfindlichkeit	6 (12,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	7 (14,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	7 (14,0)

¹⁾ Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; KOF: Körperoberfläche; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3 oder höher

In Tabelle 21 sind schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$, nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term für den Interimsdatenschnitt vom 31.03.2021 dargestellt.

Tabelle 21: Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder höher) mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, Sicherheitspopulation (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Selumetinib 25 mg/m² KOF BID N = 50 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (26,0)
Diarrhö	8 (16,0)
Erbrechen	4 (8,0)
Untersuchungen	12 (24,0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht ¹⁾	3 (6,0)
Gewicht erhöht	4 (8,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (20,0)
Paronchie ¹⁾	4 (8,0)
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	6 (12,0)
Dermatitis, akneiform ¹⁾	3 (6,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	4 (8,0)
Hypoxie	4 (8,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (8,0)
Pyrexie	4 (8,0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (8,0)
Synkope	3 (6,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (8,0)
Frakturen	3 (6,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (6,0)

¹⁾ Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KOF: Körperoberfläche; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 22 sind SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA Systemorganklasse für den Interimsdatenschnitt vom 31.03.2021 dargestellt.

Tabelle 22: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA-Systemorganklasse; Studie SPRINT Phase II Stratum 1; Sicherheitspopulation (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ MedDRA-Systemorganklasse	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID N = 50 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (12,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (8,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (6,0)

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; KOF: Körperoberfläche; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Es traten keine UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmenden auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In Tabelle 23 sind UE von besonderem Interesse für den Interimsdatenschnitt vom 31.03.2021 dargestellt.

Tabelle 23: UE von besonderem Interesse (SMQ und zugeordnete Preferred Terms und seltene SMQ bzw. Preferred Terms); Studie SPRINT Phase II Stratum 1, Sicherheitspopulation (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 UE von besonderem Interesse ¹⁾ SMQ Preferred Term	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID N = 50 n (%)
UE von besonderem Interesse – Gesamt	
UE (unabhängig vom Schweregrad)	49 (98,0)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	14 (28,0)
SUE	4 (8,0)
Herzinsuffizienz	
UE (unabhängig vom Schweregrad)	21 (42,0)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0 (0,0)
SUE	1 (2,0)
Ejektionsfraktion erniedrigt	
UE (unabhängig vom Schweregrad)	13 (26,0)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0 (0,0)
SUE	k. A.
Peripheres Ödem	
UE (unabhängig vom Schweregrad)	9 (18,0)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0 (0,0)
SUE	k. A.

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 UE von besonderem Interesse¹⁾ SMQ Preferred Term	Selumetinib 25 mg/m² KOF BID N = 50 n (%)
Periphere Schwellung UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	1 (2,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion verringert UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	1 (2,0) 0 (0,0) k. A.
Effekte der Erythropenie UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	27 (54,0) 2 (4,0) 2 (4,0)
Anämie UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	27 (54,0) 2 (4,0) k. A.
Effekte der Leukopenie UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	29 (58,0) 2 (4,0) 0 (0,0)
Lymphozytenzahl vermindert UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	15 (30,0) 1 (2,0) k. A.
Neutrophilenzahl vermindert UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	19 (38,0) 1 (2,0) k. A.
Leukozytenzahl vermindert UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	11 (22,0) 0 (0,0) k. A.
Muskelbezogene Effekte UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	44 (88,0) 5 (10,0) 2 (4,0)
Akute Nierenschädigung UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	1 (2,0) 1 (2,0) k. A.
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	39 (78,0) 3 (6,0) k. A.
Kreatinin erhöht UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	17 (34,0) 1 (2,0) k. A.

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 UE von besonderem Interesse¹⁾ SMQ <i>Preferred Term</i>	Selumetinib 25 mg/m² KOF BID N = 50 <i>n (%)</i>
Hypokalzämie UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	15 (30,0) 2 (4,0) k. A.
Muskuläre Schwäche UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	1 (2,0) 0 (0,0) k. A.
Muskuloskelettale Schmerzen UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	2 (4,0) 0 (0,0) k. A.
Myalgie UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	2 (2,0) 0 (0,0) k. A.
Erkrankungen des Nagels UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	28 (56,0) 4 (8,0) 0 (0,0)
Paronychie UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	28 (56,0) 4 (8,0) k. A.
Effekte der Entzündung der oralen Mundschleimhaut UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	28 (56,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Cheilitis UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	2 (4,0) 0 (0,0) k. A.
Geschwürbildung im Mund UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	1 (2,0) 0 (0,0) k. A.
Stomatitis UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	26 (52,0) 0 (0,0) k. A.
Epiphysäre Dysplasie UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 UE von besonderem Interesse¹⁾ SMQ <i>Preferred Term</i>	Selumetinib 25 mg/m² KOF BID N = 50 <i>n (%)</i>
Ausschlag, akneiform UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	28 (56,0) 3 (6,0) 0 (0,0)
Dermatitis, akneiform UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	28 (56,0) 3 (6,0) k. A.
Ausschlag, nicht akneiform UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	38 (76,0) 1 (2,0) 0 (0,0)
Pruritus UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	26 (52,0) 0 (0,0) k. A.
Ausschlag UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	3 (6,0) 0 (0,0) k. A.
Ausschlag erythematös UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	1 (2,0) 0 (0,0) k. A.
Ausschlag, makulopapulös UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	25 (50,0) 1 (2,0) k. A.
Juckender Ausschlag UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	1 (2,0) 0 (0,0) k. A.
Okuläre Toxizitäten UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	10 (20,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Chorioretinale Narbe UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	1 (2,0) 0 (0,0) k. A.
Photophobie UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	2 (4,0) 0 (0,0) k. A.
Netzhautablösung UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	1 (2,0) 0 (0,0) k. A.

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 UE von besonderem Interesse¹⁾ SMQ <i>Preferred Term</i>	Selumetinib 25 mg/m² KOF BID N = 50 <i>n (%)</i>
Verschwommenes Sehen UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	7 (14,0) 0 (0,0) k. A.
Gesichtsfeldausfall UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	1 (2,0) 0 (0,0) k. A.
Erkrankungen des Glaskörpers UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	1 (2,0) 0 (0,0) k. A.
Effekte der Thrombozytopenie UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	6 (12,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Thrombozytenzahl vermindert UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	6 (12,0) 0 (0,0) k. A.

¹⁾ In den Studienunterlagen des Dossiers wird die Bezeichnung „Adverse Event of Special Interest (AESI)“ verwendet.
 Abkürzungen: BID: zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe;
 KOF: Körperoberfläche; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: Standardised MedDRA Query;
 (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Selumetinib

Selumetinib (Koselugo®) ist zugelassen für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1). Von der EMA wurde eine bedingte Zulassung erteilt, mit der Auflage Ergebnisse der pivotalen Studie SPRINT mit einer längeren Nachbeobachtungszeit (Phase II: bis zu einem Datenschnitt zum 31.03.2021) vorzulegen.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene pivotalen Studie SPRINT spiegelt die Zulassungspopulation größtenteils wider. In Phase II Stratum 1 der Studie SPRINT wurden Personen mit NF1 und inoperablen PN, die eine signifikante Morbidität verursachten, eingeschlossen. Zudem wurden, wie in klinischen Studien üblich, Anforderungen bezüglich des Performance-Status ($\geq 70\%$ für Karnofsky-Index bzw. Lansky-Index) und einer adäquaten hämatologischen sowie Leber-, Nieren- und Herzfunktion gestellt. Personen mit dem Nachweis eines Optikusglioms, eines malignen Glioms, eines malignen peripheren Nervenscheidentumor (MPNST) oder einer anderen Krebserkrankung, die eine Behandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie nötig machten, waren ausgeschlossen, genauso wie Personen mit spezifischen Augenerkrankungen. Der Einschluss in die Studie SPRINT erfolgte für Kinder ab 3 Jahren, welche in der Lage waren, die Studienmedikation in Form einer Kapsel oral einzunehmen. Insgesamt wurden nur 2 Kinder, die jünger als 5 Jahre waren, in die Zulassungsstudie eingeschlossen. Jüngere Kinder sind in der Studienpopulation daher unterrepräsentiert. Insgesamt scheint die Zulassungspopulation etwas breiter als die Studienpopulation zu sein.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 25 mg/m² Körperoberfläche, zweimal täglich oral eingenommen (alle 12 Stunden). Die Behandlung mit Selumetinib soll so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird bzw. bis zum Auftreten einer Progression der PN oder einer inakzeptablen Toxizität [3]. Die Anwendung von Selumetinib erfolgte Fachinformation-konform in Phase II der Studie SPRINT.

4.2 Design und Methodik der Studie

Bei Phase II der Studie SPRINT handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Studie mit Selumetinib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen PN. Die Studie wird an 4 Studienzentren in den USA durchgeführt. Die Behandlung erfolgte in Zyklen von 28 Tagen ohne Einnahmepausen zwischen den Zyklen. Teilnehmende (mit Krankheitsprogression innerhalb von 1,5 Jahren vor Studieneintritt) erhalten das Studienmedikament so lange sie keine schweren Nebenwirkungen haben und sich die Krankheit nicht verschlimmert. Bei Teilnehmenden ohne Krankheitsprogression in den 1,5 Jahren vor Studieneintritt und ohne Ansprechen (d. h. keine Reduktion des Tumolvolumen um $\geq 20\%$) sollte die Behandlung nach 2 Jahren beendet werden. Die Patientinnen und Patienten sollten für insgesamt 7 Jahre nach Beginn oder 5 Jahre nach Beendigung der Behandlung mit Selumetinib nachverfolgt werden, je nachdem was eine längere Nachbeobachtung bietet.

Für Phase II wird der Datenschnitt vom 31.03.2021 dargestellt.

In Phase II wurden 50 Personen eingeschlossen. Innerhalb der Phase II brachen bis zum Datenschnitt (31.03.2021) 26 Personen (52 %) die Behandlung mit Selumetinib ab; am häufigsten aufgrund von UE, einer Krankheitsprogression oder der Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals (jeweils 12 %). Für 2 Personen (4 %) wird über eine Wiederaufnahme der Behandlung, nach Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, berichtet. Die mediane Behandlungsdauer in

Phase II für den Datenschnitt betrug in etwa 4,6 Jahre. Im Median erhielten die Teilnehmenden 45 Zyklen.

Es brachen 12 Personen (24 %) ihre Studienteilnahme in der Phase II ab, am häufigsten aufgrund des Entzugs der Einverständniserklärung (6 %), anderer Gründe (10 %) und des Wechsels zu einer anderen Behandlung (4 %).

Das mediane Alter zu Baseline lag bei 10,2 Jahren. Die Studienpopulation war überwiegend europäischer Abstammung. Zwischen Diagnose der NF1-Erkrankung und Beginn der Behandlung mit Selumetinib lagen im Median ca. 8 Jahre, zwischen Diagnose des PN und Beginn der Behandlung mit Selumetinib im Median ca. 6 Jahre.

Innerhalb der Studie SPRINT wurde das klinisch relevanteste, inoperable PN, welches mittels volumetrischer 3D-MRT-Messung erfasst werden konnte, als Ziel-PN definiert. Daneben konnten maximal 2 weitere, inoperable PN als zusätzliche Nicht-Zielläsionen für weitere 3D-MRT-Untersuchungen ausgewählt werden. Die dem Ziel-PN zugeschriebenen Morbiditäten waren am häufigsten „Entstellung“ (88 %), „Motordysfunktion“ (66 %), „Blockierung der Atemwege“ (32 %). 52 % der Studienteilnehmenden gaben an, Schmerzen aufgrund der Ziel-PN zu haben. Das Ziel-PN verursachte dabei 1–4 Morbiditäten (Median: 3). Angaben zur Anzahl weiterer PN außer dem Ziel-PN konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Für Phase II wird lediglich im Studienbericht angegeben, dass keine Nicht-Ziel-PN definiert wurden.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie SPRINT als hoch eingestuft.

4.3 Mortalität

Für Studie SPRINT Phase II Stratum 1 wurden keine Todesfälle berichtet (Datenschnitt: 31.03.2021).

4.4 Morbidität

Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe und des kleinen Stichprobenumfangs sehr eingeschränkt.

Bei allen Auswertungen zur Morbidität ist zu beachten, dass keine Erhebung der Morbiditätspunkte nach Abbruch der Einnahme der Studienmedikation erfolgte. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Morbidität der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider. Gemäß Interimsstudienbericht (Datenschnitt: 31.03.2021) sollten patientenrelevante Endpunkte und funktionale Endpunkte nach dem Erhebungszeitpunkt vor Zyklus 49 nur erhoben werden, wenn klinisch indiziert. Weiterhin beziehen die Auswertungen immer nur Teilnehmende mit Angaben zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zu Baseline ein. In Abhängigkeit von der Rücklauf- bzw. Teilnahmequote bzw. des Gesundheitszustands der Non-Responder, können die Angaben für die relativen Häufigkeiten oder Veränderungen über die Zeit daher verzerrt sein.

Globalbeurteilung der klinischen Veränderung

Zur Studienvisite vor Zyklus 13 erzielten 35–50 % der Teilnehmenden im Alter 8–18 Jahre (N = 34), welche den GIC selbst ausfüllten, eine Verbesserung („sehr viel besser“ oder „viel besser“) der über den GIC erhobenen Symptomatik (Tumorschmerz, Tumor-assoziierte Morbidität, Gesamtschmerz). Zum Erhebungszeitpunkt vor Zyklus 25 lag die Rücklaufquote unter 70 %. Für den elternberichteten GIC für die Altersgruppe 5–7 Jahre (N = 14) lag der Anteil an Personen mit einer Verbesserung für die 3 abgefragten Symptome bei 36–64 %. Eine Verschlechterung („sehr viel schlechter“ oder „viel schlechter“) wurde für die Studienpopulation nicht berichtet.

Die Fremdbewertung durch Erziehungsberechtigte wird für die Altersgruppe 5–7 Jahre als adäquat angesehen. Es bleibt jedoch unklar, weshalb eine Fremdbewertung für Kinder < 5 Jahren nicht vorgenommen wurde. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass die Erfassung von Veränderungen mittels GIC in der Forschung kritisch diskutiert wird [22,23,29,30], da die Befragten bei der rückwirkenden Einschätzung einer Veränderung in der Lage sein müssen, sowohl ihren gegenwärtigen Zustand als auch ihren Ausgangszustand zu bewerten und einen Unterschied im Sinne einer Verbesserung, Verschlechterung oder keiner Veränderung zu quantifizieren. Größtenteils werde bei dieser Abschätzung allerdings der gegenwärtige Gesundheitszustand erfasst. Dieser Effekt sei umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist (Recall Bias). Die Interpretation der Ergebnisse für den GIC fällt in diesem Zusammenhang schwer, insbesondere weil es sich bei den Befragten um Kinder und Jugendliche handelte, denen diese vergleichende Einschätzung evtl. schwerfällt, und der Zeitraum bis zur letzten berücksichtigten Studienvsiste vor Zyklus 13 mit ca. einem Jahr sehr lang ist; dies trifft auch für die elternberichtete Bewertung vor Zyklus 25 zu, Dauer ca. 2 Jahre.

Schmerz

Numeric Rating Scale

Von Teilnehmenden im Alter von 8 bis 18 Jahren wurde zur Studienvsiste vor Zyklus 13 von 50 % eine Verbesserung um mindestens 2 Punkte auf der 11-stufigen NRS für den schlimmsten Schmerz eines von den Teilnehmenden bestimmten PN bzw. von 35 % beim Schmerz des durch das ärztliche Prüfpersonal bestimmten PN berichtet. Kein Kind oder Jugendliche zeigte eine Verschlechterung um 2 Punkte oder mehr zur Studienvsiste vor Zyklus 13.

Bei der Interpretation der Responderanalysen ist zu beachten, dass zu Baseline 33,3 % der Teilnehmenden einen Wert < 2 auf der NRS-11 für Schmerzintensität von 0 („keine Schmerzen“) bis 10 („schlimmste vorstellbare Schmerzen“) aufwiesen und somit die Responder-Definition für eine Verbesserung nicht erreichen konnten. Daneben wiesen 12,1 % der Studienteilnehmenden einen Wert > 8 auf und konnten sich demzufolge nicht um 2 Punkte verschlechtern. Die Ergebnisse deuten damit auf eine Verbesserung der Intensität des schlimmsten Schmerzes für die überwiegende Anzahl an Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 18 Jahren mit Schmerzen zu Baseline hin. Die Analysen zu Schmerzlinderungen, welche auch den Konsum von Schmerzmitteln berücksichtigen, bestätigen die Ergebnisse.

Aufgrund des Bezugszeitraums von 7 Tagen und der Erhebung des Endpunkts im Abstand von jeweils ca. 3 Monaten, ermöglicht die Operationalisierung keine Aussagen darüber, inwieweit eine dauerhafte Schmerzlinderung erreicht wird.

In Bezug auf die Intensität des schlimmsten Schmerzes wurden Teilnehmende unter 8 Jahren nicht berücksichtigt, da sie von der patientenberichteten Schmerzerhebung ausgeschlossen waren.

Ab Erhebungszeitpunkt vor Zyklus 25 bei der Patientenpopulation 8–18 Jahre bzw. vor Zyklus 37 bei der Patientenpopulation 5–7 Jahre lag die Rücklaufquote für alle Schmerz-Operationalisierungen (Schmerz Patienten-bestimmtes PN; Schmerz Ziel-PN; Gesamttumorschmerz; Andere Schmerzen) unter 70 %.

Motorfunktion

Grooved Pegboard Test

Für den Grooved Pegboard Test werden leichte bis moderate Verbesserungen festgestellt (Z-Score zur Studienvsiste vor Zyklus 13 (Median (min; max)): „Alle Teilnehmenden – dominante Hand“ (N = 25): -0,35 (-12,2; 19,5) bzw. „Alle Teilnehmenden – nicht dominante Hand“ (N = 25): -0,62 (-11,0; 10,1)). Allerdings kann aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht unterschieden

werden, ob diese Verbesserungen durch die Behandlung mit Selumetinib oder bspw. durch Übungseffekte bedingt sind. Für Teilnehmende mit unilateralem PN sind die Verbesserungen für die beeinträchtigte Hand ähnlich stark ausgeprägt wie für die nicht beeinträchtigte Hand, was eher für den Einfluss von Übungseffekten sprechen würde („Alle Teilnehmenden – Beeinträchtigte Hand“ (N = 8): -0,50 (-11,0; 0,6) bzw. „Alle Teilnehmenden – Nicht-beeinträchtigte Hand“ (N = 8): -0,47 (-12,2; 19,5)).

Eine Auswertung auf Basis der Rohwerte ist dadurch limitiert, dass Kinder bis einschließlich 8 Jahren nur 2/5 des Tests durchführten und die Werte zwischen den Altersgruppen damit schlecht vergleichbar sind. Dieses Problem wird durch die Bildung und Auswertung altersabhängiger Z-Scores umgangen. Allerdings fehlen Angaben zur verwendeten Normstichprobe, sodass die Validität und Repräsentativität der Z-Score-Werte nicht beurteilt werden kann.

Ab der Studiervisite vor Zyklus 25 lag die Teilnahmequote unter 70 %, sodass die Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

PROMIS – Skalen „Mobilität“ und „Obere Extremitäten“

Für die beiden PROMIS-Skalen „Mobilität“ und „Obere Extremitäten“ werden zur Studiervisite vor Zyklus 13 leichte Verbesserungen im FAS für das Alter von 8 bis 18 Jahren beobachtet (Veränderung zu Baseline (LSM [95%-KI]): „Mobilität“: 1,51 [-1,54; 4,57]; „Obere Extremitäten“: 1,70 [-1,15; 4,54]). Zum Erhebungszeitpunkt vor Zyklus 25 lag die Rücklaufquote unter 70 %. Für das FAS mit einem Alter unter 8 Jahren und Motor-PN-bezogener Morbidität liegen deskriptive Auswertungen vor, die nur eine geringe Änderung des T-Scores im Vergleich zu Baseline andeuten.

Die Fremdbewertung durch Erziehungsberechtigte wird für die Altersgruppe 5–7 Jahre als adäquat angesehen.

Ophthalmologische Endpunkte

Sehschärfe

In die Analyse zur Sehschärfe konnten insgesamt nur 5 Personen mit einem orbitalen PN (N = 10) für das PN-betroffene Auge einbezogen werden. Es wurden zum Erhebungszeitpunkt vor Zyklus 37 keine Verbesserungen und eine Verschlechterung um $\geq 0,2$ logMAR für das PN-betroffene Auge beobachtet. Zum Zeitpunkt vor Zyklus 49 lag der Rücklauf unter 70 %.

4.5 Lebensqualität

Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe und des kleinen Stichprobenumfangs sehr eingeschränkt.

Pediatric Quality of Life Inventory

Alter: 8–18 Jahre

Die Responderanalysen zum Erhebungszeitpunkt vor Zyklus 13 zeigen für 21 % der Studienteilnehmenden im Alter von 8 bis 18 Jahren bzw. im Alter < 8 Jahren eine Verbesserung um 15 Punkte im Gesamtwert. Der Anteil an Respondern für eine Verbesserung um 15 Punkte beträgt für die Subskalen „Körperliche Funktion“ 29,4 %, „Emotionale Funktion“ 32,4 % und „Soziale Funktion“ 26,5 %. Eine Verschlechterung um 15 Punkte wurde im Gesamtwert und den Subskalen bei ca. 12 % bzw. in der Subskala „Soziale Funktion“ bei 14 % erreicht. Die Responderanalysen der 4. Subskala „Schulische Funktion“ können leider nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden, da die Rücklaufquote, welche bereits zu Baseline niedriger war als die der anderen Subskalen, im Studienverlauf auf unter 70 % fällt.

Der Mittelwert der Subskala „Schulische Funktion“ lag zu Baseline bei 66 Punkten und war damit niedriger als der Median der 3 anderen Subskalen („Körperliche Funktion“, „Emotionale Funktion“, „Soziale Funktion“: jeweils 76 Punkte). Es muss daher davon ausgegangen werden, dass die Einschränkungen der schulischen Funktion für die Patientenpopulation am stärksten sind. Daher kann die fehlende Beantwortung der Items zur schulischen Funktion im Studienverlauf die Ergebnisse des Gesamtwerts zugunsten von Selumetinib verzerren.

Alter: 3–7 Jahre

Die fremdberichteten Responderanalysen für die Altersgruppe 3–7 Jahre zeigen für ca. 38 % der Studienteilnehmenden im Alter von 3 bis 7 Jahre eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte im Gesamtwert sowie den Subskalen „Körperliche Funktion“ und „Emotionale Funktion“ zur Visite vor Zyklus 25, während der Anteil an Personen mit einer Verbesserung bei den Subskalen „Soziale Funktion“ mit 25 % geringer war. Ab dem Erhebungszeitpunkt vor Visite 37 fiel die Rücklaufquote unter 70 %.

Eine Verschlechterung um 15 Punkte wurde im Gesamtscore bzw. in der Subskala „Körperliche Funktion“ um 18 % und in der Subskala „Soziale Funktion“ um 31 % beobachtet. Keine Verschlechterung wurde hingegen in der Subskala „Emotionale Funktion“ beobachtet. Für die Subskala „Schulische Leistung“ wurde ein Rücklauf von < 70 % zur Visite vor Zyklus 25 beobachtet, weshalb die Ergebnisse dieser Subskala nicht dargestellt werden.

Die Fremdbewertung durch Erziehungsberechtigte wird für die Altersgruppe 5–7 Jahre als adäquat angesehen. Auch bei den Auswertungen zur Lebensqualität ist zu beachten, dass keine Erhebung nach Abbruch der Einnahme der Studienmedikation erfolgte. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Lebensqualität der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider. Weiterhin beziehen die Auswertungen immer nur Personen mit Angaben zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zu Baseline ein. In Abhängigkeit von der Rücklauf- bzw. Teilnahmequote bzw. des Gesundheitszustands der Non-Responder, können die Angaben für die relativen Häufigkeiten oder Veränderungen über die Zeit daher verzerrt sein.

4.6 Sicherheit

Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe und des kleinen Stichprobenumfangs sehr eingeschränkt.

Angaben zur Dauer der Beobachtungszeit für die Sicherheit liegen nicht vor. Die mediane Behandlungsdauer mit Selumetinib wird mit 1.573 Tagen (\cong 4,6 Jahren) für den Datenschnitt vom 31.03.2021 angegeben. Im Studienbericht wird zudem eine mediane Beobachtungsdauer von 1.583 Tagen angegeben. Die Nachbeobachtung der Sicherheit sollte bis 30 Tage nach Beendigung der Behandlung erfolgen.

Der pU berichtet Gesamtraten mit und abzüglich Ereignissen der Grunderkrankung. Als Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen, werden UE, die als „definitiv“, „potenziell“ und „wahrscheinlich“ mit der Erkrankung in Zusammenhang stehend berichtet wurden, nicht in die Analyse mit einbezogen. Eine vollständige Beschreibung dieser Ereignisse konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Zudem beruht das Vorgehen auf der Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals, wodurch eine subjektive Wertung der UE erfolgt und die Nicht-Berücksichtigung der UE maßgebend vom ärztlichen Prüfpersonal abhängig ist. Es werden daher die Ergebnisse ohne Herausrechnen von Ereignissen der Grunderkrankung dargestellt.

Innerhalb der Phase II berichteten bis auf eine Person alle mindestens ein UE. Zudem wurden bei 68 % der Teilnehmenden UE CTCAE-Grad 3 oder höher, bei 30 % SUE und bei 12 % UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, beobachtet.

Teilnehmende waren häufig (> 50 %) von UE folgender Systemorganklassen betroffen: „Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes“ (98 %), „Untersuchungen“ (98 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (98 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (96 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (88%), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (82 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (84 %), „Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes“ (78 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (72 %), „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (62 %), „Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems“ (58 %) und „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (58 %).

UE CTCAE-Grad 3 oder höher betrafen die Systemorganklassen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (26 %), „Untersuchungen“ (24 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (20 %), „Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes“ (12 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (8 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (8 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (8 %), „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (8 %) und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (6 %).

Mit einer Inzidenz von über 5 % traten SUE in den Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (12 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (8 %) und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (6 %) auf.

UE von besonderem Interesse traten bei 98 % der Teilnehmenden auf. Am häufigsten (> 50 %) wurden berichtet: „Effekte der Erythropenie“ (54 %), „Effekte der Leukopenie“ (58 %) „Muskelbezogenen Effekte“ (88 %), „Erkrankungen des Nagels“ (56 %), „Effekte der Entzündung der oralen Mundschleimhaut“ (56 %), „Ausschlag, akneiform“ (56 %) und „Ausschlag, nicht akneiform“ (76 %).

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Selumetinib (Koselugo®) ist zugelassen für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1). Die Nutzenbewertung von Selumetinib basiert auf der zulassungsbegründenden Studie SPRINT, einer offenen, einarmigen, multizentrischen Studie in 2 Phasen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Selumetinib bei Kindern und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen PN aufgrund von NF1. Für die Nutzenbewertung ist Phase II Stratum 1 der Studie SPRINT relevant (zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lag bereits eine PN-bezogene Morbidität vor), da diese das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie SPRINT werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie SPRINT Phase II Stratum 1; FAS (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Darstellung der Ergebnisse	Selumetinib¹⁾ 25 mg/m² KOF BID N = 50	
Mortalität	<i>n</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Todesfälle	50 ²⁾	0 (0,0)
Morbidität		
Global Impression of Change	<i>n</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Alter: 8–18 Jahre, selbstberichtet	34 ³⁾	
<i>Tumorschmerz⁴⁾ Verbesserung⁵⁾ zur Visite vor Zyklus 13</i>	29 ⁶⁾	15 (44,1)
<i>Gesamtschmerz⁴⁾ Verbesserung⁵⁾ zur Visite vor Zyklus 13</i>	29 ⁶⁾	12 (35,3)
<i>Tumor-assoziierte Morbidität⁴⁾ Verbesserung⁵⁾ zur Visite vor Zyklus 13</i>	29 ⁶⁾	17 (50,0)
Alter: 5–7 Jahre, elternberichtet	14 ⁷⁾	
<i>Tumorschmerz⁴⁾ Verbesserung⁵⁾ zur Visite vor Zyklus 13</i>	13 ⁶⁾	8 (57,1)
<i>Gesamtschmerz⁴⁾ Verbesserung⁵⁾ zur Visite vor Zyklus 13</i>	13 ⁶⁾	6 (42,9)
<i>Tumor-assoziierte Morbidität⁴⁾ Verbesserung⁵⁾ zur Visite vor Zyklus 13</i>	13 ⁶⁾	9 (64,3)
Schlimmster Schmerz (NRS-11)⁸⁾, selbstberichtet	34 ³⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
<i>Schmerz Patienten-bestimmtes PN Verbesserung um ≥ 2 Punkte vor Zyklus 13 Verschlechterung um ≥ Punkte vor Zyklus 13</i>	29 ⁶⁾	17 (50,0) 0 (0,0)
<i>Schmerz Ziel-PN Verbesserung um ≥ 2 Punkte vor Zyklus 13 Verschlechterung um ≥ Punkte vor Zyklus 13</i>	24 ⁶⁾	12 (35,3) 0 (0,0)
<i>Gesamttumorschmerz</i>	23 ⁶⁾	- ⁹⁾
<i>Andere Schmerzen</i>	22 ⁶⁾	- ⁹⁾

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Darstellung der Ergebnisse	Selumetinib¹⁾ 25 mg/m² KOF BID N = 50	
Grooved Pegboard Test [Z-Score]¹⁰⁾	25 ¹¹⁾	<i>Median (min; max)</i>
<i>Alle Teilnehmenden – Dominante Hand</i>		
Baseline	25 ⁶⁾	1,1 (-1,0; 12,4)
Veränderung von Baseline zur Visite vor Zyklus 13	22 ⁶⁾	-0,35 (-12,2; 19,5)
<i>Alle Teilnehmenden – Nicht dominante Hand</i>		
Baseline	24 ⁶⁾	2,2 (-0,9; 39,2)
Veränderung von Baseline zur Visite vor Zyklus 13	21 ⁶⁾	-0,62 (-11,0; 10,1)
<i>Teilnehmende mit unilateraler PN – Beeinträchtigte Hand</i>		
Baseline	16 ⁶⁾	1,46 (-0,9; 39,2)
Veränderung von Baseline zur Visite vor Zyklus 13	15 ⁶⁾	-0,50 (-11,0; 0,6)
<i>Teilnehmende mit unilateraler PN – Nicht-beeinträchtigte Hand</i>		
Baseline	17 ⁶⁾	1,78 (-1,0; 12,4)
Veränderung von Baseline zur Visite vor Zyklus 13	16 ⁶⁾	-0,47 (-12,2; 19,5)
<i>Teilnehmende mit bilateraler PN – Dominante Han</i>		
Baseline	17 ⁶⁾	1,93 (-0,1; 6,8)
Veränderung von Baseline zur Visite vor Zyklus 13	16 ⁶⁾	-1,28 (-4,1; 11,3)
<i>Teilnehmende mit bilateraler PN – Nicht-dominante Hand</i>		
Baseline	8 ⁶⁾	2,14 (-0,2; 6,2)
Veränderung von Baseline zur Visite vor Zyklus 13	6 ⁶⁾	0,92 (-1,2; 10,1)
PROMIS¹²⁾		<i>MW (SD) LSM [95%-KI]¹³⁾, p-Wert¹³⁾</i>
Alter: 8–18 Jahre, selbstberichtet	24 ¹⁴⁾	
<i>Skala „Mobilität“</i>		
Baseline	23 ⁶⁾	46,57 (6,54)
Veränderung von Baseline zur Visite vor Zyklus 13	20 ⁶⁾	1,51 [-1,54; 4,57]; 0,327
<i>Skala „Obere Extremitäten“</i>		
Baseline	22 ⁶⁾	45,95 (12,91)
Veränderung von Baseline zur Visite vor Zyklus 13	19 ⁶⁾	1,70 [-1,15; 4,54]; 0,238
Alter: 5–7 Jahre, elternberichtet	9 ¹⁴⁾	<i>MW (SD)</i>
<i>Skala „Mobilität“</i>	8 ⁶⁾	
Baseline		36,15 (5,87)
Veränderung von Baseline zur Visite vor Zyklus 13		3,96 (4,02)
<i>Skala „Obere Extremitäten“</i>	7 ⁶⁾	
Baseline		35,23 (12,90)
Veränderung von Baseline zur Visite vor Zyklus 13		1,67 (4,11)
Sehschärfe¹⁵⁾ – PN-betroffenes Auge	10 ¹⁶⁾	<i>n (%)</i>
Verbesserung um $\geq 0,2$ logMAR zur Visite vor Zyklus 37	4 ⁶⁾	0 (0,0)
Verschlechterung um $\geq 0,2$ logMAR zur Visite vor Zyklus 37	4 ⁶⁾	1 (20,0)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Darstellung der Ergebnisse		Selumetinib ¹⁾ 25 mg/m ² KOF BID N = 50	
Lebensqualität			
PedsQL¹⁷⁾	<i>n</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	
Alter: 8–18 Jahre, selbstberichtet	34 ³⁾		
<i>Gesamtwert</i> Verbesserung um ≥ 15 Punkte zur Visite vor Zyklus 13	29 ⁶⁾	7 (24,1) ¹⁸⁾	
<i>Körperliche Funktion</i> Verbesserung um ≥ 15 Punkte zur Visite vor Zyklus 13	29 ⁶⁾	10 (34,5) ¹⁸⁾	
<i>Emotionale Funktion</i> Verbesserung um ≥ 15 Punkte zur Visite vor Zyklus 13	29 ⁶⁾	11 (37,9) ¹⁹⁾	
<i>Soziale Funktion</i> Verbesserung um ≥ 15 Punkte zur Visite vor Zyklus 13	29 ⁶⁾	9 (31,0) ¹⁹⁾	
<i>Schulische Funktion</i>	23 ⁶⁾	_9)	
Alter: 3–7 Jahre, elternberichtet	16 ⁸⁾		
<i>Gesamtwert</i> Verbesserung um ≥ 15 Punkte zur Visite vor Zyklus 25	13 ⁶⁾	6 (37,5) ²⁰⁾	
<i>Körperliche Funktion</i> Verbesserung um ≥ 15 Punkte zur Visite vor Zyklus 25	13 ⁶⁾	6 (37,5) ²⁰⁾	
<i>Emotionale Funktion</i> Verbesserung um ≥ 15 Punkte zur Visite vor Zyklus 25	13 ⁶⁾	6 (37,5) ²¹⁾	
<i>Soziale Funktion</i> Verbesserung um ≥ 15 Punkte zur Visite vor Zyklus 25	13 ⁶⁾	4 (25,0) ¹⁹⁾	
<i>Schulische Funktion</i>	10 ⁶⁾	_9)	
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse	<i>n</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	
UE (ergänzend dargestellt)	50 ²⁾	49 (98,0)	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	50 ²⁾	34 (68,0)	
SUE	50 ²⁾	15 (30,0)	
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ²²⁾	50 ²⁾	6 (12,0)	

¹⁾ Die mediane Behandlungszeit in Tagen betrug 1.583,0 (min; max: 28; 2.036). Im Studienbericht wird zudem ein Wert von 1.573 Tagen angegeben.

²⁾ FAS entspricht der Sicherheitspopulation.

³⁾ Anzahl an Personen im Alter zwischen 8 und 18 Jahren. Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

⁴⁾ Responderanalysen für eine Veränderung wurden post hoc für den aktuellen Datenschnitt (31.03.2021) für das Dossier (Modul 4) eingereicht. Eine Verschlechterung war definiert als Erreichen der Antwortkategorien „sehr viel schlechter“ oder „viel schlechter“. Bei keiner Person konnte eine Verschlechterung beobachtet werden

⁵⁾ Verbesserung war definiert als Erreichen der Antwortkategorien „sehr viel besser“ oder „viel besser“.

⁶⁾ Verfügbare Daten zur Visite.

⁷⁾ Anzahl an Personen im Alter zwischen 5 und 7 Jahren.

⁸⁾ Es werden die gemäß SAP präspezifizierten Responderanalysen für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um mind. 2 Punkte dargestellt.

⁹⁾ Keine Ergebnisdarstellung, da Rücklaufquote unter 70 %.

¹⁰⁾ Aufgrund fehlender Angaben zur Normstichprobe kann die Validität und Repräsentativität der Normstichprobe für die Berechnung der Z-Scores nicht beurteilt werden.

- ¹¹⁾ FAS ab 5 Jahren mit einem PN in den oberen Extremitäten oder mit bekannter Kompression des zervikalen oder oberen thorakalen Rückenmarks. Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.
- ¹²⁾ Dargestellt sind T-Scores basierend auf der US-Allgemeinbevölkerung mit einem MW von 50 und einer SD von 10. Höhere Werte entsprechen einer besseren körperlichen Funktion.
- ¹³⁾ Berechnet mittels MMRM mit Messwert für die jeweiligen Zeitpunkte, Baseline-Wert, Alter, Anzahl an Morbiditäten zu Baseline und Baseline x Zeitpunkt-Interaktion.
- ¹⁴⁾ FAS mit Motor-PN-bezogener Morbidität. Patientenberichtete Ergebnisse liegen für Teilnehmende im Alter von 8 bis 18 Jahren (N = 24) sowie von 5 bis 7 Jahren vor (N = 9). Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.
- ¹⁵⁾ Sehschärfe des von PN-betroffenen Auges ermittelt mittels HOTV-Sehtafel.
- ¹⁶⁾ FAS mit PN der Augenhöhle. Für 5 Personen war keine Verbesserung der Sehschärfe möglich, da das durch das PN betroffene Auge entfernt worden war (n = 2), das Sehen auf Licht- und Lagewahrnehmung begrenzt war (n = 1) oder die Betroffenen keine Lichtwahrnehmung (n = 2) mehr aufwiesen. Diese Personen wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.
- ¹⁷⁾ Es werden die Ergebnisse der für das Dossier (Modul 4) eingereichten Responderanalysen für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um mind. 15 Punkte auf der transformierten Skala dargestellt.
- ¹⁸⁾ Es wurde bei 4 von 34 Personen (11,8 %) eine Verschlechterung um mind. 15 Punkte berichtet.
- ¹⁹⁾ Es wurde bei 5 von 34 Personen (14,3 %) bzw. 5 von 16 Personen (31,3 %) eine Verschlechterung um mind. 15 Punkte berichtet.
- ²⁰⁾ Es wurde bei 3 von 16 Personen (18,8 %) eine Verschlechterung um mind. 15 Punkte berichtet.
- ²¹⁾ Es wurde bei keiner Person eine Verschlechterung um mind. 15 Punkte berichtet.
- ²²⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, je nachdem was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution; LSM: Least Square Mean; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; NRS-11: Numeric Rating Scale; PN: Plexiformes Neurofibrom; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Afshar K, Mirbagheri A, Scott H, MacNeily AE.** Development of a symptom score for dysfunctional elimination syndrome. *J Urol* 2009;182(Suppl 4):1939-1943.
2. **Alexion Pharma Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Selumetinib (Koselugo), 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 [unveröffentlicht]. 30.06.2023.
3. **AstraZeneca.** Koselugo 10 mg; Koselugo 25 mg Hartkapseln [online]. 05.2023. [Zugriff: 14.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. **AstraZeneca.** 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): study D1532C00057; clinical study protocol amendment R [unveröffentlicht]. 17.04.2020.
5. **AstraZeneca.** 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): study D1532C00057; clinical study report addendum 1 und zugehörige Outputs [unveröffentlicht]. 05.04.2022.
6. **AstraZeneca.** 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): study D1532C00057; clinical study report und zugehörige Outputs [unveröffentlicht]. 28.08.2019.
7. **AstraZeneca.** 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): study D1532C00057; Post-hoc-Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2021, Batch 1-8 [unveröffentlicht]. 2023.
8. **AstraZeneca.** 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): study D1532C00057; statistical analysis plan, version 5.0 [unveröffentlicht]. 21.01.2019.
9. **Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P, et al.** Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):37.
10. **Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S, et al.** ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* 2023;56:101818.
11. **Ciesla N, Dinglas V, Fan E, Kho M, Kuramoto J, Needham D.** Manual muscle testing: a method of measuring extremity muscle strength applied to critically ill patients. *J Vis Exp* 2011(50):2632.
12. **Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al.** Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2016;375(26):2550-2560.

13. **Escolar DM, Henricson EK, Mayhew J, Florence J, Leshner R, Patel KM, et al.** Clinical evaluator reliability for quantitative and manual muscle testing measures of strength in children. *Muscle & Nerve* 2001;24(6):787-793.
14. **European Medicines Agency (EMA).** Koselugo (selumetinib): treatment of neurofibromatosis type 1; EU/3/18/2050; orphan maintenance assessment report [online]. Amsterdam (NED): EMA; 17.06.2021. [Zugriff: 15.09.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/koselugo-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf.
15. **Fisher MJ, Avery RA, Allen JC, Ardern-Holmes SL, Bilaniuk LT, Ferner RE, et al.** Functional outcome measures for NF1-associated optic pathway glioma clinical trials. *Neurology* 2013;81(Suppl 1):S15-S24.
16. **Gajdosik RL, Bohannon RW.** Clinical measurement of range of motion: review of goniometry emphasizing reliability and validity. *Phys Ther* 1987;67(12):1867-1872.
17. **Geiger R, Strasak A, Tremel B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al.** Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150(4):395-399.
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)) vom 3. Februar 2022 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022. [Zugriff: 15.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5266/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_BAnz.pdf.
19. **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]. Berlin (GER): G-BA; 15.11.2021. [Zugriff: 15.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5016/2021-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selumetinib_D-714.pdf.
20. **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)) vom 3. Februar 2022 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022. [Zugriff: 15.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_TrG.pdf.
21. **Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S, et al.** Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro-oncology* 2018;20(12):1643-1651.
22. **Guyatt GH, Norman GR, Juniper EF, Griffith LE.** A critical look at transition ratings. *J Clin Epidemiol* 2002;55(9):900-908.
23. **Kamper SJ, Ostelo RW, Knol DL, Maher CG, de Vet HC, Hancock MJ.** Global Perceived Effect scales provided reliable assessments of health transition in people with musculoskeletal disorders, but ratings are strongly influenced by current status. *J Clin Epidemiol* 2010;63(7):760-766.

24. **Lafayette Instrument.** Grooved Pegboard Test user instructions: model 32025 [online]. Lafayette (USA): Lafayette Instrument; 2002. [Zugriff: 15.09.2023].
URL: <https://web.archive.org/web/20220807124249/https://www.advys.be/docs/GroovedPegboardTestManual.pdf>.
25. **Martin S, Nelson Schmitt S, Wolters PL, Abel B, Toledo-Tamula MA, Baldwin A, et al.** Development and validation of the English Pain Interference Index and Pain Interference Index-Parent report. *Pain Med* 2015;16(2):367-373.
26. **Mathiowetz V, Wiemer DM, Federman SM.** Grip and pinch strength: norms for 6- to 19-year-olds. *American Journal of Occupational Therapy* 1986;40(10):705-711.
27. **Medical Research Council.** Aids to the examination of the peripheral nervous system. London: Her Majesty's Stationery Office; 1976.
28. **Mylius CF, Paap D, Takken T.** Reference value for the 6-minute walk test in children and adolescents: a systematic review. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2016;10(12):1335-1352.
29. **Nixon A, Doll H, Kerr C, Burge R, Naegeli AN.** Interpreting change from patient reported outcome (PRO) endpoints: patient global ratings of concept versus patient global ratings of change, a case study among osteoporosis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:25.
30. **Norman GR, Stratford P, Regehr G.** Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change: the lesson of Cronbach. *J Clin Epidemiol* 1997;50(8):869-879.
31. **Plotkin SR, Davis SD, Robertson KA, Akshintala S, Allen J, Fisher MJ, et al.** Sleep and pulmonary outcomes for clinical trials of airway plexiform neurofibromas in NF1. *Neurology* 2016;87(Suppl 1):S13-20.
32. **Siu K, Al-Harbi S, Clark H, Thabane L, Cheng J, Tarnopolsky M, et al.** Feasibility and reliability of muscle strength testing in critically ill children. *Journal of pediatric intensive care* 2015;4(4):218-224.
33. **Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D.** The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 2003;3(6):329-341.
34. **Varni JW, Seid M, Kurtin PS.** PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care* 2001;39(8):800-812.
35. **Wolters PL, Burns KM, Martin S, Baldwin A, Dombi E, Toledo-Tamula MA, 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):2103-2113.

Anhang

Veränderung des Tumolvolumens

In Tabelle 25 ist die beste erreichbare prozentuale Volumenreduktion (Auswertung nach NCI POB) dargestellt. Für die ICR-Analyse konnten keine Angaben in den Studienunterlagen für den Datenschnitt vom 31.03.2021 identifiziert werden. Gemäß dem Studienbericht zum Datenschnitt vom 29.06.2018 wurden Analysen gemäß ICR als Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Für den Datenschnitt vom 31.03.2021 liegen keine Auswertungen vor.

Tabelle 25: Veränderung des Tumolvolumens, „Beste erreichbare prozentuale Volumenreduktion“; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Veränderung des Tumolvolumens¹⁾ Beste erreichbare prozentuale Volumenreduktion	Selumetinib²⁾ 25 mg/m² KOF BID N = 50
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	50 (100) 837,1 (925,01) ²⁾
<i>Auswertung gemäß NCI POB³⁾ – bis Datenschnitt (31.03.2021)</i> n (%) MW (SD)	48 (96,0) -26,5 (13,56)
<i>Auswertung gemäß ICR⁴⁾ – bis Datenschnitt (31.03.2021)</i> n (%) MW (SD)	k. A.

¹⁾ Die Auswertung erfolgte mittels 3D-MRT-Volumenbestimmung.

²⁾ Zu Baseline betrug das Tumolvolumen im Median 487,5 (min; max: 5,6; 3.820,0).

³⁾ Die Evaluierung erfolgte durch eine/n Expert/in der REiNS-Arbeitsgruppe zur Tumorbildgebung für alle Teilnehmenden der Studie zeitnah nach dem MRT-Scan gemäß den REiNS-Kriterien. Für den Datenschnitt vom 26.06.2018 wurde für den Endpunkt folgendes Ergebnis berichtet (MW (SD)): -25,3 (12,33).

⁴⁾ Die Evaluierung erfolgte durch eine/n von drei zur Verfügung stehenden Radiologinnen/Radiologen für alle Teilnehmenden der Studie retrospektiv nach dem MRT-Scan gemäß den REiNS-Kriterien. Für den Datenschnitt vom 29.06.2018 wurde für den Endpunkt folgendes Ergebnis berichtet (MW (SD)): -23,4 (13,35).

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; ICR: Independent Centralized Review; k. A.: keine Angabe; KOF: Körperoberfläche; MRT: Magnetresonanztomographie; MW: Mittelwert; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; NCI POB: Pediatric Oncology Branch des National Cancer Institute; SD: Standardabweichung.

Objektive Ansprechrate

In Tabelle 26 sind die Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate (Auswertung nach NCI POB) dargestellt. Gemäß Studienbericht zum Datenschnitt vom 29.06.2018 wurden Analysen gemäß ICR als Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Für den Datenschnitt vom 31.03.2021 liegen keine Auswertungen vor.

Tabelle 26: Objektive Ansprechrate; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Objektive Ansprechrate (CR + PR)¹⁾ Primärer Endpunkt	Selumetinib²⁾ 25 mg/m² KOF BID N = 50 n (%)
<i>Auswertung gemäß NCI POB³⁾</i>	
Verfügbare Daten	50 (100)
Anteil an Personen mit ORR	34 (68,0)
Anteil an Personen mit CR	0 (0,0)
Anteil an Personen mit bestätigtem PR	34 (68,0)
Mediane Beobachtungsdauer, Zyklen (min; max)	8 (4 ;42)
Mediane Zeit bis zum Ereignis, Zyklen (min; max) ⁵⁾	8 (4; 8)
Auswertung gemäß ICR ⁵⁾	k. A.

¹⁾ Die Objektive Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil an Personen mit CR (Vollständiger Rückgang der Zielläsion) oder PR (Reduktion im Volumen der Zielläsion um mind. 20 % im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline). Ein PR galt als bestätigt, wenn dieses bis zur nächsten Untersuchung innerhalb von 3–6 Monaten bestehen blieb. Es gingen Daten bis zur Krankheitsprogression bzw. Abwesenheit einer Krankheitsprogression bis zur zuletzt verfügbaren MRT-Messung ein.

²⁾ Es gingen nur Personen in die Analyse ein, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

³⁾ Die Evaluierung des Tumolvolumens erfolgte durch eine/n Expert/in der REiNS-Arbeitsgruppe zur Tumorbildgebung für alle Teilnehmenden der Studie zeitnah nach dem MRT-Scan gemäß den REiNS-Kriterien. Für den Datenschnitt vom 29.06.2018 wurde für 33 Personen (66,0 %) ein objektives Ansprechen (CR + PR) berichtet.

⁴⁾ Zeit bis zum partiellen oder vollständigen Ansprechen (ORR = PR oder CR).

⁵⁾ Die Evaluierung erfolgte durch eine/n von drei zur Verfügung stehenden Radiologinnen/Radiologen für alle Teilnehmenden der Studie retrospektiv nach dem MRT-Scan gemäß den REiNS-Kriterien. Für den Datenschnitt vom 29.06.2018 wurde für 22 Personen (44,0 %) ein objektives Ansprechen (CR + PR) berichtet.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; CR: Vollständiges Ansprechen; FAS: Full Analysis Set; ICR: Independent Centralized Review; k. A.: keine Angabe; KOF: Körperoberfläche; MRT: Magnetresonanztomographie; NCI POB: Pediatric Oncology Branch des National Cancer Institute; ORR: Objektive Ansprechrate; PR: Partielles Ansprechen; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.

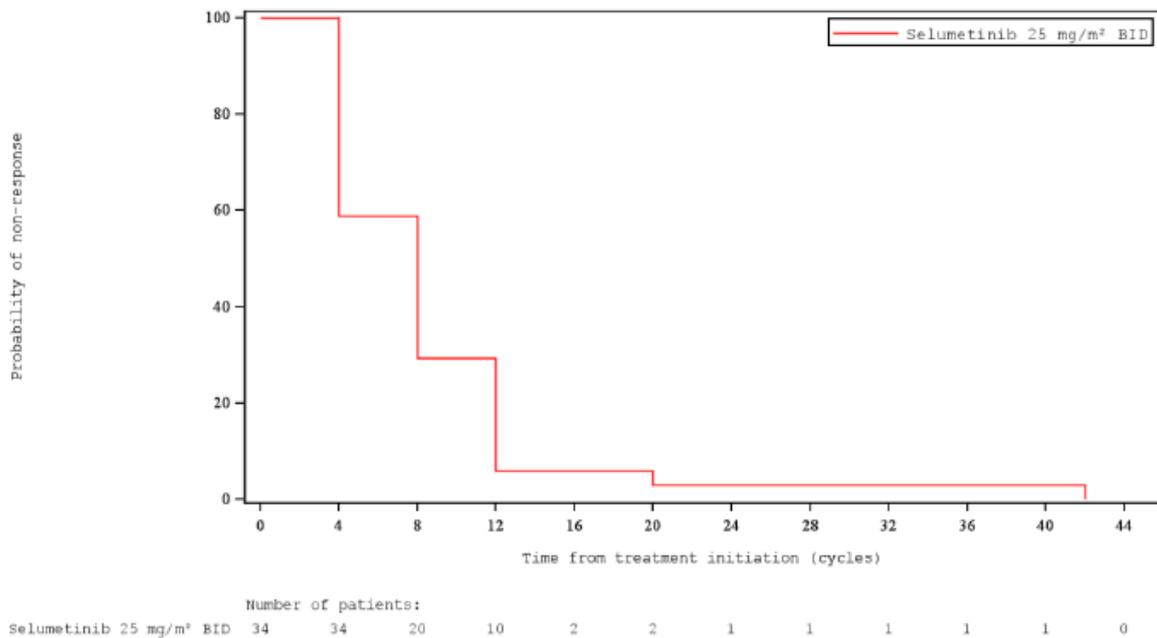


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts „Zeit bis zum objektiven Ansprechen“;
Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021) [2]

Progressionsfreies Überleben

In Tabelle 27 sind die Ergebnisse zum PFS (Auswertung nach NCI POB) dargestellt. Gemäß Studienbericht zum Datenschnitt vom 29.06.2018 wurden Analysen gemäß ICR als Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Für den Datenschnitt vom 31.03.2021 liegen keine Auswertungen vor.

Tabelle 27: Progressionsfreies Überleben; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Progressionsfreies Überleben ¹⁾²⁾	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID N = 50 n (%) ³⁾
<i>Auswertung gemäß NCI POB⁴⁾</i> Verfügbare Daten Anteil an Personen mit PFS Anteil an Personen verstorben Anteil an Personen mit Volumenzunahme der Zielläsion um mind. 20 % Zensierte Daten	50 (100) 10 (20,0) 0 (0,0) 10 (20,0) 40 (80,0)
Auswertung gemäß ICR ⁵⁾	k. A.

¹⁾ PFS war definiert als Versterben oder bis zur Krankheitsprogression, operationalisiert als mind. 20 % Zunahme im Tumolvolumen.

²⁾ Das Auftreten neuer PN (mit Ausnahme von einzelnen, neuen subkutanen Neurofibromen) oder eine eindeutige Progression bestehender klinisch relevanter Nicht-Ziel-PN wird ebenfalls als PD betrachtet. Eine Verschlimmerung bestehender Symptome oder das Auftreten neuer Symptome, die länger als 7 Tage andauern und von denen man annimmt, dass sie eindeutig mit dem PN zusammenhängen, sollte durch eine Wiederholung der MRT-Untersuchung bewertet werden. Patientinnen und Patienten sollten nicht allein aufgrund neuer oder verstärkter Symptome als Personen mit fortschreitender Erkrankung eingestuft werden, ohne dass der Fall mit dem ärztlichen Prüfpersonal besprochen wurde.

³⁾ Es gingen nur Personen in die Analyse ein, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

⁴⁾ Die Evaluierung des Tumolvolumens erfolgte durch eine/n Expert/in der REiNS-Arbeitsgruppe zur Tumorbildgebung für alle Teilnehmenden der Studie zeitnah nach dem MRT-Scan gemäß den REiNS-Kriterien. Für den Datenschnitt vom 29.06.2018 wurde bei 3 Personen (6,0 %) ein PFS beobachtet.

⁵⁾ Die Evaluierung erfolgte durch eine/n von drei zur Verfügung stehenden Radiologinnen/Radiologen für alle Teilnehmenden der Studie retrospektiv nach dem MRT-Scan gemäß den REiNS-Kriterien. Für den Datenschnitt vom 29.06.2018 wurde bei 11 Personen (22,0 %) eine Progression berichtet.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich, FAS: Full Analysis Set; ICR: Independent Centralized Review; k. A.: keine Angabe; KOF: Körperoberfläche; MRT: Magnetresonanztomographie; NCI POB: Pediatric Oncology Branch des National Cancer Institute; PD: Progrediente Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PN: Plexiformes Neurofibrom; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.

Gefähigkeit

Der prozentuale Anteil an Personen mit nicht-fehlenden Werten für den 6MWT lag zu den Erhebungszeitpunkten nach Zyklus 13 unter 70 %, weshalb keine Darstellung der Daten über Zyklus 13 hinaus erfolgt.

Tabelle 28: Veränderungen der 6-Minuten-Gehstrecke; Studie SPRINT Phase II Stratum 1, FAS ab 5 Jahren mit PN der unteren Extremitäten, Kompression des Rückenmarks und PN der oberen Atemwege (Interimsdatenschnitt: 31.03.2021)

Studie SPRINT Phase II Stratum 1 Veränderungen der 6-Minuten-Gehstrecke (Meter)	Selumetinib 25 mg/m ² KOF BID N = 34
<i>Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	<i>n</i> = 32 ¹⁾ 492,7 (162,1) 454,0 (135,0; 850,0)
Veränderung zu Baseline – Vor Zyklus 13 LSM [95%-KI]; p-Wert ²⁾	<i>n</i> = 28 ¹⁾ -0,34 [-34,2; 33,5]; 0,98

¹⁾ Verfügbare Daten.

²⁾ LSM, KI und p-Wert adjustiert für Studienvisite, Baseline-Wert, Alter, Anzahl an Morbiditäten zu Baseline und Baseline x Studienvisite-Interaktion mittels MMRM.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; LSM: Least Square Mean; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; PN: Plexiformes Neurofibrom; SD: Standardabweichung.