

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selumetinib (Koselugo[®])

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	46
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	52

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie SPRINT	14
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie D1346C00013	21
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie D1346C00011	24
Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Sicherheit aus der Studie D1346C00015	28
Tabelle 1-11: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Sicherheit aus der Studie SPRINKLE	28
Tabelle 1-12: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie ESR-17-12847	29
Tabelle 1-13: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	48
Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	49
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	50
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	51
Tabelle 1-18: Empfohlene Dosis basierend auf der KOF	52

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Zehn Jahre alter Patient aus der SPRINT Studie nach einem Jahr unter Selumetinib-Behandlung.....	41
Abbildung 1-2: Zehn Jahre alter Patient aus der SPRINT Studie nach fünf Jahren unter Selumetinib-Behandlung.....	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten Gehtest (engl. 6-Minute Walking Test)
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
AWG	Anwendungsgebiet
BID	Zweimal täglich
BOR	Bestes objektives Ansprechen (engl. Best Objective Response)
BSC	Best-Supportive-Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIGC	Clinical Global Impression of Change
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOR	Dauer des Ansprechens (engl. Duration of Response)
DVQ	Disfunctional Voiding Questionnaire
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in One Second
FEV _{0.75}	Forced Expiratory Volume in 0.75 Seconds
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIC	Global Impression of Change
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HOTV	Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICR	Independent Centralized Review
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MEK	Mitogen aktivierte Proteinkinase-Kinase (engl. Mitogen activated Protein Kinase Kinase)
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MMT	Manueller Muskeltest
MRT	Magnetresonanztomographie
n. b.	Nicht berechenbar
n. e.	Nicht erreicht
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NRS-11	Numerische Rating-Skala (engl. Numerical Rating Scale)
ORR	Objektive Ansprechrage (engl. Objective Response Rate)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. Progression-free Survival)
PII	Schmerzbeeinträchtigungsindex (engl. Pain Interference Index)
PN	Plexiformes Neurofibrom
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PZN	Pharmazentralnummer
R ₂₀	Atemwegswiderstand 20 Hertz
ROM	Bewegungsfreiheit (engl. Range of Motion)
s	Standardabweichung
SE	Standardfehler (engl. Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (engl. Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Die Koselugo-Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert. ^a	24.10.2025
a: Die Indikationserweiterung umfasst erwachsene Patienten.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	BSC
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.		

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

Selumetinib ist gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen. Der Zusatznutzen von Selumetinib gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt. Aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. € Umsatzschwelle gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V, verfällt diese Regelung jedoch. Im vorliegenden Dossier wird, nach entsprechender Aufforderung des G-BA vom 14. Oktober 2025, der Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber der zVT abgeleitet.

Das Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema zVT fand am 08. April 2021 mit der Vorgangsnummer 2021-B-031 statt. Hierbei wurde die in Tabelle 1-6 genannte zVT festgelegt.

Selumetinib (Koselugo[®]) ist seit Juni 2021 die erste zugelassene medikamentöse Therapie zur zielgerichteten Behandlung von Kindern und Jugendlichen (ab drei Jahren) mit symptomatischen, inoperablen PN mit NF1.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Derzeit gibt es neben Selumetinib seit Juli 2025 mit Mirdametinib eine weitere von der Europäischen Kommission zugelassene medikamentöse Therapiealternative für die Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Patienten mit NF1. Jedoch ist Mirdametinib im deutschen Markt erst seit dem 01. Oktober 2025 verfügbar und entsprechend nicht im Versorgungsalltag etabliert. Zudem ist Mirdametinib nicht in Leitlinien oder Konsensuspapieren erwähnt. Eine frühe Nutzenbewertung ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht erfolgt. Daher kommt Mirdametinib als zVT vorliegend nicht in Betracht. Demnach stimmt Alexion Pharma Germany GmbH der vom G-BA festgelegten zVT zu.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

In zwei vorangegangenen Verfahren wurde Selumetinib bereits vom G-BA hinsichtlich eines Zusatznutzens bewertet. Im Verfahren 2021-08-15-D-714 wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. In den Tragenden Gründen betonte der G-BA insbesondere die „Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumfanges“, da diese mit einer potenziellen Verbesserung funktioneller Einschränkungen und äußerlich sichtbarer Veränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 einhergeht. Der G-BA würdigte in seiner Bewertung die beobachteten Effekte als therapeutisch bedeutsam, wobei potenzielle Unsicherheiten aufgrund des einarmigen Studiendesigns bestünden. Im vorliegenden Krankheitsbild und -stadium sei jedoch mit hinreichender Sicherheit davon auszugehen, dass im natürlichen Verlauf der Erkrankung keine Spontanremissionen auftraten, sodass die Wirkung von Selumetinib als ursächlich angesehen werden kann.

Auch im Verfahren 2023-07-01-D-959 bestätigte der G-BA den nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Selumetinib. Wie bereits im ersten Verfahren wurde die Reduktion des Tumorumfanges als wichtiges Therapieziel bewertet, insbesondere vor dem Hintergrund tumorbedingter Entstellungen und Funktionseinschränkungen. Im Rahmen der Neubewertung wurde ein erweiterter Datensatz berücksichtigt, der längere Nachbeobachtungszeiträume umfasste. Trotz verbleibender Unsicherheiten erkannte der G-BA auf Basis dieser zusätzlichen Evidenz erneut eine klinisch relevante Verbesserung des therapeutischen Nutzens von Selumetinib, insbesondere durch die dokumentierte Volumenverkleinerung, an.

Die nun vorliegende Nutzenbewertung erfolgt im Rahmen einer Bewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V. Im Vergleich zu den vorangegangenen Verfahren umfasst das vorliegende Dossier zusätzliche Evidenz. Die Daten der Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** wurden mit Ergebnissen zu einem längeren Beobachtungszeitraum aktualisiert. Unterstützende Ergebnisse stehen aus den Studien **D1346C00015**, **SPRINKLE** und **ESR-17-12847** zur Verfügung. Darüber hinaus wurden historische Vergleiche gegenüber BSC vorgenommen, um die beobachteten Effekte unter Selumetinib zusätzlich kontextualisieren und einordnen zu können. Die gegenwärtige Studienlage erhöht nicht nur die Aussagekraft der vorliegenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse, sondern die neu eingereichte Evidenz bestätigt zudem die nachgewiesenen positiven Effekte von Selumetinib in diesem vulnerablen pädiatrischen Patientenkollektiv.

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse mit Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von Selumetinib für die patientenrelevanten Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit aus der pivotalen Studie **SPRINT** ist in Tabelle 1-7, für die Studie **D1346C00013** in Tabelle 1-8, für die Studie **D1346C00011** in Tabelle 1-9, für die Studie **D1346C00015** in Tabelle 1-10, für die Studie **SPRINKLE** in Tabelle 1-11 sowie für die Studie **ESR-17-12847** in Tabelle 1-12 dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Motorfunktion		
PROMIS	<i>PROMIS – Selbstberichtet (8–18 Jahre)</i> <i>n/N (%)</i>	beträchtlich
	<u>Mobilität</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 6/22 (27,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 3/22 (13,6)	
	<u>obere Extremitäten</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 7/21 (33,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 5/21 (23,8)	
	<i>PROMIS – Elternberichtet (5–7 Jahre)</i> <i>n/N (%)</i>	
	<u>Mobilität</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 4/8 (50,0) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 1/8 (12,5)	
	<u>obere Extremitäten</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 3/8 (37,5) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 0/8 (0,0)	
MMT	<i>MMT – Gesamt</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 2/30 (6,7) [0,8; 22,1] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/30 (3,3) [0,1; 17,2]	
	<i>MMT – Unilateral obere Extremität</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/11 (9,1) [0,2; 41,3] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/11 (0,0) [0,0; 28,5]	
	<i>MMT – Unilateral untere Extremität</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/12 (8,3) [0,2; 38,5] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/12 (0,0) [0,0; 26,5]	
	<i>MMT – Bilateral obere Extremitäten</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/6 (0,0) [0,0; 45,9] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/6 (16,7) [0,4; 64,1]	
	<i>MMT – Bilateral untere Extremitäten</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
ROM	<i>ROM – Gesamt</i> <i>Mittelwert ± s</i>	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 97,73 ± 168,154	
	<i>ROM – Unilateral untere Extremität</i> <i>Mittelwert ± s</i>	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -4,00 ± 50,107	
	<i>ROM – Unilateral obere Extremität</i> <i>Mittelwert ± s</i>	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 123,00 ± 181,054	
	<i>ROM – Bilateral untere Extremität</i> <i>Mittelwert ± s</i>	
	Keine ausreichenden Daten für die Analyse zu Zyklus 49 verfügbar	
	<i>ROM – Bilateral obere Extremität</i> <i>Mittelwert ± s</i>	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 199,67 ± 225,567	
Grooved Pegboard-Test	<i>Grooved Pegboard Test – Z-Score – PN beeinträchtigte Hand</i> <i>Mittelwert ± s</i>	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -1,39 ± 1,646	
Greifkraft und Schlüsselgriff	<i>Greifkraft – linke Hand (in kg)</i> <i>Mittelwert ± s</i>	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 10,09 ± 16,103	
	<i>Greifkraft – rechte Hand (in kg)</i> <i>Mittelwert ± s</i>	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 13,06 ± 15,412	
	<i>Schlüsselgriff – unilateraler PN – beeinträchtigte Hand (in kg)</i> <i>Mittelwert ± s</i>	
	Veränderung Zyklus 37 gegenüber Baseline: 6,19 ± 9,457	
Beinlängen-diskrepanz	<i>Unterschied in der Beinlänge (cm)</i> <i>Mittelwert ± s</i>	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -1,01 ± 1,387	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Sehfähigkeit	<i>Sehtest – HOTV-Tafel – rechtes Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	nicht quantifizierbar
	Verbesserung ($\geq 0,2$ logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung ($\geq 0,2$ logMAR): 1/5 (20,0) [0,5; 71,6]	
	<i>Sehtest – HOTV-Tafel – linkes Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung ($\geq 0,2$ logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung ($\geq 0,2$ logMAR): 3/5 (60,0) [14,7; 94,7]	
	<i>Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – rechtes Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung ($\geq 0,2$ logMAR): – Verschlechterung ($\geq 0,2$ logMAR): –	
	<i>Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – linkes Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung ($\geq 0,2$ logMAR): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung ($\geq 0,2$ logMAR): 1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	
	<i>Exophthalmometrie – rechtes Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 2/7 (28,6) [3,7; 71,0] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	
	<i>Exophthalmometrie – linkes Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	
	<i>Exophthalmometrie – von PN beeinträchtigtes Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	
	<i>Exophthalmometrie – nicht beeinträchtigtes Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 3/7 (42,9) [9,9; 81,6] Verschlechterung (≥ 2 mm): 6/7 (85,7) [42,1; 99,6]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Atemfunktion	<i>FEV_{1/0,75}</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 15 %): 9/11 (81,8) [48,2; 97,7] Verschlechterung (≥ 15 %): 2/11 (18,2) [2,3; 51,8]	
	<i>R₂₀</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 15 %): 5/10 (50,0) [18,7; 81,3] Verschlechterung (≥ 15 %): 5/10 (50,0) [18,7; 81,3]	
	<i>AHI (Events/Schlafstunde)</i> <i>Mittelwert ± s</i>	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: +0,575 ± 1,4614	
Darm- und Blasenfunktion: DVQ	<i>DVQ – Selbstberichtet</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 7,8 Punkte): 1/1 (100,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 7,8 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	
	<i>DVQ – Elternberichtet</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 7,8 Punkte): 3/8 (37,5) [8,5; 75,5] Verschlechterung (≥ 7,8 Punkte): 1/8 (12,5) [0,3; 52,7]	
Allgemeiner Gesundheitszustand		
Symptomcheckliste	<i>Verbesserung der Symptome der Symptomcheckliste</i>	beträchtlich
	Je nach Symptom Verbesserung um mindestens eine Kategorie bei 2 % – 51 % der Patienten	
6MWT	<i>6MWT</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 30 m): 20/31 (64,5) [45,4; 80,8] Verschlechterung (≥ 30 m): 17/31 (54,8) [36,0; 72,7]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
GIC	GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Tumorschmerz n/N (%)	beträchtlich
	Verbesserung ^a : 25/31 (80,6) Verschlechterung ^b : 1/31 (3,2)	
	GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtschmerz n/N (%)	
	Verbesserung ^a : 23/31 (74,2) Verschlechterung ^b : 1/31 (3,2)	
	GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität n/N (%)	
	Verbesserung ^a : 27/31 (87,1) Verschlechterung ^b : 0/31 (0,0)	
	GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Tumorschmerz n/N (%)	
	Verbesserung ^a : 11/15 (73,3) Verschlechterung ^b : 1/15 (6,7)	
	GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Gesamtschmerz n/N (%)	
	Verbesserung ^a : 10/15 (66,7) Verschlechterung ^b : 2/15 (13,3)	
	GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität n/N (%)	
	Verbesserung ^a : 13/15 (86,7) Verschlechterung ^b : 0/15 (0,0)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL	PedsQL: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtscore n/N (%) [95 %-KI]	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 13/31 (41,9) [24,5; 60,9] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 7/31 (22,6) [9,6; 41,1]	
	PedsQL: Elternberichtet (3–7 Jahre) – Gesamtscore n/N (%) [95 %-KI]	
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 12/16 (75,0) [47,6; 92,7] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 5/16 (31,3) [11,0; 58,7]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
UE	UE n/N (%)	kein Zusatznutzen
	49/50 (98,0)	
	SUE n/N (%)	
	15/50 (30,0)	
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) n/N (%)	
	34/50 (68,0)	
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE n/N (%)	
	6/50 (12,0)	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Erreichen der Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“ b: Erreichen der Kategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“ Datenschnitt: 31. März 2021		

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

Endpunkt	Studie D1346C00013 (N = 12) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumen- änderung der Zielläsion	<i>Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion</i> <i>Mittelwert ± s</i> <i>Median</i>	beträchtlich
	-30,88 ± 27,62	
	-35,60	
	<i>Anzahl Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %</i> <i>n/N (%)</i>	
	66,7	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie D1346C00013 (N = 12) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Ansprechen	ORR n/N (%)	beträchtlich
	6/12 (50,0)	
	BOR n/N (%)	
	Vollständiges Ansprechen: 0/12 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 6/12 (50,0) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 1/12 (8,3) Stabile Erkrankung: 3/12 (25,0) Krankheitsprogression: 2/12 (16,7) Nicht beurteilbar: 0/12 (0,0)	
	DOR n/N (%) Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]	
	Ansprechen mit nachfolgender Progression: 1/4 (25,0) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 3/4 (75,0) n. e. [7,46; n. e.]	
Allgemeiner Gesundheitszustand		
CGIC	n/N (%)	beträchtlich
	Verbesserung ^a : 4/12 (33,3) Verschlechterung ^b : 0/12 (0,0)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL	PedsQL: Selbstberichtet – Gesamtscore Mittelwert ± s	beträchtlich
	Veränderung Zyklus 25 gegenüber Baseline: 8,97 ± 9,084	
	PedsQL: Elternberichtet – Gesamtscore Mittelwert ± s	
	Veränderung Zyklus 25 gegenüber Baseline: 3,62 ± 13,468	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie D1346C00013 (N = 12) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
UE	UE n/N (%)	kein Zusatznutzen
	12/12 (100,0)	
	SUE n/N (%)	
	1/12 (8,3)	
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) n/N (%)	
	2/12 (16,7)	
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE n/N (%)	
	0/12 (0,0)	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Erreichen der Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“ b: Erreichen der Kategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“ Datenschnitt: 23. Dezember 2022		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumen- änderung der Zielläsion	<i>Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion</i> <i>Mittelwert ± s</i> <i>Median</i>	beträchtlich
	<u>Prüfarzt</u> -42,30 ± 15,954 -47,30	
	<u>ICR</u> -29,56 ± 22,619 -32,40	
	<i>Anzahl Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %</i> <i>(%)</i>	
	<u>Prüfarzt</u> 93,8	
	<u>ICR</u> 68,8	
Volumen- änderung der nicht-Zielläsion	<i>Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion</i> <i>Mittelwert ± s</i> <i>Median</i>	beträchtlich
	N = 1 <u>Prüfarzt</u> -36,92 ± n. b. -36,92	
	<u>ICR</u> -14,90 ± n. b. -14,90	
	<i>Anzahl Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %</i> <i>n/N (%)</i>	
	N = 1 <u>Prüfarzt</u> 100,0	
	<u>ICR</u> 0,0	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Ansprechen	<i>ORR</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	beträchtlich
	<u>Prüfarzt</u> 13/16 (81,3) [54,4; 96,0]	
	<u>ICR</u> 10/16 (62,5) [35,4; 84,8]	
	<i>BOR</i> <i>n/N (%)</i>	
	<u>Prüfarzt</u> Vollständiges Ansprechen: 0/16 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 13/16 (81,3) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 2/16 (12,5) Stabile Erkrankung: 1/16 (6,3) Krankheitsprogression: 0/16 (0,0) Nicht beurteilbar: 0/16 (0,0)	
	<u>ICR</u> Vollständiges Ansprechen: 0/16 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 10/16 (62,5) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 1/16 (6,3) Stabile Erkrankung: 4/16 (25,0) Krankheitsprogression: 1/16 (6,3) Nicht beurteilbar: 0/16 (0,0)	
	<i>TTR</i> <i>n/N (%)</i> <i>Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]</i>	
	<u>Prüfarzt</u> 13/16 (81,3) 3,7 [3,55; 7,39]	
	<u>ICR</u> 10/16 (62,5) 8,7 [3,55; 9,30]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
	<i>DOR</i> <i>n/N (%)</i> <i>Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]</i>	
	<u>Prüfarzt</u> Ansprechen mit nachfolgender Progression: 3/13 (23,1) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 10/13 (76,9) n. e. [14,75; n. e.]	
	<u>ICR</u> Ansprechen mit nachfolgender Progression: 2/10 (20,0) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 8/10 (80,0) n. e. [11,10; n. e.]	
PFS	<i>n/N (%)</i> <i>Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]</i>	beträchtlich
	<u>Prüfarzt</u> Progression: 5/16 (31,3) Median: n. e. [21,91; n. e.]	
	<u>ICR</u> Progression: 6/16 (37,5) Median: n. e. [14,78; n. e.]	
Schmerz		
PII	<i>Selbstberichtet (Zyklus 24)</i> <i>Mittelwert ± SE</i>	beträchtlich
	-0,8 ± 0,12	
	<i>Elternberichtet (Zyklus 24)</i> <i>Mittelwert ± SE</i>	
	-0,6 ± 0,13	
Motorfunktion		
PROMIS	<i>Selbstberichtet (Zyklus 24)</i> <i>Mittelwert ± SE</i>	beträchtlich
	Itembank Mobilität: 2,7 ± 0,51 Itembank obere Extremitäten: 0,3 ± 0,30	
	<i>Elternberichtet (Zyklus 16)</i> <i>Mittelwert ± SE</i>	
	Itembank Mobilität: 1,3 ± 0,57 Itembank obere Extremitäten: 1,5 ± 0,43	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL	<i>PedsQL: Selbstberichtet – Gesamtscore (Zyklus 24)</i> <i>Mittelwert ± SE [95 %-KI]</i>	beträchtlich
	12,4 ± 1,51 [9,4; 15,4]	
	<i>PedsQL: Elternberichtet – Gesamtscore (Zyklus 24)</i> <i>Mittelwert ± SE [95 %-KI]</i>	
	24,0 ± 3,22 [17,5; 30,5]	
Sicherheit		
UE	<i>UE</i> <i>n/N (%)</i>	kein Zusatznutzen
	16/16 (100,0)	
	<i>SUE</i> <i>n/N (%)</i>	
	3/16 (18,8)	
	<i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i> <i>n/N (%)</i>	
	3/16 (18,8)	
	<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i> <i>n/N (%)</i>	
	0/16 (0,0)	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Datenschnitt: 15. August 2023		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Sicherheit aus der Studie **D1346C00015**

Endpunkt	Studie D1346C00015 (N = 24) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
UE	<i>UE</i> <i>n/N (%)</i>	kein Zusatznutzen
	24/24 (100,0)	
	<i>SUE</i> <i>n/N (%)</i>	
	5/24 (20,8)	
	<i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i> <i>n/N (%)</i>	
	6/24 (25,0)	
	<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i> <i>n/N (%)</i>	
	0/24 (0,0)	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Datenschnitt: 24. April 2023		

Tabelle 1-11: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Sicherheit aus der Studie **SPRINKLE**

Endpunkt	Studie SPRINKLE (N = 36) Selumetinib 25 mg/m ² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
UE	<i>UE</i> <i>n/N (%)</i>	kein Zusatznutzen
	36/36 (100,0)	
	<i>SUE</i> <i>n/N (%)</i>	
	2/36 (5,6)	
	<i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i> <i>n/N (%)</i>	
	4/36 (11,1)	
	<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i> <i>n/N (%)</i>	
	0/36 (0,0)	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Datenschnitt: 8. April 2024		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **ESR-17-12847**

Endpunkt	Studie ESR-17-12847 (N = 30) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Volumen- änderung der Zielläsion	Anzahl Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % n/N (%)	beträchtlich
	96,7 %	
Sicherheit		
UE	SUE n/N (%)	kein Zusatznutzen
	0/30 (0,0)	
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) n/N (%)	
	0/30 (0,0)	
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE n/N (%)	
	0/30 (0,0)	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Datenschnitt: Januar 2023		

Mortalität

Patienten mit NF1 haben, vor allem aufgrund eines erhöhten Lebenszeitriskos für die Entwicklung bösartiger Tumoren, eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung. Das mittlere und mediane Sterbealter von Patienten mit NF1 liegt bei 54 bis 59 Jahren. Aufgrund des hohen Sterbealters, und da es sich bei den PN selbst nicht um maligne Tumoren handelt, stellt die Mortalität in der hier vorliegenden pädiatrischen Indikation nicht die wesentliche Krankheitslast dar. Bei Patienten mit NF1 im Kindes- und Jugendalter wird noch nicht mit einer, gegenüber der Allgemeinbevölkerung, signifikant erhöhten Mortalität gerechnet. Aus diesem Grund war das Gesamtüberleben weder in der pivotalen Studie **SPRINT** noch in den Studien **D1346C00013**, **D1346C00011**, **D1346C00015**, **SPRINKLE** und **ESR-17-12847** als eigenständiger Endpunkt präspezifiziert. Todesfälle wurden jedoch generell über die Erfassung der Sicherheit erhoben.

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

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

Morbidität

Volumenänderung der PN/Ansprechen

Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wächst das Volumen der PN kontinuierlich. Eine spontane Reduktion des Volumens von PN bei Kindern und Jugendlichen wurde bislang weder in klinischen Studien noch in der Praxis durch Fachärzte beobachtet.

Die Studie 01-C-0222 ist eine randomisierte, flexible crossover, doppelblinde placebokontrollierte Phase-II-Studie mit dem Farnesyltransferase-Inhibitor Tipifarnib bei Kindern und jungen Erwachsenen mit NF1 und progressiven PN. Die Ergebnisse des Placeboarms, der eine unterstützende Therapie mit BSC umfasste, können im Sinne einer natürlichen Verlaufsbeobachtung betrachtet werden. Im Rahmen der Erstbewertung von Selumetinib wurden diese Ergebnisse berichtet und zeigen ein Wachstum von 27,4 % pro Jahr im Placeboarm.

Eine speziell auf den natürlichen Verlauf gerichtete Studie ist die NF1-Natural History-Studie NCI-08-C-0079. In dieser prospektiven Kohortenstudie werden systematisch longitudinale klinische Bewertungen zu NF1 bezogenen Manifestationen und longitudinale Analysen des Volumens von PN mittels MRT ausgewertet. In einer speziellen auf die Einschlusskriterien der Studie **SPRINT** altersangepassten Kohorte wurden das Tumorwachstum von PN mittels MRT ausgewertet. Die Ergebnisse wurden ebenfalls im Rahmen der Erstbewertung von Selumetinib berichtet. Die Auswertung der altersangepassten Kohorte der Natural History Studie NCI-08-C-0079 bestätigt das kontinuierliche Wachstum mit einem Wert von im Mittel 22,9 % zum Ausgangswert pro Jahr.

In weiteren Studien, welche Wachstumsraten für PN im natürlichen Verlauf der Erkrankung unter BSC berichten (Fisher et al. (2008), Kotch et al. (2023), Nguyen et al. (2012), Nguyen et al. (2013), Well et al. (2021)), werden jährliche Wachstumsraten von -13,4 % bis 90,0 % beschrieben. Dabei zeigte sich bei einem deutlich überwiegenden Anteil der Patienten ein Wachstum der PN. Auch der G-BA kam in den Tragenden Gründen zur Erstbewertung von Selumetinib zu der Schlussfolgerung, dass im natürlichen Krankheitsverlauf mit hinreichender Sicherheit keine Spontanremission im vorliegenden AWG auftritt.

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

Ein bestätigtes partielles Tumoransprechen (≥ 20 % Verringerung des Volumens der Zielläsion) zeigten insgesamt 68,0 % (34/50) der Patienten in der Studie **SPRINT**. Zusätzlich konnte bei 22,0 % eine Stabilisierung des PN erreicht werden, was bereits einen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapiefortschritt im AWG darstellt. Im Median wurde das Tumoransprechen nach acht Zyklen unter Selumetinib erreicht und kann zudem als langanhaltend charakterisiert werden. Im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt (32 Zyklen) konnte die maximale DOR zum Datenschnitt vom 31. März 2021 deutlich auf 64 Zyklen erhöht werden. Die mediane DOR wurde zum aktuellen Datenschnitt noch nicht erreicht.

Im vorliegenden Dossier werden die positiven und nachgewiesenen Effekte unter Selumetinib auf die Volumenreduktion der PN, das primäre Therapieziel im AWG, konsistent durch Berücksichtigung weiterer Evidenz bestätigt.

Unter der Behandlung mit Selumetinib ergibt sich in der einarmigen Studie **D1346C00013** eine stetige und deutliche Reduktion des PN-Tumorvolumens über alle Erhebungszeitpunkte hinweg. Die durchschnittliche beste erreichte prozentuale Volumenreduktion aller Patienten auf Basis eines unabhängigen Reviews war mit -30,88 % vergleichbar zur Studie **SPRINT**. Eine Reduktion des Tumorvolumens von über 20 % konnte bei mehr als der Hälfte der Studienpopulation (66,7 %) festgestellt werden.

Auch in der Studie **D1346C00011** konnte eine deutliche Reduktion des Tumorvolumens bei der Mehrheit der Patienten im Studienverlauf beobachtet werden. Die beste erreichte prozentuale Volumenreduktion der Zielläsion betrug, gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, -42,30 % bzw. -29,56 % bei Beurteilung anhand des ICR. Bei nur einem Patienten in der pädiatrischen Kohorte wurde eine nicht-Zielläsion bei Studienbeginn bestimmt. Bezüglich dieser konnte gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt ebenso eine Volumenreduktion von -36,92 % beobachtet werden. Die Ergebnisse der Studie **ESR-17-12847** bestätigen die deutliche Reduktion des Tumorvolumens unter Behandlung mit Selumetinib.

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

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

PFS

Im Studienverlauf der Studie **SPRINT**, mit einer maximalen Beobachtungszeit von knapp unter 6 Jahren bis zum Datenschnitt vom 31. März 2021 (72 Zyklen, je 28 Tage), waren nur 10 Fälle (20,0 %) progredient. Bedingt durch die geringe Anzahl an Progressionsereignissen wurde der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Median für diesen Zeitraum noch nicht erreicht. Bei vier der zehn Patienten zeigt sich, dass die Volumenwerte der Ziel-PN trotz Krankheitsprogression unterhalb des Ausgangswertes bei Behandlungsbeginn mit Selumetinib liegen. Folglich weisen diese Patienten durch die initiale Volumenreduktion weiterhin eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Studienstart ohne kausale Behandlungsmöglichkeit auf.

Im Gegensatz zur mit Selumetinib behandelten Kohorte konnte das mediane PFS für die altersangepasste Kohorte aus der NF1-Natural History-Studie NCI-08-C-0079 auf 1,3 Jahre (95 %-KI [1,1; 1,6]) bestimmt werden. Eine Progression der PN ohne aktive Behandlung im natürlichen Verlauf unter BSC ist demnach höchst wahrscheinlich. Um die Ausgangsmerkmale der Studie **SPRINT** und der altersangepassten Kohorte der Natural History-Studie anzugleichen, wurde eine Propensity-Score Adjustierung vorgenommen. Im direkten Vergleich (ohne Gewichtung oder Adjustierung) beträgt das PFS HR 0,11 (95 %-KI [0,05; 0,25]; $p < 0,001$) zugunsten von Selumetinib. Unter Verwendung der Propensity-Score Methoden ergibt sich ein PFS mit einem HR von 0,11 (95 %-KI [0,04; 0,29]; $p < 0,001$) für das 1:1 Matching und ein HR von 0,11 (95 %-KI [0,06; 0,24]; $p < 0,001$) 1:2 Matching sowie einem HR von 0,12 (95 %-KI [0,06; 0,25]; $p < 0,001$) für das IPTW. Die Ergebnisse waren somit sowohl konsistent für alle verwendeten Methoden als auch statistisch signifikant, robust und vergleichbar im direkten Vergleich. Daraus lässt sich ein starker Effekt von Selumetinib im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung unter BSC schlussfolgern. Es liegt damit für die altersangepasste Kohorte eine statistisch signifikante klinisch hoch relevante Reduktion des Risikos für eine Progression um 89 % vor.

In der Studie **D1346C00011** konnte gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt bei fünf Patienten (31,3 %) eine Krankheitsprogression festgestellt werden. Das mediane PFS wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Auf Grundlage der ICR-Bewertung wurde bei sechs Patienten (37,5 %) eine Krankheitsprogression dokumentiert. Auch hier wurde das mediane PFS noch nicht erreicht.

Schmerz

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

Entsprechend hervorzuheben ist die schnell einsetzende (ab Zyklus 3), deutliche und anhaltende Linderung der Schmerzen der Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib. Mittels Schmerzbeurteilung anhand der NRS-11 in der Studie **SPRINT** wurden für die tumorassoziierten-Schmerzkategorien statistisch signifikante Verbesserungen in der Schmerzintensität zu jedem Erhebungszeitpunkt festgestellt. Hinsichtlich der Kategorie der sonstigen Schmerzen waren signifikante Effekte ab Zyklus 13 zu beobachten. Zudem wurden

die Ergebnisse anhand der Responderanalysen bestätigt. Im Studienverlauf erzielten 67,7 % der Patienten für ein selbstgewähltes PN, welches identisch mit der Auswahl des Prüfarztes war, während der Behandlung mit Selumetinib eine klinisch relevante Verbesserung des Schmerzes (Verringerung ≥ 2 Punkte). Eine Reduktion der Schmerzen zeigte sich ebenfalls bei 60,0 % für ein von dem Prüfarzt bestimmtes PN, bei 53,8 % für den Gesamttumorschmerz und bei 65,4 % für sonstige Schmerzen. Eine Verschlechterung des Schmerzes um ≥ 2 Punkte in den tumorassoziierten-Schmerzkategorien trat nur bei 12,9 % bis 20,0 % der Patienten über den Studienverlauf auf und folglich deutlich seltener im Vergleich zu einer klinisch relevanten Verbesserung. Bei Betrachtung der Patienten, welche ein anderes Ziel-PN als der Arzt gewählt haben, konnte für das selbstbestimmte PN bei allen Patienten (100,0 %) eine klinisch relevante Verbesserung des Schmerzes anhand der NRS-Skala festgestellt werden.

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

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

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

Motorfunktion

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

PROMIS

Eine deutliche Verbesserung trat unter der Behandlung mit Selumetinib für den PROMIS-Fragebogen für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten auf. Für den selbstberichteten PROMIS (5 bis 18 Jahre) berichteten 27,3 % bzw. 33,3 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 4,8 Punkte für die Itembänke Mobilität bzw. obere Extremitäten. Für den elternberichteten PROMIS (5 bis 18 Jahre) waren es jeweils 58,1 % und 36,7 % der Patienten. Auch bei differenzierter Betrachtung der Alterskategorien fünf bis sieben Jahre und acht bis 18 Jahre zeigten sich vergleichbare Anteile hinsichtlich einer Verbesserung. Eine klinisch relevante Verschlechterung trat über den Studienverlauf für den selbstberichteten und elternberichteten PROMIS (5 bis 18 Jahre) mit 0,0 % bis 23,8 % deutlich seltener auf. Anhand der Ergebnisse aus dem PROMIS-Fragenbogen zeigt sich daher eine beträchtliche Verbesserung der Motorfunktion durch die Behandlung mit Selumetinib.

Die erzielten Ergebnisse in der Studie **SPRINT** werden durch die Ergebnisse der Studie **D1346C00011** gestützt. So zeigten sich in der Studie **D1346C00011** nicht nur positive Veränderungen der Durchschnittswerte gegenüber dem Studienbeginn, sondern auch relevante Effekte anhand des MMRM-Modells. Die Mobilität und die Funktion der oberen Extremitäten der Patienten verbesserten sich im Vergleich zum Ausgangswert leicht. Dies war unabhängig davon, ob die Ergebnisse auf den Angaben der Eltern oder der Patienten selbst beruhten. Die Selbsteinschätzung der Mobilität verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert in Zyklus 12 am stärksten (3,0 Punkte). Die Funktion der oberen Extremitäten verbesserte sich in Zyklus 8 und 20 am stärksten (1,0 Punkte). Die maximale Verbesserung des von den Eltern angegebenen Mobilitätswertes wurde in Zyklus 16 (1,8 Punkte) und die maximale Verbesserung des von den Eltern angegebenen Wertes für die oberen Extremitäten wurde in Zyklus 20 und 24 (1,5 Punkte) erreicht.

MMT

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

Grooved Pegboard-Test

Die mittlere benötigte Zeit für den Geschicklichkeitstest Grooved Pegboard-Test sowie auch der Z-Score und die Anzahl der fallengelassenen Stifte wies im Studienverlauf der Studie **SPRINT** Schwankungen auf. Die bis zu Zyklus 25 beobachtete Verbesserung im vorherigen

Datenschnitt konnte auch zum aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 bestätigt werden. Es konnten leichte bis moderate Verbesserungen (geringere Punktwerte, kürzere Ausführungszeiten) im Zeitverlauf über einen längeren Beobachtungszeitraum festgestellt werden.

Greifkraft und Schlüsselgriff

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

Atemfunktion

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

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

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

Sehfähigkeit

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

Darm- und Blasenfunktion

Nur wenige Patienten in der Studie **SPRINT** waren von PN assoziierten Morbiditäten der Darm- und Blasenfunktion betroffen, sodass für den selbstberichteten DVQ (ausgefüllt von Patienten ab einem Alter von 8 Jahren) nur Daten zu einem Patienten vorlagen. Während dieser Patient zu allen Visiten insgesamt eine Verbesserung um 7,8 Punkte aufwies, wurde eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinisch relevante Verbesserung für den elternberichteten DVQ bei 37,5 % der Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib erreicht. Nach dem Zyklus 13 trat keine Verschlechterung für den elternberichteten DVQ mehr ein.

*Allgemeiner Gesundheitszustand*Symptomcheckliste

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

6MWT

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

GIC

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes konnte auch anhand der Studie **D1346C00013** mittels des CGIC bestätigt werden. In den Zyklen 5, 9, 13, 17 und 21 betrug der Anteil jeweils 41,7 % (5/12), im Zyklus 25 33,3 % (4/12). Kein Patient erlitt eine Verschlechterung in Bezug auf die PN bedingten Morbiditäten anhand des CGIC.

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

Fazit zur Morbidität

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

*Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**PedsQL*

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

Auch in der Studie **D1346C00013** war hinsichtlich des selbstberichteten PedsQL eine konsistente Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu allen Zeitpunkten bis zum aktuellen Datenschnitt zu verzeichnen. Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline betrug $8,97 \pm 9,084$ für den Gesamtwert an Zyklus 25. Auch der elternberichtete PedsQL zeigte eine positive mittlere Veränderung über den Studienverlauf. Insgesamt verbesserte sich die selbst- und elternbewertete Lebensqualität der Patienten im Laufe der Zeit und blieb bis zum aktuellen Datenschnitt erhalten.

Die MMRM-Analysen der Studie **D1346C00011** bekräftigen ebenfalls eine Verbesserung der selbst- als auch der elternberichteten PedsQL-Gesamtwerte. Zu Zyklus 12 stieg die mittlere Veränderung der transformierten Gesamtwerte für die Selbsteinschätzung auf 13,1 Punkte und verblieb auf einem vergleichbaren Niveau bis Zyklus 24 mit 12,4 Punkten. Die mittlere Veränderung der transformierten Gesamtwerte für die Elterneinschätzung stieg unter Behandlung mit Selumetinib bis zum Höchstwert von 26,7 Punkten zu Zyklus 16 und verblieb auf einem vergleichbaren Niveau bis Zyklus 24 (24,0 Punkte). Diese Ergebnisse verdeutlichen die Wirkung von Selumetinib auf die Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität der Patienten.

Fazit zur Lebensqualität

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

Sicherheit

UE

In der Studie **SPRINT** traten UE jeglichen Schweregrades bei 98,0 % der Patienten auf. In den meisten Fällen waren die Ereignisse jedoch nicht schwer und führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation. 68,0 % der Patienten hatten mindestens ein schweres UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 und 30 % wiesen ein SUE auf. Zum Behandlungsabbruch aufgrund von UE kam es nur bei 12,0 % (6/50) der Patienten.

In der Studie **D1346C00013** ist bei allen Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE aufgetreten. Die aufgetretenen UE waren jedoch fast ausschließlich von nicht schwerer Ausprägung. Zwei Patienten (16,7 %) erlitten schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und ein Patient (16,7 %) ein SUE.

In der Studie **D1346C00011** ist bei allen Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE aufgetreten. Die aufgetretenen UE waren jedoch fast ausschließlich von nicht schwerer Ausprägung, da nur drei Patienten (18,8 %) jeweils ein schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) bzw. ein SUE im Verlauf der Studie erlitten haben.

Ebenfalls ist in der Studie **D1346C00015** bei allen Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE aufgetreten. Diese waren jedoch überwiegend von nicht schwerer Ausprägung. Insgesamt sechs Patienten (25,0 %) wiesen ein schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) bzw. fünf Patienten (20,8 %) ein SUE im Verlauf der Studie auf.

In der Studie **SPRINKLE** ist bei allen Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE aufgetreten. Die aufgetretenen UE waren jedoch fast ausschließlich von nicht schwerer Ausprägung. Vier Patienten (11,1 %) erlitten ein schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) und zwei Patienten (5,6 %) ein SUE.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse zur Sicherheit werden in der Studie **ESR-17-12847** bestätigt. Die aufgetretenen UE waren ausschließlich von nicht schwerer Ausprägung. Es wurden weder schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) noch SUE beobachtet.

Bei differenzierter Betrachtung der Ereignisse sind im Vergleich zur Studie **SPRINT** aus den weiteren Studien **D1346C00013**, **D1346C00011**, **D1346C00015**, **SPRINKLE** und **ESR-17-12847** keine zusätzlichen Sicherheitssignale identifiziert worden.

Fazit zur Sicherheit

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

Geben Sie in Tabelle 1-13 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-13: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	ja
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Aussagekraft der Nachweise

Insgesamt ist die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise unter Berücksichtigung von Studienqualität, Evidenzstufe und Validität der herangezogenen Endpunkte als hinreichend zu bewerten, um das Ausmaß des Zusatznutzens im vorliegenden Kontext zu begründen. Die dargestellten Studienergebnisse und die historischen Vergleiche repräsentieren die „beste verfügbare Evidenz“ gemäß § 5 Absatz 3 AM-NutzenV. Mit dem einarmigen Studiendesign der Studien **SPRINT**, **D1346C00013**, **D1346C00011**, **D1346C00015**, **SPRINKLE** und **ESR-17-12847** mit dem auf Endpunktebene niedrigen Verzerrungspotenzials wird die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise als „**Anhaltspunkt**“ bewertet.

Es lässt sich an vorherigen Nutzenbewertungen mit ähnlichen Therapiesituationen wie im vorliegenden AWG belegen, dass trotz der Vorlage von einarmigen Studien das Ausmaß des Zusatznutzens quantifizierbar ist. Dies ist unter anderem bei Endpunkten möglich, die aufgrund der fehlenden Spontanremission eine ausreichend hohe Ergebnissicherheit aufweisen. So hat der G-BA im AWG des Basalzellkarzinoms, in welcher sich die äußerlichen Tumorläsionen in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren, dem Wirkstoff Vismodegib aufgrund des guten Tumoransprechens und unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung auf Basis der einarmigen Studienlage einen geringen Zusatznutzen attestiert. Auch unter der Behandlung mit Selumetinib kommt es zu einer Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufes und einer beträchtlichen Verbesserung des Tumolvolumens bzw. der Entstellung, der Tumor assoziierten Symptomatik (u. a. Schmerzen, Motorfunktionen) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

Durch die Behandlung mit Selumetinib kann eine Reduktion des PN-Tumorvolumens erreicht werden. Mit einer ausschließlich symptomatischen Behandlung hätten diese Therapieerfolge nicht erzielt werden können, was sich mit der vorliegenden Evidenz historischer Daten zu BSC belegen lässt. Viele Patienten unter Selumetinib-Behandlung zeigten eine deutliche und klinisch relevante Verringerung des Tumorvolumens, wodurch die Krankheitslast, unter anderem auch durch die Verringerung der Entstellung, reduziert wird. Die Größe der PN korreliert jedoch nicht allein mit dem Ausmaß der Symptomatik, sondern es kommt vor allem auch auf die Lokalisation des PN an. So können z. B. kleinere PN auf dem Augenlid eine erhebliche Beeinträchtigung des Sehvermögens und Schmerzen verursachen. Folglich sind bei der Gesamtbeurteilung der bei den Patienten verursachten Einschränkungen die verschiedenen Faktoren unabhängig voneinander einzubeziehen. Neben der Volumenreduktion großer PN durch Selumetinib werden auch kleine PN stabilisiert und somit ein weiteres Wachstum begrenzt. Die Stabilisierung der PN bzw. kleinerer PN kann zudem dazu beitragen, die mit einem Wachstum einhergehende Symptomatik zu verhindern. Bei den Patienten in der Studie **SPRINT** sowie in den Studien **D1346C00013**, **D1346C00011** und **ESR-17-12847** konnte bei den Patienten, die keine deutliche Reduktion des Tumorvolumens aufwiesen, das PN überwiegend stabilisiert und das Tumorwachstum aufgehalten werden. Mit einer ausschließlich symptomatischen Behandlung wären diese Therapieerfolge nicht möglich gewesen. Dies ist insbesondere für Patienten im AWG entscheidend, da diese unter inoperablen PN deutlich stärker zu leiden hätten und durch das weitere Wachstum der PN mit einer weiteren Verschlimmerung der Entstellungen zu rechnen wäre.

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

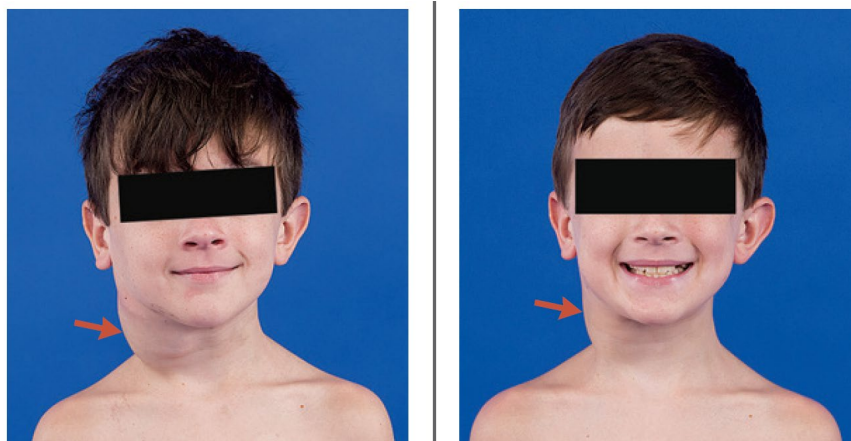


Abbildung 1-1: Zehn Jahre alter Patient aus der **SPRINT** Studie nach einem Jahr unter Selumetinib-Behandlung

Anmerkung: links vor der Behandlung mit Selumetinib, rechts nach 13 Zyklen Selumetinib.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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



Abbildung 1-2: Zehn Jahre alter Patient aus der **SPRINT** Studie nach fünf Jahren unter Selumetinib-Behandlung

Anmerkung: links bei Einschluss in die Studie, rechts im Alter von 14 Jahren nach fast fünf Jahren Behandlung mit Selumetinib.

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Makrozephalie, Kleinwuchs, Keilbeinflügeldysplasie, angeborene Pseudarthrose der Röhrenknochen, erhöhtes Frakturrisiko, verminderte Knochenmineraldichte und Osteoporose.

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

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

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

Fazit zum Zusatznutzen von Selumetinib

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

Mit Selumetinib steht für Patienten mit symptomatischen und inoperablen PN die erste hoch wirksame und zugleich sehr gut verträgliche Therapieoption zu Verfügung. Selumetinib inhibiert selektiv MEK1/2, hemmt somit wirksam und zuverlässig das durch die NF1-Mutation

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hervorgerufene übermäßige Wachstum der PN und kann dieses sogar umkehren. Es handelt sich bei Selumetinib um die erste zugelassene zielgerichtete Therapie, welche dem Wachstum der PN entgegengewirkt, das Tumolvolumen stabilisiert und reduziert und damit auch wirksam die heterogenen Symptomanifestationen angeht. Folglich wird die hohe Krankheitslast durch die PN assoziierten Symptome beträchtlich reduziert und auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. Das gut kontrollierbare Verträglichkeitsprofil von Selumetinib ermöglicht zudem eine zuverlässige Anwendung bei allen Patienten im AWG. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sowie des therapeutischen Bedarfs im AWG lassen sich folgende Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu Selumetinib treffen:

- Adressierung eines hohen therapeutischen Bedarfs für ein pädiatrisches Patientenkollektiv;
- Erste kausale und hoch wirksame medikamentöse Behandlungsmöglichkeit;
- Wirksamkeitsnachweis in einer Patientenpopulation mit heterogener Manifestation der Symptomatik in Abhängigkeit von der Lokalisation der PN;
- Deutliche Reduktion des Tumolvolumens um mehr als 20 %, was eine Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufes bedeutet;
- Erzielung eines langanhaltenden Tumoransprechens bei mehr als der Hälfte der Patienten und damit eine relevante Verbesserung der Entstellung und damit der Stigmatisierung und Folgekomplikationen im Kindes- und Jugendalter;
- Schnell eintretende und signifikante Reduktion der krankheitsbedingten Schmerzen;
- Klinisch bedeutsame Verbesserungen bei der Symptomatik (sowohl selbstberichtet als auch elternberichtet) und Verbesserung der funktionellen Bewertungen;
- Klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität;
- Nachgewiesene gute Verträglichkeit im Rahmen der Langzeitbehandlung ohne das Auftreten neuer Sicherheitssignale;
- Erhöhung der Aussagesicherheit der Effekte durch Bestätigung anhand einer längeren Nachbeobachtungszeit in der Studie **SPRINT** sowie konsistenten Ergebnissen aus weiterer Evidenz.

Insgesamt entsprechen die beobachteten Effekte daher einer deutlichen und klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei einem gut kontrollierbaren Verträglichkeitsprofil, was die Quantifizierung des Zusatznutzens auch auf Basis der vorliegenden einarmigen Studienlage ermöglicht. Bereits in den früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib hat der G-BA die Tumolvolumenreduktion ausdrücklich als therapeutisch relevanten Effekt anerkannt und darauf hingewiesen, dass diese insbesondere bei Kindern mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 als wichtiges

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieziel zu bewerten ist. In den tragenden Gründen wurde ausgeführt, dass diese Volumenverkleinerung mit einer Reduktion tumorbedingter Entstellungen und Funktionseinschränkungen einhergeht und daher – trotz methodischer Einschränkungen – eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen darstellt.

So hat der G-BA bereits bei einem früheren Bewertungsverfahren – ebenfalls auf Basis einer einarmigen Studie im AWG des Basalzellkarzinoms, das u. a. mit deutlicher äußerlicher Entstellung einhergeht und keine Spontanremission zeigt, einen Zusatznutzen quantifiziert. Auch im Fall von Selumetinib kann, gestützt durch die G-BA-Bewertungen und unter Berücksichtigung des fehlenden spontanen Rückgangs der Erkrankung im natürlichen Verlauf, ein deutlicher Therapiefortschritt mit relevanter Deckung eines bislang ungedeckten medizinischen Bedarfs festgestellt werden.

In der Gesamtabwägung, insbesondere aufgrund der beobachteten Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufs, der klinisch relevanten Wirkung auf patientenrelevante Endpunkte und der vom G-BA bereits bestätigten positiven Bewertung, lässt sich ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Selumetinib ableiten.

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

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

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

NF1 ist eine autosomal dominante Erkrankung und mit einer Inzidenz zwischen 1:2.000 und 1:3.333 Lebendgeburten das häufigste bekannte Tumorprädispositionssyndrom. Bei nahezu allen Betroffenen (> 99 %) entwickeln sich im Laufe des Lebens meist gutartige Tumoren (sogenannte Neurofibrome) auf oder unter der Haut oder innerhalb der peripheren Nervenscheiden.

Bei den für NF1 charakteristischen Neurofibromen wird grundsätzlich zwischen dermalen (kutanen) und PN unterschieden. PN werden bei etwa 23 % bis 56 % aller Betroffenen mit NF1 detektiert. PN sind gekennzeichnet durch ein progressives, unvorhersehbares und unkontrolliertes Zellwachstum, das negativ mit dem Alter der Betroffenen korreliert. Besonders bei Kleinkindern kann das Volumen der PN sehr schnell zunehmen (zum Teil um > 20 % pro Jahr) und im Laufe der Zeit extrem große Ausmaße von bis zu vier Litern für ein einzelnes PN erreichen. Aufgrund ihrer Größe, Ausbreitung und Lokalisation, können PN verschiedenste schwerwiegende Einschränkungen verursachen, wie z. B. Entstellungen, Schmerzen und Beeinträchtigung der Motorik, Sehvermögen, Atmung sowie Darm- und Blasenfunktionen. Zudem zeigt die Mehrzahl der Kinder mit NF1 individuell unterschiedlich ausgeprägte Entwicklungsverzögerungen, motorische sowie Lern- und Verhaltensstörungen, Konzentrationsdefizite und Einschränkungen der kognitiven Leistungen, welche die frühkindliche Entwicklung, aber auch den Schulerfolg und die spätere berufliche Integration erheblich beeinträchtigen können.

Die Zielpopulation ist charakterisiert durch inoperable PN, die aufgrund ihrer Lage und Größe nicht oder nur teilweise entfernt werden können. Die PN sind mit dem umliegenden Gewebe häufig verwachsen, stark vaskularisiert und daher überwiegend nicht ohne Risiken vollständig resektabel. In der Folge wächst das PN häufig nach, wobei oftmals durch den Impuls der Resektion ein stärkeres Wachstum als initial geschaffen wird. PN können eine enorme Größe erreichen und stellen somit für die Betroffenen eine lebenslange psychische und körperliche Belastung dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die PN der Patienten im AWG sind nicht operabel. D. h. eine chirurgische Resektion, die zu den grundsätzlichen therapeutischen Ansätzen zählt, konnte nicht adäquat durchgeführt werden oder war nicht indiziert. Das Ziel einer Resektion ist die Reduktion des Tumolvolumens und damit die Erleichterung der durch die PN ausgelösten Symptome wie Schmerz, Entstellung und Einschränkungen der körperlichen Funktionen.

Allerdings ist die chirurgische Resektion in vielen Fällen äußerst schwierig, da es sich bei den PN meist um große und komplexe Tumoren handelt, die um, in oder nahe lebenswichtiger Strukturen wachsen. Im Kopf- und Halsbereich ist das chirurgische Management durch die infiltrierende Natur dieser Tumoren, die inhärente operative Morbidität und die hohe Rezidivrate limitiert. Funktionelle Störungen sind beim Resezieren von Tumoren im Kopf- und Halsbereich fast unvermeidlich. Die Schwierigkeit bei PN liegt daher oft darin, sie adäquat operativ zu behandeln, ohne wichtige Nerven oder Blutgefäße zu schädigen. PN sind hochvaskularisiert, sodass eine Operation oft zu exzessiven Blutungen führen kann.

Beim Wirkstoff Selumetinib handelt es sich um eine zielgerichtete Therapie für Patienten mit inoperablen symptomatischen PN, die die kausale Ursache der Erkrankung adressiert. Selumetinib hemmt die durch die NF1 Mutation hervorgerufene übermäßige Zellteilung. Dadurch wirkt es dem Wachstum der PN entgegen, kann das Tumolvolumen reduzieren bzw. stabilisieren und hat somit auch das Potenzial, die extrem heterogenen Symptommanifestationen ursächlich zu behandeln.

Selumetinib hat seit seiner Zulassung die Behandlung von Patienten mit NF1 mit symptomatischen, inoperablen PN deutlich verbessert. Die Therapie mit Selumetinib wird auch in der deutschen Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren“ empfohlen. Die derzeitigen Behandlungs- und Versorgungsstrategien für inoperable PN umfassen neben der routinemäßigen Überwachung und symptomatischen Behandlung nun auch kausale Therapieansätze wie Selumetinib, welches eine gezielte Alternative zum früheren ‚Watch and Wait‘-Konzept darstellt. Die mit Selumetinib beobachteten klinisch relevanten Verbesserungen, unter anderem bei Schmerzen und Körperfunktion, haben positive und weitreichende Auswirkungen auf das tägliche Leben der Patienten und ihrer Familien.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bis zur Zulassung von Selumetinib stand für die Patienten im AWG keine geeignete Behandlungsoption zur Verfügung, welche die zugrundeliegende Ursache der Erkrankung zielgerichtet behandelte. Trotz der schwerwiegenden Symptome und erheblichen Beeinträchtigungen durch die PN bestand die Behandlungsoption für Patienten im AWG nur aus einer unterstützenden symptomatischen Behandlung, der sogenannten BSC, welche die Symptome jedoch nicht zufriedenstellend lindern konnte. Der hohe Bedarf für eine kausale Therapie, die an dem der PN Entstehung zugrundeliegenden molekularen Defekt ansetzt, wird nun durch Selumetinib gedeckt. Für Selumetinib liegen mehrere klinische Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor. In der Studie **SPRINT** wurde beispielsweise eine mediane Anzahl von 57,5 Zyklen beschrieben, das entspricht einer kontrollierten Behandlung mit Selumetinib von fast fünf Jahren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-14 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	455 – 776
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-15 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	beträchtlich	455 – 776
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Patienten ^b ab 3 bis unter 4 Jahren
		97.390,21 €
		Referenzpatienten ^c ab 10 bis unter 11 Jahre
		194.780,43 €
		Patienten ^d ab 17 bis unter 18 Jahre
		292.013,02 €

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die durchschnittliche Körpergröße eines Kindes im Alter von drei Jahren beträgt 101 cm; das durchschnittliche Körpergewicht 16,2 kg. Die KOF berechnet sich zu 0,67 m².

c: Gemäß der pivotalen Studie **SPRINT** beträgt das durchschnittliche Alter der Patienten 10,3 Jahre und die durchschnittliche KOF 1,13 m².

d: Die durchschnittliche Körpergröße eines Kindes im Alter von 17 Jahren beträgt 174 cm; das durchschnittliche Körpergewicht 67,0 kg. Die KOF berechnet sich zu 1,81 m².

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2025

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	BSC	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	patientenindividuell
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Koselugo-Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 indiziert.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Selumetinib beträgt 25 mg/m² KOF, BID oral eingenommen (alle 12 Stunden).

Die Dosierung wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten auf den einzelnen Patienten, basierend auf der KOF (mg/m²) individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 5 mg- oder 10 mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg) gerundet. Es können unterschiedliche Stärken der Selumetinib-Kapseln kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen (siehe Tabelle 1-18).

Tabelle 1-18: Empfohlene Dosis basierend auf der KOF

KOF ^a	Empfohlene Dosis
0,55 – 0,69 m ²	20 mg am Morgen und 10 mg am Abend
0,70 – 0,89 m ²	20 mg BID
0,90 – 1,09 m ²	25 mg BID
1,10 – 1,29 m ²	30 mg BID
1,30 – 1,49 m ²	35 mg BID
1,50 – 1,69 m ²	40 mg BID
1,70 – 1,89 m ²	45 mg BID
≥ 1,90 m ²	50 mg BID

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
a: Die empfohlene Dosis für Patienten mit einer KOF von weniger als 0,55 m² wurde nicht ermittelt.

Die Behandlung mit Selumetinib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird bzw. bis zum Auftreten einer Progression der PN oder einer inakzeptablen Toxizität.

Dosisanpassungen

Eine Unterbrechung und/oder eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Selumetinib-Therapie könnten je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein (empfohlene Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen siehe Fachinformation).

Spezielle Patientengruppen

Die Angaben der Fachinformation zu speziellen Patientengruppen (bspw. eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion) sind zu beachten.

Art der Anwendung

Selumetinib ist zum Einnehmen. Es kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie Wechselwirkungen

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen der Fachinformation (zu Reduktion der LVEF, Okuläre Toxizität, Anomalien der Laborwerte der Leber, Haut- und subkutane Erkrankungen, Vitamin E-Ergänzung, Erstickengefahr, Frauen im gebärfähigen Alter) sowie Wechselwirkungen sind zu beachten.

Weitere Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung können der Fachinformation zu Selumetinib bzw. Modul 3, Abschnitt 3.4 entnommen werden.