

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selumetinib (Koselugo®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsbereiche

Stand: 14.11.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.1.2.1 Anwendungsgebiet von Selumetinib	6
2.1.2.2 Charakterisierung der Erkrankung.....	6
2.1.2.3 Pathomechanismus der NF1 und der Entstehung von PN	8
2.1.2.4 Ras/Raf/MEK/ERK-Signalkaskade	8
2.1.2.5 Wirkmechanismus von Selumetinib	9
2.1.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

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

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
ATP	Adenosintriphosphat
B-Raf	B-rapidly Accelerated Fibrosarcoma Protein
ERK	Extrazelluläre signalregulierte Kinase (engl. Extracellular-signal Regulated Kinase)
EU	Europäische Union
GAP	GTPase-aktivierendes Protein (engl. GTPase Activating Protein)
GDP	Guanosindiphosphat
GPCR	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (engl. G-protein Coupled Receptors)
GRB2	Wachstumsfaktor-Rezeptor-gebundenes Protein 2 (engl. Growth Factor Receptor Bound Protein 2)
GTP	Guanosintriphosphat
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration (engl. Half Maximal Inhibitory Concentration)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (engl. Mitogen-activated Protein Kinase)
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (engl. Mitogen-activated Protein Kinase Kinase)
MPNST	Maligne periphere Nervenscheidenentumoren (engl. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor)
NF1	Neurofibromatose Typ 1
PN	Plexiforme Neurofibrome
PZN	Pharmazentralnummer
Raf	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
Ras	Rat Sarcoma
SOS	Son of Sevenless

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

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).

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selumetinib
Handelsname:	Koselugo®
ATC-Code:	L01EE04
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

2.1.2.1 Anwendungsgebiet von Selumetinib

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

Mit dem vorliegenden Dossier wird die Population der Kinder ab drei Jahren und Jugendlichen adressiert.

2.1.2.2 Charakterisierung der Erkrankung

Neurofibromatose Typ 1

Mit einer Inzidenz zwischen 1:2.000 und 1:3.333 Lebendgeburten ist die NF1 eine der häufigsten monogenetischen Erkrankungen des Nervensystems [2-6]. Hervorgerufen wird die NF1 durch eine Mutation des *NF1*-Gens. Dabei manifestiert sie sich typischerweise im Bereich der Haut und des Nervensystems, steht jedoch im Zusammenhang mit einem breiten Spektrum an weiteren Symptomen. Zu den vielfältigen Manifestationen der NF1 gehören neben den namensgebenden dermalen und plexiformen Neurofibromen auch Pigmentanomalien der Haut (Café-au-lait-Flecken), Sommersprossen in den nichtsonnenbeschienenen Arealen (axillär, inguinal oder submammär) (Freckling), pigmentierte Hamartome der Iris („Lisch-Knötchen“), Verkrümmungen der langen Röhrenknochen mit nachfolgenden Frakturen, einschließlich Pseudarthrosen, Skoliosen sowie gutartige Tumoren der Sehnerven (Optikusgliome). Einige dieser Manifestationen sind embryonal angelegt und manifestieren sich bereits im frühen Kindesalter (Café-au-lait-Flecken, Freckling, PN, Tumoren der Sehnerven, Verkrümmungen der Röhrenknochen), andere treten vermehrt im späten Jugend- bzw. Erwachsenenalter auf (z. B. dermale Neurofibrome, Lisch-Knötchen) [2, 4, 5, 7].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 fröherkindliche Entwicklung, aber auch den Schulerfolg und die spätere berufliche Integration erheblich beeinträchtigen können [2, 4, 8, 9].

Bei nahezu allen (> 99 %) Patienten mit NF1 entwickeln sich gutartige Tumoren auf oder unter der Haut oder innerhalb des peripheren Nervensystems [5, 10]. Diese sogenannten Neurofibrome haben eine gemischzelluläre Zusammensetzung und bestehen aus Schwann-Zellen, Fibroblasten, Perineuralzellen und Mastzellen [11, 12]. Es kann hierbei im Wesentlichen zwischen dermalen (kutanen) Neurofibromen und PN unterschieden werden [10, 11, 13]. Dermale Neurofibrome gehen von der Schwann-Zelllinie der peripheren Nerven aus und entwickeln sich hauptsächlich in der Pubertät und im Erwachsenenalter [10, 13, 14].

PN entstehen dagegen aus einer embryonalen Schwann-Zellvorstufe und erstrecken sich oberflächlich bis tief in den Körper intrafaszikulär entlang peripherer Nervenbahnen wachsend. Da die PN embryonal angelegt sind, manifestieren sie sich häufig bereits im frühen Kindesalter [3, 11]. Im vorliegenden Dossier werden gemäß des Anwendungsgebiets von Selumetinib ausschließlich die PN näher dargestellt [1].

Plexiforme Neurofibrome

PN zeichnen sich durch ihr intrafaszikuläres, geflechtartiges Wachstumsmuster aus. Sie können das umliegende Gewebe infiltrieren und enthalten reichlich kollagene Extrazellulärmatrix, wodurch sie eine enorme Größe erreichen können [15]. Bei pädiatrischen Patienten wurden bereits Tumoren mit einem Volumen von über vier Litern beobachtet [16]. PN werden bei ca. 23 % bis 56 % der Patienten mit NF1 detektiert (siehe auch Modul 3 A) [17-23].

PN können eine Vielzahl schwerwiegender Symptome verursachen. Je nach Lokalisation im Körper können sie zu starken Schmerzen, neurologischen und motorischen Funktionsstörungen, Beeinträchtigungen der Atemwege oder der Darm- und Blasenfunktion sowie zu Sehstörungen und schwerwiegenden Entstellungen führen [5, 16]. Im Gegensatz zu anderen Arten von Neurofibromen, die ausschließlich gutartig sind, besteht bei den PN ein deutliches Entartungsrisiko [11]. Maligne periphere Nervenscheidenentumoren (engl. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor, MPNST) treten mit einer Häufigkeit von 8 % bis 15 % deutlich häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung [7, 24, 25].

Die chirurgische Resektion gehört zu den grundsätzlichen therapeutischen Ansätzen in der Behandlung von PN. Sie ist jedoch nur begrenzt indiziert, da PN eng mit dem umliegenden Gewebe und den Nervenfasern verflochten sind. Eine operative Entfernung der PN kann daher mit einer gravierenden Zerstörung des umliegenden gesunden Gewebes einhergehen [2, 5]. Da die vollständige Resektion in den meisten Fällen nicht durchgeführt werden kann, bleibt für diese Patienten lediglich die Option einer Teilresektion des Tumors zur vorübergehenden Symptomlinderung bestehen [26, 27]. Ist auch dies nicht angezeigt oder führt zu unzureichenden Ergebnissen, können Patienten nur noch symptomatisch, beispielsweise durch

orthopädische Verfahren, Schmerztherapie und weitere unterstützende Maßnahmen, behandelt werden [16, 28, 29].

2.1.2.3 Pathomechanismus der NF1 und der Entstehung von PN

Bei der NF1 handelt es sich um ein autosomal-dominant vererbtes, monogenetisches Tumorprädispositionssyndrom [30]. Durch den dominanten Erbgang der NF1 führt bereits ein einzelnes mutiertes *NF1*-Gen zur NF1. Dadurch besteht auf Grund des Erbgangs ein 50 %iges Risiko, dass Kinder das mutierte *NF1*-Gen von ihrem betroffenen Elternteil erben. Obwohl es sich um eine autosomal-dominante genetische Erkrankung handelt, gibt es bei etwa der Hälfte der Fälle keine familiäre Vorgeschichte. Bei diesen Patienten entsteht die Erkrankung durch Neumutationen des *NF1*-Gens [30, 31]. Die Mutationsrate des *NF1*-Gens wird in der Literatur mit > 1:8.000 angegeben [32].

Das *NF1*-Gen ist auf Chromosom 17q11.2 lokalisiert und kodiert das Tumorsuppressorprotein Neurofibromin, das an zahlreichen zellulären Regulationsprozessen beteiligt ist [30, 33]. Kinder, die mit NF1 geboren werden, besitzen in den Zellen ein funktionsfähiges und ein nicht-funktionsfähiges (mutiertes) *NF1*-Allel [34].

Während der Entwicklung führt der Verlust der Heterozygotie des anderen *NF1*-Allels dazu, dass das Neurofibromin seine regulatorische Funktion nicht mehr ausreichend erfüllen kann und es zu einem unkontrollierten Zellwachstum kommt [13, 35]. Dies führt bei der NF1 zur Entwicklung der Vielzahl an Tumoren und anderen klinischen Manifestationen in Abhängigkeit vom betroffenen Zelltyp. Hierdurch kommt es unter anderem zur Ausbildung der für die NF1-typischen Neurofibrome. Konsistent mit der Knudson-Hypothese (Two-Hit-Hypothese) wird davon ausgegangen, dass für die Ausbildung der PN die Inaktivierung des zweiten *NF1*-Allels in Schwann-Zellen durch eine somatische Mutation (erworbene Mutationen, die nach der Befruchtung im Zuge der embryonalen bzw. fetalen Entwicklung oder im Laufe des Lebens entstehen) verantwortlich ist [11].

2.1.2.4 Ras/Raf/MEK/ERK-Signalkaskade

Der Rat Sarcoma (Ras)/Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (Raf)/Mitogen aktivierte Proteinkinase-Kinase (engl. Mitogen-activated Protein Kinase Kinase, MEK)/Extrazelluläre signalregulierte Kinase (engl. Extracellular-signal Regulated Kinase, ERK)-Signalweg ist eine wichtige Signaltransduktionskaskade, die grundlegende Funktionen wie die Proliferation und Differenzierung von Zellen reguliert. Neurofibromin ist ein negativer Regulator dieser Kaskade und hemmt das Zellwachstum durch Regulierung der Umwandlung des aktiven Ras-Guanosintriphosphat (GTP) in das inaktive Ras-Guanosindiphosphats (GDP) (siehe Abbildung 2-1) [30, 36]. Ist Neurofibromin nicht funktionsfähig – wie im Falle der heterozygoten Mutation – ist es jedoch nicht in der Lage, Ras in die inaktive, GDP-gebundene Form zu überführen, wodurch sich das Gleichgewicht in Richtung des aktiven Ras verschiebt. Das aktive Ras aktiviert nachfolgend den Raf/MEK/ERK-Signalweg, der allgemein als Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (engl. Mitogen-activated Protein Kinase, MAPK)-Kaskade bezeichnet wird [33].

MAPK-Kaskaden beinhalten eine Reihe hintereinander geschalteter Serin/Threonin-spezifischer Kinasen, welche den Stimulus extrazellulärer Moleküle, z. B. von Wachstumsfaktoren, Hormonen oder Differenzierungsfaktoren, in intrazelluläre Signale umwandeln. Diese Signale setzen dann die Zellproliferation und -differenzierung in Gang [33].

Eine Aktivierung des Ras/Raf/MEK/ERK-Signalwegs in Tumorzellen führt zusätzlich zur Überaktivierung des Phosphoinositid-3-Kinase/Proteinkinase B/Zielstruktur des Rapamycins im Säugetier-Signalweg, der ebenfalls durch Ras eingeleitet wird und das Zellwachstum weiter verstärkt (siehe Abbildung 2-1) [30].

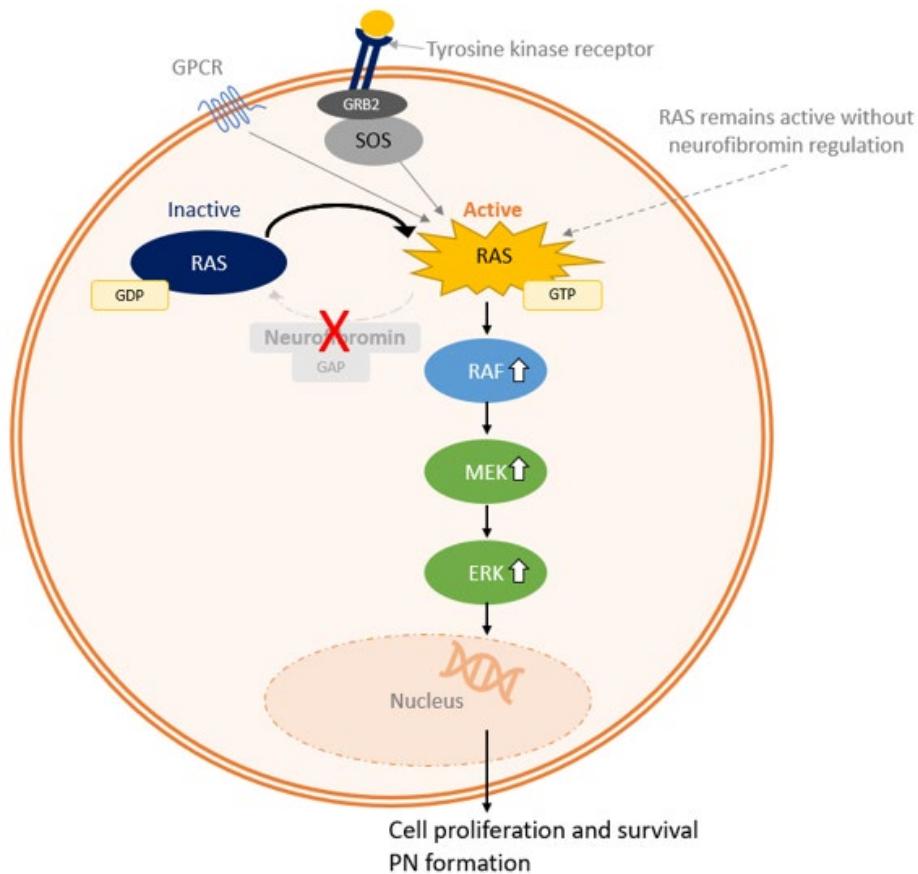


Abbildung 2-1: Die Rolle von NF1 und Neurofibromin im Ras-Signalweg

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: modifiziert nach Yap [30]

2.1.2.5 Wirkmechanismus von Selumetinib

Der Wirkstoff Selumetinib (die molekulare Struktur ist in Abbildung 2-2 dargestellt) gehört zu den Proteinkinase-Inhibitoren. Konkret handelt es sich um einen Adenosintriphosphat (ATP) unabhängigen MEK1/2 Inhibitor. Durch die Bindung an MEK1/2 inhibiert Selumetinib die enzymatische Aktivität von MEK1/2, wodurch auch die Phosphorylierung und die Aktivierung von ERK1/2 verhindert wird (siehe Abbildung 2-3). Das Besondere an ATP-unabhängigen Inhibitoren ist, dass sie nicht die konservierte ATP-Bindungsstelle der Kinase blockieren [37]. Daher interferieren sie auch nicht mit der Aktivität anderer essenzieller Kinasen. Durch die

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Selektivität der ATP-unabhängigen Kinase-Inhibitoren bestehen nur sehr geringe Off-Target-Effekte, die zu Dosislimitationen führen und damit die Wirksamkeit verringen können [38]. Dies trifft auch im vorliegenden Fall zu – Selumetinib ist hoch selektiv für MEK1/2. Bei einer Konzentration von 10 nmol/l konnte keine inhibitorische Aktivität gegenüber 40 anderen Serin/Threonin- oder Tyrosinkinasen festgestellt werden [39]. Auch Selumetinib zeigt eine hohe inhibitorische Potenz. Die mittlere inhibitorische Konzentration (engl. Half Maximal Inhibitory Concentration, IC₅₀) gegen aufgereinigtes MEK1 beträgt 14 nmol/l. Für die Hemmung der Phosphorylierung von ERK1/2 in kultivierten Melanomzellen mit B-rapidly Accelerated Fibrosarcoma Protein (B-Raf) V600E-Mutation wurde ein IC₅₀-Wert von $10,3 \pm 2,0$ nmol/l ermittelt [39].

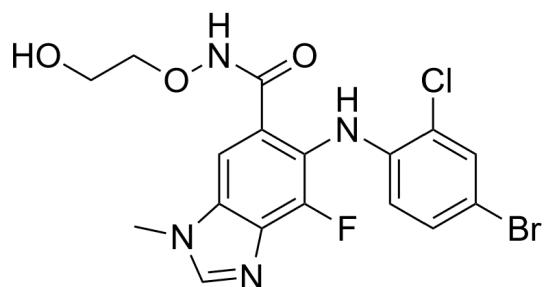


Abbildung 2-2: Strukturformel von Selumetinib

Quelle: eigene Darstellung

Wie zur Pathogenese beschrieben (siehe auch Modul 3), ist der Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg bei der NF1 überaktiviert. Diese Überaktivierung kann mit Selumetinib durch Hemmung der enzymatischen MEK1/2-Aktivität unterbrochen werden (siehe Abbildung 2-3). Diese Wirkung wurde in präklinischen Studien bestätigt. In in-vitro Experimenten mit Zelllinien mit B-Raf- oder Ras-Mutationen konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Selumetinib das Zellwachstum zuverlässig hemmt [39]. Auch in in-vivo Mausmodellen mit über den Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg induzierten Tumoren, weist Selumetinib eine eindeutige Antitumoraktivität auf [37, 39, 40]. Diese antitumorale Wirkung von Selumetinib wurde in der Zulassungsstudie **KOMET** bei Erwachsenen mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 bestätigt: Bei der Mehrzahl der Patienten konnte durch Selumetinib eine anhaltende Reduktion des Tumorvolumens erreicht werden. Darüber hinaus zeigten sich klinisch relevante Verbesserungen hinsichtlich Schmerzen, Funktionalität und gesundheitsbezogener Lebensqualität [41].

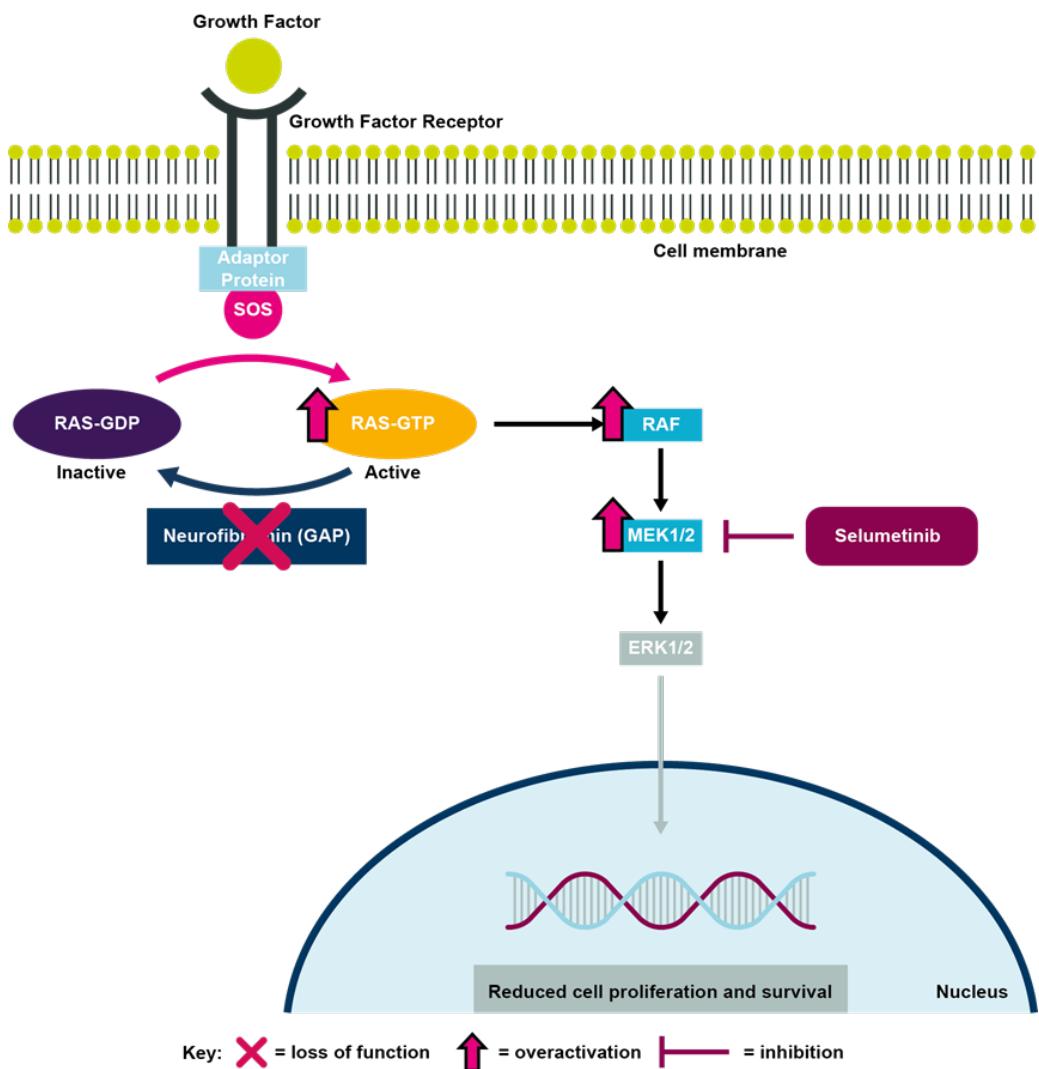


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus des MEK1/2-Inhibitors Selumetinib

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: modifiziert nach Yap [30]

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Die Koselugo-Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert. ^b	ja	17.06.2021	A

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

b: Die vorliegend betrachtete Population umfasst Kinder ab drei Jahren und Jugendliche zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1.

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

Grundlage für die Angaben in Tabelle 2-3 ist die Fachinformation mit Stand Oktober 2025 [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: 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.	

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

Grundlage für die Angaben in Tabelle 2-4 ist die Fachinformation mit Stand Oktober 2025 [1].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Administrative Angaben zu Selumetinib stammen aus der Fachinformation. Angaben zum Krankheitsbild, zum Pathomechanismus und zum Wirkmechanismus von Selumetinib wurden der Fachinformation sowie den entsprechenden Fachpublikationen entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. AstraZeneca. Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln: Fachinformation. Stand: 10.2025. 2025.
2. Bergqvist, C., Servy, A., Valeyrie-Allanore, L., Ferkal, S., Combemale, P. et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. Orphanet Journal of Rare Diseases 2020; 15(1): 1-23.
3. Matthies, C., Antoniadis, G., Dengler, N., Heinen, C., König, R. et al. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren [online]. Stand: 31.05.2022. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html> [Zugriff: 10.11.2025]. 2022.
4. Carton, C., Evans, D. G., Blanco, I., Friedrich, R. E., Ferner, R. E. et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. EClinicalMedicine 2023; 56: 101818.
5. Ferner, R. E., Huson, S. M., Thomas, N., Moss, C., Willshaw, H. et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. Journal of Medical Genetics 2007; 44(2): 81-8.
6. Lee, T. J., Chopra, M., Kim, R. H., Parkin, P. C., Barnett-Tapia, C. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. Orphanet Journal of Rare Diseases 2023; 18(1): 292.
7. Hirbe, A. C., Gutmann, D. H. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. The Lancet Neurology 2014; 13(8): 834-43.
8. Jensen, S. E., Patel, Z. S., Listernick, R., Charrow, J., Lai, J. S. Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood. Journal of Clinical Psychology in Medical Settings 2019; 26(3): 259-70.
9. Cimino, P. J., Gutmann, D. H. Neurofibromatosis type 1. Handbook of Clinical Neurology 2018; 148: 799-811.
10. Cannon, A., Chen, M.-J., Li, P., Boyd, K. P., Theos, A. et al. Cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis type I: a quantitative natural history study. Orphanet Journal of Rare Diseases 2018; 13(1): 1-7.
11. Jouhilahti, E.-M., Peltonen, S., Heape, A. M., Peltonen, J. The pathoetiology of neurofibromatosis 1. The American Journal of Pathology 2011; 178(5): 1932-9.
12. Zhu, Y., Ghosh, P., Charnay, P., Burns, D. K., Parada, L. F. Neurofibromas in NF1: Schwann cell origin and role of tumor environment. Science 2002; 296(5569): 920-2.
13. Li, S., Chen, Z., Le, L. Q. New insights into the neurofibroma tumor cells of origin. Neuro-oncology advances 2019; 2(Supplement_1): i13-i22.
14. Wu, J., Williams, J. P., Rizvi, T. A., Kordich, J. J., Witte, D. et al. Plexiform and dermal neurofibromas and pigmentation are caused by Nf1 loss in desert hedgehog-expressing cells. Cancer Cell 2008; 13(2): 105-16.
15. Carroll, S. L., Ratner, N. How does the Schwann cell lineage form tumors in NF1? Glia 2008; 56(14): 1590-605.
16. Gross, A. M., Singh, G., Akshintala, S., Baldwin, A., Dombi, E. et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. Neuro-Oncology 2018; 20(12): 1643-51.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Darrigo Junior, L. G., Ferraz, V. E. F., Cormedi, M. C. V., Araujo, L. H. H., Magalhães, M. P. S. et al. Epidemiological profile and clinical characteristics of 491 Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Brain Behav* 2022; 12(6): e2599.
18. Mautner, V. F., Asuagbor, F. A., Dombi, E., Fünsterer, C., Kluwe, L. et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro-Oncology* 2008; 10(4): 593-8.
19. Huson, S. M., Compston, D. A., Harper, P. S. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *Journal of Medical Genetics* 1989; 26(11): 712-21.
20. Friedman, J. M., Birch, P. H. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *American Journal of Medical Genetics* 1997; 70(2): 138-43.
21. Trovó-Marqui, A. B., Goloni-Bertollo, E. M., Valério, N. I., Pavarino-Bertelli, E. C., Muniz, M. P. et al. High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2005; 38(9): 1441-7.
22. Seidlin, M., Holzman, R., Knight, P., Korf, B., Rangel Miller, V. et al. Characterization and utilization of an international neurofibromatosis web-based, patient-entered registry: An observational study. *PloS One* 2017; 12(6): e0178639.
23. Noble, F., Kornberg, A. J., Elder, J. E., Delatycki, M. B. Retrospective analysis of patients attending a neurofibromatosis type 1 clinic. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2007; 43(1-2): 55-9.
24. Gutmann, D. H., McLellan, M. D., Hussain, I., Wallis, J. W., Fulton, L. L. et al. Somatic neurofibromatosis type 1 (NF1) inactivation characterizes NF1-associated pilocytic astrocytoma. *Genome Research* 2013; 23(3): 431-9.
25. Farid, M., Demicco, E. G., Garcia, R., Ahn, L., Merola, P. R. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *The Oncologist* 2014; 19(2): 193-201.
26. Needle, M. N., Cnaan, A., Dattilo, J., Chatten, J., Phillips, P. C. et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *Journal of Pediatrics* 1997; 131(5): 678-82.
27. Prada, C. E., Rangwala, F. A., Martin, L. J., Lovell, A. M., Saal, H. M. et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *Journal of Pediatrics* 2012; 160(3): 461-7.
28. Wolters, P. L., Burns, K. M., Martin, S., Baldwin, A., Dombi, E. et al. Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2015; 167A(9): 2103-13.
29. Setabutr, D., Perez, M. R., Truong, M. T., Senders, C. W., Rubinstein, B. K. Neurofibromatosis of the larynx causing stridor and sleep apnea. *American Journal of Otolaryngology* 2014; 35(5): 631-5.
30. Yap, Y.-S., McPherson, J. R., Ong, C.-K., Rozen, S. G., Teh, B.-T. et al. The NF1 gene revisited—from bench to bedside. *Oncotarget* 2014; 5(15): 5873.
31. Kresak, J. L., Walsh, M. Neurofibromatosis: a review of NF1, NF2, and schwannomatosis. *Journal of Pediatric Genetics* 2016; 5(02): 98-104.
32. Friedman, J. M. Neurofibromatosis 1. In: Adam, M. P., Ardinger, H. H., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Bean, L. J. H., Mirzaa, G., Amemiya, A., editors.: *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. Seattle (WA). 1998: 13.
33. Yang, S., Liu, G. Targeting the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in hepatocellular carcinoma. *Oncology Letters* 2017; 13(3): 1041-7.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

34. Gutmann, D. H., Parada, L. F., Silva, A. J., Ratner, N. Neurofibromatosis type 1: modeling CNS dysfunction. *Journal of Neuroscience* 2012; 32(41): 14087-93.
35. Serra, E., Puig, S., Otero, D., Gaona, A., Kruyer, H. et al. Confirmation of a double-hit model for the NF1Gene in benign neurofibromas. *The American Journal of Human Genetics* 1997; 61(3): 512-9.
36. Rosenbaum, T., Wimmer, K. Neurofibromatosis type 1 (NF1) and associated tumors. *Klinische Padiatrie* 2014; 226(06/07): 309-15.
37. Wu, P.-K., Park, J.-I. MEK1/2 inhibitors: molecular activity and resistance mechanisms. *Seminars in Oncology*. Elsevier. 2015: 849-62.
38. Timaner, M., Shaked, Y. A new screening method for ATP-independent kinase inhibitors identifies repurposed anti-cancer drugs. *EBioMedicine* 2018; 37: 21-2.
39. Yeh, T. C., Marsh, V., Bernat, B. A., Ballard, J., Colwell, H. et al. Biological characterization of ARRY-142886 (AZD6244), a potent, highly selective mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor. *Clinical Cancer Research* 2007; 13(5): 1576-83.
40. Davies, B. R., Logie, A., McKay, J. S., Martin, P., Steele, S. et al. AZD6244 (ARRY-142886), a potent inhibitor of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase 1/2 kinases: mechanism of action *in vivo*, pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship, and potential for combination in preclinical models. *Molecular Cancer Therapeutics* 2007; 6(8): 2209-19.
41. Chen, A. P., Coyne, G. O., Wolters, P. L., Martin, S., Farschtschi, S. et al. Efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled, parallel, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2025; 405(10496): 2217-30.